



УКРАЇНА

UA (ї) 32598 па)
C2

(51) 7A61K31/55,9/28

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І
НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ КАРБАМАЗЕПІНУ

(21)97010403
(22)22.06.1995
(24)15.02.2001
(31) P 4423078.8
(32)01.07.1994
(33) DE
(86) PCT/DE95/00805. 22.06.1995
(46) 15.02.2001, Бюл. № 1, 2001 р.
(72) Ландграф Карл-Фрідріх (DE), Рейсе Сабіна (DE), Шуберт Еберхард (DE)
(73) АРЦНАЙМІТТЕЛЬВЕРК ДРЕЗДЕН ГМБХ (DE)
(56) 1. GB 2122490 A, 1984.
2. EP 0388954 A2, 1990.
3. EP 0080341 A2, 1983.
4. М.Д.Машковский. "Лекарственные средства". М., Медицина, 1986, ч 1, с 148.

(57) 1. Способ получения лекарственной формы карбамазелина с замедленным высвобождением активного вещества, отличающийся тем, что пленкообразователи в сочетании с мягчителями в виде водного раствора и/или дисперсии напыляют на карбамазепин в грануляторе с псевдооживленным слоем.
2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что в качестве пленкообразователей используют смеси полиметакрилатов, например, полиэтилакрилата и полиметилметакрилата в пропорции 2:1,

полиэтилакрилата, полиметилметакрилата и хлорида политриметиламмонийэтилметакрилата в пропорции 1.2:0,1 или 1:20,2.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соотношение между карбамазепином и пленкообразователем составляет от 1:0,03 до 1:0,5.

4. Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что пленкообразователи используют в сочетании с мягчителями в пропорции от 1:0,05 до 1:0,25.

5. Способ по пп. 1-4, **отличающийся** тем, что соотношение между пленкообразователем и мягчителем предпочтительно составляет от 1:0,15 до 1:0,22.

6. Способ по пп. 1, 4 и 5, отличающийся тем, что в качестве мягчителей применяют глицеринтриацетат или триэтилцитрат.

7. Способ по п. 1, отличающийся тем, что при необходимости в дисперсию пленкообразователя вводят разделительные средства, например тальк, в пропорции от 1:0,4 до 1:1, и/или напыляют их впоследствии в псевдооживленном слое в виде отдельной суспензии.

8. Способ по пп. 1-7, отличающийся тем, что покрытый карбамазепин смешивают с другими вспомогательными веществами, прессуют в делемые таблетки или фасуют в капсулы.

9. Способ по пп. 1-7, отличающийся тем, что карбамазепин с покрытием фасуют в капсулы без других вспомогательных веществ.

Настоящее изобретение относится к способу получения лекарственной формы карбамазепина для перорального введения с замедленным высвобождением активного вещества.

Карбамазепин, 5-Н-Дибенз[б,г]азепин-5-карбоксамид, применяется главным образом в качестве противосудорожного средства.

Имеющиеся в продаже формы отпуска - это таблетки с 200 мг активного вещества, таблетки замедленного действия с 200-600 мг активного вещества и сиропы.

Известно, что карбамазепин при контакте с водой за весьма короткое время образует дигидрат. Уже при гранулировании в интенсивном смесителе или грануляторе с псевдооживленным

слоем при посредстве водных грануляционных жидкостей начинается образование дигидрата. Этот дигидрат присутствует в виде игольчатых кристаллов, которые могут вырастать до частиц размером 500 мкм. Это оказывает негативное влияние на дальнейшую переработку, особенно при формировании покрытий, замедляющих высвобождение активного вещества.

Поэтому при известных способах получения отказались от водных сред и предпочитают применение органических растворителей.

Замедление высвобождения активного вещества может осуществляться различными способами. Для карбамазепина в патенте Германии № 32 77 520 описана композиция, в которой ак-

СМ
ООО
ДО
СМ
СО

3Г

тивное вещество смешивают с обычными вспомогательными веществами для таблетирования и прессуют в зерно или фасуют в капсулы. Зерно или капсулу покрывают смесью метакриловой кислоты и метилового эфира метакриловой кислоты (метилметакрилата), растворенной в изопропанол, которая содержит ацетилтрибутилцитрат в качестве мягчителя. Таким образом, благодаря применению органического растворителя предотвращается образование дигидрата карбамазепина.

В патентах Германии №№ 38 68 077 и 37 25 824 заявлена композиция карбамазепин-вспомогательное вещество, содержащая защитный коллоид, который препятствует росту кристаллов карбамазепина в присутствии воды. При этом зерно, содержащее карбамазепин, покрывают органическим раствором ацетата целлюлозы. В пленке подходящим способом делают проход в виде отверстия.

Способы получения этих композиций обладают тем недостатком, что приходится выполнять работы с органическими растворителями, что вызывает загрязнение окружающей среды и соответственно означает большие издержки и расходы.

Кроме того, эти лекарственные формы, полученные так, как описано выше (таблетки или капсулы), являются неделимыми, поскольку при делении повреждается оболочка и при этом теряется и замедляющее действие.

Тем самым возможности дозирования ограничиваются.

Далее, известны формы отпуска (таблетки), которые при делении или при распаде на отдельные части в жидкостях вне или внутри желудочно-кишечного тракта не теряют своего замедленного действия.

В журнале Pharm Ind 55, № 10 (1993), стр 940-947, описаны твердые формы отпуска для перорального введения, в которых отдельные частицы покрывают водными дисперсиями сополимеров метакриловой кислоты и метилметакрилатов и прессуют в таблетки. Добавлением 25-50% вспомогательных веществ достигается более быстрый распад таблеток. Добавление мягчителя дает возможность существенно увеличить удлинение при разрыве покрытия и обеспечивает механическую устойчивость.

Назовем здесь покрытие кристаллов активных веществ парацетамола хлорида калия и ацетилсалициловой кислоты, гранулята теофиллина и пилюль индометацина и теофиллина.

В основу настоящего изобретения поставлена задача разработать подходящий способ получения лекарственной формы карбамазепина, при котором, несмотря на использование воды в качестве растворителя или дисперсионной среды, рост кристаллов, связанный с образованием дигидрата карбамазепина, предотвращается, и благодаря этому высвобождение карбамазепина в достаточной мере замедляется.

Эта задача была в соответствии с изобретением решена тем, что на карбамазепин напыляют пленкообразователи в сочетании с мягчителем в виде водного раствора и/или дисперсии. Карбамазепин с покрытием можно при необходи-

мости смешивать с другими вспомогательными веществами и прессовать в таблетки или фасовать в капсулы.

Для замедления высвобождения карбамазепина в качестве пленкообразователей используют дисперсии полиметакрилатов. При этом предпочтительны:

- смесь полиэтилакрилата и полиметилметакрилата в пропорции 2:1 (Eudragit* NE 30D),
- смесь полиэтилакрилата, полиметилметакрилата и хлорида политриметиламмонийэтилметакрилата в пропорции 1:2:0,1 (Eudragit¹ RS 30D) или

- вышеназванная смесь в пропорции 1:2:0,2 (Eudragif RL 30D).

В качестве водорастворимых мягчителей можно использовать, например, глицеринтриацетат или триэтилцитрат. Их используют в пропорции основы пленкообразователя к мягчителю от 1:0,05 до 1:0,25, предпочтительно от 1:0,15 до 1:0,22.

Соотношение между карбамазепином и пленкообразователем устанавливается в зависимости от требуемого эффекта замедления высвобождения и составляет от 1:0,03 до 1:0,5.

В частности, применяют соотношение между карбамазепином и пленкообразователем от 1:0,05 до 1:0,1, однако предпочтительно от 1:0,05 до 1:0,08.

Кривые высвобождения для этих различных соотношений между карбамазепином и пленкообразователем представлены на фиг. 1. В качестве методики испытания применялся диссолютин-тест USP XXII для карбамазепина (среда вода с добавкой 1% натрия додецилсульфата).

Неожиданно удалось благодаря составу лекарственной формы карбамазепина в соответствии с изобретением предотвратить спонтанно возникающее, как известно, при контакте карбамазепина с водой образование дигидрата, которое влечет за собой рост игольчатых кристаллов и, как следствие, ограниченную пригодность для переработки.

Пленкообразователь в сочетании с мягчителем в виде водного раствора и/или дисперсии предпочтительно напыляют в грануляторе с псевдоожиженным слоем.

Для предотвращения склеивания покрытых частиц можно дополнительно вводить в дисперсию разделительные средства и/или напылять их впоследствии в псевдоожиженном слое в виде отдельной суспензии.

Например, наносят тальк при отношении концентраций основы пленкообразователя и разделительного средства от 1:0,4 до 1:1, предпочтительно от 1:0,45 до 1:0,55.

К кристаллам карбамазепина с покрытием можно известным способом примешивать другие галеновые вспомогательные вещества. Полученные таким образом смеси или же кристаллы с покрытием можно затем фасовать в капсулы из твердого желатина или прессовать в делимые таблетки. Механическое нагружение отдельных частиц, связанное с указанной дальнейшей обработкой карбамазепина с покрытием, особенно при таблетировании не вызывает повреждения пленочного покрытия.

Окончательная лекарственная форма обнаруживает такое же замедление скорости высвобождения, определявшееся по методике USP XXII для карбамазепина, что и карбамазепин с покрытием (фиг 2)

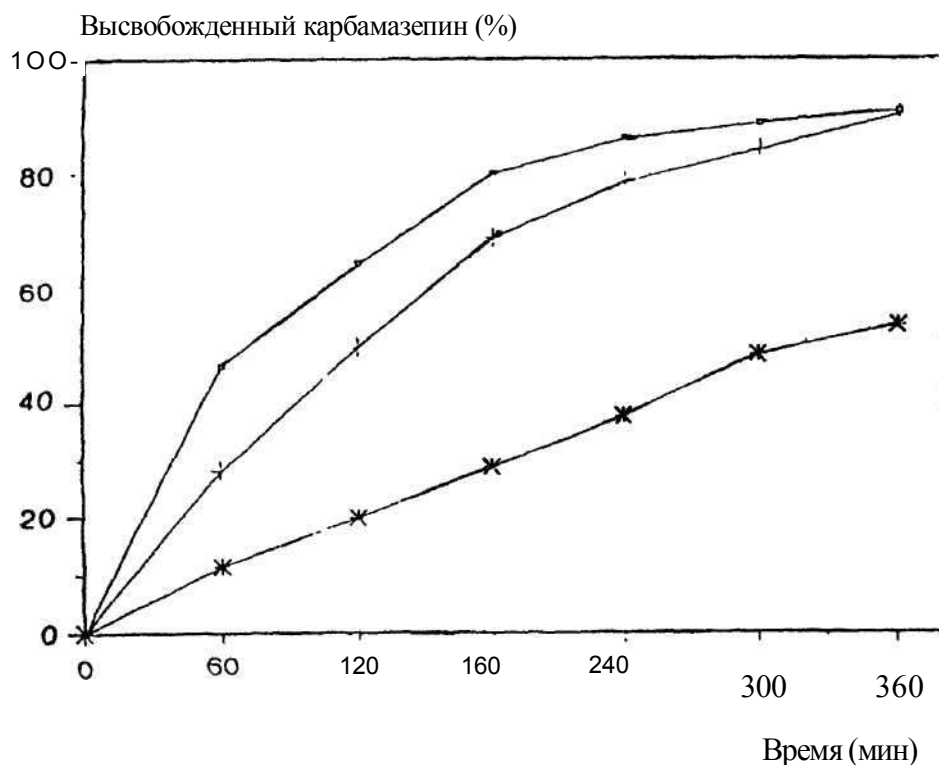
Способ в соответствии с изобретением будет более подробно пояснен на примерах его осуществления

Пример 1. Получают суспензию из 2,23 кг Eudragit RS 30D, 135 г глицеринтриацетата, растворенного в 2,35 л воды, и 325 г талька, суспендированного в 1 л воды Суспензию напыляют в грануляторе с псевдоожиженным слоем WSG 15 (фирмы Glatt) на 10 кг карбамазепина После этого напыляют суспензию 625 г талька в 2 л воды Гранулят, полученный таким способом, смешивают с 914 г микрокристаллической целлюлозы, 653 г нерастворимого поливидона, 70 г высокодисперсного диоксида кремния и 35 г стеарата магния Смесь прессуют в таблетки с содержанием активного вещества 200, 400 или 600 мг карбамазепина, или соответствующее количество гранулята фасуют в капсулы размера 1

Пример 2. Получают суспензию из 340 г Eudragit RS 30D, 20,4 г триэтилцитрата, растворенного в 0,3 л воды, и 40 г талька, суспендиро-

ванного в 0,1 л воды Суспензию напыляют в грануляторе с псевдоожиженным слоем GPCG 1 (фирмы Glatt) при температуре продукта 27-30°C на 1 кг карбамазепина Гранулят, полученный таким способом, смешивают с 65 г микрокристаллической целлюлозы, 65 г нерастворимого поливидона, 7 г высокодисперсного диоксида кремния и 3,5 г стеарата магния Смесь прессуют в таблетки с содержанием активного вещества 200, 400 или 600 мг карбамазепина, или соответствующее количество гранулята фасуют в капсулы размера 1

Пример 3. Получают суспензию из 29 г Eudragit NE 30D, 1,3 г глицеринтриацетата, растворенного в 0,03 л воды, и 9 г талька, суспендированного в 0,03 л воды Суспензию напыляют в грануляторе с псевдоожиженным слоем UNI фирмы Glatt при температуре продукта 27-30°C на 250 г карбамазепина Гранулят, полученный таким способом, смешивают с 16 г микрокристаллической целлюлозы, 16 г нерастворимого поливидона, 2 г высокодисперсного диоксида кремния и 1 г стеарата магния Смесь прессуют в таблетки с содержанием активного вещества 200» 400 или 600 мг карбамазепина, или соответствующее количество гранулята фасуют в капсулы размера 1

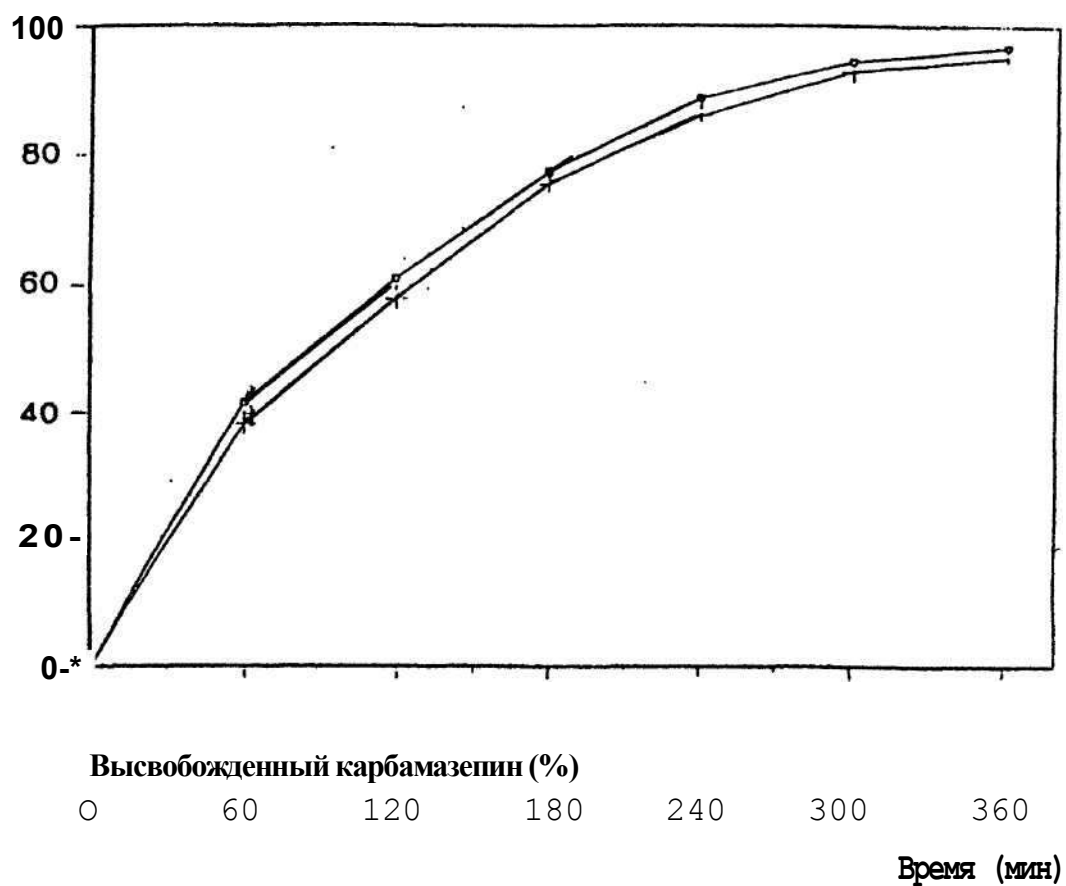


* = 31,7% Eudragit RS 30D (основы пленкообразователя) по отношению к карбамазепину

+ = 6,7% Eudragit RS 30D (основы пленкообразователя) по отношению к карбамазепину

О = 5,0% Eudragit RS 30D (основы пленкообразователя) по отношению к карбамазепину

Фиг. 1



D ** высвобождение активного вещества из гранулята +

=* высвобождение активного вещества из таблеток

Фиг. 2