



Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer: **AT 397 461 B**

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2944/89

(51) Int.Cl.⁵ : **A61K 31/235**
A61K 9/26, 47/12, 47/38

(22) Anmeldetag: 27.12.1989

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 9.1993

(45) Ausgabetag: 25. 4.1994

(30) Priorität:

28.12.1988 FR 8817303 beansprucht.

(73) Patentinhaber:

JOUVEINAL S.A.
F-75755 PARIS CEDEX 15 (FR).

(56) Entgegenhaltungen:

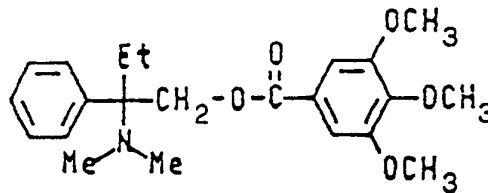
EP-A2-0169821 EP-A2-0253541 US-A- 3065143
AUSTRIA-CODEX FACHINFORMATION 1988/89, S.266,
ÖSTERREICHISCHE APOTHEKER-VERLAGSGESELLSCHAFT M.B.H.
WIEN, 1988

(54) PHARMAZEUTISCHES PRÄPARAT IN FORM VON TABLETTEN AUF DER BASIS VON TRIMEBUTIN MIT
VERLÄNGERTER WIRKSTOFFFREISETZUNG UND VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG

(57) Eine pharmazeutische Zusammensetzung in Form von
überzugsfreien Tabletten auf der Basis von Trimebutin
mit verlängerter Wirkstofffreisetzung enthält 35 bis 45
Gew.-% Wirkstoff, 15 bis 20 Gew.-% Hydroxypropylmethyl-
cellulose, 20 bis 25 Gew.-% wasserlösliches Verdün-
nungsmittel und 10 bis 20 Gew.-% Weinsäure. Sie wird
durch Verpressen der Bestandteile gegebenenfalls nach
(teilweiser) Granulierung erhalten.

AT 397 461 B

Bei "Trimebutin" handelt es sich um einen 3,4,5-Trimethoxy-benzoesäure-(2-dimethylamino-2-phenyl-butyl)-ester mit nachstehender Strukturformel:



Es hat die Eigenschaft, auf die Organisation der Regulierungsmechanismen der Verdauungsfunktion einzuwirken. Im Jahr 1970 wurde Trimebutin als Substanz oder als Maleinsäuresalz in Form der üblichen galenischen Zubereitungen der Pharmaindustrie in der Gastro-Enterologie zur Behandlung spasmischer Zustände, schmerzhafter Übergangsbeschwerden und Kolonerkrankungen vorgeschlagen. Somit war das Produkt indiziert in Fällen von Ösophagitis, Gastritis, Gastroduodenitis, Dyspepsie, Gallenwegsdyskinesie, sowie in Fällen von Rückfluß im Bereich von Magen und Speiseröhre (RGO) sowie von Zwölffingerdarm und Magen (siehe Austria Codex Fachinformation 1988/89, S. 266).

Außerdem waren oral verabreichbare Darreichungsformen des Wirkstoffes vorgeschlagen worden, um über die galenische Form auf die Wirkstoff-Freisetzungsgeschwindigkeit einzuwirken und somit die Wirkstoff-Freisetzungsgeschwindigkeit und/oder die Wirkungsdauer zu beeinflussen und/oder anzupassen.

So sind in EP-A1-76515 und EP-A1-99109 Mikrokapseln beschrieben, bei denen sich der Wirkstoff im Inneren des Präparates befindet und mit einer Membran überzogen ist, welche Äthylzellulose in der Zusammensetzung enthält, aus welcher die Außenhülle des Präparates gebildet ist. Die so erhaltenen Mikrokapseln weisen gute Wirkstoff-Durchtrittseigenschaften auf, die für verschiedene galenische Darreichungsformen vorteilhaft sind und ermöglichen ferner eine erstaunlich schnelle Freisetzung des Wirkstoffes in den Organismus.

Andererseits wird in der EP-A2-169821 eine Darreichungsform beschrieben, die eine kontrollierte und programmierte Freisetzung der verschiedenen Wirkstoffe gemäß einer Kinetik nullter Ordnung zum Ziel hat, das heißt mit einer zeitlich konstanten Geschwindigkeit, bis der in diesem Präparat vorhandene Wirkstoff freigesetzt worden ist. In der beschriebenen allgemeinen Ausführungsform enthält diese Darreichungsform:

- einen zentralen Kernbehälter, der aus einer unlöslichen, nicht gelierenden Polymermatrix besteht, die in ihren Poren gleichzeitig den Wirkstoff, einen Auflösungszusatz mit negativer Lösungswärme, wie etwa einen Polyalkohol oder auch Zitronensäure, sowie ferner wahlweise, ein Puffermittel enthält, welches die Auflösung des Wirkstoffes in dem betrachteten Fluid fördert;
- einen ersten Überzug des Kerns, der die Diffusion des im Fluid gelösten Wirkstoffes außerhalb des Systems regulieren soll. Dieser Überzug wird durch einen homogenen und ununterbrochenen Polymerfilm gebildet, der gleichzeitig unlöslich und für das betrachtete Fluid durchlässig ist. Die regulierende Wirkung ist durch die Filmdicke beeinflussbar, die ihrerseits entsprechend der gewünschten Wirkstoff-Freisetzungsgeschwindigkeit anhand von physiko-chemischen Parametern errechnet werden kann, welche vom Wirkstoff, vom Polymer-Überzug und von den Abmessungen des Präparates abhängig sind;
- einen zweiten Schutzüberzug, der löslich ist und ebenfalls aus einem Polymerfilm besteht, der seinerseits einen Teil des Wirkstoffes enthalten kann, um eine schnelle Wirkung zu gewährleisten.

Diese Überzugstechnik ist insbesondere für medikamentöse Wirkstoffe vorgesehen. Ohne die oben erwähnte Berechnung wird in den Beispielen 5 und 6 versucht, diesen Aufbau für ein Trimebutinpräparat anzuwenden, wobei Zitronensäure als Hauptlösungsmittel im zentralen Behälter verwendet wird.

Die Wirksamkeit der erhaltenen Präparate wird durch "in vitro" Auflösungstests ermittelt, wobei die freigesetzte Trimebutin-Menge zu verschiedenen Zeitpunkten während einer Gesamtversuchsdauer von ungefähr 6 Stunden bestimmt wird.

Das Fertigpräparat gemäß Beispiel 5 setzt das Trimebutin unregelmäßig in Mengen frei, die vom Einfachen bis zum Doppelten reichen (12 mg zwischen der ersten und der zweiten Stunde, 23 mg zwischen der vierten und der fünften Stunde), wohingegen das Fertigpräparat gemäß Beispiel 6 im Laufe des Versuchs eine Trimebutin-Freisetzungsgeschwindigkeit aufzeigt, die nach der ersten Stunde schnell und spürbar abnimmt.

Aus diesen Ergebnissen geht klar hervor, daß keine kontrollierte oder verlängerte, gleichmäßigere Trimebutin-Freisetzungsgeschwindigkeit gewährleistet ist, insbesondere keine solche Freisetzungsgeschwindigkeit mit einer Kinetik von angenähert nullter Ordnung.

Weil dieses Präparat drei für seine Funktion notwendigen Bestandteile enthält, ist es schwierig herzustellen und

erfordert zur Herstellung eine konsequente kostspielige Ausrüstung.

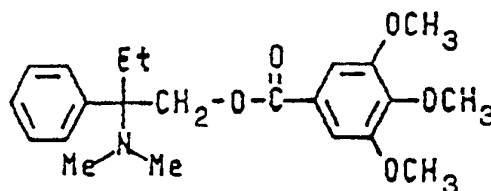
Die EP-A2-0 253 541 betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung mit verzögerter Freisetzung, welche ebenfalls aus einer Kernmatrix und einer Überzugsschicht besteht. Die Kernmatrix setzt sich aus wenigstens 20 % eines derivatisierten Cellulose-Gelierungsmittels, wie Hydroxypropylmethylcellulose, einem darin dispergierten Medikament und gegebenenfalls pharmazeutisch annehmbaren Exzipientien zusammen. Als Puffer wird Zitronensäure gegenüber Weinsäure bevorzugt. Essentieller Bestandteil dieser pharmazeutischen Zusammensetzung ist jedoch die Überzugsschicht, welche den anfänglichen Ausbruch bei der Medikamentenfreisetzung verhindert.

Die US-PS 3 065 143 beschreibt insbesondere im Beispiel 5 ein pharmazeutisches Präparat, welches neben Diethylpropion als Wirkstoff, Weinsäure, Methocel 90. H. G. und Mannit umfaßt. Dieses Präparat soll eine im wesentlichen gleichmäßige Freisetzung des Wirkstoffes gewährleisten, insbesondere durch einen hohen Gehalt an dem die hydrophile Matrix ausbildenden Cellulosepolymer. Der Gehalt an Hydroxypropylmethylcellulose beträgt nach Anspruch 4 wenigstens ein Drittel der Gesamtzusammensetzung. Bei der im Beispiel 5 angeführten Zusammensetzung beträgt das Gewichtsverhältnis von Wirkstoff zur Hydroxypropylmethylcellulose 1 : 2,7. Aus der in der Spalte 2, Z. 57 f. angegebenen Tabelle, worin die Abhängigkeit der Zerfallsdauer der Tabletten von dem Verhältnis Wirkstoff (Nikotinsäure) zu Cellulosepolymer (Hydroxypropylmethylcellulose) angeführt ist, ist ersichtlich, daß die Tabletten bei einem Überschuß an Cellulosepolymer wesentlich länger stabil bleiben und somit auch eine wesentlich länger andauernde gleichmäßige Freisetzung gewährleisten.

Mit der vorliegenden Erfindung ist jetzt eine pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellt worden, die einfach und wirtschaftlich herzustellen ist, die als Wirkstoff Trimebutin oder eines seiner Additionssalze mit einer pharmazeutisch verträglichen Säure, namentlich das Trimebutin-Maleat enthält, die eine verlängerte Wirkstofffreisetzung ermöglicht, wobei der Wirkstoff mit einer Kinetik nullter Ordnung freigesetzt wird und die Bioverträglichkeit gleich einer herkömmlichen Tablette gewährleistet.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, ein pharmazeutisches Präparat in Form einer überzugsfreien Tablette bereitzustellen, das als Wirkstoff 3,4,5-Trimethoxy-benzoesäure-(2-dimethylamino-2-phenyl-butyl)-ester mit nachstehender Strukturformel oder eines seiner Additionssalze mit einer pharmazeutisch verträglichen Säure enthält, das einfach und wirtschaftlich herstellbar ist, das eine verlängerte Wirkstofffreisetzung, insbesondere eine solche Freisetzung mit einer Kinetik nullter Ordnung gewährleistet und das eine, mit herkömmlichen Tabletten vergleichbare, gute Bioverträglichkeit aufweist.

Ausgehend von einem pharmazeutischen Präparat in Form von Tabletten mit verlängerter Wirkstofffreisetzung, welche in einer porösen, hydrophilen Matrix aus wasserunlöslichem Polymer als Wirkstoff 3,4,5-Trimethoxy-benzoesäure-(2-dimethylamino-2-phenyl-butyl)-ester mit nachstehender Strukturformel



oder eines seiner Additionssalze mit einer pharmazeutisch verträglichen Säure, vorzugsweise das Maleinsäure-Additionssalz, homogen dispergiert unter Zusatz einer Säure und gegebenenfalls von wasserlöslichen Verdünnungsmitteln, vorzugsweise von Laktose oder Mannit, enthalten, ist die erfindungsgemäße Lösung dieser Aufgabe dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff 35 bis 45 Gew.-% des Präparates ausmacht und homogen in Hydroxypropylmethylcellulose dispergiert ist, die 15 bis 20 Gew.-% des Präparates ausmacht, und daß das überzugsfreie Präparat ferner 20 bis 25 Gew.-% wasserlösliches Verdünnungsmittel und als Säureadditiv 10 bis 20 Gew.-% Weinsäure enthält.

Die in vitro-Versuche zeigen, daß erfindungsgemäß zusammengesetzte/aufgebaute Tabletten, die eine Härte von mindestens 7,5 Kgf aufweisen, nicht an der Stanze einer Tabletten-Herstellungsmaschine kleben bleiben, wohingegen Tabletten mit der gleichen Zusammensetzung, jedoch ohne Weinsäure an der Stanze einer Tablettenmaschine kleben bleiben. Sofern die Weinsäure durch Zitronensäure ersetzt wird, die immerhin klassischerweise für Tabletten verwendet wird, so werden Tabletten mit unzureichender Härte erhalten. Die Versuche haben ferner gezeigt, daß die Weinsäure bewirkt, daß die in ein wäßriges Fluid eingebrachte Tablette ihre Integrität beibehält und nicht zerfällt. Beim Tablettenzerfall werden die mit dem Fluid in Berührung kommenden Flächen erheblich verändert, was eine unregelmäßige und nicht steuerbare Wirkstofffreisetzung zur Folge hat. Die in vitro-Versuche zeigen ferner erstaunlicherweise, daß die in vitro getesteten Zusammensetzungen eine nicht akzeptable Bioverträglichkeit aufweisen. Nur jene Zusammensetzungen, welche außer Weinsäure das Verdünnungsmittel enthalten, und deren Bestandteilverhältnisse

den erfindungsgemäß vorgeschriebenen Bedingungen entsprechen, weisen eine gute, herkömmlichen Tabletten entsprechende Wirkstoff-Bioverfügbarkeit bzw. -Bioverträglichkeit auf.

Als Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) können die verschiedenen, im Handel erhältlichen, namentlich unter den Warenzeichennamen "Metholose" (Fa. Shin Etsu Chemical) und "Methocels" (Dow Chemical Co.) angebotenen Sorten verwendet werden. Diese HPMC unterscheiden sich untereinander durch den Verätherungsgrad (der in Prozentsätzen der Methoxygruppe und in Prozentsätzen Hydroxypropoxy angegeben wird) und ferner auch durch ihre Molekulargewichte. Sie werden üblicherweise durch die Nominalviskosität ihrer wäßrigen Lösungen gekennzeichnet, die unter definierten Bedingungen bestimmt wird. Erfindungsgemäß werden insbesondere solche Hydroxypropylmethylcellulosen vorzugsweise verwendet, deren Viskosität in 2%iger (Gew./Vol.) wäßriger Lösung bei 20 °C zwischen 3000 und 5000 mPa · s liegt.

Als Verdünnungsmittel können wasserlösliche Kohlehydrate verwendet werden, zum Beispiel Zucker wie Mannit und Saccharose, wobei speziell Laktose vorzugsweise verwendet wird. Dem Verdünnungsmittel kann ein Dispersionsmittel zugesetzt werden, wobei der Anteil des Verdünnungsmittels in diesem Fall auch die beigefügte Menge Dispersionsmittel enthält.

In kleinen Mengen können auch nicht wasserlösliche inerte Füllstoffe verwendet werden, wie Zellulose oder Kalziumphosphate, hier vorzugsweise insbesondere Dikalziumphosphat, sowie geringe Mengen von in der Tablettenherstellung üblicherweise verwendete Arzneimittelträger wie Magnesiumstearat, Silicagel, Polyvinylpyrrolidon usw.

Vorzugsweise enthält jede Tablette zwischen 275 und 325 mg Wirkstoff. Bei einem in vitro-Auflösungsversuch setzen 200 bis 300 mg Trimebutin-Maleat enthaltende Tabletten 45 bis 65 %, insbesondere 50 bis 60 % des Wirkstoffes innerhalb von 8 Stunden mit einer Kinetik von angenähert nullter Ordnung frei, und zwar in einem Zeitraum zwischen 30 Minuten und 8 Stunden. Bei einer Verabreichung an Menschen gewährleisten diese Tabletten eine verlängerte Wirkstoff-Freisetzung zwischen 9 und 15 Stunden mit einer Bioverfügbarkeit, die mit jener des Wirkstoffes vergleichbar ist, der in Form von herkömmlichen Tabletten verabreicht wird.

Abgesehen von jenen Vorteilen, die den Medikamentenformen mit verlängerter Wirkstoff-Freisetzung üblicherweise zukommen, erfüllt die erfindungsgemäße Tablette die Anforderungen bestimmter mit Trimebutin behandelter Krankheiten. Insbesondere werden Vorteile bei Rückfluß im Bereich von Magen und Speiseröhre (RGO) erzielt, welcher oft durch chronische schmerzhafte Symptome gekennzeichnet ist, die insbesondere nach den Mahlzeiten und nachts auftreten.

Weiterhin ist Gegenstand der Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Präparates. Dieses Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff, Hydroxypropylmethylcellulose, das Verdünnungsmittel und Weinsäure gegebenenfalls nach (teilweiser) Granulierung miteinander vermischt werden und die erhaltene Mischung zu Tabletten verpreßt wird.

Nachstehend werden die für die Bestimmung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung bedeutsamen Versuche beschrieben.

Im allgemeinen und sofern keine besonderen Angaben gemacht worden sind, sind die für die Durchführung der Versuche erforderlichen Schritte einem Fachmann geläufig. Diese Schritte werden in den Beispielen kurz beschrieben, welche die hergestellten Präparate erläutern.

An den aus verschiedenen Zusammensetzungen hergestellten Tabletten wurden folgende Bestimmungen und Messungen durchgeführt:

- Die Härte wird im "Schleuniger"-Apparat der Firma Schleuniger Pharmaton AG (Schweiz) gemessen. Sie muß größer als 7,5 Kgf sein. Für die Messung wird mit Hilfe einer mechanischen Vorrichtung ein Druck auf eine Tablette ausgeübt, bis diese bricht. Dieser Druck wird gemessen und in Kgf ausgedrückt; er muß ausreichend groß sein, damit die hergestellten Tabletten den verschiedenen Konditionierungsmaßnahmen unterzogen werden können, ohne sich physikalisch zu verändern;
- Die Versuche zur Auflösung des Wirkstoffes werden mit Hilfe eines Gerätes durchgeführt, wie es in der Methode 2 von USP XXI beschrieben ist. Als Lösungsmittel wird 1 l entsalztes Wasser verwendet, das bei 37 °C gehalten und während des Versuchs mit 50 Upm gerührt wird. Die Lösungsflüssigkeit wird kontinuierlich mit Hilfe einer Quetschschlauchpumpe entnommen, und der freigesetzte Wirkstoff wird 15, 30, 60 Minuten und dann stündlich bis 8 Stunden nach Versuchsbeginn analysiert. Die Bestimmung erfolgt spektrophotometrisch bei einer Wellenlänge von 290 nm, bei welcher das Lambert-Beersche Gesetz für Trimebutin-Lösungen mit Konzentrationen zwischen 0 und 350 mg je Liter gilt. Aus den Ergebnissen wird die Ordnung der Auflösungskinetik zwischen $t = 30$ Minuten und $t = 8$ Stunden bestimmt, und wenn diese gleich 0 ist, dann wird der Steigungskoeffizient der Geraden r für diesen Zeitraum errechnet. Der der Hydrations- und der Gelbildungsphase des Präparates entsprechende Zeitraum zwischen $t = 0$ und $t = 30$ Minuten bleibt bei dieser kinetischen Bewertung unberücksichtigt.

Während der Versuche und unabhängig von der Auflösung des Wirkstoffes werden Aussehen und Integrität der

gelierten Matrix beobachtet. Gemäß dem Prinzip des Präparates muß die Matrix nach der Gelbildung praktisch unverändert bleiben; ein echter Zerfall ist signifikant für eine ungeeignete Zusammensetzung, die auszusondern ist. Erosionen oder Aussehensveränderungen müssen erfaßt werden und haben einen großen Vorbehalt bei der Qualitätsbeurteilung der untersuchten Rezeptur zur Folge.

5 Genauer gesagt, werden Aussehen der Flüssigkeit und der Tablette während des Auflösungsversuches aufmerksam überwacht, der mit einer Tablette in einem Liter Lösung wie oben beschrieben durchgeführt wird. Bei einem Zerfall wird eine unregelmäßige Zerkleinerung der Tablette festgestellt, die eventuell vom Auftreten feiner unlöslicher Partikel in der Flüssigkeit begleitet ist. Bei einer Erosion behält die untersuchte Tablette insgesamt ihre ursprüngliche Form bei, jedoch erodiert die Tablettenform im Laufe des Versuches, wodurch nach und nach
10 unlösliche Bestandteile in der Flüssigkeit auftreten. Bei einer geeigneten Rezeptur bewahrt die Tablette ihr Aussehen, und die Flüssigkeit bleibt während des Versuchs durchsichtig.

Versuche:

Versuchsreihe A:

15 Es sollen jene Bestandteile bestimmt werden, die erforderlich sind, um die gewünschte verlängerte Wirkstoff-Freisetzung zu erzielen. Diese Versuche sind mit dem Code A-1 bis A-4 bezeichnet. Jede Formulierung enthält eine identische Menge an Hydroxypropylmethylcellulose mit der genannten Viskosität von 4000 mPa · s sowie, ebenfalls in konstanter Menge, Herstellungszusätze wie Polyvinylpyrrolidon, Magnesiumstearat und Silicagel. Die Herstellung umfaßt folgende Schritte:

20

- Eine Mischung aus Trimebutin-Maleat, Laktose, Polyvinylpyrrolidon und eventuell der Säure wird mit einer alkoholhaltigen Lösung befeuchtet. Daraufhin wird die Mischung gekornt, die erhaltenen Körner getrocknet und das erhaltene Trockenkorn sortiert;
- zu dem Trockenkorn werden Hydroxypropylmethylcellulose und dann Silicagel und Magnesiumstearat hinzu-
25 gefügt;
- die so hergestellte Mischung wird auf einer Rundläufer-Tablettenmaschine verpreßt, die mit flachen Stanzen mit einem Durchmesser von 14 mm ausgerüstet ist.

25

30 In den in der nachfolgenden Tabelle 1 aufgeführten Versuchen werden nachstehende Auswirkungen auf eine Basiszusammensetzung (A-1) untersucht.

30

- eine Übersättigung der Zusammensetzung mit Laktose (A-2), wodurch die in vitro Auflösung des Wirkstoffes begünstigt werden müßte;
- ein Zusatz von Zitronensäure (A-3) oder Weinsäure (A-4), die ebenfalls diese Auflösung im Vergleich zu jener
35 begünstigen müßte, die im Versuch (A-1) beobachtet worden ist.

35

Tabelle 1
Versuche A-1 bis A-4 und Ergebnisse

40

Versuch Nr.	A-1		A-2		A-3		A-4		
	in %	mg/E.	in %	mg/E.	in %	mg/E.	in %	mg/E.	
45	Trimebutin	47,84	300,0	40,16	300,0	40,16	300,0	40,16	300,0
	HPMC (1)	19,14	120,0	16,06	120,0	16,06	120,0	16,06	120,0
	Laktose	28,71	180,0	40,16	300,0	24,09	180,0	24,09	180,0
	Zitronensäure					16,09	120,0		
50	Weinsäure							16,06	120,0
	PVP 25 (2)	1,92	12,0	1,60	12,0	1,60	12,0	1,60	12,0
	Mg-stearat	1,20	7,5	1,00	7,5	1,00	7,5	1,00	7,5
	Silicagel	1,20	7,5	1,00	7,5	1,00	7,5	1,00	7,5
55	Gesamt		627,0		747,0		747,0		747,0

55

(1) = Hydroxypropylmethylcellulose 4.000 mPa · s

(2) = Polyvinylpyrrolidon mit einem Molekulargewicht von 25.000

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Versuche A-1 bis A-4 und Ergebnisse

Versuch Nr.	A-1	A-2	A-3	A-4
<u>Verpressen:</u> Härte Anmerk.:	7,5 Kgf Verkleben	7,8 Kgf Verkleben	6,0 Kgf unzureich. Härte	9,0 Kgf normal
<u>Auflösung:</u> % n. 8h Ord 0 (r)	46,5 % (5,3) JA r = 0,998	73,4 % (8,2) NEIN	56,1 % (3,8) JA r = 0,9996	52,3 % (3,2) JA r = 0,9995
Matrixaussehen	zersetzt	Teilers.	konform	konform

Diese Versuche ermöglichen:

- von vorherein ein Ausscheiden der Zusammensetzung des Versuches (A-2), da die mit dieser Zusammensetzung hergestellten Tabletten den Wirkstoff im Auflösungsversuch mit einer Kinetik ungleich der nullten Ordnung freisetzen, und zwar aus einem Matrixgel, das sich im Laufe des Versuchs bedeutend zersetzt.
- die Feststellung, daß die aus den Zusammensetzungen (A-1) bis (A-3) hergestellten Tabletten während des Versuches ungefähr 50 % des Wirkstoffes mit der gewünschten Kinetik nullter Ordnung freisetzen, daß diese Zusammensetzungen aber eine schlechte Verpreßbarkeit aufweisen. So verursacht das Granulat der Zusammensetzung (A-1) ein Verkleben auf den Stanzen, was zu häufigen Unterbrechungen des Arbeitsvorganges zwingt. Die Granulate der Zusammensetzung (A-3) ergeben ihrerseits Tabletten mit unzureichender Härte, und zwar unabhängig von den Einstellmöglichkeiten der verwendeten Maschine.
- die Auswahl der Zusammensetzung (A-4) aus dieser Versuchsreihe als bevorzugte Zusammensetzung, da sie sich bei jedem Versuchsschritt zufriedenstellend verhält und aus ihr eine Matrix hergestellt werden kann, die sich im Auflösungsversuch richtig verhält: sie setzt nach 8 Stunden ungefähr 50 % des Wirkstoffes mit einer Kinetik nullter Ordnung frei.

So unterscheidet sich unerwarteterweise diese letzte, Weinsäure enthaltende Zusammensetzung positiv von den anderen. Denn im Unterschied zu dem besprochenen Stand der Technik, wonach die Säuren, somit auch Weinsäure, ausdrücklich die Eigenschaft haben, die Freisetzung jener Wirkstoffe zu begünstigen, die in einem Milieu mit angenähert neutralem pH-Wert wenig löslich sind, so bestätigen die in vitro Versuche, daß der Weinsäure in diesem Fall nicht die erwartete Eigenschaft zukommt, sondern daß ein Weinsäurezusatz vielmehr die Herstellung einer preßbaren Zusammensetzung für Tabletten ermöglicht, die ausreichende Härte und ebenfalls gute Kohäsionskraft des Matrixgels im Auflösungsversuch aufweisen. Diese Rolle der Weinsäure in dieser Zusammensetzung ist überraschend.

Versuchsreihe B:

Die Zusammensetzungen der Versuche (B-1) bis (B-4) sind aus der Zusammensetzung (A-4) abgeleitet, die aus den vorausgegangenen Versuchen der Versuchsreihe A als bevorzugt hervorgegangen war. Die Änderungen betreffen:

- quantitativ die Hydroxypropylmethylcellulose, um das Ausmaß ihrer Auswirkung auf die verlängerte Wirkstoff-Freisetzung zu ermitteln, die im Auflösungsversuch beobachtet worden ist;
- qualitativ die Art des Verdünnungsmittels, und zwar durch Hinzufügen von Dikalziumphosphat, das unlöslich ist.

Ferner ermöglicht die mit (A-4) identische Zusammensetzung (B-2) eine Überprüfung der in den vorhergehenden Versuchen festgestellten Eigenschaften.

Die Vorgehensweise entspricht jener der Versuchsreihe A. Die jeweiligen Zusammensetzungen und Versuchs-

ergebnisse (B-1) bis (B-4) sind in nachstehender Tabelle 2 zusammengefaßt:

Tabelle 2

Versuche B-1 bis B-4 und Ergebnisse

5

10

15

20

25

30

35

Versuch Nr.	B-1		B-2		B-3		B-4	
	in %	mg/E.	in %	mg/E.	in %	mg/E.	in %	mg/E.
Zusammensetzung:								
Trimebutin	37,12	300,0	40,16	300,0	38,9	300,0	39,4	300,0
HPMC (1)	22,27	180,0	16,06	120,0	15,5	120,0	7,9	60,0
Laktose	22,27	180,0	24,09	180,0	21,0	162,0	23,6	180,0
Di-Calc.-Phosphat					2,3	18,0	7,9	60,0
Weinsäure	14,85	120,0	16,06	120,0	16,0	124,3	16,0	121,9
PVP 25 (2)	1,48	12,0	1,6	12,0	2,8	21,6	1,2	9,4
Mg-stearat	1,0	8,1	1,0	7,5	1,0	7,4	1,0	7,3
Silicagel	1,0	8,1	1,0	7,5	0,2	1,5	0,2	1,5
Talcum					3,0	22,3	3,0	22,3
GESAMT		808,2		747,0		771,1		762,0
<u>Verpressen:</u> Härte	8,7 Kgf		9,2 Kgf		8,0 Kgf		8,0 Kgf	
<u>Auflösung:</u> % n. 8 h Ord 0 (r)	39,4 % (4,5) JA r = 0,9992		55,0 % (2,9) NEIN		50,1 % (6,7) JA r = 0,9990		85,8 % (8,6) JA r = 0,9993	
Matrixaussehen	konform		konform		konform		konfrom	

(1) = Hydroxypropylmethylcellulose 4.000 mPa · s

(2) = Polyvinylpyrrolidon mit einem Molekulargewicht von 25.000

40

Diese Ergebnisse zeigen, daß die abgeänderten Parameter weder auf den Verpreßvorgang noch auf die Eigenschaften der Tabletten oder die Matrix nach der Gelbildung Einfluß haben.

Eine quantitative Änderung des Hydroxypropylmethylcellulose-Gehaltes bewirkt eine Änderung der Auflösungsgeschwindigkeit, die in 8 Stunden umso größer ist, je geringer die Hydroxypropylmethylcellulose-Menge in der Zusammensetzung ist.

45

Aus den Versuchen und Ergebnissen der in vitro Versuche der Versuchsreihen A und B folgt somit:

50

- die Hydroxypropylmethylcellulose-Menge ist maßgeblich für die Beeinflussung der Wirkstofffreisetzung aus der Matrix heraus; und
- die Weinsäure ist unerwarteter - und für diese Zusammensetzungen auch außergewöhnlicherweise notwendig, um unter geeigneten Bedingungen preßbare Zusammensetzungen herzustellen, aus denen sich dann wiederum eine Matrix herstellen läßt, die sich nach der Gelbildung stabil verhält.

55

Somit erfüllen die Zusammensetzungen der Versuche B-1 bis B-4 die gestellten Anforderungen sowohl hinsichtlich ihrer Herstellung als auch hinsichtlich der Versuche mit den daraus hergestellten Tabletten. Die Tabletten der Versuche B-1, B-2, B-4 und A-1 wurden in einer pharmakokinetischen Studie beim Menschen eingesetzt und ihre Wirkung mit den Wirkungen einer Standard-Tablette verglichen, die handelsüblich erhältlich ist und je Einheit 100 mg Wirkstoff enthält.

Diese Studie dient der Bestimmung der pharmakokinetischen Parameter nach Einnahme durch freiwillige Versuchspersonen von entweder einer Tablette mit 300 mg der verschiedenen hergestellten Formen oder von drei

Standard-Tabletten in der Dosis von 100 mg, und zwar im Kreuz- und Zufallsverfahren.

Den Versuchspersonen wurden für diesen Versuch nach Verabreichung der Tabletten auf nüchternem Magen zu festgesetzten Zeitpunkten und über einen Gesamtzeitraum von 48 Stunden Blutproben entnommen. Nach seiner Abtrennung wurde das Plasma der Blutproben bis zur Analyse bei -20 °C aufbewahrt. Die Analyse besteht darin, nicht das schnell resorbierte und sofort umgesetzte Trimebutin zu bestimmen, sondern vielmehr den dafür repräsentativen Sofort-Metaboliten, das N-Monodesmethyltrimebutin.

Das angewandte Analyseverfahren besteht darin, die Proben in geeigneter Weise zu extrahieren und am erhaltenen Extrakt den Metabolitengehalt mit Hilfe der Hochleistungs-Flüssigchromatographie (HPLC) zu bestimmen. Gearbeitet wird mit einer Silicagelsäule für die Umkehr-Phase und einer Eluatmischung aus Methanol und 0,05 M Acetatpuffer. Die abgetrennten Phasen werden mittels Absorptionsspektrophotometrie bei 265 nm hinsichtlich ihrer Art und Menge analysiert.

Die pharmakokinetischen Parameter werden mit Hilfe des PHARM-Programmes bestimmt. (R. Gomeni: An interactive graphic program for individual and population pharmacokinetic parameter estimations. In Medinfo 83 - Ed. by J. H. Van Bommel - Elsevier - Amsterdam; 1983 p. 1022 - 1025). Die Kurven der Plasma-Werte des Metaboliten wurden nach einem Ein- oder Zweikammermodell mit Absorption analysiert, wobei das Modell je nach der in dem Programm enthaltenen Statistikmethode ausgewählt wurde.

Es wurden bestimmt:

- $t_{1/2 \text{ form. (h)}}$, die Halbwertszeit der Metaboliten-Bildung, die ihrerseits Funktion der Halbwertszeit der Vorstufen-Resorption ist: Trimebutin;
- C_{max} (ng/ml), die maximale, bei T_{max} (h) erreichte Plasmakonzentration;
- $t_{1/2 \text{ elim}}$, die Halbwertszeit der Metaboliten-Ausscheidung;
- AUC_{∞} (ng • h/ml), die Fläche unter der Kurve der analysierten Metabolitenwerte im Plasma in Abhängigkeit von der Zeit; diese Fläche wird nach der Trapezregel mit einer Extrapolation der Zeit von 0 gegen Unendlich nach folgender Formel errechnet:

$$AUC_{\infty} = AUC_{\text{t}} + C_t/\beta,$$

wobei C_t die zuletzt zum Zeitpunkt t gemessene Konzentration im Plasma und β die Steigung im Verlauf der Ausscheidungssphase ist. Dieser Wert entspricht tatsächlich der relativen Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes in der betreffenden galenischen Form.

- F_{rel} , die relative Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes aus der Präparateform mit kontrollierter Freisetzung (FLC) im Vergleich zur relativen Bioverfügbarkeit aus der als Bezugswert angenommenen Standard-Tablette. Dieser Koeffizient wird mit Hilfe nachstehender Formel errechnet:

$$F_{\text{rel}} = \frac{AUC_{\infty} \text{ (FLC)}}{AUC_{\infty} \text{ (Standard-Tablette)}}$$

- MRT, die mittlere Verweilzeit des Metaboliten im Organismus. Dieser Parameter berücksichtigt einerseits die Dauer der Freisetzung des Wirkstoffes aus der Tablette heraus und andererseits die Wirkstoff-Resorption und Ausscheidung. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

(Es folgt Tabelle 3)

Tabelle 3

Ergebnisse der pharmakokinetischen Untersuchungen
(Präparate mit 300 mg Wirkstoff)

5

10

15

20

25

Zusammensetzung	Parameter						
	C. max.	T. max.	t 1/2 form	t 1/2 elim	MRT	AUC ₀ → ∞	F. rel.
Standard-Tablette*)	2053	1,13 305	0,12 0,31	7,59 0,06	5,38 3,82	8007 0,95	1,00 2228
B-1	486 125	3,17 0,98	0,96 0,42	11,29 2,71	12,99 1,16	5600 1798	0,73
B-2	724 285	3,00 1,76	0,68 0,34	10,45 3,63	13,47 3,13	7384 2311	0,94
B-4	1440 500	2,80 1,10	0,80 0,32	5,25 1,51	7,03 2,37	8925 2357	1,11
A-1	500 204	2,25 1,04	1,02 0,47	10,32 4,09	14,20 4,05	5199 1575	0,65

30

*) Zusammensetzung einer Standard-Tablette:

- Trimebutin-Maleat 100,0 mg
- Arzneimittelträger: Laktose, Mannit, kristalline Saccharose, Polyäthylenglycol, Gelatine, Getreidestärke, Magnesium-Stearat, Silicagel.

35

Diese Ergebnisse bestätigen:

40

- Die Tabletten in den Zusammensetzungen B-1, B-2 und A-1 haben eine mittlere Verweilzeit des analysierten Metaboliten von ungefähr 12 Stunden, was dem gewünschten Wert entspricht, wohingegen diese Zeit bei der Zusammensetzung B-4 erheblich kürzer ist.
- Die Flächen unter der bis ins Unendliche extrapolierten Kurve (AUC₀ → ∞) der Tablette in den Zusammensetzungen B-2 und B-4 haben die gleiche Größe wie jene der Standard-Tablette.

45

Diese in wesentlichen Parametern unerwarteten Feststellungen führten zur Bevorzugung der Zusammensetzung B-2, die sowohl aufgrund ihrer Wirkungsdauer als auch aufgrund der geeigneten relativen Bioverfügbarkeit die der Erfindung zugrunde liegende Aufgabenstellung löst, sowie die praktischen Anforderungen der pharmazeutischen Industrie erfüllt.

50

Diese Auswahl wird durch eine ähnliche Studie bestätigt, die in Tabelle 4 zusammengefaßt ist. Hier wurde die Wirkung einer Tablette der Zusammensetzung C-2 mit 200 mg Trimebutin-Maleat mit der Wirkung von 2 Standard-Tabletten mit je 100 mg Wirkstoff pro Tablette verglichen.

(Es folgt Tabelle 4)

55

Tabelle 4

Ergebnisse der pharmakokinetischen Untersuchungen
(Präparat mit 200 mg Wirkstoff)

5

10

15

20

25

Parameter	Zusammensetzungen			
	Standard-Tabl.		C-2	
C. max.	1571	658	484	241
T. max.	1,35	0,63	2,79	1,29
t 1/2 form.	0,28	0,20	0,70	0,23
t 1/2 elim.	6,16	3,16	11,52	3,58
MRT	4,83	1,17	13,35	2,82
AUC ₀ → ∞	5565	2373	4852	1960
F. rel.	1		0,89	

30

Zur Erläuterung werden in den nachfolgenden Beispielen bevorzugte Zusammensetzungen der erfindungsgemäßen Präparate, deren Herstellung, sowie deren Formung zu Tabletten angegeben. In den Beispielen 1 bis 3 erfolgt die Tablettenherstellung durch "Feuchtgranulierung", in Beispiel 4 durch Direktverpressen. Es werden die Merkmale der Tablette mit verlängerter Wirkstoff - Freisetzung sowie die Ergebnisse aus den durchgeführten Auflösungsversuchen angegeben.

35

Beispiel 1

(die bevorzugte Zusammensetzung B-2)

In ein Trommel-Mischgerät werden eingefüllt:

40

- 1500,0 g Trimebutin-Maleat
- 900,0 g Laktose
- 600,0 g Weinsäure.

Unter Rühren werden zu der Pulvermischung 200,0 ml einer 30 Vol.-%-igen Polyvinylpyrrolidon-Lösung in Äthanol hinzugefügt und dann das Ganze 5 Minuten lang gemischt.

45

Das hergestellte Granulat wird mit Hilfe einer "Aeromatic"-Apparatur der Firma Aeromatic SA (Schweiz) im Fließbett bei 50 °C getrocknet, bis die mit Hilfe einer Thermowaage ermittelte Restfeuchte des Granulats 0,6 % beträgt. Das Granulat wird dann mit Hilfe einer oszillierenden, mit einem Sieb mit 1 mm Maschenweite ausgerüsteten Granuliereinrichtung sortiert und in einen Doppelkegel-Mischer eingefüllt. Dann werden 600,0 g Hydroxypropylmethylcellulose 4000 mPa • s hinzugefügt, 5 Minuten gemischt, dann 37,5 g Silicagel und 37,5 g Magnesium-Stearat zugesetzt und erneut 10 Minuten gemischt.

50

Das hergestellte Pulver wird dann auf einer Rundläufer-Maschine mit flachen, abgeschrägten Stempeln mit einem Durchmesser von 14 mm verpreßt. Dieser Vorgang verläuft ohne besondere Vorkommnisse, insbesondere tritt weder ein Verkleben noch Festfressen auf.

55

- Merkmale der Tablette:

- Durchschnittsmasse: 749,8 mg
- Sollwert: 747,0 mg
- Härte: 9,2 Kgf

- Auflösungsversuch (USP XXI Methode Nr. 2; 1 l entsalztes Wasser, $v = 50$ Upm, $t = 37$ °C):
- gelöster Wirkstoff nach 8 Stunden: 55,0 %
 - scheinbare Auflösungskinetik
t 30 min/8 h: nullte Ordnung $r = 0,990$
- 5 • Aussehen der Matrix nach 8 h: kohärent und unverändert
- Analyse:
- Trimebutin-Maleat
je Sollmasse der Tablette: 294,1 mg
- 10 Sollwert: 300,0 mg

Beispiel 2

(die bevorzugte Zusammensetzung C-2)

Entsprechend dem Verfahren nach Beispiel 1 und unter Verwendung von:

- 15 - 2600,0 g Trimebutin-Maleat
- 1560,0 g Laktose
- 1040,0 g Weinsäure
- 104,0 g Polyvinylpyrrolidon 25
- 20 - 1170,0 g Hydroxypropylmethylcellulose 4000 mPa · s
- 65,0 g Silicagel
- 65,0 g Magnesium-Stearat

wird eine Mischung erhalten, die auf einer alternativen Maschine mit abgeschragten Stempeln mit einem Durchmesser von 12 mm zu Tabletten mit einer Sollmasse von 508,0 mg verpreßt wird.

25

Jede Tablette enthält:

	mg/Tabl.	%
30 Trimebutin-Maleat	200,0	39,37
Laktose	120,0	23,62
Weinsäure	80,0	15,75
Polyvinylpyrrolidon 25	8,0	1,57
HPMC 4000 mPa · s	90,0	17,72
Silicagel	5,0	0,98
35 Magnesium-Stearat	5,0	0,98

Das Verpressen des Pulvers erfolgt ohne besondere Vorkommnisse.

- 40 - Merkmale der Tablette:
- Durchschnittsmasse: 506,1 mg
 - Sollwert: 508,0 mg
 - Härte: 9,1 Kgf
- Auflösungsversuch (USP XXI Methode Nr. 2; 1 l entsalztes Wasser, $v = 50$ Upm, $t = 37$ °C):
- 45 • gelöster Wirkstoff nach 8 Stunden: 51,9 %
 - scheinbare Auflösungskinetik
t 30 min/8 h: nullte Ordnung $r = 0,9968$
 - Aussehen der Matrix nach 8 h: kohärent und unverändert
- 50 - Analyse:
- Trimebutin-Maleat
je Sollmasse der Tablette: 193,7 mg
 - Sollwert: 200,0 mg

55

Beispiel 3

(Zusammensetzung B-3)

10 Minuten lang werden intensiv vermischt:

- 500,0 g Trimebutin-Maleat
- 270,0 g Laktose
- 30,0 g Dicalciumphosphat
- 200,0 g Hydroxypropylmethylcellulose 4000 mPa • s.

5

Das Pulver wird in einem Planetenknetmischer im Verlauf von ungefähr 5 min. durch portionsweise Zugabe von 420,0 ml (357 g) 10%-ige Polyvinylpyrrolidon 25-Lösung in Äthanol/Wasser (80 %) angefeuchtet.

Die Mischung wird im Trockenschrank bei 40 °C getrocknet, bis die mit Hilfe einer Thermowaage gemessene Restfeuchte 2 % beträgt. Die Mischung wird dann mit Hilfe einer oszillierenden, mit einem Sieb mit 1 mm Maschenweite ausgerüsteten Granuliereinrichtung sortiert.

10

750 g des erhaltenen Granulats werden in einen Mischer gegeben und nacheinander hinzugefügt:

- 150,0 g Weinsäure
- 9,0 g Magnesium-Stearat
- 27,0 g Talcum
- 1,8 g Silicagel.

15

Es wird 5 Minuten lang gemischt und daraufhin die erhaltene Mischung auf einer alternativen Maschine mit flachen Stempeln mit einem Durchmesser von 12 mm verpreßt. Das Verpressen erfolgt ohne besondere Vorkommnisse.

20

- Merkmale der Tablette:

- Durchschnittsmasse: 769,0 mg
- Sollwert: 777,1 mg
- Härte: 8,0 Kgf

25

- Auflösungsversuch (USP XXI Methode Nr. 2; 1 l entsalztes Wasser, v = 50 Upm, t = 37 °C):

- gelöster Wirkstoff nach 8 Stunden: 50,1 %
- scheinbare Auflösungskinetik
- t 30 min/8 h: nullte Ordnung $r = 0,9997$
- Aussehen der Matrix nach 8 h: kohärent und unverändert

30

- Analyse:

- Trimebutin-Maleat
- je Sollmasse der Tablette: 289,9 mg
- Sollwert: 300,0 mg

35

Beispiel 4:

In einen Frei-Fall-Mischer werden eingefüllt:

40

- 150,0 g Trimebutin-Maleat
- 30,0 g Laktose
- 50,0 g Weinsäure
- 120,0 g Hydroxypropylmethylcellulose 4000 mPa • s
- 3,5 g Magnesium-Stearat
- 0,35 g Silicagel

45

Die Mischung wird 20 min. lang mit einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 42 Upm gerührt und dann auf einer alternativen Maschine mit Stempeln mit einem Durchmesser von 12 mm verpreßt. Hierbei ist die Maschine so eingestellt, daß Tabletten mit einer Sollmasse von 707,7 mg und mit 300,0 mg Wirkstoff je Einheit erhalten werden.

50

- Merkmale der Tablette:

- Durchschnittsmasse: 705,0 mg
- Sollwert: 707,7 mg
- Härte: 8,0 Kgf

55

- Auflösungsversuch (USP XXI Methode Nr. 2; 1 l entsalztes Wasser, v = 50 Upm, t = 37 °C):

- gelöster Wirkstoff nach 8 Stunden: 45,5 %

- scheinbare Auflösungskinetik
t 30 min/8 h: nullte Ordnung r = 0,9973
- Aussehen der Matrix nach 8 h: kohärent und sehr leicht erodiert

- 5 - Analyse:
- Trimebutin-Maleat
je Sollmasse der Tablette: 302,1 mg
Sollwert: 300,0 mg

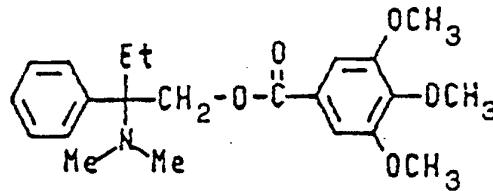
10

PATENTANSPRÜCHE

15

1. Pharmazeutisches Präparat in Form von Tabletten mit verlängerter Wirkstofffreisetzung, welche in einer porösen, hydrophilen Matrix aus wasserunlöslichem Polymer als Wirkstoff 3,4,5-Trimethoxy-benzoesäure-(2-dimethylamino-2-phenyl-butyl)-ester mit nachstehender Strukturformel

20



25

30

oder eines seiner Additionssalze mit einer pharmazeutisch verträglichen Säure, vorzugsweise das Maleinsäure-Additionssalz, homogen dispergiert unter Zusatz einer Säure und gegebenenfalls von wasserlöslichen Verdünnungsmitteln, vorzugsweise von Laktose oder Mannit, enthalten, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Wirkstoff 35 bis 46 Gew.-% des Präparates ausmacht und homogen in Hydroxypropylmethylcellulose dispergiert ist, die 15 bis 20 Gew.-% des Präparates ausmacht, und daß das überzugsfreie Präparat ferner 20 bis 25 Gew.-% wasserlösliches Verdünnungsmittel und als Säureadditiv 10 bis 20 Gew.-% Weinsäure enthält.

35

40

2. Präparat nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Hydroxypropylcellulose eine solche enthalten ist, die in 2%iger (Gew./Vol.) wäßriger Lösung bei 20 °C eine Viskosität von 3000 bis 5000 mP • s aufweist .

45

3. Verfahren zur Herstellung eines Präparates nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Wirkstoff 3,4,5-Trimethoxy-benzoesäure-(2-dimethylamino-2-phenyl-butyl)-ester oder eines seiner Additionssalze mit einer pharmazeutisch verträglichen Säure, vorzugsweise das Maleinsäure-Additionssalz, die Hydroxypropylmethylcellulose, das Verdünnungsmittel und Weinsäure, gegebenenfalls nach (teilweiser) Granulierung, miteinander vermischt werden und die erhaltene Mischung zu Tabletten verpreßt wird.

50

4. Verfahren nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Mischung aus Wirkstoff, Verdünnungsmittel und Weinsäure in feuchtem Zustand granuliert wird und Naßkörner erzeugt werden; diese Naßkörner getrocknet werden, um Trockenkörner zu erhalten; diese Trockenkörner mit Hydroxypropylmethylcellulose vermischt werden, um eine Hydroxypropylmethylcellulose enthaltende Mischung zu erhalten; und diese Hydroxypropylmethylcellulose enthaltende Mischung zu Tabletten verpreßt wird.

55