



УКРАЇНА

(19) UA (11) 71613 (13) C2
(51) 7 A61K31/445,9/20,9/50МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ПРЕПАРАТУ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ З УПОВІЛЬНЕНИМ ВИВІЛНЕННЯМ ТОЛПЕРИЗОНУ (ВАРІАНТИ)

1

(21) 2001117476
(22) 16.11.1999
(24) 15.12.2004
(86) PCT/AT99/00276, 16.11.1999
(31) A 594/99
(32) 01.04.1999
(33) AT
(46) 15.12.2004, Бюл. №12, 2004р.
(72) Франціс Вернер, АТ
(73) САНОХЕМІЯ ФАРМАЦЕУТИКА АГ, АТ
(56) JP A 51 091315 10.08.76
JP A 58 135806 12.08.83
JP A 53 040779 13.04.78
RU C1 2136675 10.09.99
(57) 1. Спосіб одержання фармацевтичного препарату для перорального введення, який містить толперизон або його сіль, призначеного для уповільненого вивільнення активного інгредієнта толперизону, який відрізняється тим, що кристалічний рацемічний толперизон у колоні для нанесення покриття, що працює за допомогою повітряного потоку, покривають сумішшю метанолу та розчину синтетичних, напівсинтетичних або природних гідрогелів в хлороформі.
2. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що як гідрогелі застосовують етил- і гідроксипропілцелюлозу.
3. Спосіб за п.1 або 2, який відрізняється тим, що розчин вприскують в колону для нанесення покриття під тиском 2,5 бара та зі швидкістю 60 мл/хв.
4. Спосіб за будь-яким із пп.1-3, який відрізняється тим, що розчин для покриття вприскують в колону для нанесення покриття при температурі на вході близько 60 °С.
5. Спосіб за будь-яким із пп.1-4, який відрізняється тим, що покриття наносять на кристалічний гідрохлорид толперизону у вигляді рацемату (50/50).
6. Спосіб за будь-яким із пп. 1-4, який відрізняється тим, що покриття наносять на кристалічний гідрохлорид толперизону у вигляді рацемату (90/10) з переважною часткою (-)-ізомерів.
7. Спосіб одержання фармацевтичного препарату для перорального введення, який містить толперизон або його сіль, призначеного для уповільненого вивільнення активного інгредієнта толперизону, який відрізняється тим, що мікрокапсули, що

2

містять толперизон, суспендують у водному розчині толперизону, насиченому толперизоном.
8. Спосіб за п.7, який відрізняється тим, що розчинений толперизон і толперизон, який міститься в мікрокапсулах, знаходиться у вигляді рацемату (50/50).
9. Спосіб за п.7, який відрізняється тим, що розчинений толперизон і толперизон, який міститься в мікрокапсулах, знаходиться у вигляді рацемату (80/20) з переважною часткою (-)-ізомерів.
10. Спосіб за п.7, який відрізняється тим, що розчинений толперизон і толперизон, який міститься в мікрокапсулах, знаходиться у вигляді рацемату (70/30) з переважною часткою (-)-ізомерів.
11. Спосіб одержання фармацевтичного препарату для перорального введення, який містить толперизон або його сіль, призначеного для уповільненого вивільнення активного інгредієнта толперизону, який відрізняється тим, що зв'язуюче одержують шляхом грануляції синтетичного, напівсинтетичного або природного гідрогелю після додавання води, одержані в такий спосіб гранули висушують, одержане в такий спосіб гранульоване зв'язуюче змішують із толперизоном, розбавляють, змішуючи з розчином синтетичного, напівсинтетичного або природного гідрогелю в етанолі та потім гранулюють, і одержані в такий спосіб гранули змішують із допоміжним таблетувальним засобом і пресують у таблетки.
12. Спосіб за п. 11, який відрізняється тим, що гранулюють ксантенову смолу, цератонієву камедь, сульфат кальцію після додавання води.
13. Спосіб за п. 11 або 12, який відрізняється тим, що гідрогель змішують з декстрозою в сухому стані та одержану у такий спосіб суміш, гранулюють після додавання води.
14. Спосіб за будь-яким із пп. 11-13, який відрізняється тим, що гранульоване зв'язуюче та толперизон розбавляють при перемішуванні з розчином етилцелюлози в етанолі.
15. Спосіб за будь-яким із пп. 11-14, який відрізняється тим, що зв'язуюче одержують шляхом змішування 25% ксантенової смоли, 25% цератонієвої камеді, 40% целюлози, 10% сульфату кальцію та 10% води, яка додається в процесі грануляції.

(13) C2
(11) 71613
(19) UA

16. Спосіб за п.11 або 15, який відрізняється тим, що як допоміжний таблетувальний засіб застосовують стеарилфумарат натрію.

17. Спосіб за будь-яким із пп.11-16, який відрізняється тим, що толперизон застосовують у вигляді рацемату (90/10) з переважною часткою (-)-ізомерів.

18. Спосіб одержання фармацевтичного препарату для перорального введення, який містить толперизон або його сіль, призначеного для уповільненого вивільнення активного інгредієнта толперизону, який відрізняється тим, що толперизон, лактозу та синтетичний, напівсинтетичний або природний гідрогель гранулюють в грануляторі з додаванням водного розчину, що містить барвник, одержані у такий спосіб гранули разом із стеаратом магнію та тонкодисперсним діоксидом кремнію пропускають через сито і гомогенізують у змішувачі,

і одержану в такий спосіб суміш пресують у таблетки.

19. Спосіб за п. 18, який відрізняється тим, що як гідрогель використовують метилгідроксипропілцелюлозу.

20. Спосіб за п. 18 або 19, який відрізняється тим, що гранули разом із стеаратом магнію та тонкодисперсним діоксидом кремнію пропускають через сито з розміром отворів сита 1,25 мм.

21. Спосіб за будь-яким із пп. 18-20, який відрізняється тим, що толперизон застосовують у вигляді рацемату (65/35) з переважною часткою (-)-ізомерів.

22. Спосіб за будь-яким із пп.18-20, який відрізняється тим, що толперизон застосовують у вигляді рацемату (90/10) з переважною часткою (-)-ізомерів.

Даний винахід стосується фармацевтичного препарату для орального введення, що містить толперизон або його сіль.

Лікарські засоби з умістом толперизону виготовляють у різноманітних формах. Так, у EP0295411B описано фармацевтичний препарат для черезшкірного введення, виготовлений з толперизону або його солі.

Також відомо про інші форми застосування лікарських засобів з умістом толперизону. Так, у JP51091315A описано стабільний сироп із толперизону, призначений для орального введення.

Толперизон - це міжнародна родова назва засобу для релаксації м'язів (RS)-2,4'-диметил-3-піперидинопропіофенону з емпіричною формулою $C_{16}H_{23}NO$.

Толперизон і його солі відомі як агенти, що не тільки полегшують різноманітні симптоми, пов'язані зі спастичним паралічем, але також покращують м'язовий тонус, ослаблений унаслідок таких захворювань, як шийний синдром, запалення і суглобі і біль у спині.

Недоліками орального введення толперизону або його солі є швидке ослаблення дії, що вимагає приймання препаратів з умістом толперизону кілька разів на добу, й ризик ураження шлунково-кишкового тракту пацієнта.

Недоліком черезшкірного застосування, як відомо з EP0295411B, є виключно неадекватна черезшкірна абсорбція фармацевтично активного інгредієнта, толперизону.

Активний інгредієнт толперизон присутній у формі рацемату (50/50). Дослідження показали, що у крові міститься до 90% (-)-ізомеру й лише до 10% (+)-ізомеру толперизону. Протягом довгого часу не було остаточно з'ясовано, чи присутній у крові (людей) 90/10-рацемат утворюється в результаті повторної рацемізації, чи посиленої ресорбції (-)-ізомеру.

Метою даного винаходу є виготовлення препарату з умістом толперизону або його солі, який можна було б вводити орально й при цьому уникнути проблем, що до цього часу виникали при

оральному застосуванню препаратів толперизону.

За даним винаходом, ця мета досягається шляхом одержання препарату, визначеного в пункті 1 формули винаходу.

Бажані й кращі варіанти рецептури препарату за даним винаходом є об'єктами залежних пунктів формули винаходу.

Препарат за даним винаходом, на відміну від відомих препаратів толперизону або його солей для орального введення, дія яких швидко ослаблюється, діє довгочасно. Це відбувається завдяки тому, що активний інгредієнт толперизон або його сіль вивільняється уповільнено. Зокрема, перевагою препарату за даним винаходом можна вважати те, що уповільнення активного інгредієнта толперизону уможливорює ресорбцію останнього, головним чином, у кишечнику.

Переваги регульованого вивільнення фармацевтично активних інгредієнтів добре відомі у фармацевтиці й полягають, серед іншого, в можливості стабілізації вмісту активного інгредієнта в крові протягом порівняно довгого періоду часу, що дає змогу пацієнтові відмовитися від приймання ліків кілька разів на добу.

Препарати за даним винаходом з уповільненим вивільненням толперизону або його солей можна застосовувати, наприклад, у комбінації з різноманітними гідрогелями синтетичного, напівсинтетичного або природного походження.

У препаратах для орального введення з уповільненим вивільненням активного інгредієнта - тут толперизону або його солі - повинна існувати можливість регулювання швидкості й профілю вивільнення згідно з фізіологічними й хронотерапевтичними вимогами. Такою властивістю володіє препарат за даним винаходом. Дослідження показали, що (-)-ізомер і (+)-ізомер толперизону майже однаково ефективні. Таким чином, так само, як той чи інший ізомер як такий, рацемічні суміші ізомерів толперизону проявляють, в основному, ідентичну активність.

Толперизон може бути присутнім у препаратах за даним винаходом у формі 50/50-рацемату або

рацемічної суміші, що відрізняється від останнього. Поряд із цим застосовують рацемати, в яких уміст (-)-ізомеру перевищує такий (+)-ізомеру. Рацемати, в яких переважає (-)-ізомер толперизону (2,4'-диметил-3-піперидинопропіофенону), можуть бути присутніми у формі 90/10-рацематів.

Приклади фармацевтичних препаратів за даним винаходом наведено нижче.

Приклад 1

Кристалічний хлоргідрат толперизону (50/50-рацемат) із розміром кристалів 30 і 60 меш поміщали в колону для нанесення покриття, що працює за допомогою повітряного потоку, й покривали сумішшю полімерного розчину в хлороформі, яка містила етилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу й метанол. Розчин для покриття розпилювали в колоні з тиском 2,5 бара й інтенсивністю 60 мл/хв. Температура на вході становила близько 60°C. По завершенні подачі покриття швидко висушені кристали толперизону, покриті полімером, діставали з колони.

Приклад 2

В цьому прикладі одержували водну рідку суспензію толперизону (50/50-рацемат) з уповільненим вивільненням. Рідкий носій насичували толперизоном і вводили в нього мікрокапсульований толперизон, суспендований у воді. Толперизон міститься в насиченому водному розчині в кількості, що забезпечує його розчинність. Уведення суспензії мікрокапсул з умістом толперизону в насичений толперизоном водний носій дозволяє мати толперизон у достатній дозі. Таке введення уможливорюється наявністю толперизону у формі суспендованих мікрокапсул з умістом толперизону й у такій водного розчину в необхідному в тому чи іншому випадку відношенні концентрацій компонентів суміші. Кількість толперизону в мікрокапсулах можна збільшити, що дозволить компенсувати кількість розчину толперизону, витіснену мікрокапсулами.

Приклад 3

В цьому прикладі спочатку добувають зв'язуюче, що повинно уможливити уповільнене вивільнення активного інгредієнта толперизону, й потім до нього додають толперизон (50/50-рацемат), після чого все це пресують у таблетки. Зв'язуюче для уповільнення вивільнення толперизону одержують шляхом сухого змішування відповідних кількостей ксантенової смоли, цератонієвої камеді, сульфату кальцію й декстрази у високошвидкісному змішувачі/грануляторі протягом 2 хвилин. У процесі змішування до ще сухої суміші додавали воду й продовжували грануляцію протягом 2 хвилин. Добуті гранули сушили в сушарці з псевдозріженим шаром. Потім одержані в такий спосіб гранули подрібнювали до розміру 20 меш. Зв'язуюче, наприклад, одержували із суміші з 25% ксантенової смоли, 25% цератонієвої камеді, 40% целюлози, 10% сульфату кальцію й 10% води (що додавали в процесі грануляції).

Далі зв'язуюче для уповільнення вивільнення змішували з кількістю толперизону, використовуюваною як хлоргідрат, бажаний у даному випадку.

Змішування здійснювали протягом 2 хвилин у високошвидкісному змішувачі/грануляторі. Не вимикаючи змішувача, до суміші додавали розчин з

етилцелюлози в етанолі й суміш гранулювали протягом 2 хвилин. Добуті гранули сушили в сушарці з псевдозріженим шаром і подрібнювали до розміру 20 меш. Додавши відповідний допоміжний таблетувальний засіб (наприклад, стеарилфумарат натрію), змішування продовжували протягом ще 5 хвилин. Усю одержану суміш пресували в таблетки.

Регулювати в добутих у такий спосіб таблетках швидкість вивільнення можна, змінюючи в препаратах кількість смоли. При її збільшенні швидкість вивільнення активного інгредієнта (толперизону) знижується. Таким чином, одноразове застосування таблеток, одержаних у прикладі 3, наприклад, може відповідати введенню добової дози толперизону.

Приклад 4

Таблетка з уповільненим вивільненням активного інгредієнта, функцію якого в ній виконує хлоргідрат, толперизону (50/50-рацемат), містить

хлоргідрат толперизону,
лактозу,
метилгідроксипропілцелюлозу,
барвник,
воду, що сприяє утворенню гранулята,
стеарат магнію,
тонкодисперсний діоксид кремнію.

Таблетки виготовляли в такий спосіб:

Барвник змішували з водою і в гранулятор із псевдозріженим шаром вводили хлоргідрат толперизону, лактозу й метилгідроксипропілцелюлозу, які гранулювали у водному розчині з умістом барвника. Добуті гранули разом із стеаратом магнію й тонкодисперсним діоксидом кремнію пропустили через сито з кроком сітки 1,25мм і гомогенізували у змішувачі. Одержану в такий спосіб суміш на таблетковій машині пресували в таблетки.

Приклад 5

Аналогічно прикладу 1 виготовляли препарат, що містив 90/10-рацемат (із переважною часткою (-)-ізомеру) толперизону.

Приклад 6

Аналогічно прикладу 2 виготовляли препарат, що містив 80/20-рацемат (із переважною часткою (-)-ізомеру) толперизону.

Приклад 7

Аналогічно прикладу 2 виготовляли препарат, що містив 70/30-рацемат (із переважною часткою (-)-ізомеру) толперизону.

Приклад 8

Аналогічно прикладу 3 виготовляли препарат, що містив 90/10-рацемат (із переважною часткою (-)-ізомеру) толперизону.

Приклад 9

Аналогічно прикладу 4 виготовляли препарат, що містив 65/35-рацемат (із переважною часткою (-)-ізомеру) толперизону.

Приклад 10

Аналогічно прикладу 4 виготовляли препарат, що містив 90/10-рацемат (із переважною часткою (-)-ізомеру) толперизону.

Узагалі, один із варіантів здійснення даного винаходу можна описати так.

Фармацевтичний препарат містить як активний інгредієнт толперизон або його сіль у формі рацемічної суміші, що може являти собою 50/50-

рацемат або рацемат із переважною часткою (-)-ізомеру толперизону. Фармацевтичний препарат, призначений для орального введення, являє собою твердий або рідкий, застосовуваний орально лікарський засіб, причому активний інгредієнт,

толперизон, присутній як 50/50-рацемат або рацемат із переважною часткою (-)- або (+)-ізомеру, вивільняється з препарату в тілі людини, бажано у шлунково-кишковому тракті.