



УКРАЇНА

ДЕРЖАВНЕ  
ПАТЕНТНЕ  
ВІДОМСТВО(19) UA (11) 26455 (13) C1  
(51)6 A 61 K 9/22, 9/28ОПИС ДО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІД

(54) ЛІКАРСЬКИЙ ПРЕПАРАТ У ФОРМІ ТАБЛЕТОК ІЗ СПОВІЛЬНЕНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ АКТИВНОГО ІНГРЕДІЄНТА

1

2

(21) 94095777  
(22) 02.09.94  
(24) 30.08.99  
(31) P 4329794.3  
(32) 03.09.93  
(33) DE  
(46) 30.08.99. Бюл. № 5  
(56) Патент США № 4389393,  
кл. А 61 К 9/22, 9/26, 1983.  
(72) Бартоломеус Йоханнес Хейнріх Анто-  
ніус (DE)  
(73) Грюненталь ГмбХ (DE)  
(57) 1. Лекарственный препарат в форме  
таблеток с замедленным высвобождением  
активного ингредиента, содержащий ак-  
тивный ингредиент и фармацевтически  
приемлемый матрицирующий агент, отли-  
чающийся тем, что в качестве  
активного ингредиента он содержит как  
минимум одну нечувствительную к влаге  
физиологически приемлемую соль трама-  
дола, а в качестве фармацевтически  
приемлемого матрицирующего агента как  
минимум один простой и/или сложный  
эфир целлюлозы, который в 2 мас.%-ном  
водном растворе при 20°C имеет вязкость  
от 3 до 150 Пас.

2. Лекарственный препарат по п. 1,  
отличающийся тем, что в  
качестве матрицирующего агента он со-

держит как минимум один простой и/или  
сложный эфир целлюлозы, который в 2  
мас.%-ном водном растворе при 20°C  
имеет вязкость от 10 до 150 Пас.

3. Лекарственный препарат по пп. 1  
и/или 2, отличающийся тем,  
что в качестве матрицирующего агента он  
содержит соединение из группы, вклю-  
чающей метилгидроксипропилцеллюлозы,  
гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропил-  
целлюлозы, метилцеллюлозы, этицеллю-  
лозы и карбоксиметилцеллюлозы.

4. Лекарственный препарат по пп. 1-  
3, отличающийся тем, что в  
качестве матрицирующего агента он со-  
держит соединение из группы, включаю-  
щий метилгидроксипропилцеллюлозы,  
гидроксиэтилцеллюлозы и гидроксипро-  
пилцеллюлозы.

5. Лекарственный препарат по пп. 1-  
4, отличающийся тем, что он  
содержит 10-85 мас.% медленно высво-  
бождаемого активного ингредиента и 10-  
40 мас.% матрицирующего агента.

6. Лекарственный препарат по пп. 1-  
5, отличающийся тем, что он  
содержит 25-70 мас.% медленно высво-  
бождаемого активного ингредиента и 10-  
40 мас.% матрицирующего агента.

Изобретение касается лекарственно-  
го препарата в форме таблеток для ораль-  
ного приема, из которых замедленным  
способом высвобождается нечувствитель-  
ная к влаге, физиологически приемлемая

соль трамадола, и которые содержат как  
минимум один фармацевтически прием-  
лемый матрицирующий агент.

Трамадолгидрохлорид - (1RS; 2RS)-2-  
[(диметиламино)метил]-1-(3-метоксифе-

(19) UA (11) 26455 (13) C1

нил)циклогексанола гидрохлорид – обладает анальгезирующим эффектом при сильных и умеренно сильных болях. Все имеющиеся на рынке лекарственные средства имеют форму немедленного высвобождения, что приводит к необходимости приема их 3–4 раза в день для получения хорошего терапевтического эффекта при хронических болях. Поэтому для пациентов было бы значительным облегчением сокращение количества приемов до 1–2 раз в день.

Некоторые принципы препаратов замедленного высвобождения уже известны. Например, патент США № 3065143, зарегистрированный еще 19 апреля 1960 г., описывает таблетку замедленного действия, содержащую как минимум 1/3 от веса таблетки фармацевтически приемлемой гидрофильной резины, которая быстро абсорбирует воду и набухает при 37°C, образуя мягкий клеобразный гелевый слой на поверхности таблетки, вступая в контакт с водными жидкостями желудочно-кишечного тракта, что предотвращает быстрое разложение таблетки и высвобождение медикамента, содержащегося в ней, при оральном приеме, но обеспечивает медленное разложение таблетки и высвобождение медикамента в течение периода не менее 4 ч. Однако приведенные примеры показывают, что высвобождение медикамента зависит от величины pH среды. При описании механизма высвобождения далее показано, что гелевый слой удаляется при движении таблетки по желудочно-кишечному тракту и некоторые лекарственные агенты уносятся с ним и высвобождаются. В то же время защитная оболочка на поверхности таблетки обновляется. Это означает, что высвобождение медикамента также зависит от механической нагрузки. Далее описывается, что скорость высвобождения зависит от весового соотношения активного ингредиента и резины, а также от содержания гидрофильной резины в таблетке.

В патенте США 4389393 описывается базовый материал-носитель для чувствительных к влаге активных ингредиентов, который сжимается и формируется в твердую единицу определенной дозировки и имеет строго определенный и длительный характер высвобождения после приема. Материал-носитель содержит одну или более гидроксипропилметилцеллюлозу и до 30 мас. % смеси метилцеллюлозы, натрийкарбоксиметилцеллюлозы и/или другого эфира целлюлозы, где как минимум одна из гидроксипропилметилцеллюлоз

имеет содержание метоксигрупп 16–24 мас %, гидроксипропильных групп 4–32 мас % и среднюю молекулярную массу не менее 50000. Материал-носитель составляет до 30 мас.% твердой дозируемой формы и является причиной того, что чувствительный к влаге активный ингредиент в количестве 94,4% высвобождается в течение как минимум 4 ч из дозируемой формы после приема.

В "Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr.", 1984, 5, 1 описаны гидрофильные матрицы, в частности, гидроксипропилметилцеллюлозы, для оральных дозируемых форм с контролируемым высвобождением. Скорость высвобождения лекарства зависит от вязкости и количества применяемого полимера. На высвобождение влияют также размер и форма дозируемой единицы, в то время как практически никакой зависимости от процесса приготовления – гранулированием или прямым таблетированием – не наблюдается. С другой стороны, различные наполнители оказывают существенное влияние на высвобождение лекарства. Нерастворимые вещества ускоряют высвобождение вплоть до полного подавления контролируемого эффекта высвобождения, независимо от того, являются ли эти соединения набухающими, как микрокристаллическая целлюлоза, или ненабухающими как гидрофосфат кальция.

Из "Int. J. Pharm.", 1987, 40, 223 известно, что скорость высвобождения лекарства из таблетки замедленного действия, содержащей гидроксипропилметилцеллюлозу в качестве матрицирующего агента, зависит от массового соотношения активного вещества и гидроксипропилметилцеллюлозы. Чем больше это соотношение сдвинуто в сторону активного вещества, тем выше скорость высвобождения. В препаратах, имеющих содержание наполнителя более 50 мас.%, скорость высвобождения зависит от типа применяемых промоторов. Частичная замена гидроксипропилметилцеллюлозы наполнителем и связанное с этим уменьшение содержания гидроксиметилпропилцеллюлозы в дозируемой форме приводит к увеличению скорости высвобождения.

Матричные таблетки с замедленным высвобождением, описанные в "J. Pharm. Sci", 1968, 57, 1292, имеют повышенную скорость высвобождения при увеличении растворимых компонентов в гидрофильной матрице.

Задачей настоящего изобретения является получение лекарственных таблеток для орального применения, из которых

нечувствительная к влаге, хорошо переносимая соль трамадола высвобождается длительно, независимо от значения pH окружающей среды и типа и количества наполнителей. Далее, профиль высвобождения не должен зависеть от содержания активного ингредиента и количества матрицирующего агента для данной массы и формы таблетки.

Под "профилем высвобождения" понимается количество активного ингредиента в мас. % от общего содержания активного ингредиента, наносимое на диаграмму за время испытания.

Поставленная задача решается тем, что известный лекарственный препарат в форме таблеток с замедленным высвобождением активного ингредиента, содержащий активный ингредиент и фармацевтически приемлемый матрицирующий агент, в качестве активного ингредиента содержит как минимум одну нечувствительную к влаге физиологически приемлемую соль трамадола, а в качестве фармацевтически приемлемого матрицирующего агента как минимум один простой и/или сложный эфир целлюлозы, который в 2 мас. %-ном водном растворе при 20°C имеет вязкость от 3 до 150 Пас.

Предпочтительно в качестве матрицирующего агента использован как минимум один простой и/или сложный эфир целлюлозы, который в 2 мас. %-ном водном растворе при 20°C имеет вязкость от 10 до 150 Пас.

В качестве матрицирующего агента целесообразно использовать соединение из группы, включающей метилгидроксипропилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, этилцеллюлозы и карбоксиметилцеллюлозы, предпочтительно из группы, включающей метилгидроксипропилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы.

Предпочтительно препарат содержит 10–85 мас. % медленно высвобождаемого активного ингредиента и 10–40 мас. % матрицирующего агента, наиболее предпочтительно 25–70 мас. % медленно высвобождаемого активного ингредиента и 10–40 мас. % матрицирующего агента.

Таблетки согласно изобретению могут содержать обычные фармацевтические компоненты, такие как наполнители (лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или гидрофосфат кальция), разделяющие соединения, лубриканты и регуляторы течения (коллоидный диоксид крем-

ния, тальк, стеарат магния и/или стеариновая кислота) в количестве 0–80 мас. %, предпочтительно 5–65 мас. %.

В многих случаях скорость высвобождения активного ингредиента зависит от величины pH. Во время прохождения лекарства через желудочно-кишечный тракт величина pH может изменяться от <1 до 8. Такие флюктуации могут наблюдаться у лиц, принимающих лекарство. Могут также быть вариации профиля pH по времени при прохождении по желудочно-кишечному тракту для одного человека от одного приема лекарства к другому. Зависимость скорости высвобождения активного ингредиента от pH среды может привести на практике к различным скоростям высвобождения. Профили высвобождения соли трамадола из лекарственной формы, согласно изобретению, однако, удивительно независимы от величин pH, которые могут изменяться при прохождении по желудочно-кишечному тракту. Профили высвобождения при окружающих значениях pH 1,2, 4,0 и 6,8 совпадают друг с другом, так же как и при изменении профиля pH по времени, начиная от pH 1,2 через pH 2,3 и pH 6,8 до pH 7,2.

В отличие от известных решений скорость высвобождения соли трамадола из лекарственной формы по изобретению не зависит от вязкости матрицирующего агента в диапазоне между 3 и 150 Пас для 2 мас. %-ного водного раствора, а также от содержания матрицирующего агента и наполнителя.

Кроме того, для скорости высвобождения соли трамадола из таблетки по изобретению не имеет значения, является ли применяемый наполнитель растворимым в воде, как, например, лактоза, или нерастворимым и ненабухающим в воде, как гидрофосфат кальция, или нерастворимым, но набухающим в воде, как микрокристаллическая целлюлоза, при условии, что размер и форма таблетки, а также ее состав относительно активного ингредиента, матрицирующего агента и необязательных компонентов остаются постоянными. Все эти лекарственные формы показывают совпадающие профили высвобождения.

Благодаря высокой растворимости в воде, особенно трамадолгидрохлорида, и принимая во внимание опыт прежней технологии, указывающий, что содержание растворимых соединений в лекарственной форме оказывает влияние на скорость высвобождения, ожидалось, что препараты с различным содержанием соли

трамадола будут обладать различными профилями высвобождения. Далее ожидалось, что изменение соотношения соли трамадола и матрицирующего агента также приведет к изменению профиля высвобождения. Однако лекарственные формы по изобретению с различным содержанием активного ингредиента, в которых общее содержание нечувствительной к влаге, физиологически приемлемой соли трамадола и растворимого или нерастворимого наполнителя остается постоянным, показывают совпадающие профили высвобождения, при условии, что размер, форма, общая масса и состав таблетки остаются неизменными относительно матрицирующего агента и необязательных компонентов.

Лекарственные формы согласно изобретению могут быть простыми таблетками или таблетками с оболочкой, пленочной или сахарной. Для таблеток с оболочкой могут применяться один или более слоев покрытия. Подходящими материалами оболочки являются, например, хорошо известные метилгидроксипропилцеллюлозы, которые лишь незначительно влияют на профиль высвобождения. Известные диффузионные оболочки, например, на основе набухающих, но не растворимых в воде поли(мет)акрилатов, приводят к более замедленному высвобождению из лекарственной формы согласно изобретению. Содержание активного ингредиента в таблетке с оболочкой составляет 25–70 мас.%, таблетка может быть покрыта дополнительным слоем активного ингредиента, который немедленно высвобождается в первоначальной дозе, различными известными способами, например, методом сахарного покрытия, распылением растворов или суспензий, или порошковым покрытием. Также подходящими формами таблеток являются таблетки многослойного и мозаичного типа. Как минимум одна соль трамадола содержится в количестве 10–85 мас. % в одном или более слоев многослойной таблетки или в сердцевине мозаичной таблетки, и медленно высвобождается из этой части таблетки, в то время как высвобождение соли трамадола из одного или более слоев многослойной таблетки и соответственно из внешней оболочки мозаичной таблетки является немедленным. Многослойные и мозаичные таблетки могут иметь один или более слоев оболочек или покрытий без активного ингредиента.

Лекарственные формы согласно изобретению характеризуются высокой восп-

роизводимостью свойств высвобождения полученных композиций, содержащих соль трамадола. При хранении минимум один год никаких изменений в профиле высвобождения лекарственных препаратов согласно изобретению не происходит.

Одно-двукратный ежедневный прием таблетки по изобретению приводит к хорошему терапевтическому эффекту для пациентов с сильными хроническими болями.

Пример 1. Матричные таблетки, содержащие на 1 таблетку, мг:

	Трамадолгидрохлорид	100
	Метилгидроксипропилцеллюлоза типа 2208,	
15	100 Пас (производитель – Dow Chemical Company, Midland/USA)	85
	Гидрофосфат кальция	62
20	Коллоидный диоксид кремния	5
	Стеарат магния	3

(пачка в 200 г) были приготовлены путем просеивания всех компонентов через сито 0,63 мм, смешивания в кубовом смесителе в течение 10 мин и прессования в таблетки диаметром 9 мм, с радиусом закругления 8,5 мм и средним весом 255 мг на эксцентрическом прессе Korsch EK 0.

Тем же способом были получены матричные таблетки, содержащие на 1 таблетку, мг:

	Трамадолгидрохлорид	150
	Метилгидроксипропилцеллюлоза типа 2208,	
35	100 Пас	85
	Гидрофосфат кальция	12
	Коллоидный диоксид кремния	5
40	Стеарат магния	3

Высвобождение трамадолгидрохлорида из таблеток было испытано согласно DAB10 в аппарате с мешалкой. Температура среды растворения составляла 37°C, а скорость вращения мешалки – 75 об/мин. В начале испытания каждую таблетку помещали в 600 мл искусственного желудочного сока с величиной pH 1,2. Через 30 мин величину pH поднимали до 2,3 добавлением раствора гидроксида натрия, через последующие 90 мин pH поднимали до 6,5 и через 60 мин – до 7,2. Количество высвобожденного активного ингредиента в растворе изменялось путем спектрофотометрии. Были определены следующие величины высвобождения (среднее из количества опытов n=3)(табл. 1).

Кривые высвобождения из таблеток, содержащих 100 или 150 мг трамадолгидрохлорида приведены на фиг. 1.

**Пример 2.** Матричные таблетки, содержащие на 1 таблетку, мг:

Трамадолгидрохлорид	200
Метилгидроксипропил- целлюлоза типа 2208, 100 Пас (производи- тель - Shin Etsu, Tokyo/Japan)	105
Гидрофосфат кальция	36
Коллоидный диоксид кремния	5
Стеарат магния	4

(пачка 525 г) были приготовлены следующим образом: трамадолгидрохлорид, метилгидроксипропилцеллюлозу, гидрофосфат кальция и 50% количества диоксида кремния и стеарата магния просеяли каждый через сито 0,5 мм и смешивали в кубовом смесителе в течение 10 мин. Полученную смесь спрессовали в брикеты диаметром 20 мм на прессе Korsch EK O.

После размалывания полученных брикетов на сите 1 мм добавили оставшееся количество диоксида кремния и стеарата магния и смешали с последующим пресованием смеси в таблетки диаметром 10 мм и радиусом закругления 8 мм и средним весом 350 мг на прессе Korsch EK O.

Высвобождение активного ингредиента было испытано способом, описанным в примере 1. Были получены следующие значения высвобождения (среднее из  $n=2$ ) (табл. 2).

**Пример 3.** Таблетки, приготовленные в примере 2, покрыли лаком при помощи процесса Вюрстера. Лак состоял из, мас. %:

Эудрагит RL30D (производитель: Rohm, D - Darmstadt)	18,2
Тальк	8,2
Диоксид титана	6,5
Полиэтиленгликоль (производитель: Hoechst AG, D - Frankfurt)	1,6
Триэтилцитрат	1,1
Деминерализованная вода	64,4

Покрытие увеличило средний вес таблеток на 20 мг. Высвобождение активного ингредиента из таблеток с пленочной оболочкой испытывали способом, описанным в примере 1. Были получены следующие значения высвобождения (среднее из  $n=2$ ) (табл. 3).

**Пример 4.** Описанные в примере 2 таблетки со средним весом 350 мг были приготовлены с содержанием вместо гидрофосфата кальция 36 мг микрокристаллической целлюлозы PH 101 (производитель: FMC, Philadelphia/USA), а вместо метилгидроксипропилцеллюлозы - 105 мг

метилгидроксипропилцеллюлозы типа 2208 с вязкостью 15 Пас (производитель: Shin Etsu) или 105 мг метилгидроксипропилцеллюлозы типа 2208 с вязкостью 50 Пас (производитель: Shin Etsu). Высвобождение активного ингредиента испытывали способом, описанным в примере 1. Были получены следующие значения высвобождения (среднее из  $n=3$ ) (табл. 4).

Кривые высвобождения таблеток, содержащих метилгидроксипропилцеллюлозу с вязкостью 15 и 50 Пас соответственно приведены на фиг. 2.

**Пример 5.** Были приготовлены таблетки по описанию примера 2, со средним весом 350 мг и следующим составом на 1 таблетку, мг:

Трамадолгидрохлорид	200
Метилгидроксипропил- целлюлоза типа 2208, 50 Пас (производи- тель - Shin Etsu)	50
Микрокристаллическая целлюлоза PH 101	91
Коллоидный диоксид кремния	5
Стеарат магния	4

Высвобождение активного ингредиента испытывали способом, описанным в примере 1. Были получены следующие значения высвобождения (среднее из  $n=3$ ) (табл. 5).

Кривые высвобождения таблеток, содержащих или 50 мг, соответствующие 14 мас.%, или 105 мг, соответствующие 30 мас.% (пример 4) метилгидроксипропилцеллюлозы с вязкостью 50 Пас приведены на фиг. 3.

**Пример 6.** Матричные таблетки, состоящие на 1 таблетку из, мг:

Трамадолгидрохлорид	100
Метилгидроксипропил- целлюлоза типа 2910, 10 Пас (производитель - Dow Chemical Company)	40
Микрокристаллическая целлюлоза PH 101	26
Коллоидный диоксид кремния	2
Стеарат магния	2

были приготовлены на пачку 510 г способом, описанным в примере 2. Полученные таблетки имели диаметр 8 мм, радиус закругления 7,5 мм и средний вес 170 мг.

Высвобождение активного ингредиента испытывали способом, описанным в примере 1. Были получены следующие значения высвобождения (среднее из  $n=2$ ) (табл. 6).

**Пример 7.** Матричные таблетки, состоящие на 1 таблетку из, мг:

Трамадолгидрохлорид	150	
Метилгидроксипропил- целлюлоза типа, 30 Пас (производитель – Klucel® 12, Herkules, Düsseldorf/ /Germany)	105	5
Микрокристаллическая целлюлоза PH 101	86	
Коллоидный диоксид кремния	5	10
Стеарат магния	4	

(пачка 350 г) были приготовлены способом, описанным в примере 2. Высвобождение активного ингредиента испытывали способом, описанным в примере 1. Были получены следующие значения высвобождения (среднее из n=2) (табл. 7).

Пример 8. Матричные таблетки, состоящие на 1 таблетку из, мг:

Трамадолгидрохлорид	150
Метилгидроксипропил- целлюлоза типа, 100 Пас (производитель – Natrosol®12, Herkules, Düsseldorf/Germany)	105
Микрокристаллическая целлюлоза PH 101	86
Коллоидный диоксид кремния	5
Стеарат магния	4

Высвобождение активного ингредиента испытывали способом, описанным в примере 1. Были получены следующие значения высвобождения (среднее из n=2) (табл. 8).

Т а б л и ц а 1

Время, мин	Количество высвобожденного трамадолгидрохлорида, мас. %	
	100 мг	150 мг
30	26	25
60	39	37
120	57	56
300	84	86
720	99	98

Т а б л и ц а 2

Время, мин	Высвобожденное количество, мас. %
30	22
60	32
120	48
300	76
720	100

Т а б л и ц а 3

Время, мин	Высвобожденное количество, мас. %
30	10
60	22
120	39
300	69
720	96

Т а б л и ц а 4

Время, мин	Высвобожденное количество в мас. % из таблетки, содержащей матрицирующий агент с вязкостью:	
	15 Пас	50 Пас
30	23	23
60	35	34
120	51	50
300	79	79
720	103	103

Т а б л и ц а 5

Время, мин	Высвобожденное количество, мас. %
30	21
60	33
120	49
300	78
720	98

Т а б л и ц а 6

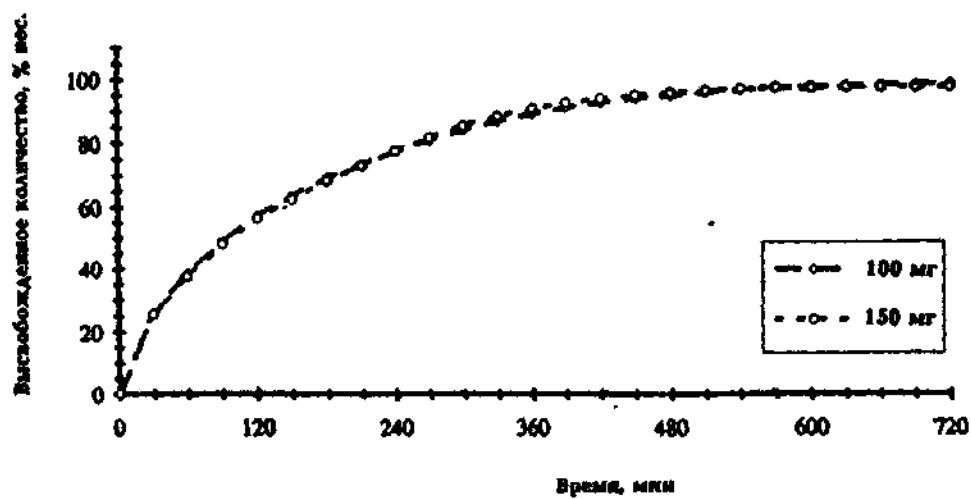
Время, мин	Высвобожденное количество, мас. %
30	25
60	40
120	59
300	89
720	105

Т а б л и ц а 7

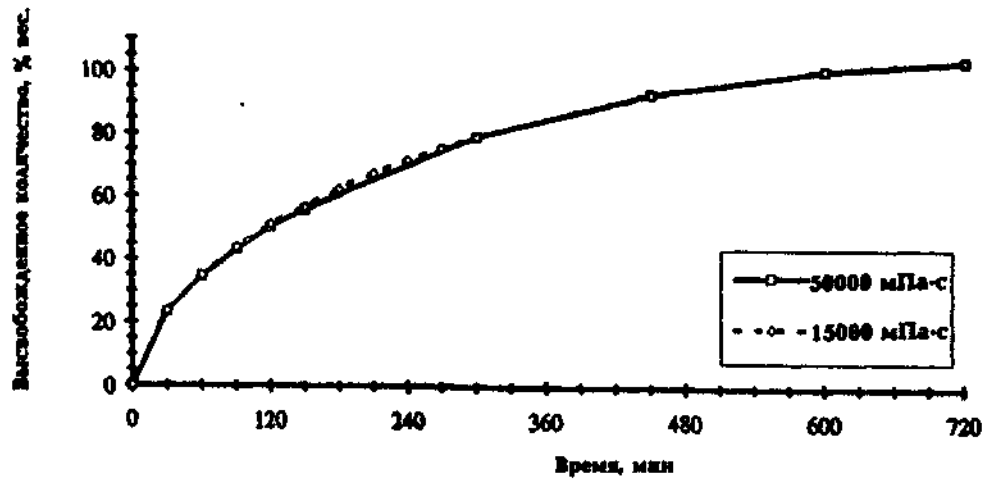
Время, мин	Высвобожденное количество, мас. %
30	25
60	35
120	50
300	75
720	100

Т а б л и ц а 8

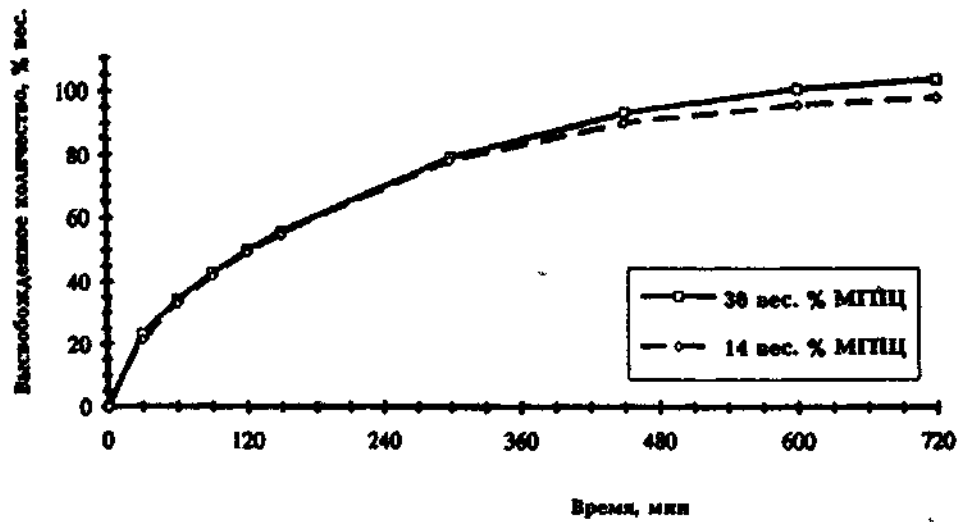
Время, мин	Высвобожденное количество, мас. %
30	20
60	32
120	48
300	75
720	100



Фиг.1



Фиг.2



Фиг.3

Упорядник

Техред М. Келемеш

Коректор О.Обручар

Замовлення 508

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,  
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101