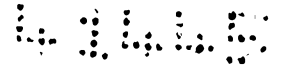


P02 00669



ELJÁRÁS

^{ORÁLISAN ADAGOLHATÓ}
TOLPERISONT TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY ORÁLIS ADAGOLÁSRA
ELŐÁLLÍTÁSÁRA

~~SANOCHEMIA PHARMAZEUTIKA AG, Boltzmanngasse 9a-11, A-1091 Wien,
Ausztria~~

A bejelentés napja: 1999. 11. 16.

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Elsőbbsége: 1999. 04. 01. (A 594/99, AT)

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/AT99/00276

~~A nemzetközi közzététel száma: WO 00/59508~~

K i v o n a t

A találmány tárgya eljárás tolperisont vagy sóját tartalmazó, a tolperison hatóanyagot időben elnyújtva leadó, orálisan adagolható gyógyászati készítmény előállítására oly módon, hogy

(a) a kristályos, racém tolperisont légáramoltatással üzemelő bevonó oszlopban metanol és egy szintetikus, félszintetikus vagy természetes hidrogél kloroformos oldatának elegyével vonják be; vagy

(b) tolperisont tartalmazó mikrokapszulákat tolperisonnal telített vizes oldatban szuszpendálnak; vagy

(c) egy szintetikus, félszintetikus vagy természetes hidrogélt víz hozzáadása után granulálnak, az így kapott, kötőanyagként szolgáló granulátumot szárítják, majd tolperisonnal keverik össze és eközben egy szintetikus, félszintetikus vagy természetes hidrogél etanolos oldatával hígítják, ezután a masszát granulálják, és a granulátumot tablettázási segédanyaggal összekeverve tablettákká préselik; vagy

(d) tolperisont, laktózt és egy szintetikus, félszintetikus vagy természetes hidrogélt színezéket tartalmazó vizes oldat hozzáadása közben granuláló berendezésben granulálnak, a kapott granulátumot magnézium-sztearáttal és finom eloszlású szilícium-dioxiddal együtt szitán bocsátják át, majd keverő berendezésben homogenizálják, és a kapott homogenizátumot tablettákká préselik.

P02_00669



Képviselő: Dr.Jalsovszky Györgyné ügyvéd

AR

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

251/61

orálisan adagolható

egység TOLPERISONT TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY ORÁLIS ADAGOLÁSRA

orálisan adagolható

SANOCHEMIA PHARMAZEUTIKA AG, Boltzmanngasse 9a-11, A-1091 Wien, Ausztria

Feltaláló:

FRANTSITS Werner, Nothartgasse 19, A-1130 Wien, Ausztria

A bejelentés napja: 1999. 11. 16.

Elsőbbsége: 1999. 04. 01. (A 594/99, AT)

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/AT99/00276

A nemzetközi közzététel száma: WO 00/59508

A találmány tolperisont vagy egy tolperison-sót tartalmazó, orálisan adagolható gyógyászati készítményre vonatkozik.

A tolperisont tartalmazó gyógyászati készítmények többféle adagolási formában állnak rendelkezésre. Így például a 295 411 sz. európai szabadalmi leírás tolperisont vagy tolperison-sót tartalmazó, perkután adagolható gyógyászati készítményt, az 51-091 315 sz. japán közzétételi irat pedig orálisan adagolható, tolperisont tartalmazó stabil szirupot ismertet.

A tolperison az izomernyesztő hatással rendelkező (RS)-2,4'-dimetil-3-piperidino-propiofenon (tapasztalati képlete: $C_{16}H_{23}NO$) nemzetközi szabad neve.

A tolperisont és sóit nemcsak a görcsös bénulások különféle tüneteinek visszaszorítására használják, hanem egyéb betegségek vagy rendellenességek, például nyaki szindróma, ízületi gyulladások és hátfájás esetén is adagolják az izomtónus javítása céljából.

A tolperison és tolperison-sók orális adagolásakor hátrányos jelenség, hogy a hatás gyorsan csökken, ezért a tolperisont tartalmazó készítményeket naponta többször kell szedni, ami károsíthatja a beteg gyomor- és bélrendszerét.

A perkután (például a 295 411 sz. európai szabadalomban javasolt) adagolás hátránya, hogy ilyen úton a gyógyhatású tolperison nem szívódik fel kielégítő mértékben.

A tolperison hatóanyag az egyedi izomereket 50:50 arányban tartalmazó racemát formájában áll rendelkezésre. A vizsgálatok eredményei azonban azt mutatták, hogy a véráramban megjelenő tolperison mintegy 90 %-át a (-)-izomer alkotja, és csupán mintegy 10 %-át teszi ki a (+)-izomer. Mindaddig még nem tisztázták, hogy az (emberi) vérben megjelenő 90:10-es izomer-arány átracemizálódásnak vagy a (-)-izomer fokozott reszorpciójának tulajdonítható-e.

A találmány feladata olyan, tolperisont vagy tolperison-sót tartalmazó, orálisan adagolható gyógyászati készítmény kidolgozása, amely mentes az ismert tolperison-tartalmú, orálisan adagolható készítmények hátrányaitól.

A találmány tárgya közelebbről eljárás tolperisont vagy sóját tartalmazó, a tolperison hatóanyagot időben elnyújtva le-

adó, orálisan adagolható gyógyászati készítmény előállítására oly módon, hogy

(a) az izomerek elegyéből álló, kristályos tolperisont légáramoltatással üzemelő bevonó oszlopban metanol és egy szintetikus, félszintetikus vagy természetes hidrogél kloroformos oldatának elegyével vonjuk be; vagy

(b) tolperisont tartalmazó mikrokapszulákat tolperisonnal telített vizes oldatban szuszpendálunk; vagy

(c) egy szintetikus, félszintetikus vagy természetes hidrogélt víz hozzáadása után granulálunk, az így kapott, kötőanyagként szolgáló granulátumot szárítjuk, majd tolperisonnal keverjük össze és eközben egy szintetikus, félszintetikus vagy természetes hidrogél etanolos oldatával hígítjuk, ezután a masszát granuláljuk, és a granulátumot tablettázási segédanyaggal összekeverve tablettákká préseljük; vagy

(d) tolperisont, laktózt és egy szintetikus, félszintetikus vagy természetes hidrogélt színezéket tartalmazó vizes oldat hozzáadása közben granuláló berendezésben granulálunk, a kapott granulátumot magnézium-sztearáttal és finom eloszlású szilícium-dioxiddal együtt szitán bocsátjuk át, majd keverő berendezésben homogenizáljuk, és a kapott homogenizátumot tablettákká préseljük.

A találmány szerinti (a) eljárásban hidrogélként előnyösen etil-cellulózt és hidroxipropil-cellulózt használunk. A bevonó elegyet előnyösen 2,5 bar nyomáson, 60 ml/perc sebességgel permetezzük a bevonó oszlopba. A bevonó oszlop bemeneti nyílásánál beadagolt oldat hőmérséklete célszerűen 60°C körüli érték lehet.

A találmány szerinti (c) eljárás során előnyösen xantángumit, szentjánoskenyérfa-gumit és kalcium-szulfátot granulá-

lunk víz hozzáadása után. Egy másik előnyös megoldás szerint a hidrogélt először szárazon dextrózzal keverjük össze, és ezt a keveréket granuláljuk víz hozzáadása után. Egy különösen előnyös megoldás szerint a kötőanyagot 25 % xantángumi, 25 % szentjánoskenyérfa-gumi, 40 % cellulóz, 10 % kalcium-szulfát és 10 % víz összekeverésével alakítjuk ki; az utóbbit a granulálás során adagoljuk be. A kötőanyagként szolgáló granulátumot és a tolperisont összekeverés során előnyösen etil-cellulóz etanolos oldatával hígítjuk. Tablettázó segédanyagként előnyösen nátrium-sztearil-fumarátot használhatunk.

A találmány szerinti (d) eljárásban hidrogélként előnyösen metil-(hidroxi-propil)-cellulózt használhatunk. A granulátumot, a magnézium-sztearátot és a finom eloszlású szilícium-dioxidot előnyösen 1,25 mm száltávolságú szitán szitáljuk.

A találmány szerinti eljárással előállított, orálisan adagolható készítmények használatakor a tolperison vagy sói gyors felszabadulásából származó hátrányok elesnek, mert a találmány szerinti készítményből a tolperison vagy tolperison-só időben elnyújtva, késleltetetten szabadul fel. Ezáltal a találmány szerinti készítmények hosszantartó hatást fejtenek ki. A találmány szerinti készítmények különös előnye, hogy a tolperison hatóanyag felszabadulása oly mértékben késleltethető, hogy a hatóanyag reszorpciója túlnyomórészt a bélrendszerben megy végbe.

A gyógyhatású anyagok szabályozott felszabadulásának előnyei szakember számára jól ismertek. Ilyen előny például az, hogy a hatóanyag kívánt vérszintje viszonylag hosszú időn keresztül fenntartható, következésképpen a betegnek nem szükséges naponta több alkalommal gyógyszert szednie.

A találmány szerinti, nyújtott hatóanyag-felszabadulású készítményekben - miként már említettük - a tolperison vagy sója például különféle szintetikus, félszintetikus vagy természetes hidrogéllal kombinálva lehet jelen.

Az orálisan adagolható, nyújtott hatóanyag-felszabadulású készítményekben a hatóanyag (a jelen esetben tolperison vagy sója) felszabadulásának üteme és profilja a mindenkori élettani és kronoterápiai követelményeknek megfelelően állítható be. Ez a találmány szerinti készítményekre is érvényes. A kísérleti eredmények azt igazolták, hogy a tolperison (-)- és (+)-izomereinek aktivitása gyakorlatilag azonos. Ennek megfelelően a tolperison racemátja lényegében ugyanolyan aktivitást fejt ki, mint az önmagukban adagolt egyedi izomerek.

A találmány szerinti készítmények a tolperisont vagy tolperison-sót akár tiszta racemát - azaz az egyedi izomereket 50:50 arányban tartalmazó izomer-elegy -, akár a racémtól eltérő összetételű izomer-elegy formájában tartalmazhatják. A találmány szerinti célokra előnyösen használhatunk túlnyomórészt (-)-izomert tartalmazó izomer-elegyeket is; az izomer-elegyekben a (-):(+) izomerek aránya például 65:35, 70:30, 80:20, sőt akár 90:10 is lehet.

A találmány további részleteit az oltalmi kör korlátozása nélkül a következő példákkal szemléltetjük.

1. példa

30 és 60 mesh szemcseméretű kristályos tolperison-hidrokloridot (az egyedi izomereket 50:50 arányban tartalmazó racemát) légáramoltatással üzemelő bevonó oszlopba töltöttünk, és etil-cellulózt, hidroxipropil-cellulózt és metanolt tartalmazó kloroformos oldattal vontuk be. A bevonó oldatot 2,5 bar nyomá-

son, 60 ml/perc sebességgel permeteztük az oszlopba. A bemeneti hőmérséklet 60°C körüli érték volt. A bevonószer betáplálásának befejezése után a polimerrel bevont tolperison kristályokat gyorsan megszáritva a berendezés alján távolítottuk el az oszlopból.

2. példa

Ebben a példában racém (az egyedi izomereket 50:50 arányban tartalmazó) tolperison nyújtott hatóanyag-felszabadulást biztosító, vizes szuszpenziójának előállítását ismertetjük.

A vizes hordozóanyagot tolperisonnal telítettük, és ebben az oldatban mikrokapszulás tolperisont szuszpendáltunk. A telített vizes oldat a tolperisont az oldhatóságának megfelelő mennyiségben tartalmazta. A tolperisont tartalmazó mikrokapszulák tolperisonnal telített vizes oldattal képezett szuszpenziójának beadagolásával elérhető, hogy a tolperison mindig a kellő dózisban legyen a szervezet számára hozzáférhető. A mikrokapszulák formájában szuszpendált és a vízben oldott tolperison arányát mindig az adott igényeknek megfelelő értékre állítjuk be. A mikrokapszulákkal helyettesített tolperison-oldat mennyiségének figyelembevételével növelhetjük a mikrokapszulákba zárt tolperison mennyiségét.

3. példa

Ennél a kiviteli alaknál először a tolperison hatóanyag nyújtott felszabadulását biztosító kötőanyagot alakítottunk ki, majd ahhoz hozzáadtuk a racém (azaz az egyedi izomereket 50:50 arányban tartalmazó) tolperisont, végül a keveréket tablettákká préseltük.

A kötőanyag előállítása során a megfelelő mennyiségű xantángumit, szentjánoskenyérfa-gumit, kalcium-szulfátot és dext-

rózt nagy sebességű keverő-granulátorban 2 percig szárazon összekevertük egymással. A keverés során a kezdetben száraz keverékhez vizet adtunk, majd a granulálást még 2 percig folytattuk. A kapott granulátumot fluid ágyas szárítóban szárítottuk, ezután 20 mesh szemcseméretre őröltük. A kötőanyag előállításához a példakénti esetben 25 % xantángumit, 25 % szentjánoskenyérfa-gumit, 40 % cellulózt, 10 % kalcium-szulfátot és 10 % vizet használtunk; az utóbbit a granulálás során adagoltuk be.

Ezután a kötőanyagot nagy sebességű keverő-granulátorban 2 percig összekevertük a mindenkor szükséges mennyiségű tolperisonnal (a tolperisont hidrokloridja formájában használtuk). A keverés során a keverékhez etanolos etil-cellulóz oldatot adagoltunk, és a kapott masszát 2 percig granuláltuk. A kapott granulátumot fluid ágyas szárítóban szárítottuk, majd 20 mesh szemcseméretre őröltük. A granulátumhoz tablettázási segédanyagot (például nátrium-sztearil-fumarátot) adtunk, és a keverést még 5 percig folytattuk. Az így kapott keveréket tablettákká préseltük.

A fenti típusú tablettákban a hatóanyag felszabadulásának sebessége a gumikomponensek mennyiségének szabályozásával változtatható: minél nagyobb a gumikomponensek részaránya, annál lassúbb a tolperison hatóanyag felszabadulása. Ezzel a módszerrel a hatóanyagot 24 óra alatt leadó tablettákat is előállíthatunk.

4. példa

A következő komponensek felhasználásával nyújtott hatóanyag-felszabadulású tablettákat állítottunk elő:
racém (az egyedi izomereket 50:50 arányban tartalmazó) tolperison-hidroklorid;

laktóz;
 metil-(hidroxi-propil)-cellulóz;
 színezék;
 víz (granuláláshoz);
 magnézium-sztearát;
 finom eloszlású szilícium-dioxid.

A tablettákat a következőképpen állítottuk elő:

A színezéket vízbe kevertük be. A tolperison-hidrokloridot, a laktózt és a metil-(hidroxi-propil)-cellulózt örvénylő granulátorba mértük be, majd a színezék vizes oldatával granuláltuk. A kapott granulátumot a magnézium-sztearáttal és a finom eloszlású szilícium-dioxiddal együtt 1,25 mm száltávolságú szitán bocsátottuk át, majd keverőberendezésben homogenizáltuk. Az így kapott anyagkeveréket tablettázógépen tablettákká préseltük.

5. példa

Az 1. példában leírtak szerint jártunk el, de a (-) és (+) izomert 90:10 arányban tartalmazó tolperisont használtunk.

6. példa

A 2. példában leírtak szerint jártunk el, de a (-) és (+) izomert 80:20 arányban tartalmazó tolperisont használtunk.

7. példa

A 2. példában leírtak szerint jártunk el, de a (-) és (+) izomert 70:30 arányban tartalmazó tolperisont használtunk.

8. példa

A 3. példában leírtak szerint jártunk el, de a (-) és (+) izomert 90:10 arányban tartalmazó tolperisont használtunk.

9. példa

A 4. példában leírtak szerint jártunk el, de a (-) és (+) izomert 65:35 arányban tartalmazó tolperisont használtunk.

10. példa

A 4. példában leírtak szerint jártunk el, de a (-) és (+) izomert 90:10 arányban tartalmazó tolperisont használtunk.

A fenti példákban ismertetett gyógyászati készítmények lényeges jellemzői a következőkben foglalhatók össze:

A gyógyászati készítmény az egyedi izomereket 50:50 arányban tartalmazó (azaz racém), vagy túlnyomórészt (-)-izomert tartalmazó tolperisont vagy tolperison-sót tartalmaz. Az orálisan adagolható gyógyászati készítmény szilárd vagy folyékony kompozíció lehet, amiből az emberi szervezetben célszerűen a bélrendszerben szabadul fel a hatóanyag.



Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás tolperisont vagy sóját tartalmazó, a tolperison hatóanyagot időben elnyújtva leadó, orálisan adagolható gyógyászati készítmény előállítására, azzal *jellemezve*, hogy izomerek elegyéből álló, kristályos tolperisont légáramoltatással üzemelő bevonó oszlopban metanol és egy szintetikus, félszintetikus vagy természetes hidrogén kloroformos oldatának elegyével vonjuk be.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal *jellemezve*, hogy hidrogélként etil-cellulózt és hidroxipropil-cellulózt használunk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, azzal *jellemezve*, hogy a bevonó oldatot 2,5 bar nyomáson, 60 ml/perc sebességgel permetezzük a bevonó oszlopba.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal *jellemezve*, hogy a bevonó oldatot 60°C körüli belépési hőmérsékleten permetezzük a bevonó oszlopba.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal *jellemezve*, hogy a (-) és (+) izomert 50:50 arányban tartalmazó kristályos tolperison-hidrokloridot vonunk be.

6. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal *jellemezve*, hogy a (-) és (+) izomert 90:10 arányban tartalmazó kristályos tolperison-hidrokloridot vonunk be.

7. Eljárás tolperisont vagy sóját tartalmazó, a tolperison hatóanyagot időben elnyújtva leadó, orálisan adagolható gyógyászati készítmény előállítására, azzal *jellemezve*, hogy tolperisont tartalmazó mikrokapszulákat tolperisonnal telített vizes oldatban szuszpendálunk.



8. A 7. igénypont szerinti eljárás, azzal *jellemezve*, hogy mind a mikrokapszulákban, mind a vizes oldatban a (-) és (+) izomert 50:50 arányban tartalmazó tolperisont használunk.

9. A 7. igénypont szerinti eljárás, azzal *jellemezve*, hogy mind a mikrokapszulákban, mind a vizes oldatban a (-) és (+) izomert 80:20 arányban tartalmazó tolperisont használunk.

10. A 7. igénypont szerinti eljárás, azzal *jellemezve*, hogy mind a mikrokapszulákban, mind a vizes oldatban a (-) és (+) izomert 70:30 arányban tartalmazó tolperisont használunk.

11. Eljárás tolperisont vagy sóját tartalmazó, a tolperison hatóanyagot időben elnyújtva leadó, orálisan adagolható gyógyászati készítmény előállítására, azzal *jellemezve*, hogy egy szintetikus, félszintetikus vagy természetes hidrogélt víz hozzáadása után granulálunk, az így kapott, kötőanyagként szolgáló granulátumot szárítjuk, majd tolperisonnal keverjük össze és eközben egy szintetikus, félszintetikus vagy természetes hidrogél etanolos oldatával hígítjuk, ezután a masszát granuláljuk, és a granulátumot tablettázási segédanyaggal összekeverve tablettákká préseljük.

12. A 11. igénypont szerinti eljárás, azzal *jellemezve*, hogy xantángumi, szentjánoskenyérfa-gumi és kalcium-szulfát keverékét granuláljuk víz hozzáadása után.

13. A 11. vagy 12. igénypont szerinti eljárás, azzal *jellemezve*, hogy a hidrogélt szárazon dextrózzal keverjük össze, és ezt a keveréket granuláljuk víz hozzáadása után.

14. A 11-13. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal *jellemezve*, hogy a kötőanyagként szolgáló granulátum és a tolperison keverékét összekeverés közben etil-cellulóz etanolos oldatával hígítjuk.



15. A 11-14. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kötőanyagként szolgáló granulátumot 25 % xantángumi, 25 % szentjánoskenyérfa-gumi, 40 % cellulóz, 10 % kalcium-szulfát és 10 % víz összekeverésével alakítjuk ki, ahol az utóbbit a granulálás során adagoljuk be.

16. A 11-15. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy tablettázási segédanyagként nátrium-sztearil-fumarátot használunk.

17. A 11-16. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (-) és (+) izomert 90:10 arányban tartalmazó tolperisont használunk.

18. Eljárás tolperisont vagy sóját tartalmazó, a tolperison hatóanyagot időben elnyújtva leadó, orálisan adagolható gyógyászati készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy tolperisont, laktózt és egy szintetikus, félszintetikus vagy természetes hidrogélt színezéket tartalmazó vizes oldat hozzáadása közben granuláló berendezésben granulálunk, a kapott granulátumot magnézium-sztearáttal és finom eloszlású szilícium-dioxiddal együtt szitán bocsátjuk át, majd keverő berendezésben homogenizáljuk, és a kapott homogenizátumot tablettákká préseljük.

19. A 18. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hidrogélként metil-(hidroxi-propil)-cellulózt használunk.

20. A 18. vagy 19. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a granulátumot, a magnézium-sztearátot és a finom eloszlású szilícium-dioxidot 1,25 mm száltávolságú szitán bocsátjuk át.



21. A 18-20. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, az-
zal jellemezve, hogy a (-) és (+) izomert 65:35 arányban tar-
talmazó tolperisont használunk.

22. A 18-20. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, az-
zal jellemezve, hogy a (-) és (+) izomert 90:10 arányban tar-
talmazó tolperisont használunk.

Lajz nélkül
Kovács Anna

A bejelentő helyett
a meghatalmazott:

Dr. Jaksószky Györgyné
ügyvéd
1093 Budapest, Közraktár u. 24.
Tel.: 218-4148 / Fax: 218-4506