



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: A 61 K 31/48
A 61 K 9/22
A 61 K 9/52

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

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

642 259

⑳① Gesuchsnummer: 6263/80

⑳③ Inhaber:
Sandoz AG, Basel

⑳② Anmeldungsdatum: 12.12.1979

⑳⑦ Erfinder:
Joachim Franz, Riehen
Ludwig Patt, Nürnberg (DE)

⑳③④ Priorität(en):
21.12.1978 CH 13019/78
21.12.1978 CH 13021/78
19.01.1979 CH 566/79
19.01.1979 CH 567/79

⑳⑥ Internationale Anmeldung: PCT/CH 79/00160
(De)

⑳④ Patent erteilt: 13.04.1984

⑳⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 13.04.1984

⑳⑦ Internationale Veröffentlichung: WO 80/01242
(De) 26.06.1980

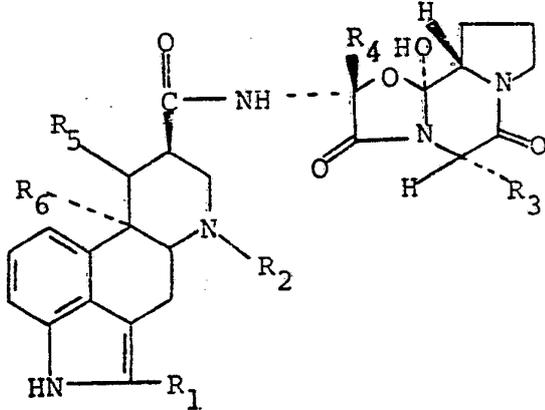
⑳④ **Galenische Zubereitungen für orale Applikation von Ergotalkaloiden.**

⑳⑦ Zubereitungen für orale Applikation, die mit einem magensaftresistenten Überzug versehen sind und deren Kern ein Ergotalkaloid und einen Sterol-Äther enthält, werden beschrieben. Die Zubereitungen zeichnen sich durch eine verzögerte bzw. verlängerte Wirkstofffreigabe und eine gute Bioverfügbarkeit aus. Der Kern kann als feste Lösung des Ergotalkaloides vorliegen. Der magensaftresistente Überzug kann noch mit einer äusseren Wirkstoffschicht bedeckt sein.

PATENTANSPRÜCHE

1. Mit einem magensaftresistenten Überzug versehene Zubereitungen für orale Applikation, deren Kern ein Ergotalkaloid und einen Polyalkoxyalkylen-Steroläther enthält.

2. Eine Zubereitung gemäss Anspruch 1, worin das Ergotalkaloid eine Verbindung der Formel I,



worin

R₁ für Wasserstoff oder Halogen,

R₂ für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen,

R₃ für Isopropyl, sek.-Butyl, Isobutyl oder Benzyl,

R₄ für Methyl, Äthyl oder Isopropyl,

R₅ für Wasserstoff, und

R₆ für Wasserstoff oder Methoxy stehen, oder R₅ und R₆ zusammen eine weitere Bindung bilden, oder ein Gemisch von Verbindungen der Formel I ist.

3. Eine Zubereitung gemäss Ansprüchen 1 und 2, worin der Wirkstoff Dihydroergotamin, Dihydroergotoxin oder Bromoergokryptin ist.

4. Eine Zubereitung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 3, worin der Steroläther ein mehrfach mit Äthylenoxid oder

Propylenoxid veräthertes Derivat von Cholesterin, Dihydrocholesterin oder Lanosterol ist.

5. Eine Zubereitung gemäss den Ansprüchen 1 bis 4, worin der Überzug ein Film aus einem makromolekularen Polymeren der Reihe Celluloseesterderivate, Celluloseäther, Acrylharze, Copolymere oder Maleinsäure mit Phthalsäure-Derivaten ist.

6. Eine Zubereitung gemäss Anspruch 5, worin der Überzug ein Film aus Celluloseacetatphthalat ist.

7. Eine Zubereitung gemäss Anspruch 5, worin der Überzug ein Film aus Hydroxypropylmethylcellulosephthalat ist.

8. Eine Zubereitung gemäss den Ansprüchen 1 bis 7, worin das Gewichtsverhältnis der im Kern enthaltenen Komponenten Ergotalkaloid: Sterol-Äther zwischen 1:1 und 1:25 liegt.

9. Eine Zubereitung gemäss den Ansprüchen 1 bis 8, worin der Kern in Form einer festen Lösung vorliegt.

10. Eine Zubereitung gemäss Anspruch 9, worin der Kern ein oder mehrere Polyalkylenglykole und/oder Polyvinylpyrrolidon und/oder ein Copolymerisat von Vinylpyrrolidon und Vinylacetat enthält.

11. Eine Zubereitung gemäss den Ansprüchen 9 und 10, worin das Gewichtsverhältnis Ergotalkaloid: Sterol-Äther: Polyalkylenglykol und/oder Polyvinylpyrrolidon und/oder Copolymere von Vinylacetat und Vinylpyrrolidon 1:1-10:0,1-10 beträgt.

12. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man einen Kern, der ein Ergotalkaloid als Wirkstoff und einen Polyalkoxyalkylen-Sterol-Äther enthält, mit einem magensaftresistenten Überzug versehen.

13. Verfahren gemäss Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass man die Kerne mit einer Lösung des filmbindenden Materials besprüht.

14. Verfahren gemäss Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass man die Kerne vor dem Besprühen auf 25 bis 40 °C erwärmt.

Die Erfindung betrifft galenische Zubereitungen für orale Applikation von Ergotalkaloiden, die sich durch eine verlängerte Wirkung und eine gute Bioverfügbarkeit auszeichnen.

Es ist in der medizinischen Fachwelt unumstritten, dass in vielen Fällen eine einmalige täglich Applikation eines Arzneimittels einer mehrfachen täglichen Applikation vorzuziehen ist. Dies kann im allgemeinen mit sogenannten «Retardsystemen», durch Verspätung und Verzögerung der Wirkstoffabgabe erzielt werden, und hat eine Verlängerung des therapeutischen Effektes zum Ziel. Auf dem Gebiete der Ergot-Therapie führt jedoch eine Retardierung mit klassischen Systemen, z. B. mit einem Matrixsystem bzw. mit Hilfe von Mikrokapseln, jeweils eine beträchtliche Verminderung der Bioverfügbarkeit herbei.

Es ist ebenfalls bekannt, dass Ergotverbindungen säurestabil sind, d. h. im Magensaft nicht abgebaut werden und dass die Resorption der Ergotalkaloiden überwiegend im Darmtrakt erfolgt. Man würde dann auch nicht erwarten, dass die Bioverfügbarkeit von Ergotalkaloiden mittels eines magenresistenten Überzuges günstig beeinflusst werden kann.

Es ist daher überraschend, dass mit Hilfe eines magensaftresistenten Überzuges nicht nur eine signifikante Verlän-

gerung der Wirkungsdauer eines Ergotalkaloides beobachtet werden kann, sondern dass, überdies die totale Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes bedeutsam verbessert wird, wenn die mit einem magensaftresistentem Überzug versehenen Kerne nebst des Ergotalkaloides auch einen Polyalkoxyalkylen-Sterol-Äther enthalten.

Gegenstand der Erfindung ist daher, mehr spezifisch, eine mit einem magensaftresistentem Überzug versehene Zubereitung für orale Applikation deren Kern ein Ergotalkaloid und einen Polyalkoxyalkylen-Sterol-Äther enthält.

Die Zubereitungen erhält man erfindungsgemäss, indem man einen Kern der in Ergotalkaloid und einen Polyalkoxyalkylen-Sterol-Äther (im folgenden als Sterol-Äther bezeichnet) enthält, mit einem magensaftresistenten Überzug versehen.

Der Ausdruck «Kern» umfasst jede Mischung eines Ergotalkaloides und eines Sterol-Äthers, gegebenenfalls mit weiteren physiologisch verträglichen Hilfsmitteln, die mit einem magenresistenten Überzug überzogen werden kann.

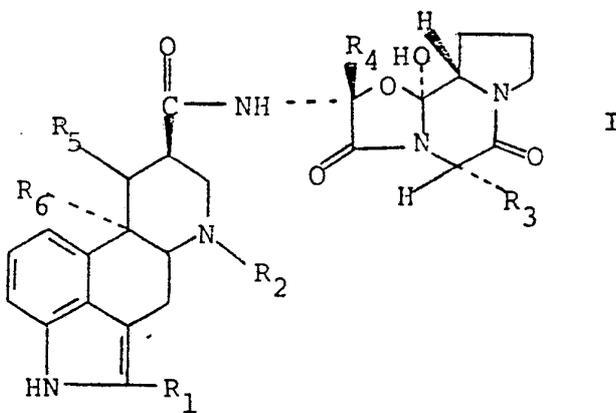
Daraus ergibt sich, dass der Ausdruck «Kern», im breitesten Sinne nicht nur Tablette, Pellets und Granulate, sondern auch Kapsel, z. B. Weichgelatinkapsel oder Hardgelatinkapsel abgefüllt mit einer flüssigen oder wachstartigen Mischung eines Ergotalkaloides, eines Sterol-Äthers und gegebenen-

falls pharmakologisch verträglichen Hilfsstoffen umfasst. Solche Kapseln können dann mit einem magensaftresistenten Film überzogen werden, beispielsweise analog zu bekannten Methoden. Wenn Tablettenkerne verwendet werden, haben die vorzugsweise eine Härte von ca. 10 bis ca. 70N.

Die Pellets oder Granulate können, nach Auftragen des magensaftresistenten Überzuges, als solche angewendet werden oder in Kapseln, z. B. Hardgelatinkapseln abgefüllt werden. Geeignete Anwendungsformen der erfindungsgemässen Zubereitungen sind daher Tabletten, Pellets, Granulate oder Kapseln.

Der Ausdruck «Ergotalkaloiden» umfasst natürliche Ergotalkaloide wie Ergotamin, Ergocristin, α -Ergokryptin, β -Ergokryptin und Ergocornin, synthetische bzw. halbsynthetische Derivate davon wie Ergovalin, Dihydroergotoxin (auch bekannt als Co-dergocrin) und Dihydroergotamin in freier Form bzw. in Form ihrer Salze mit pharmakologisch unbedenklichen organischen oder anorganischen Säuren wie Methansulfonsäure, Maleinsäure, Weinsäure oder Chlorwasserstoff.

Die insbesondere zu verabreichenden Wirkstoffe sind Verbindungen der Formel I,



worin

R₁ für Wasserstoff oder Halogen,

R₂ für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen,

R₃ für Isopropyl, sek.-Butyl, Isobutyl oder Benzyl,

R₄ für Methyl, Äthyl oder Isopropyl,

R₅ für Wasserstoff, und

R₆ für Wasserstoff oder Methoxy stehen, oder R₅ und R₆ zusammen eine weitere Bindung bilden oder Gemische davon.

Wenn R₁ Halogen bedeutet, steht es vorzugsweise für Brom.

Besonders bevorzugte Ausführungsformen vorliegender Erfindung enthalten Dihydroergotamin, Bromocryptin oder Dihydroergotoxin in freier Form oder vorzugsweise in Salzform, als Wirkstoff.

Die erfindungsgemässen Sterol-Äther besitzen vorzugsweise einen mittleren H.L.B.-Wert (hydrophylic-lipophilic balance = hydrophiler-lipophiler Gleichgewichtswert) von ca. 10 bis ca. 20, insbesondere von 12 bis 16. Sie sind vorzugsweise Äther von Lanosterol, Dihydrocholesterin und insbesondere von Cholesterin oder Gemische solcher Äther. Besonders geeignete Sterol-Äther sind Sterole, die mit durchschnittlich 8 bis 75, vorzugsweise durchschnittlich 9 bis 30 Alkylenoxid-Äquivalenten veräthert sind. Der Hydroxysubstituent des letzten Alkylenteiles solcher Sterol-Äther kann gegebenenfalls zum Teil oder vollständig acyliert sein, beispielsweise mit einem Acylrest oder aliphatischen Carbonsäure wie Acetyl.

Besonders bevorzugt sind Sterol-Äther die mit Äthylenoxid oder Propylenoxid veräthert sind.

Die Sterol-Äther können, analog zu bekannten Methoden, durch Verätherung des Sterols mit der entsprechenden Menge Epoxid und gegebenenfalls anschliessende Acylierung der so erhaltenen Hydroxyäther erhalten werden.

Sie sind zum Teil im Handel erhältlich, und diese werden u. a. von der Firma Amerchol unter dem Namen Solulan[®] vertrieben. Beispiele von Solulan[®]-Typen, die im Handel offeriert und in den erfindungsgemässen Zubereitungen Verwendung finden können, sind diejenigen, die erhalten werden und Alkoxylierung von

- a) 1 Mol Cholesterin mit durchschnittlich 24 Mol Äthylenoxid (Solulan[®] C-24)
- 15 b) 1 Äquivalent von Lanolinalkoholen mit durchschnittlich 16 Äquivalenten Äthylenoxid (Solulan[®] 16)
- c) 1 Äquivalent von Lanolinalkoholen mit durchschnittlich 25 Äquivalenten Äthylenoxid (Solulan[®] 25)
- d) 1 Äquivalent von Lanolinalkoholen mit durchschnittlich 75 Äquivalenten Äthylenoxid (Solulan[®] 75)
- 20 e) 1 Äquivalent von Lanolinalkoholen mit durchschnittlich 10 Äquivalenten Propylenoxid (Solulan[®] PB-10) bzw. durch
- f) teilweise Acetylierung des Reaktionsproduktes von 1
- 25 Äquivalent von Lanolinalkoholen mit durchschnittlich 10 Äquivalenten Äthylenoxid (Solulan[®] 98)
- g) vollständige Acetylierung des Reaktionsproduktes von 1 Äquivalent von Lanolinalkoholen mit durchschnittlich 9 Äquivalenten Äthylenoxid (Solulan[®] 97).

Der Ausdruck «durchschnittlich» in Zusammenhang mit der Angabe der Äquivalentenmenge Alkylenoxid die per Mol Sterol umgesetzt werden kann bzw. umgesetzt wird, deutet an, dass die angegebene Menge einen Durchschnittswert darstellt, d. h. dass ein Gemisch von Sterol-Äthern vorliegen kann, wovon ein Teil mehr und ein anderer weniger Alkylenoxy-Gruppen trägt.

Lanolinalkohole sind auch als Wollfettalkohole bekannt (Handbuch der Kosmetika und Riechstoffe, 2. Ed. 1950, Vol. I, Seite 1101 (Janistyn) und sind ein Gemisch von u. a. Cholesterin, Dihydrocholesterin und Lanosterol.

Der Ausdruck «magensaftresistenter Überzug» umfasst jeden pharmakologisch unbedenklichen Überzug, der die Freisetzung des Wirkstoffes im Magen verhindert, wenn die Zubereitung durch den Magen passiert und der genügend desintegriert im Darmtrakt (durch Kontakt mit den annähernd neutralen bis alkalischen Darmsäften), um die Resorption des Wirkstoffes durch die Wände des Darmtraktes zu erlauben.

In der Pharmacopöe verschiedener Länder sind eine Reihe in vitro Tests beschrieben, die es erlauben zu bestimmen, ob ein Überzug magensaftresistent ist.

Mehr spezifisch umfasst der Ausdruck magensaftresistenter Überzug im Sinne der Erfindung, einen Überzug der während mindestens 1 Stunde, z. B. 2 Stunden in künstlichen Magensäften wie einer Chlorwasserstofflösung von pH 1,2 und bei einer Temperatur von 36 bis 38 °C intakt bleibt und der anschliessend in künstlichen Darmsäften z. B. in einer mit KH₂PO₄ gepufferten Lösung von pH 6,8 innerhalb von 30 Minuten aufgelöst wird. Die Dicke des Filmes hängt vom Permeabilitätsgrad des Films für Wasser und Säure und des gewünschten Retardeffektes ab. Im allgemeinen werden befriedigende Resultate mit einer Filmdicke von 5–100 µm und insbesondere von 20–80 µm erhalten. Der Film besteht zweckmässig aus einem makromolekularen Polymeren.

Geeignete Polymere sind beispielsweise in Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 4. Auflage, Bd. 7a, Seiten 739–742 und 776–778, sowie in Remingtons' Pharmaceutical Sciences, 13. Ausgabe, Seiten 1689–1691 aufgeführt und um-

fassen insbesondere Celluloseesterderivate, Celluloseäther, Acrylharze wie Methacrylat-Copolymere sowie Copolymere der Maleinsäure und Derivate der Phthalsäure.

Bevorzugte Filme werden aus Celluloseäthern wie Celluloseacetatphthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, sowie aus Copolymeren von Methacrylsäure und deren Estern, die mindestens 40% Methacrylsäure enthalten, hergestellt. Ein Beispiel eines geeigneten Celluloseacetatphthalats ist das von Eastman Kodak, Rochester N. Y., USA, vertriebene CAP (Handelsname). Beispiele geeigneter Hydroxypropylmethylcellulosephthalate sind u. a. die von Shinetsu, Tokyo, Japan, vertriebenen Handelsprodukte HP50 und HP55.

Da eine CAP-Befilmung erst bei einem höheren pH in Lösung geht als z. B. eine HP50-Befilmung, wird die mit einer CAP-Befilmung versehene Verabreichungsform eine vergleichsweise länger anhaltende Wirkung aufweisen. Auf diese Weise kann man, durch geeignete Wahl des Überzuges eine Retardierung erzielen, die den Eigenschaften des verwendeten Wirkstoffes optimal Rechnung trägt.

Das erfindungsgemässe Verfahren kann analog zu für das Auftragen eines Überzuges bekannten Methoden durchgeführt werden.

Für die Herstellung von mit einem Überzug versehenen Tabletten, Pellets oder Granulaten geht man dabei z. B. so vor, dass man die Kerne mit einer Lösung des filmbildenden Material besprüht.

Geeignete Lösungsmittel für das filmbildende Material sind z. B. organische Lösungsmittel, beispielsweise ein Alkohol wie Äthanol, ein Keton wie Aceton, ein halogenierter Kohlenwasserstoff wie CH_2Cl_2 oder Lösungsmittelgemische wie Äthanol/Aceton 1:1. Zweckmässig fügt man der Lösung einen Weichmacher wie Di-n-butylphthalat bei.

Die Kerne werden zweckmässig vor dem Besprühen auf 25 bis 40 °C erwärmt, beispielsweise mittels warmer Luft von 40 bis 70 °C. Um ein Kleben der Kerne zu vermeiden, wird der Sprühvorgang mit Vorteil in gewissen Zeitabständen unterbrochen und die Kerne wieder aufgewärmt. Der Sprühdruk kann variieren, im allgemeinen werden gute Resultate mit einem Sprühdruk von 1 bis 1,5 bar erhalten. Der Sprühvorgang kann jedoch auch ohne Unterbrechung des Arbeitsvorganges durchgeführt werden, beispielsweise durch automatische Regelung der Sprühmenge in Funktion der Abluft- oder Kerne-Temperatur.

Die mit einem magensaftresistenten Überzug versehenen erfindungsgemässen Formen zeichnen sich dadurch aus, dass nach p. o. Verabreichung am Menschen die Maxima der Wirkstoffkonzentration im Plasma erst ca. 4-6 Stunden nach der Applikation erreicht werden, während der Initialpeak nach Verabreichung einer normalen Tablette bereits nach 0,5-1 Stunde auftritt. Der erzielte Retardeffekt zeigt sich auch bei der Bestimmung der mit dem Urin ausgeschiedenen Menge: das Maximum der Ausscheidungsgeschwindigkeit mit Urin wird nach Applikation der erfindungsgemässen Form gegenüber einer normalen Tablette von ca. 2 auf 6 Stunden verschoben. Ausserdem liegen die Plasmaspiegel nach Applikation der erfindungsgemässen Form zwischen 6-24 Stunden höher als nach Applikation einer normalen Tablette. Dies geht aus der Fläche unter dem Plasmaspiegel (AUC) und ist ein Mass für die ausgezeichnete Bioverfügbarkeit, die mit den erfindungsgemässen Zubereitungen erzielt wird.

Die erfindungsgemässe Darreichungsform führt demgemäss zu einem therapeutisch erwünschten Retardeffekt, der eine einmalige Applikation pro Tag gestattet. Dadurch wird der Einnahmekomfort für den Patienten und die Einnahmesicherheit wesentlich erhöht.

Die mit einem magensaftresistenten Überzug versehenen Formen, insbesondere die Tabletten, können zusätzlich noch mit einer äusseren Wirkstoffschicht überzogen sein. Diese äussere Wirkstoffschicht enthält neben einem Wirkstoff z. B. einen Ergotalkaloid noch in den Magensäften lösliche oder dispergierbare Träger- und/oder Füllstoffe, wie beispielsweise Talk, mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat, Mannitol, Polyvinylpyrrolidon usw. Hierbei wird der Wirkstoff rasch durch die Magenwände resorbiert, wobei initial eine hohe Konzentration des Wirkstoffes in der Blutbahn erreicht wird. Die Höhe des Wirkstoffblutspiegels wird durch die verzögerte Freigabe des Wirkstoffes aus dem Tablettenkern in den neutralen oder alkalischen Säften des Intestinaltraktes aufrechterhalten.

Das optimale Gewichtsverhältnis Ergotalkaloid: Sterol-Äther in den Kernen hängt zu einem wesentlichen Teil von den physikalischen Eigenschaften des Sterol-Äthers, der verwendeten Hilfsstoffe und der Art und der Grösse der gewählten Verabreichungsform ab.

So sind die oben beispielsweise angeführten Sterol-Äther des Typs Solulan® 16, Solulan® 25 und Solulan® C-24 aufgrund ihrer wachsartigen Natur nicht in unbeschränkter Menge tablettierbar.

Im allgemeinen werden jedoch gute Resultate erhalten mit einem Gewichtsverhältnis Ergotalkaloid: Sterol-Äther von 1:1 bis 1:25, insbesondere von 1:2 bis 1:8 vorzugsweise 1:4. Der Bereich 1:2 bis 1:8 ist besonders bevorzugt, wenn die Kerne in Form einer festen Lösung vom Ergotalkaloid verwendet werden, insbesondere wenn Polyvinylpyrrolidon als festes Lösungsmittel eingesetzt wird.

Je nach Bedarf werden in den Kernen weitere Hilfsstoffe wie Bindemittel, Gleitmittel, Füllstoffe und Netzmittel verarbeitet.

Die Verwendung der Kerne in Form ihrer festen Lösung ist eine besondere Ausführungsart der Erfindung. Zur Herstellung solcher Kerne geht man z. B. wie folgt vor:

Man vermischt ein Ergotalkaloid mit einem Sterol-Äther und einem pharmazeutisch unbedenklichen in einem wässrigen Medium zumindest schwach löslichen Polymeren, insbesondere einem oder mehreren Polyalkylenglykolen, Polyvinylpyrrolidon, ein Copolymerisat von Vinylpyrrolidon und Vinylacetat oder ein Gemisch davon.

Geeignete Polyalkylenglykole umfassen u. a. Polyoxyäthylen- oder Polyoxypropylenpolymere und deren Mischpolymerisate mit einem Molekulargewicht von 200 bis 20 000, insbesondere 4000 bis 15 000, vorzugsweise 6000 bis 13 000. Mit Polyvinylpyrrolidon sind unvernetzte Poly-N-vinylpyrrolidon-2-Verbindungen mit Molekulargewichten von 10 000 bis 100 000, insbesondere 11 500 bis 40 000, vorzugsweise 20 000 bis 30 000 gemeint. Die Copolymerisate von Vinylpyrrolidon und Vinylacetat bestehen vorzugsweise aus ca. 60 Gewichtsteilen Vinylpyrrolidon und 40 Gewichtsteilen Vinylacetat und haben vorzugsweise ein Molekulargewicht von 30 000 bis 100 000, insbesondere von 40 000 bis 90 000.

Gewünschtenfalls werden stabilitätsfördernden Zusätzen, wie beispielsweise Säuren, insbesondere Methansulfonsäure, Maleinsäure, Weinsäure zugesetzt. Der bevorzugte pH-Wert der Zubereitung ist zwischen 4 bis 6, insbesondere zwischen 4 und 5. Das Gewichtsverhältnis Ergotalkaloid: Sterol-Äther: zu verwendeten Polyalkylenglykolen und/oder Polyvinylpyrrolidon und/oder Copolymeren von Vinylacetat und Vinylpyrrolidon kann zwischen breiten Grenzen variieren; im allgemeinen werden jedoch gute Resultate mit Verhältnissen erzielt die zwischen 1:1-10:0,1-10, insbesondere zwischen 1:2-8:0,1-10 vorzugsweise zwischen 1:2-5:0,1-5 variieren.

Zur Herstellung der festen Lösung werden die Polymere in fester Form verwendet. Falls eines der Polymeren, beispielsweise ein Polyalkylenglykol mit einem Molekulargewicht von etwa 200, das bei Raumtemperatur flüssig ist, zur Herstellung des festen Stoffes verwendet wird, ist es selbstverständlich, dass dieses nicht allein, sondern zusammen mit einem festen Polymeren eingesetzt wird.

Die oben genannten Bestandteile werden in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise einem niederen Alkohol, z. B. Äthanol oder Methanol oder Chloroform, unter Rühren und Erwärmen auf Temperaturen von 30 bis 70 °C, vorzugsweise 40 bis 60 °C, gelöst, wobei eine klare Lösung erhalten wird. Anschließend wird das Lösungsmittel bei Temperaturen von 30 bis 70 °C, vorzugsweise 40 bis 60 °C, im Vakuum entfernt. Hierbei ist es möglich, dass bei der Herstellung der Lösung nur ein Teil des Polyalkylenglykols und/oder Polyvinylpyrrolidons und/oder Copolymerisats von Vinylacetat bzw. der übrigen Zusätze verwendet wird und der Zusatz der restlichen Menge während des Eindampfens der Lösung erfolgt. Die entstandene klare Flüssigkeit wird bei Raumtemperatur (15–25 °C) erstarren gelassen. Das erhaltene Produkt wird zu einem feinen Pulver vermahlen und im Vakuum bei ca. 30 °C bis zur vollständigen Entfernung des Lösungsmittels nachgetrocknet.

Die nach obigem Verfahren erhaltene feste Lösung (Kern der Verabreichungsform) wird zusammen mit pharmakologisch verträglichen Hilfsstoffen sowie gegebenenfalls weiteren Anteilen des Sterol-Äthers auf an sich bekannte Weise verarbeitet. Der hier, aber auch bei der vorigen Operation zugesetzte Anteil des Sterol-Äthers soll sich gesamthaft innerhalb der obigen Zahlengrenzen halten.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung. Temperaturangaben erfolgen in Celsiusgraden.

Beispiel 1

Tablettenkerne bestehend aus 3 g Dihydroergotamin, 75 g mit ca. 24 Mol Äthylenoxid äthoxyliertes Cholesterin (Solulan® C-24) und 22 g disperse Kieselsäure werden in einem Dragierkessel unter mehrmaligem Wenden des Kessels, mittels Zuluft von 50° während 10 Minuten auf ca. 30° erwärmt. Die Tablettenkerne werden dann mit einer Lösung von 5,4 g Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HP-50) und 1,35 g Di-n-butylphthalat in einem Äthanol/Aceton-Gemisch 1:1, unter Verwendung einer Handsprühpistole und bei einem Sprühdruck von 1–1,5 bar, mittels bekannten Intervall-Sprühverfahren, besprüht. Die so erhaltenen überzogenen Tablettenkerne werden dann getrocknet.

Beispiel 2

Man verfährt analog zu Beispiel 1, verwendet jedoch Tablettenkerne die anstelle von 75 g mit ca. 24 Mol Äthylenoxid äthoxyliertem Cholesterin, 75 g mit 25 äquivalenten Äthylenoxid äthoxylierten Lanolinalkoholen enthalten.

Beispiel 3

Tablettenkern in Form einer festen Lösung

In einen Kolben von 1 l Rauminhalt werden 15 g Dihydroergotamin-methansulfonat, 1,05 g Solulan® C-24 und 33,95 g Polyvinylpyrrolidon (mittl. Mol-Gew. 25 000) und 250 ml Methanol gegeben. Der Kolben wird an einen Rotationsverdampfer angeschlossen. Bei einer Badtemperatur von 60 °C wird bei rotierendem Kolben der Inhalt auf ca. 60 °C erwärmt. Dabei entsteht eine klare Lösung. Aus der Lösung wird bei vermindertem Druck und einer Badtemperatur von 60 °C soviel Lösungsmittel abgedampft, bis der Rückstand eine sirupartige Konsistenz erreicht hat. Diese Masse wird in eine Abdampfschale gebracht und etwa 2

Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt. Danach erfolgt die Trocknung in Vakuum Trockenschrank bei 30 °C, ca. 1 Torr., ca. 12 Stunden, das Vermahlen und Nachtrocknen.

26,8 g des hergestellten Pulvers werden dann vermischt mit	
den nachfolgenden Hilfsstoffen	
Siliciumdioxid (Aerosil® 200, Degussa)	1,0 g
Polyvinylpyrrolidon (vernetzt)	8,0 g
Maisstärke	20,0 g
Talkum	30,0 g
10 Solulan® C-24	30,0 g
Cellulosegranulat	42,0 g
Milchzucker	122,0 g
und danach auf an sich bekannte Weise zu Tabletten von	
140,0 mg verpresst (Härte 10-32N).	
15 Die so erhaltenen Tablettenkerne werden analog zu Beispiel 1 mit einer Lösung von	
Celluloseacetat-phthalat (CAP)	90,0 g
Di-n-butylphthalat	22,5 g
Aceton	240,0 g
20 Äthanol	21,0 g
Dichlormethan	526,5 g
	<hr/>
	900,0 g

besprüht, bis die Tablettenkerne mit ca. 10 mg des Gemisches Celluloseacetat-phthalat und Di-n-butylphthalat pro

25 Tablettenkern überzogen sind. Die so erhaltenen Tabletten sind magensaftresistent d. h. die Kerne bleiben nach 1stündiger Behandlung mit künstlichen Magensäften von pH 1,2 unverletzt.

Die Darmsaft-Zerfallszeit ist bei pH 5,5 länger als 60 Minuten, und liegt bei pH 6,0 zwischen 23–28 Minuten bzw. bei

30 pH 6,8 zwischen 12 bis 16 Minuten.

Beispiel 4

35 Man verfährt analog zu Beispiel 3, besprüht die Tablettenkerne von 140 mg jedoch mit einer Lösung von 140 g Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HP-50) und 28 g Di-n-butylphthalat in einem Gemisch von 616 g Äthanol und 616 g Aceton bis die Kerne mit 9,0 mg des Gemisches Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und Di-n-butylphthalat

40 (Gewichtsverhältnis 10:2) pro Tablettenkern überzogen sind.

Beispiel 5

45 Analog zu Beispiel 3 wird eine feste Lösung von 4 g Dihydroergotamin-methansulfonat, 0,3 g Solulan® 16 und 9,1 g Polyvinylpyrrolidon (mittl. Mol-Gew. 25 000) hergestellt.

Das so erhaltene Pulver wird dann mit den Hilfsstoffen

Siliciumdioxid	0,5 g
50 Polyvinylpyrrolidon (mittl. Mol-Gew. 2000)	4,0 g
Maisstärke	10,0 g
Talkum	15,0 g
Solulan® 16	15,0 g
Cellulosepulver	21,0 g
55 Milchzucker	61,1 g

vermischt und zu Tabletten von 140,0 mg verpresst.

Die so erhaltenen Tablettenkerne werden anschließend analog zu Beispiel 4 besprüht bis die Kerne mit ca. 10 mg

60 bzw. ca. 15 mg des Gemisches Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und Di-n-butylphthalat pro Tablettenkern überzogen sind.

Analog zu den in obigen Beispielen beschriebenen Verfahren gelangt man zu den Tabletten die in der nachfolgenden

65 Tabelle I zusammengefasst sind.

Falls Ib oder Ic (siehe Tabelle) verwendet werden, liegen die Tablettenkerne in Form einer festen Lösung vor.

Tabelle I

Beispiel	6	7	8	9	10	11	12	13
Ia	Dihydroergotoxinmesilat	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0		
	Dihydroergotaminmesilat						6,0	6,0
Ib	Solulan® C-24	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3		0,4
Ic	Polyvinylpyrrolidon	9,1	9,1	9,1	9,1	9,1		13,5
II	Solulan® C-24	15,0	15,0	31,7	7,3	23,7	15,3	22,9
	Siliciumdioxid	2,4	2,4	0,5	0,5	0,5	0,5	3,6
	Maisstärke	24,0	24,0	10,0	10,0	10,0	10,0	36,0
	Cellulose	72,0	72,0	21,0	21,0	21,0	21,0	108,0
	Lactose	110,8	110,8	44,4	68,8	52,4	61,1	166,4
	Magnesiumstearat	2,4	2,4					3,6
	Kollidon CE 5050			4,0	4,0	4,0	4,0	
	Polyvinylpyrrolidon (25)						9,1	13,5
	Talkum				15,0	15,0	15,0	
	HPMCP*	26,0	7,0	7,2	7,2	7,2	7,2	7,2
	Di-n-butylphthalat			1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
	Totalgewicht (mg)	266,0	247,0	149,0	149,0	149,0	149,0	(1) 369,0
								(1) 369,0

* HPMCP = Hydroxypropylmethylcellulosephthalat

(1) die Tablettenkerne wurden gepresst, bis sie eine Härte von 50–60N aufwiesen.

Beispiel 14

Herstellung von Manteltabletten

a) Zur Herstellung der Kerne werden 26,8 g feste Lösung (enthaltend 8,0 g Dihydroergotaminmesilat, 0,6 g Solulan® C-24 und 18,2 Polyvinylpyrrolidon) zusammen mit 1,0 g hochdisperssem Siliciumdioxid, 8,0 g quervernetztem Polyvinylpyrrolidon, 20 g Maisstärke, 47,4 g Solulan® C-24, 42,0 g Cellulosegranulat, 104,8 g Lactose und 30,0 g Talkum zu einer homogenen Masse gemischt und diese Mischung wird zu Kernen von 140,0 mg Vollgewicht gepresst.

b) Die nach a) enthaltenen Kerne werden in einer geeigneten Apparatur mit einer Lösung von 140,0 g Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und 28,0 g Di-n-butylphthalat in einer Mischung von 616 g Äthanol und 616 g Aceton besprüht, bis zu einem Feststoffauftrag von durchschnittlich 10,0 mg pro Tablette, wodurch die Kerne einen magenresistenten Überzug erhalten.

c) Zur Herstellung der Mantelmasse werden 4,0 g Dihydroergotaminmesilat zusammen mit 4,0 g hochdisperssem Siliciumdioxid, 6,0 g Magnesiumstearat, 166,8 g Cellulosepulver, 40,0 g Talkum, 191,2 g Maisstärke und 348,0 g Cal-

ciumhydrogenphosphat zu einer homogenen Mischung verarbeitet. Diese Mischung wird zusammen mit den nach Absatz erhaltenen überzogenen Kernen zu Manteltabletten vom Vollgewicht 530,0 mg verpresst.

Beispiel 15

Man verfährt analog zu den Beispielen 1 bis 14, und erhält, unter Verwendung von 4 mg Bromocryptin, 4 mg Dihydroergovalin oder 4 mg Dihydroergonine statt Dihydroergotoxin oder Dihydroergotamin, Tabletten, die die entsprechende Menge Ergotalkaloid als Wirkstoff enthalten.

Beispiel 16

Klinische Versuche

In einem klinischen Versuch wurde die Zubereitung gemäss Beispiel 4 mit einer festen Lösung von Dihydroergotoxinmesilat (A) sowie mit einer klassischen Zubereitung von Dihydroergotoxin-Mesilat (B) verglichen.

Jede der 12 behandelten Personen wurde mit 4 mg Dihydroergotoxinmesilat behandelt.

Das Ergebnis ist in der folgenden Tabelle II zusammengefasst.

Tabelle II

Zubereitung	Beispiel 4	A	B
Konzentration im Plasma nach			
20'	0,047 ± 0,012	0,376 ± 0,078	0,215 ± 0,064
40'	0,092 ± 0,039	0,472 ± 0,070	0,506 ± 0,049
Maximale Konzentration (ng. ml ⁻¹)	0,615 ± 0,077	0,507 ± 0,071	0,538 ± 0,037
Zeit (in Stunden) nach der Maximum erzielt wird	3,33 ± 0,48	0,64 ± 0,06	0,78 ± 0,12
Bioverfügbarkeit			
AUC (0–24 Stunden) (ng. ml ⁻¹ h)	4,778 ± 0,415	3,875 ± 0,279	3,754 ± 0,171
% Urin-Eliminierung (0–96 Stunden)	1,010 ± 0,154	0,787 ± 0,121	0,740 ± 0,081

Die gute Retardierung und Bioverfügbarkeit der erfindungsgemässen Zubereitung geht eindeutig aus der obigen Tabelle hervor. Andererseits zeigte ein im Handel befindliches Retard-Präparat von Dihydroergotoxin eine eindeutig schwächere Bioverfügbarkeit (60–70% der als Referenz verwendeten Zubereitung B).

Versuche mit den anderen erfindungsgemässen Zubereitungen ergeben vergleichbar gute Resultate. Ein sich im Handel befindliches Retardpräparat von Dihydroergotamin zeigte dagegen ebenfalls eine 30 bis 40% schwächere Bioverfügbarkeit als die entsprechende nicht retardierte Referenz.