(19) Országkód:
HU

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:
206 978 B

(21) A bejelentés száma: 3590/87
(22) A bejelentés napja: 1987. 08. 06.
(30) Elsőbbségi adatok:
03172/86 1986. 08. 07. CH

(51) Int. Cl.[5]
A 61 K 31/55

(40) A közzététel napja: 1988. 05. 30.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlönyben: 1993. 03. 01. SZKV 93/03

(72) Feltalálók:
dr. Khanna, Satish Chandra, Bottmingen (CH)
Rüttimann, Theresa, Bázel (CH)

(73) Szabadalmas:
Ciba-Geigy Ag., Bázel (CH)

(54) Eljárás karbamazepint tartalmazó orális terápiás rendszerek előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya

a) vizet áteresztő és a hatóanyag-tartalmú mag komponenseit át nem eresztő anyagból álló burkolatból,
b) hatóanyagként finomszemcsés karbamazepint és segédanyagokként a karbamazepin víz jelenlétében való kristálynövekedését gátló védőkolloidot, hidrofil duzzasztószert, valamint adott esetben az ozmózis indukálására vízoldható anyagot és/vagy további, gyógyszerészetileg elfogadható segédanyagot tartalmazó magból és
c) a magban lévő komponenseknek a környező testnedvekbe az a) burkolaton keresztüli taranszportját szolgáló járatból álló orális terápiás rendszer előállítására.

A találmány szerinti eljárást az jellemzi, hogy a b) mag alkotóiként hatóanyagként finomszemcsés karbamazepint, védőkollidoként alkilezett cellulózt, és hidrofil duzzasztószerként vinil-pirrolidon-vinil-acetát-kopolimer etilénoxid-homopolimerrel alkotott 1:1 arányú keverékét egymással összekeverjük és összesajtoljuk, a magot az a) burkolatal bevonjuk és a c) járatot a cellulóz-acetátból álló szemipermeábilis membránon át elhelyezzük.

A találmány szerinti terápiás rendszerek antikonvulzívumként görcsös állapotok, különösen epilepsziák, kezelésére alkalmazhatók.

HU 206 978 B

A találmány tárgya eljárás karbamazepin hatóanyagot tartalmazó, orális terápiás készítmény előállítására.

A karbamazepin, 5H-dibenz[b,f]azepin-5-karboxamid (Tegretol®, Tegretal®, A CIBA-GEIGY cég védjegyzett gyártmánya) antikonvulzív és analgetikus hatású gyógyszerként javallott termék. A kereskedelemben kapható ilyen gyógyszerkészítmények 200 mg hatóanyagot tartalmazó tabletták és 2% hatóanyagot tartalmazó szirupok.

Szisztémás hatás elérésére szolgáló, orálisan adagolható rendszerek, és ezek konvencionális gyógyszerformákkal – mint tablettákkal és szirupokkal – szembeni előnyei ismertek. Ilyen rendszerekkel állandó terápiás szinten maradó, késleltetett hatóanyag-leadás érhető el. Az F. Theeuwes által [J. Pharm. Sc., 64. kötet, 12. sz. 1987–1991. old. (1975)] leírt és szokásos tabletta formájú OROS („Oral Osmotic System": Alza Corp.) perorális rendszernél a vizes testnedvek a szemipermeábilis membránként működő külső rétegen keresztül lépnek be a rendszerbe, elérik a magban szilárd alakban jelen lévő hatóanyagot, és azt feloldják. Megfelelő vízoldhatóság esetén a hatóanyag-tartalmú oldatot a fellépő nyomás hatására állandó sebességgel egy kb. 100–250 mikrométer átmérőjű ürítőnyílás adja le.

Ezzel az adagolási módszerrel a megfelelő hatóanyagmennyiség leadását, és a kívánt gyógyászati hatást érik el, ha a magban lévő hatóanyag elég nagy ozmózisnyomást tud előidézni. Ennek előfeltétele a mag megfelelően nagy vízoldható hatóanyag- és megfelelően alacsony segédanyag-tartalma.

Ezért az OROS®-rendszerek nehezen oldható hatóanyagoknál nem megfelelőek. Különösen nagy mennyiségben adagolandó hatóanyagok, mint a karbamazepin esetében az ozmózisnyomás túl alacsony. E probléma megoldására a 4 111 202 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás nehezen oldható hatóanyagokra olyan kétkamrás („push-pull") rendszereket javasol, amelyek egyik kamrájukban a hatóanyagot, ill. azt tartalmazó készítményt, másik kamrájukban a megfelelő ozmózis-nyomás biztosításához szükséges vízoldható segédanyagokat, pl. sókat vagy cukrot tartalmaznak. A két kamrát egymástól rugalmas fal választja el, és azokat kifelé merev, de vízáteresztő szemipermeábilis membrán zárja le. Víz belépése esetén a kialakuló ozmózis-nyomás az alsó kamra térfogatnövekedését idézi elő. Mivel a szenipermeábilis fal merev, az ozmózis-nyomás kizárólag a hajlékony válaszfalra fejt ki hatást, és a hatóanyagot magában foglaló kamra tartalmát a rendszerből kinyomja.

A „push-pull" rendszerek előállítása technikailag bonyolult, mert az ilyen adagolási formáknál a szemipermeábilis burkolattól eltérő minőségű, flexibilis válaszfalat kell beépíteni. Ezen kívül nehezen oldható, és nagy – pl. 200 mg-nál nagyobb – mennyiségben adagolandó hatóanyagok esetében csak voluminózus „push-pull" rendszerek állíthatók elő, melyek bevétele különösen epileptikus rohamok esetében problematikus.

Az 52 917 sz. európai szabadalmi leírás nehezen oldódó hatóanyagokra válaszfal nélküli kétkamrás rendszereket ír le. Az ozmotikus hajtóanyagot a hatóanyaggal töltött kamra tartalmazza. Az ez alatti kamra duzzadni képes polimerből, mint polivinil-pirrolidonból áll. A kialakuló ozmózis nyomás hatására a rendszer több folyadékot vesz fel, ami a duzzadást meggyorsítja. A duzzadási nyomás csak annak a kamrának térfogatnövekedését idézi elő, amely duzzadni képes polimerből áll, mert a szemipermeábilis fal merev, ezáltal a hatóanyaggal töltött kamra tartalmát egy nyíláson keresztül kinyomja.

Az 52 917 sz. európai szabadalmi leírásban leírt formát kétrétegű, burkolattal, ill. bevonattal ellátott tablettának kell felfogni. Előállítása a szokásos burkolt vagy bevonattal ellátott tablettákhoz képest technikailag bonyolult. Így a sajtolási folyamatot legalább két lépésben kell végezni. A különböző, egymással sajtolandó granulátumok szokásos sajtolásánál nagy a granulátum-komponensek egyenletes szemcseméretével szembeni követelmény. A többrétegű tabletták előállításának leírásával, annak technikai problémáival és a használt granulátumokkal szemben támasztott követelményekkel kapcsolatosan Hager: „Handbuch der Pharmazeutischen Praxis" c. művére, Springer Kiad., 1971 (a továbbiakban: „Hager"-re), VIIa. köt., 710. old. alja és 723–725. old. utalunk.

Egy további probléma abban áll, hogy vízmentes (amorf vagy kristályos) karbamazepin használata során a vízzel érintkezve dihidrátok képződnek, lásd J. Pharm. Soc. Jpn. 2. sz., 184–190. old., 1984. A dihidrátok tűs alakban vannak jelen, e tűk hosszirányban kb. 500 μm méretig is megnőhetnek. Az ismert kétkamrás rendszerek ilyen dihidrát kristályokkal nem tudnak megfelelően működni, mert a megnőtt kristályok a terápiás rendszer nyílását eldugaszolhatják. Ezért e célra csak aprított karbamazepin-dihidrát kristályok felelnek meg, melyeknek maximális méretét a rendszer nyílásának átmérője szabja meg. Megfelelő méretű karbamazepin-dihidrát kristályok előállítására eddig csak a nedves őrlési eljárás vált be. Az őrlemény szükséges szárítása miatt a szárazon őrlő eljárás problematikus, mert kb. 37 °C műveleti hőmérsékleten ismét vízmenentes karbamazepin képződik. A nedves őrlési eljárás szintén hátrányos, mert a szuszpendálószert egy külön eljárási lépésben el kell távolítani.

Jelen találmány feladata olyan, egy hatóanyagkamrás karbamazepin terápiás rendszer előállítási eljárása volt, melynek nagysága az eddig ismert orális, ozmotikus egykamrás rendszerekének felel meg, és amely alkalmas segédanyag hozzáadása útján a karbamazepin kristálynövekedést meg tudja gátolni, miáltal mindkét munkaigényes eljárási lépés, nevezetesen a hidrát forma előállítása és a nedves őrlés elkerülhető.

Ezt a feladatot egy olyan, alkalmas védőkolloid megválasztásával oldottuk meg, amely megakadályozza a karbamazepin-hidrát formák kristálynövekedését orális ozmotikus rendszerekben, a hidrátkristályok részecskeméretét messzemenően állandónak tartja, és az egykamrás rendszer megfelelőhatóanyag-leadási teljesítményét biztosítja.

A találmány tárgya eljárás perorálisan adagolandó és szisztémás hatású terápiás rendszer előállítására bevont és/vagy burkolt egykamrás rendszer alakjában, karbamazepin szervezetbe juttatására. A találmány szerint előállítható terápiás rendszer;

a) vízáteresztő, és a hatóanyag-tartalmú mag komponenseit át nem eresztő anyagból álló burkolatból,

b) hatóanyagként finomszemcsés karbamazepint és segédanyagokként a karbamazepin víz jelenlétében történő kristálynövekedését gátló védőkolloidot, hidrofil duzzasztószert, valamint adott esetben az ozmózis indukálására alkalmas vízoldható anyagot, és/vagy további, gyógyszerészetileg elfogadható segédanyagokat tartalmazó magból, és

c) a magban lévő komponenseknek a környező, vizes testnedvekbe az a) burkolaton keresztül történő transzportjára alkalmas járatból áll.

A találmány szerinti eljárást az jellemzi, hogy a b) mag alkotóiként hatóanyagként finomszemcsés karbamazepint, védőkolloidként alkilezett cellulózt, és hidrofil duzzasztószerként vinil-pirrolidon-vinil-acetát-kopolimer etilén-oxid-homopolimerrel akotott 1 : 1 arányú keverékét egymással összekeverjük és összesajtoljuk, a magot az a) burkolattal bevonjuk és a c) járatot a cellulóz-acetátból álló szemipermeábilis membránon át elhelyezzük.

Az előzőekben és a következőkben használt általános definíciók és fogalmak jelentése a jelen találmányi leírásban előnyösen a következő:

Az a) burkolat vízáteresztő és a hatóanyag komponensei számára szemipermeábilis membránként fogható fel, amely a vizet áteresztí ugyan, de a készítmény magjában jelen lévő komponensek, mint hatóanyagok, duzzasztószerek, ozmotikus segédanyagok stb. számára lényegében át nem eresztő.

A burkolat szemipermeábilis anyagból történő előállítására alkalmas anyagok például a 3 916 899 és a 3 977 404 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban leírt, mikroporózus polimer anyagok, amelyek a gyomor-bélrendszerben nem bomlanak le, vagyis változatlan formában ürülnek ki. Használhatók például olyan acilezett cellulózszármazékok (cellulózészterek), amelyek acetilcsoporttal egyszeresen, kétszeresen vagy háromszorosan vagy acetil-csoporttal egyszeresen vagy kétszeresen, és egy további acetiltől eltérő acilcsoporttal vannak helyettesítve, mint például a cellulóz-acetát.

A találmány szerinti terápiás rendszerekhez a karbamazepint finomszemcsés alakban használjuk fel. „Finomszemcsés" alatt mikronizált, amorf vízmentes és mikronizált, kristályos vízmentes alakokat, valamint mikronizált kristályos hidrátformákat értünk. Előnyös a mikronizált, kristályos vízmentes alakok használata. A szemcseméretet úgy kell megválasztani, hogy az a) burkolat előnyösen kb. 0,4–0,8 mm átmérőjű nyílásán keresztül a hatóanyag torlódásmentes leadása váljék lehetővé. Ezenkívül ilyen szemcseméretnél javul a nehezen oldódó hatóanyag diszpergált szemcséinek reszorpciója. Előnyösen 100 μm-nél kisebb, különösen 200 μm-nél kisebb vízmentes karbamazepin kristályokat használunk.

Az olyan védőkolloidok, amelyek a karbamazepin kristálynövekedését víz jelenlétében gátolják, késleltetik technikailag előnytelen, orális terápiás rendszerek előállítására alkalmatlan kristályosformák képződését, pl. nagyobb hidrátkristályok finomszemcséjű részecskékől történő képződését. Az ilyen védőkolloidok meglepetésszerűen mindenekelőtt nagyobb hidrátkristályok (dihidrátkristályok) vízmentes módosulatokból vagy amorf részecskékből történő képződését késleltetik. Mint az előzőekben említettük, nagyobb tű alakú kristályok képződése a terápiás rendszer folyamatos hatóanyag-leadási teljesítménye szempontjából hátrányos, mert a nyílás dugulása következtében a hatóanyag-leadás ilyen esetben gátolt.

Megfelelő védőkolloidok különösen a diszpergálható alkilezett cellulóz-származékok, pl. a metil- vagy etil-cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, hidroxipropil-alkilcellulóz, pl. hidroxipropil-metilcellulóz vagy hidroxipropil-etilcellulóz, só alakú karboximetil-cellulóz, pl. nátrium-karboximetil-cellulóz vagy só alakú karboximetil-alkilcellulózok, pl. nátrium-karboximetil-metilcellulóz vagy nátrium-karboximetil-etilcellulóz.

Megfelelő védőkollodiok mindenekelőtt a metilezett cellulózéterek, pl. a kb. 27,0–32,0% metoxicsoport-tartalmú és kb. 1,75–2,1 szubsztitúciós fokú metilcellulóz vagy a kb. 16,0–30,0% metoxi- és 4,0–32,0% hidroxi-propoxi-csoport tartalmú hidroxipropil-metilcellulóz. A találmány szerinti eljárással előállított orális terápiás rendszerek előnyösen a hatóanyag-mennyiségre számított kb. 5–10% mennyiségű védőkolloidot, mint hidroxipropil-metilcellulózt tartalmaznak.

Ilyen védőkollodiok hozzáadása útján a vízmentes karbamazepin mikrokristályok vizes fázisban megfigyelt növekedése legfeljebb kb. 100 μm-re, különösen kb. 20 μm-re vagy a hidrátkristályoké legfeljebb kb. 500 μm méretű tű alakú hidrátkristályokra van korlátozva, ill. lassítva.

A találmány szerinti terápiás rendszerek ezért kb. 20 μm-ig terjedő méretű karbamazepin mikrokristályokat tudnak leadni a gyomorbél traktusnak, úgyhogy ez a hatóanyag különösen finoman diszpergált alakban oldható és reszorbeálható.

A b) magban jelen lévő hidrofil duzzasztószer egy olyan segédanyag, amely vízzel, ill. a gyomor-béltraktusban jelen lévő vizes testnedvvel kölcsönhatásba lép, megduzzad és egy egyensúlyi állapot eléréséig tágul ki. A duzzasztószer nagy mennyiségű vizet képes abszorbeálni és a terápiás rendszer működéséhez szükséges duzzadási nyomást tudja előállítani. Minthogy az a) szemipermeábilis burkolat merev vagy legalább kevéssé elasztikus, ezért a duzzadás által létrehozott nyomás a magban lévő anyagnak a burkolat c) járatán át történő leadása útján egyenlítődik ki.

Hidrofil duzzasztószerként vinilpirrolidon/vinilacetát kopolimer és etilénoxid homopolimer keveréket használunk. Ennek a keveréknek az a meglepő előnye, hogy a duzzadásnál fellépő duzzadási nyomás nem vezet a rendszer felszakadására és a duzzadás sebessége egyenletes, úgyhogy a rendszer megközelítően állandó hatóanyag-mennyiségeket ad le.

Etilénoxid homopolimerként a keverékben $1,0\times10^6$-nál nagyobb molekulatömegű Polyox®-ot használunk.

A találmány szerinti eljárásban 1 : 1 (tömeg)arányú vinilpirrolidon/vinilacetát kopolimer (Kollidon® VA 64 kereskedelmi áru) és etilénoxid homopolimer (Polyox®, molekulatömeg: 5×106 kereskedelmi áru) keverékét használjuk.

A hidrofil, polimer duzzasztószer a terápiás rendszer össztömegére számítva 5–60 tömegrész mennyiségben lehet jelen a magban.

A magban adott esetben a duzzasztószeren túlmenően jelen lévő, az ozmózis nyomás indukálását előidéző vízoldható anyagok a víz szemipermeábilis burkolaton történő áthatolása után ozmózis nyomást idéznek elő és növelik a duzzadási nyomást.

Az ozmózisnyomás indukálására szolgáló vízoldható anyag elvileg bármilyen, gyógyszerészeti szempontból alkalmas, vízben oldódó anyag, pl. a gyógyszerkönyvekben vagy a „Hager"-ben, valamint Remington: „Pharmaceutical Science" c. művében említett vízoldható segédanyag lehet. Különösen alkalmasak szervetlen vagy szerves savak gyógyszerészetileg használható vízoldható sói vagy különösen nagy vízoldékonyságú nemionos, gyógyszerészetileg használható szerves anyagok, pl. szénhidrátok, mint cukrok vagy aminosavak.

Ilyen ozmózis nyomás indukálására alkalmas vízoldható anyagok például a szervetelen sók, mint a magnézium-klorid vagy -szulfát, lítium-, nátrium- vagy kálium-klorid, lítium-, nátrium- vagy kálium-szulfát vagy nátrium- vagy kálium-hidrogén- vagy -dihidrogénfoszfát, szerves savak sói, mint nátrium- vagy káliumacetát, magnézium-szukcinát, nátrium-benzoát, nátrium-citrát vagy nátrium-aszkorbát, szénhidrátok, mint szorbit vagy mannit (hexit), arabinóz, ribóz vagy xilóz (pentózok), glükóz, fruktóz, galaktóz vagy mannóz (hexózok), szukróz, maltóz vagy laktóz (diszacharidok) vagy raffinóz (triszacharidok), vízoldható aminosavak, mint glicin, leucin, alanin vagy metionin, karbamid stb., valamint ezek keverékei. A vízoldható segédanyagok a terápiás rendszer össztömegére számított kb. 0,01–35%-ban lehetnek jelen a magban.

A b) mag az ozmózis nyomást indukáló vízoldható anyagokra és a hidrofil, polimer duzzasztószeren túlmenően további, gyógyszerészetileg elfogadható segédanyagokat tartalmazhat.

További segédanyagokként előnyösek határfelületaktív anyagok, ún. tenzidek, pl. alkil-szulfát típusú anionos tenzidek, pl. nátrium-, kálium- vagy magnézium-n-dodecil-szulfát, -n-tetradecil-szulfát, -n-hexadecil-szulfát vagy -n-oktadecil-szulfát, alkiléter-szulfátok, pl. nátrium-, kálium- vagy magnézium-n-dodecil-oxietil-szulfát, n-tetradecil-oxietil-szulfát, -n-hexadecil-oxietil-szulfát vagy -n-oktadecil-oxietilszulfát vagy alkán-szulfonátok, pl. nátrium-, kálium- vagy magnézium-n-dodekán-szulfonát, -n-tetradekán-szulfonát, -n-hexadekán-szulfonát vagy -n-oktadekán-szulfonát.

Alkalmas tenzidek továbbá a zsírsav-poli-hidroxialkohol-észterek, mint a szorbitán-monolaurát, -oleát, -sztearát vagy -palmitát, a szorbitán-trisztearát vagy -trioleát, a zsírsav-poli-hidroxialkoholészterek polioxietilén adduktjai, mint a poli-oxietilén-szorbitán-monolaurát, -oleát, -sztearát, -palmitát, -trisztearát vagy trioleát, a polietilénglikol-zsírsavészterek, mint a poli-oxietilsztearát, polietilénglikol-400-sztearát, polietilénglikol-2000-sztearát, különösen a Pluronics® (BWC gyártmány) vagy Synperonic® (ICI gyártmány) típusú etilénoxidl–propilénoxid blokk kopolimerek.

További segédanyagok a tablettázásnál a granulátumok előállításához használt szokásos segédanyagok, pl. kötőanyagok, csúsztatószerek, folyatószerek, diszpergálószerek, töltőanyagok stb. Így használhatók a nevezett segédanyagokon túlmenően szokásos segédanyagok, mint laktóz, szacharóz, szorbit, mannit, keményítő, pl. burgonyakeményítő, kukoricakeményítő vagy amilopektin vagy cellulóz, különösen mikrokristályos cellulóz vagy magnézium-sztearát.

A magban lévő komponenseknek a környező vizes testnedvekbe az a) burkolaton keresztül történő transzportjára szolgáló járat alatt olyan szerkezetelemeket, valamint módszert értünk, amely alkalmas a hatóanyag-készítménynek a terápiás rendszer magjából történő kibocsátására. E kifejezés alatt átmenetek, nyílások, furatok, lyukak stb. értendők a szemipermeábilis membránként működő a) burkolatban, amelyek a burkolat felülete és a mag között összeköttetést létesítenek. A járat mechanikus vagy lézerfúrással vagy egy megbontható elem, pl. egy zselatin dugó elbontásával, a terápiás rendszer burkolatában létesített „kapuval" állítható elő. Egy kiviteli változatnál a terápiás rendszerre ható hidrosztatikus nyomás reakciójaként képződik a járat. Egy másik kiviteli változatnál két vagy több, a rendszer tetszőleges helyén elrendezett járat létesíthető. Képződhet az átmenet a rendszer alkalmazása során a rétegek mechanikus felszakítása útján is. A járatnak egy minimális átmérője van, amely függ a hatóanyag kristályainak méretétől. A járat átmérőjének nagyobbnak kell lennie, mint a hatóanyagok kristályainak átlagos hosszmérete. A maximális átmérő szintén körülbelül behatárolt. Ez csak olyan nagyságú lehet, hogy elkerüljük a vizes testnedveknek a terápiás rendszerbe konvekció útján történő behatolását. A járat előállításának és a minimális dimenzióknak leírását a 3 485 770 és 3 916 899 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások és azokhoz tartozó rajzok tartalmazzák.

A találmány szerinti eljárással előállított terápiás rendszer lehet másképpen formázott is, lehet például kerek, ovális, cső alakú és hasonló, és a töltetmennyiségtől függően különböző nagyságú. A terápiás rendszer lehet ezenkívül átlátszó, színtelen vagy színes is abból a célból, hogy a terméknek egyedi megjelenést és azonnali felismerhetőséget kölcsönözzünk.

A találmány szerinti eljárással előállított orális terápiás rendszernek értékes farmakológiai tulajdonságai vannak, és az különösen különböző eredetű, erős fájdalmak és konvulziók, pl. epilepszia kezelésére használható.

A találmány szerinti terápiás rendszereket úgy állítjuk elő, hogy a mag komponenseit egymással összekeverjük,

a keveréket összesajtoljuk, a magot burkolattal vonjuk be és adott esetben a szemipermeábilis membránt járattal, pl. egy nyílással látjuk el. Az eljárás egy előnyös foganatosítási módjánál a karbamazepin vízmentes kristályformáját 5 μm átlagos részecskeméretűre aprítjuk. Az így aprított részecskéket, különösen mikrokristályokat a magot képező komponensekkel összekeverjük és granuláljuk, pl. oly módon, hogy a hidroxipropil-metilcellulóz vagy metilcellulóz védőkolloidot, nátrium-kloridot és a nátrium-lauril-szulfát tenzidet, valamint Polyoxot a hatóanyaggal összekeverjük, ehhez a keverékhez hozzáadjuk poli-vinilpirrolidon/poli-vinilacetát szerves oldószeres oldatát, az oldószert leszívatjuk, a maradékot granuláljuk és szárítjuk. A granulátumot ezután sajtoljuk és adott esetben csúsztatószerek, pl. magnéziumsztearát hozzáadása után szokásos alakú és nagyságú, pl. 5–12 mm átmérőjű (kerek alakú) és kb. 4–8 mm széles, valamint kb. 10–22 mm hosszú, négyszögletes tabletta-magokká stancoljuk ki.

A granulátum előállítására minden olyan oldószer alkalmas, amelyben a hidrofil duzzasztószer és valamennyi segédanyag oldódik. Ilyen oldószer különösen a víz vagy a rövid szénláncú alkanolok, mint metanol, etanol vagy izopropanol.A szemipermeábilis burkolat a hatóanyagot tartalmazó magra a szemipermeábilis burkolatot képező anyag valamely oldatával végzett ráöntés, formázás, szórás vagy kapszula-bemártás útján vihető fel. A burkolat felvitelének egy másik módja örvényáramú szuszpendálási módszer („air suspension procedure"). Ez az eljárás abban áll, hogy a masszákat (kapszulákat, ill. kapszulamagokat) levegőáramban és egy, a burkolatot képező szerben szuszpendáljuk és buktatjuk egészen addig, amíg a burkolat a magot körülveszi és bevonja. A levegővel való örvényeztetési eljárást a 2 799 241 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, valamint a J. Am. Pharm. Assoc., 48. köt., 451–459. old., 1979, és 49. köt., 82–84. old., 1980 közlemények írják le. Egyéb előnyös standard eljárás például a Remington's „Pharmaceutical Sciences" c. műben (14. kiadás, 1986–1987. old.) leírt tartályos lakkozó eljárás („spray pan").

A szemipermeábilis burkolatban a járat mechanikus vagy lézeres fúrással hozható létre. Az alábbiakban következő példák a találmány szemléltetését célozzák.

1. példa

Tegretol® (200 mg) terápiás rendszer

Mag

Karbamazepin, vízmentes (Tegretol®)	200 mg
Mikrokristályos cellulóz (Avicel® FMC Corporation, Philadelphia)	20 mg
Hidroxipropil-metil-cellulóz (Pharmacoat® 603; Shin-Etsu Chem. Co. –Tokyo, gyártmány)	12,5 mg
Vinilpirrolidon/vinilacetát 60 : 40 arányú kopolimer; (Kollidon® VA 64; BASF termék)	80 mg
Poli-etilénglikol (5×10^6 molekulatömegű Polyox® koaguláns; a Unione Carbide cég gyártmánya)	80 mg
Nátrium-klorid (legtisztább)	80 mg
Nátrium-laurilszulfát (legtisztább)	6 mg
Magnézium-sztearát	11,5 mg
	490 mg.

Burkolat:

Cellulóz-acetát (32,0; letisztább)	16 mg
Cellulóz-acetát (39,8%; legtisztább)	20 mg
Poli-etilénglikol 4000	4 mg
Össztömeg:	530 mg

A vízmentes karbamazepint, hidroxipropil-metil-cellulózt, nátriumkloridot és nátirumlauril-szulfátot bolygókeverőben összekeverjük. A keveréket a vinilpirrolidon/vinilacetát kopolimer egy részének metanol/izopropanolos oldatával granuláljuk. A keveréket szitán átdörzsöljük és a nyert granulátumot vákuumban megszárítjuk.

A száraz granulátumot a vinolpirrolidon/vinilacetát maradék mennyiségével az Avicel®-rel és a magnéziumsztearáttal összekeverjük. A homogén keveréket ezután sajtoljuk és stancoljuk (stancolási méret 10 mm R15).

Az így nyert magokat áramló ágyas bevonóberendezésben (Aeromatic Shea®1)a terápiás rendszer burkolatának komponenseit tartalmazó szerves lakkal vonjuk be.

A bevonattal ellátott tablettákat szárítószekrényben 40 °C-on 48 órán át szárítjuk. Minden tablettán 750 μm átmérőjű nyílást fúrunk fúróval vagy lézerrel.

2. példa

Tegretol ®(200 mg) terápiás rendszer

Mag

Karbamazepin-vízmentes (Tegretol®)	200 mg
Mikrokristályos cellulóz (Avicel®– FMC Corporation Philadelphia gyártmány)	20 mg
Hidroxipropil-metil-cellulóz (Pharmacoat® 603, Shin-Etsu Chem. Co., Tokyo gyártmány)	13 mg
Vinilpirrolidon/vinilacetát 60 : 40 arányú kopolimer (Kollidon® VA 64, BASF, Ludvwigshafen gyártmány)	80 mg
Hidroxietil-cellulóz (Tylose H 4000 PHA)	80 mg
Glükóz (legtisztább)	90 mg
Nátriumlauril-szulfát (legtisztább)	7 mg
Magnézium-sztearát (legtisztább)	10 mg
	500 mg

Burkolat

Cellulóz-acetát (32,0) (legtisztább)	16 mg
Cellulóz-acetát (39,8) (legtisztább)	20 mg
Polietilénglikol 4000	4 mg
	40 mg
Összes tömeg:	540 mg

Az előállítás az 1. példában leírttal analóg módon történik. Polietilénglikol (molekulasúly 5×10^6) helyett hidroxietil-cellulóz duzzasztószert használunk. Az ozmózis létrehozásához nátriumkorid helyett glükózt alkalmazunk. A granulátumot a komponensek összekeverése után a Kollidon® VA 64 egy részét tartalmazó etanolos oldattal végzett összekeveréssel állítjuk elő.

3. példa

Mag

Karbamazepin-vízmentes (Tegretol®)	200 mg
Mikrokristályos cellulóz (Avicel®–FMC Corporation, Philadelphia gyártmány)	20 mg
Hidroxipropil-metil-cellulóz (Pharmacoat® 603, Shin-Etsu Chem. Co., Tokyo gyártmány)	12,5 mg
Vinilpirrolidon/vinilacetát 60 : 40 arányú kopolimer (Kollidon® VA 64–BASF, Ludwigshafen gyártmány)	81,3 mg
Polietilénglikol (Ms.: 5×10^6; Polyox® Coagulant, Union Carbide gyártmány)	80 mg
Nátriumlauril-szulfát (legtisztább)	6 mg
Magnézium-sztearát (legtisztább)	10,2 mg
	410 mg

Burkolat

Cellulózacetát (32,0) (legtisztább)	16 mg
Cellulózacetát (39,8) (legtisztább)	20 mg
Polietilénglikol 4000	4 mg
	40 mg
Össztömeg:	450 mg.

Az orális terápiás rendszer előállítása az 1. példában leírttal analóg módon történt, de ozmotikus szert nem alkalmazunk.

4. példa

Tegretol ®(2000 mg) terápiás rendszer

Mag

Karbamazepin-vízmentes (Tegretol®)	200 mg
Hidroxipropil-metilcellulóz (Pharmacoat® 603, Shin-Etsu Chem. Co., Tokyo gyártmány)	25 mg
Hidroxietil-cellulóz (Natrosol®–250L, Hercules gyártmány)	25 mg
Hidroxietil-cellulóz (Natrosol®–250H)	25 mg
Mannit (legtisztább)	215 mg
Nátriumlauril-szulfát (legtisztább)	5 mg
Magnézium-sztearát (legtisztább)	5 mg
	500 mg

Burkolat

Cellulózacetát (32,0) (legtisztább)	18,9 mg
Cellulózacetát (39,8) (legtisztább)	2,9 mg
Hidroxipropil-metil-cellulóz 15 CPS	2,1 mg
Polietilénglikol 8000	2,1 mg
	26 mg
Össztömeg:	526 mg.

Az előállítás az 1. példában leírttal analóg módon történik. Polietilénglikol és kollidon helyett hidroxietil-cellulóz duzzasztószert használunk. A granulátumot a komponenseknek, a használt hidroxietil-cellulóz egy részének etanolos oldatával végzett összekeverésével állítjuk elő.

A találmány szerint előállított karbamazepin-készítmény és az ismert, TEGRETOL® márkanéven forgalomban lévő karbamazepin készítmény összehasonlító farmakológiai adatait szemléltetik az 1. és 2a), 2b) ábrák.

1. ábra OROS és konvencionális tabletta (200 mg) napi kétszeri adagolása esetén a karbamazepin koncentrációjának alakulása a plazmában, az idő függvényében. Az eredmények 13 páciensnél kapott értékek átlagértéke

2a) és 2b) ábra Az átlagos plazmakoncentráció időbeli függvénye egyszeri, 200 mg-os orális karbamazepin-adagolás után.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás

a) vizet áteresztő és a hatóanyag-tartalmú mag komponenseit át nem eresztő anyagból álló burkolatból,

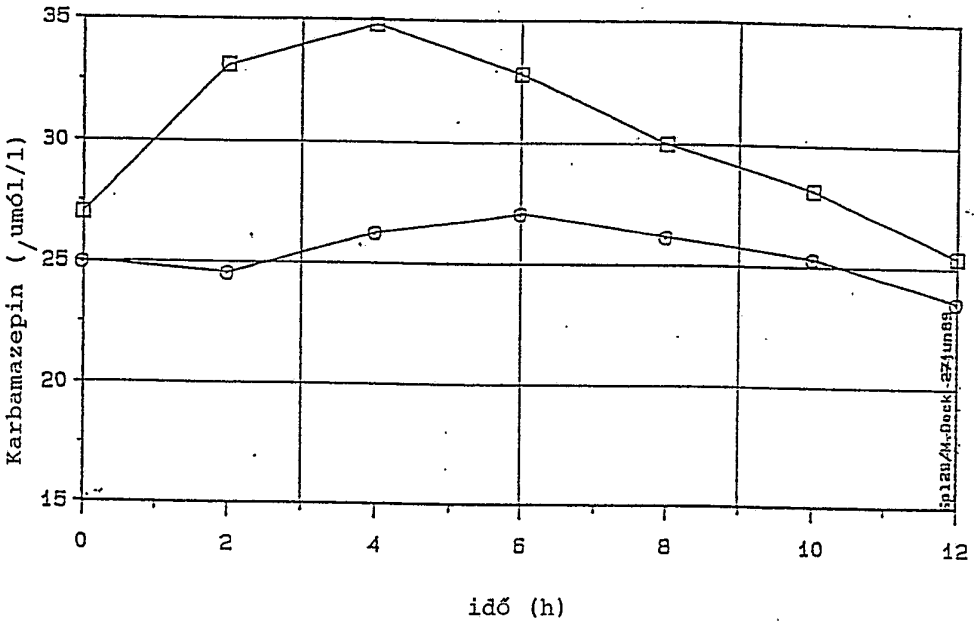
b) hatóanyagként finomszemcsés karbamazepint és segédanyagokként a karbamazepin víz jelenlétében való kristálynövekedését gátló védőkolloidot, hidrofil duzzasztószert, valamint adott esetben az ozmózis indukálására vízoldható anyagot és/vagy további, gyógyszerészetileg elfogadható segédanyagot tartalmazó magból és

c) a magban lévő komponenseknek a környező testnedvekbe az a) burkolaton keresztüli transzportját szolgáló

járatból álló orális terápiás rendszer előállítására,

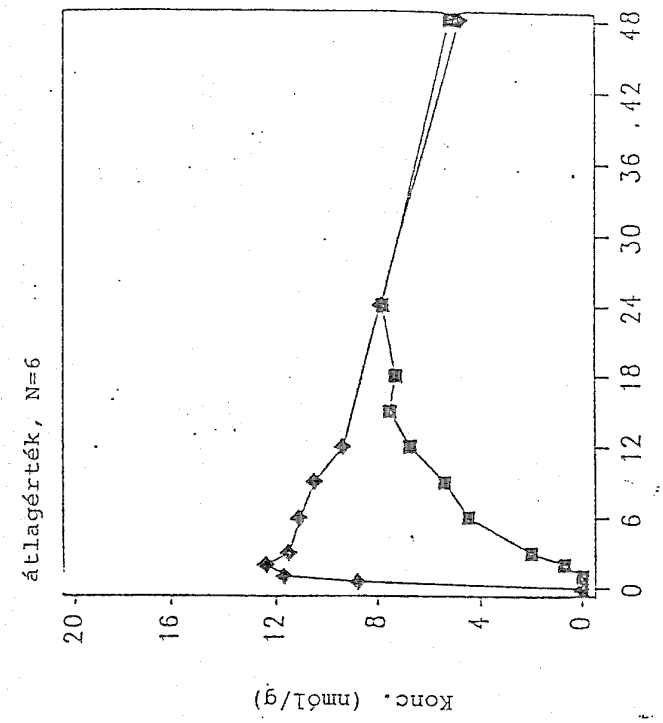
azzal jellemezve, hogy a b) mag alkotóiként hatóanyagként finomszemcsés karbamazepint, védőkolloidként alkilezett cellulózt, és hidrofil duzzasztószerként vinil-pirrolidon-vinil-acetát-kopolimer etilénoxid-homopolimerrel alkotott 1 : 1 arányú keverékét egymással összekeverjük és összesajtoljuk, a magot az a) burkolattal bevonjuk és a c) járatot a cellulóz-acetátból álló szemipermeábilis membránon át kialakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy védőkolloidként hidroxi-propil-metil-cellulózt vagy metil-cellulózt alkalmazunk.

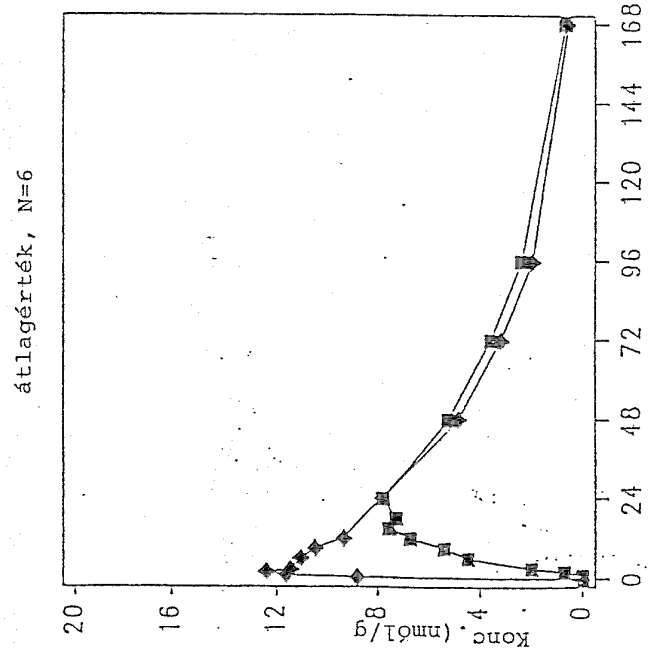


1. ábra

Int. Cl.[5]: A 61 K 31/55



2b ábra



2a ábra

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: dr. Szvoboda Gabriella osztályvezető
ARCANUM Bt. – BUDAPEST