



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41392 (13) C2

(51) 7 A61K9/20, A61K9/36

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

(54) ШВИДКОРОЗЧИННА ТАБЛЕТКА ТРАМАДОЛУ АБО СОЛІ ТРАМАДОЛУ

(21) 96083292

(22) 19.08.1996

(24) 17.09.2001

(31) 19530575.2

(32) 19.08.1995

(33) DE

(46) 17.09.2001, Бюл. № 8, 2001 р.

(72) Бетцінг Юрген, DE, Бартоломеус Іоханнсен
Хайнріх Антоніус, DE

(73) ГРЮНЕНТАЛЬ ГМБХ, DE

(56) Патент США № 5,776,492, A62K9/20,
07.07.1998.

(57) 1. Несодержащая связующего таблетка, содержащая эффективное анальгезирующее количество трамадола или соли трамадола для орального применения, при этом указанная таблетка содержит микрокристаллическую целлюлозу и трамадол или фармацевтически приемлемую соль

трамадола в весовом соотношении, по крайней мере, 2:1.

2. Таблетка по п. 1, при этом указанная таблетка содержит микрокристаллическую целлюлозу и трамадол или соль трамадола в весовом соотношении, по крайней мере, 3:1.

3. Таблетка по п. 1, при этом указанная таблетка содержит микрокристаллическую целлюлозу и трамадол или соль трамадола в весовом соотношении, по крайней мере, 4:1.

4. Таблетка по п. 1, при этом указанная таблетка дополнительно содержит крахмал.

5. Таблетка по п. 4, при этом весовое соотношение крахмала к трамадолу или соли трамадола составляет 1:1.

6. Таблетка по п. 1, содержащая дополнительно от 0,5 до 10% по весу, по крайней мере, одно дезинтегрирующее вещество.

Настоящее изобретение относится к таблеткам трамадола или соли трамадола для орального применения, которые не содержат связующего.

Чтобы получить наиболее быстрое, заданное высвобождение активного компонента из таких твердых форм лекарственных препаратов как таблетки, в среде высвобождения должна быть достигнута очень быстрая дезинтеграция формы лекарственного препарата. На дезинтеграцию, а именно на распад таблеток на отдельные частицы измельченного материала, влияют многочисленные факторы, такие как связующие (гранулирующие вещества), смазки и наполнители, в частности, растворимость наполнителей может значительно уменьшить скорость дезинтеграции. Кроме того, размер и форма частиц, а также твердость таблеток, которая зависит от давления прессования при их изготовлении, имеют большое влияние на скорость дезинтеграции. Во многих случаях время дезинтеграции существенно увеличивается с увеличением твердости таблеток.

Скорость дезинтеграции таблеток может быть повышена с помощью дезинтегрирующих веществ. Дезинтегрирующими веществами являются вещества, способные ускорить дезинтеграцию таблеток при контакте с водой, буферными растворами или соками пищеварения. Примерами известных дезинтегрирующих веществ являются

крахмал, карбоксиметилцеллюлоза натрия с низкой степенью замещения, гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения, карбоксиметилцеллюлоза кальция, альгиновая кислота, сшитая карбоксиметилцеллюлоза и сшитые поливинилпирролидоны.

Также известно, что на действие дезинтегрирующих веществ и дезинтеграцию таблеток существенно влияют дополнительные вещества и/или активные быстрорастворимые в воде компоненты, так как дезинтеграция таблетки затруднена из-за уменьшения в объеме при растворении добавок. Кроме того, водорастворимые вещества в определенной степени проявляют свойства связующих, т.к. при быстром образовании высококонцентрированного пограничного диффузионного слоя капилляры в таблетке закрываются. Поэтому в WO 87/01936 был предложен водорастворимый маннит, который может использоваться вместе с дезинтегрирующими веществами, который плавят и затем растирают вместе с труднорастворимыми активными компонентами для изготовления таблеток. Крупные частицы, полученные таким образом, имеют в основном размер 0,1-0,6 мм, менее растворимы в воде, чем необработанный маннит. Таблетки, имеющие труднорастворимый в воде активный компонент, которые были спрессованы с

(19) UA (11) 41392 (13) C2

расплавленным и растертым маннитом, распадаются в воде очень быстро.

Быстрорастворимая таблетка с труднорастворимыми активными компонентами известна также из Европейской Патентной Заявки EP124027. Она содержит труднорастворимый активный компонент при определенном распределении размеров зерен в комбинации с микрокристаллической целлюлозой и крахмалом.

Согласно выложенной заявке ФРГ DE1617343 для того, чтобы получить хорошее действие дезинтегрирующего вещества, связующие и добавки суспендируют вместе и затем подвергают распылительной сушке. Высушивание смеси добавок распылением способствует быстрой дезинтеграции таблеток. Таблетки, полученные путем распылительной сушки, известны также из Европейской патентной заявки EP130683 и содержат N-ацетил-р-аминофенол как активный компонент, а также частично гелеобразный крахмал, возможно в комбинации с микрокристаллической целлюлозой, как с дополнительным агентом разложения. Однако для дезинтеграции таких таблеток, имеющих фармацевтически приемлемую твердость, требуется время от 3 до 5 минут, и такая скорость дезинтеграции может классифицироваться только как весьма средняя.

Из US3181998 известно, что можно препятствовать замедлению дезинтеграции прессованных изделий, обусловленному связующими, если в состав лекарственного средства включить энзимы в сухом состоянии. Энзимы активируются при взаимодействии с водой или с пищеварительными соками, и ускоряют дезинтеграцию таблеток путем расщепления крахмалов, производных целлюлозы или желатинов, используемых как связующие.

Другим фактором, влияющим на скорость дезинтеграции таблеток, является твердость таблетки. Высокое давление прессования таблетки приводит к высокой твердости таблетки, однако именно высокие связующие силы внутри спрессованного изделия делают дезинтеграцию более трудной при контакте с водной средой. В US5254355 были сделаны попытки решить эту проблему путем прессования из сухих смесей таблетки с очень низкой твердостью, менее чем 35 Н, и последующем покрытием поверхности таблетки глазурью для увеличения твердости таблетки по крайней мере на 10 Н путем. В результате, при высокой твердости таблетки связующие силы остаются небольшими, но обеспечивается хорошая дезинтеграция.

В лимонадных таблетках, известных из Патентной заявки DE3909520, быстрой дезинтеграции таблетки способствуют добавки, которые при взаимодействии с водой выделяют CO₂.

Трамадол-гидрохлорид - (1 RS; 2 RS)-2-[(диметиламино)метил]-1-(3-метоксифенил) циклогексанолид гидрохлорид является анальгетиком, эффективным при интенсивной и умеренно интенсивной боли. Однако, очень хорошая растворимость этого активного компонента в воде до настоящего времени приостановила разработки таблеток, которые могут быстро дезинтегрироваться в воде. Например, если трамадол смешать с нерастворимой добавкой типа кальцийдигидроген и супер-дезинтегрирующим агентом типа Коллидон®

CL и гранулировать, полученные таблетки имеют твердость 80 Н и требуют 5 минут для полной дезинтеграции. Дезинтеграция не может быть ускорена даже путем увеличения содержания дезинтегрирующего вещества. Однако, время дезинтеграции в 5 минут является неприемлемым для таблетки, которая должна быстро дезинтегрироваться в воде и быстро высвободить активные компоненты.

Задачей настоящего изобретения является получение таблетки, содержащей трамадол или соль трамадола, которая быстро дезинтегрируется в воде и быстро высвобождает активный компонент так, что образуется суспензия, которая содержит активный компонент и которая может быть немедленно принята orally.

Неожиданно было установлено, что таблетки, содержащие трамадол или соль трамадола в комбинации с микрокристаллической целлюлозой в определенных весовых соотношениях, обладают необходимыми свойствами без применения какого-либо связующего.

Таким образом, поставленная задача решается тем, что таблетка трамадола или соли трамадола для орального применения содержит 2 или более весовых части микрокристаллической целлюлозы на одну часть трамадола или соли трамадола и не содержит связующих компонентов.

Предпочтительно таблетка, не содержащая связующего, содержит 3 или более весовых части микрокристаллической целлюлозы на одну часть трамадола или соли трамадола.

Еще более предпочтительно, таблетка содержит 4 или более весовых части микрокристаллической целлюлозы на одну часть трамадола или соли трамадола.

Таблетки согласно изобретению дезинтегрируются очень быстро в воде и очень быстро высвобождают трамадол или соль трамадола. Таким образом, пригодная для питья суспензия, содержащая активный компонент, образуется немедленно после того, как таблетка по изобретению входит в контакт с водой. До приема, т.е. при хранении, таблетки по изобретению обладают положительными свойствами твердой формы лекарственного препарата, такими как точная дозировка, длительный срок хранения, возможность использования гигиенических упаковок и отсутствие консервантов, а непосредственно перед приемом они легко и быстро приобретают положительные свойства жидкой формы лекарственных препаратов, например, облегчение глотания и быстрое попадание активного компонента в кровеносную систему.

Кроме того, таблетка может дополнительно содержать крахмал, предпочтительно, одну весовую часть крахмала на одну весовую часть трамадола или соли трамадола.

В этих таблетках существенно уменьшено влияние твердости таблеток на скорость дезинтеграции. Согласно изобретению, когда твердость не содержащих крахмала таблеток (Пример 1) увеличена от 80 Н до 100 Н, время дезинтеграция увеличивается от 30 секунд до 120 секунд. Напротив, время дезинтеграции таблетки, содержащей крахмал, согласно изобретению (пример 2) увеличивается от 30 до 55 секунд при увеличении твер-

дости от 80 Н до 100 Н. Кроме того, согласно изобретению, таблетки, которые содержат крахмал, проявляют ускоренное высвобождение активного компонента.

В таблетках по изобретению весовое соотношение микрокристаллической целлюлозы, трамадола/соли трамадола и крахмала должно быть по крайней мере 2:1:1. Если пропорция по весу микрокристаллической целлюлозы относительно трамадола/соли трамадола и крахмала меньше, чем указанное соотношение, то скорость дезинтеграции таблеток значительно уменьшается. Кроме того, замена микрокристаллической целлюлозы водорастворимой лактозой или нерастворимым в воде кислым фосфорнокислым кальцием (кальцийгидрогенфосфатом) приводит к существенному уменьшению скорости дезинтеграции.

Целесообразно также, чтобы таблетка дополнительно содержала 0,5-10% по весу, по крайней мере, одно из дезинтегрирующих веществ, например, сшитый поливинилпирролидон (PVP-CL), сшитая карбоксиметилцеллюлоза и/или натрий-карбоксиметил, и до 20 % по весу вкусовых добавок типа подслащивающих веществ, например, сахара, цикламата натрия и/или аспартама, а также ароматизаторы, например фруктовые и/или травяные.

Содержание трамадола и/или соли трамадола, в частности, гидрохлорида трамадола, в таблетке должно быть 5-1000 мг, предпочтительно 10-200 мг на таблетку.

Таблетки на изобретение предпочтительно производят путем смешивания составных частей и последующего уплотнения.

Примеры

Твердость таблетки определялась на твердоматре Heberlen (Модель 2E/205).

Пример 1

10,000 г гидрохлорида трамадола;
44,400 г микрокристаллической целлюлозы;
2000 г сахара натрия;
1000 г мятного ароматизатора;
2000 г анисового ароматизатора;
400 г мелкодисперсного кремнезема;
200 г стеарата магния,

были смешаны в миксере для изготовления 200,000 таблеток. Смесь была затем пропущена через сито 0,6 мм и снова смешивалась в емкости миксера. Последующее изготовление таблеток было выполнено на таблеточном прессе Fette P 2000. Полученные таблетки диаметром 10 мм и средней высотой 3,2 мм, имели средний вес 300 мг и твердость между 60 и 80 Н.

Пример 2

Было изготовлено 200,000 таблеток также, как и в Примере 1 из:

10,000 г гидрохлорида трамадола;
48,400 г микрокристаллической целлюлозы;
10,000 г кукурузного крахмала;
2000 г сахара натрия;
1000 г мятного ароматизатора;
2000 г анисового ароматизатора;
400 г мелкодисперсного кремнезема;
200 г стеарата магния.

Полученные таблетки имели диаметр 10 мм и среднюю высоту 3,9 мм, средний вес 370 мг и твердость между 60 и 80 Н.

Пример 3

Было изготовлено 200,000 таблеток также, как и в Примере 1 из:

10,000 г гидрохлорида трамадола;
29,400 г микрокристаллической целлюлозы;
10,000 г кукурузного крахмала;
2000 г сахара натрия;
1000 г мятного ароматизатора;
2000 г анисового ароматизатора;
400 г мелкодисперсного кремнезема;
200 г стеарата магния.

Полученные таблетки имели диаметр 10 мм и среднюю высоту 3,9 мм, средний вес 275 мг и твердость между 60 и 80 Н.

Пример 4

Было изготовлено 200,000 таблеток также, как и в Примере 1 из:

10,000 г гидрохлорида трамадола;
20,400 г микрокристаллической целлюлозы;
10,000 г кукурузного крахмала;
2000 г сахара натрия;
1000 г мятного ароматизатора;
2000 г анисового ароматизатора;
400 г мелкодисперсного кремнезема;
200 г стеарата магния.

Полученные таблетки имели диаметр 10 мм и среднюю высоту 3,9 мм, средний вес 230 мг и твердость между 60 и 80 Н.

Пример 5

Было изготовлено 200,000 таблеток также, как и в Примере 1 из:

10,000 г гидрохлорида трамадола;
20,400 г микрокристаллической целлюлозы;
10,000 г кукурузного крахмала;
2000 г сахара натрия;
260 г PVP-CL;
1000 г мятного ароматизатора;
2000 г анисового ароматизатора;
400 г мелкодисперсного кремнезема;
200 г стеарата магния.

Полученные таблетки имели диаметр 10 мм и среднюю высоту 3,9 мм, средний вес 230 мг и твердость между 60 и 80 Н.

Пример 6 (сравнение)

200,000 таблеток с составом, данным в примере 2, было изготовлено при условиях, данных в примере 1, за исключением того, что вместо микрокристаллической целлюлозы использовалась водорастворимая лактоза.

Пример 7 (сравнение)

200,000 таблеток с составом по примеру 2, было изготовлено при условиях, данных в примере 1, за исключением того, вместо микрокристаллической целлюлозы использовался нерастворимый кислая соль фосфорнокислого кальция.

Определение времени дезинтеграции и времени высвобождения активного ингредиента таблеток, содержащих трамадол.

Скорости высвобождения были определены спектрофотометрическим методом согласно Ph. Eur. /DAB в лопаточном перемешивающем устройстве в 600 мл желудочного сока с pH=1,2. Температура среды была 37°C + 0,5°C, скорость перемешивания - 75 об/мин. Скорости дезинтеграции были определены измерителем дезинтеграции Erweka (Z T6-I-D).

Результаты представлены в табл.

Таблица

Таблетки, изготовленные по примеру	Дезинтеграция после	Высвобождение трамадола в % после					
		1 мин	2 мин	3 мин	4 мин	5 мин	6 мин
1	25-30 сек	2,5	65,8	94,1	>99	>99	>99
2	25-30 сек	3,7	>99	>99	>99	>99	>99
3	50-60 сек	2,0	78,9	>99	>99	>99	>99
4	100-110 сек	0,9	47,4	75,2	87,4	92,0	>99
5	110 сек	1,2	62,0	97,8	>99	>99	>99
6 (сравнение)	>10 мин	0,1	10,2	25,2	38,2	50,2	89,5
7 (сравнение)	360 сек	0,1	10,3	24,5	38,5	52,6	85,4

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
 Україна, 01133, Київ-133, бульв. Ліси Українки, 26
 (044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2002 р. Формат 60x84 1/8.
 Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
 (044) 268-25-22
