



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 285 718 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) A 61 K 9/30

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD A 61 K / 305 733 0	(22)	05.08.87	(44)	03.01.91
(31)	3172/86-3	(32)	07.08.86	(33)	CH

(71) siehe (73)
(72) Khanna, Satish Ch., Dr.; Rüttimann, Theresa, CH
(73) Ciba-Geigy AG, Basel, CH
(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung eines oralen therapeutischen Systems für Carbamazepin mit systemischer Wirkung

(57) Die Erfindung betrifft ein peroral zu applizierendes und systemisch wirkendes therapeutisches System in Form eines beschichteten und/oder ummantelten Einkammersystems für die Darreichung von Carbamazepin. Das erfindungsgemäße therapeutische System besteht aus:

- a) einer Hülle aus einem für Wasser durchlässigen und für die Komponenten des wirkstoffhaltigen Kerns undurchlässigen Material,
- b) einem Kern enthaltend feinkörniges Carbamazepin als Wirkstoff und als Hilfsstoffe ein Schutzkolloid, welches das Kristallwachstum von Carbamazepin in Gegenwart von Wasser inhibiert, ein hydrophiles Quellmittel sowie gegebenenfalls einen wasserlöslichen Stoff zur Induzierung von Osmose und/oder weitere pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe und
- c) einer Passage durch die Hülle a) für den Transport der im Kern enthaltenen Bestandteile in die umgebende wässrige Körperflüssigkeit.

Das therapeutische System kann als Antikonvulsivum zur Behandlung von krampfartigen Zuständen, insbesondere Epilepsien, verwendet werden.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines oralen therapeutischen Systems für Carbamazepin mit systemischer Wirkung bestehend aus

- a) einer Hülle aus einem für Wasser durchlässigen und für die Komponenten des wirkstoffhaltigen Kerns undurchlässigen Material,
- b) einem Kern enthaltend feinkörniges Carbamazepin als Wirkstoff und als Hilfsstoffe ein Schutzkolloid, welches das Kristallwachstum von Carbamazepin in Gegenwart von Wasser inhibiert, ein hydrophiles Quellmittel sowie gegebenenfalls einen wasserlöslichen Stoff zur Induzierung von Osmose und/oder weitere pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe und
- c) einer Passage durch die Hülle a) für den Transport der im Kern enthaltenen Bestandteile in die umgebende wässrige Körperflüssigkeit, dadurch gekennzeichnet, dass man die Bestandteile des Kerns b) miteinander vermischt und zusammenpresst, den Kern mit einer Hülle überzieht und gegebenenfalls die Passage durch die semipermeable Membran anbringt.

2. Verfahren gemäss Patentanspruch 1 zur Herstellung eines oralen therapeutischen Systems, dadurch gekennzeichnet, dass man die Bestandteile des Kerns b) enthaltend feinkörniges Carbamazepin als Wirkstoff, Hydroxypropylmethylcellulose als Schutzkolloid, das 1:1-Gemisch (Gew.) von Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisat mit Aethylenoxidhomopolymerisat als hydrophiles Quellmittel, Natrium- oder Kaliumchlorid, Glucose oder Mannit zur Induzierung von Osmose sowie gegebenenfalls weitere pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe vermischt und zusammenpresst, den Kern mit a) einer Hülle aus für Wasser durchlässiger und für die Komponenten des wirkstoffhaltigen Kerns sowie für die in Körperflüssigkeiten, enthaltenen Ionen undurchlässiger, acylierter Cellulose überzieht und die Passage durch die Hülle a) für den Transport der im Kern enthaltenen Bestandteile in die umgebende wässrige Körperflüssigkeit anbringt.

3. Verfahren gemäss Patentanspruch 2 zur Herstellung eines oralen therapeutischen Systems, dadurch gekennzeichnet, dass man die Bestandteile des Kerns b) enthaltend feinkörniges Carbamazepin als Wirkstoff, Hydroxypropylmethylcellulose als Schutzkolloid, das 1:1-Gemisch (Gew.) aus Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisat mit einem Molekulargewicht von 60'000 \pm 15'000 und einem Monomerenverhältnis von ca. 60:40 (Gew.-%) und Ethylenoxidhomopolymerisat mit einem Polymerisationsgrad von 2'000 bis 100'000 als hydrophiles Quellmittel, Natrium- oder Kaliumchlorid, Glucose oder Mannit zur Induzierung von Osmose vermischt und zusammenpresst, den Kern mit a) einer Hülle aus für Wasser durchlässiger und für die Komponenten des wirkstoffhaltigen Kerns sowie für die in Körperflüssigkeiten, enthaltenen Ionen undurchlässiger, acylierter Cellulose überzieht und die Passage durch die Hülle a) für den Transport der im Kern enthaltenen Bestandteile in die umgebende wässrige Körperflüssigkeit anbringt.

4. Verfahren gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man dem Kern b) als Schutzkolloide dispersionsfähige Celluloseäther hinzusetzt.

5. Verfahren gemäss Patentanspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man dem Kern b) als Schutzkolloide alkylierte Cellulose hinzusetzt.

6. Verfahren gemäss Patentanspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man dem Kern b) als Schutzkolloide Hydroxypropylmethylcellulose oder Methylcellulose hinzusetzt.

CIBA-GEIGY AG
Basel (Schweiz)

4-16040/+
DD

Verfahren zur Herstellung eines oralen therapeutischen Systems für Carbamazepin mit systemischer Wirkung

Anwendungsgebiet der Erfindung

Anwendungsgebiet der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung eines oralen therapeutischen Systems für Carbamazepin mit einer wirkstoffhaltigen Kammer.

Charakteristik des bekannten Stand der Technik

Carbamezepin, 5H-Dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid (Tegretol[®], Tegretal[®]: Ciba-Geigy) ist als Antikonvulsivum und als Analgetikum indiziert. Handelsübliche Darreichungsformen sind Tabletten mit 200 mg Wirkstoff und Sirupe mit 2 %igem Wirkstoffgehalt.

Orale therapeutische Systeme zur Erzielung einer systemischen Wirkung und ihre Vorteile gegenüber konventionellen Darreichungsformen wie Tabletten und Sirupen sind bekannt. Mit solchen Systemen lässt sich eine verlängerte Wirkstoffabgabe auf konstant bleibendem therapeutischen Niveau erreichen. Beim peroralen System OROS: Oral Osmotic System (Alza Corp.), welches von F. Theeuwes in J. Pharm. Sc. Vol. 64, 12, 1987-1991 (1975) beschrieben ist, und die Form einer konventionellen Tablette besitzt, dringen wässrige Körperflüssigkeiten kontinuierlich durch die als semipermeable Membran wirkende äussere Schicht in das System ein, erreichen den im Kern in fester Form vorliegenden Wirkstoff und lösen diesen auf. Bei ausreichender Wasserlöslichkeit wird die wirkstoffhaltige Lösung durch den sich aufbauenden Druck mit konstanter Geschwindigkeit durch eine Austrittsöffnung mit ca. 100-250 Mikrometer Weite abgegeben.

Mit dieser Darreichungsform erzielt man eine ausreichende Abgabemenge des Wirkstoffes und damit den gewünschten therapeutischen Effekt, wenn der im Kern vorhandene Wirkstoff einen genügend hohen eigenen osmotischen Druck erzeugen kann. Voraussetzungen dafür ist ein ausreichend hoher Gehalt an wasserlöslichem Wirkstoff mit entsprechend niedrigem Hilfsstoffanteil im Kern.

Daher sind OROS®-Systeme für schwerlösliche Wirkstoffe ungeeignet. Besonders bei einem hoch dosierbaren Wirkstoff wie Carbamazepin ist der osmotische Druck zu gering. Zur Lösung dieses Problems werden in der U.S. Patentschrift 4,111,202 Doppelkammersysteme für schwerlösliche Wirkstoffe ("Push-Pull"-Systeme) vorgeschlagen, welche in einer Kammer den Wirkstoff bzw. die Wirkstoffformulierung und in einer darunter liegenden zweiten Kammer wasserlösliche Hilfsstoffe zur Erzeugung eines osmotischen Drucks, z.B. Salze oder Zucker, enthalten. Die beiden Kammern sind voneinander durch eine flexible Wand getrennt und nach aussen durch eine starre, aber wasserdurchlässige semipermeable Membran abgeschlossen. Bei Zutritt von Wasser bewirkt der sich aufbauende osmotische Druck eine Volumenvergrößerung der unteren Kammer. Da die semipermeable Wand starr ist, wirkt der osmotische Druck ausschliesslich auf die sich dabei ausdehnende flexible Trennwand und drückt den Inhalt der wirkstoffhaltigen Kammer aus dem System.

Die Herstellung von "Push-Pull"-Systemen ist technisch aufwendig, da in solche Darreichungsformen eine flexible Trennwand eingebaut werden muss, die aus einem anderen Material als die semipermeable Hülle besteht. Ausserdem lassen sich für schwerlösliche und hoch zu dosierende Wirkstoffe wie Carbamazepin mit z.B. mehr als 200 mg Dosierung nur voluminöse "Push-Pull"-Systeme herstellen, deren Einnahme besonders nach epileptischen Anfällen problematisch ist.

In der Europäischen Patentanmeldung 52917 werden Doppelkammersysteme für schwerlösliche Wirkstoffe ohne Trennwand beschrieben. Das osmotische Treibmittel ist in der wirkstoffhaltigen Kammer enthalten. Die darunterliegende Kammer besteht aus quellfähigen Poly-

meren wie Polyvinylpyrrolidon. Der sich aufbauende osmotische Druck bewirkt vermehrte Flüssigkeitsaufnahme des Systems, wodurch die Quellung beschleunigt wird. Der Quelldruck verursacht eine Volumenvergrößerung nur jener Kammer, welche aus quellfähigen Polymeren besteht und drückt, da die semipermeable Wand starr ist, den Inhalt der wirkstoffhaltigen Kammer durch eine Oeffnung nach aussen.

Die in der Europäischen Patentanmeldung 52917 beschriebene Darreichungsform ist als Zweischichttablette mit Ummantelung bzw. Beschichtung aufzufassen. Ihre Herstellung ist gegenüber üblichen Manteltabletten bzw. beschichteten Tabletten technisch aufwendig. So muss der Kompressionsvorgang in mindestens zwei Stufen durchgeführt werden. Bei der üblichen Kompression von verschiedenen Granulaten werden hohe Anforderungen an die einheitliche Körnung der Granulatkomponenten, welche miteinander verpresst werden, gestellt. Auf die Beschreibung der Herstellung von Mehrschichttabletten, deren technischen Probleme und Anforderungen an die verwendeten Granulate in Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Springer Verlag 1971, im folgenden "Hager", Band VIIa, S. 710 unten und S. 723 unten bis S. 725 wird verwiesen.

Ein weiteres Problem besteht darin, dass sich bei Verwendung von wasserfreiem Carbamazepin (amorph oder kristallin) in Kontakt mit Wasser Dihydrate bilden, siehe J. Pharm. Soc. Jpn. No. 2, 184-190, 1984. Die Dihydrate liegen in Form von Nadeln vor, welche bis zu einer Teilchengrösse von ca. 500 μm in Längsrichtung anwachsen können. Die bekannten Zweikammersysteme können mit solchen Dihydratkristallen nicht zufriedenstellend funktionieren, da die angewachsenen und sperrigen Kristalle an der Oeffnung des therapeutischen Systems gestaut werden. Es eignen sich daher nur zerkleinerte Carbamazepin-Dihydratkristalle, deren maximale Grösse vom Durchmesser der Oeffnung des Systems bestimmt wird. Zur Herstellung von zerkleinerten Carbamazepin-Dihydratkristallen geeigneter Grösse hat bisher nur das Nassmahlverfahren zur Verfügung gestanden. Wegen der erforderlichen Trocknung des Mahlguts sind trockene Mahlverfahren problematisch, da sich bei ca. 37°C Arbeitstemperatur das wasser-

freie Carbamazepin wieder bildet. Das Nassmahlverfahren selbst ist ebenfalls nachteilig, da man in einem separaten Verfahrensschritt das Suspensionsmittel entfernen muss.

Ziel der Erfindung

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein orales therapeutisches System für Carbamazepin mit nur einer Wirkstoffkammer herzustellen, deren Grösse den bisher bekannten oralen osmotischen Einkammersystemen entspricht und durch Zugabe eines geeigneten Hilfsstoffs das Kristallwachstum von Carbamazepin zu unterbinden, damit die beiden technisch aufwendigen Verfahrensschritte: Herstellung der Hydratform und Nassmahlen, vermieden werden.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Diese Aufgabe wird durch Wahl eines geeigneten Schutzkolloids gelöst, welches das Kristallwachstum von Carbamazepin-Hydratformen in oralen osmotischen Systemen inhibiert, die Teilchengrösse der Hydratkristalle weitgehend konstant hält und eine ausreichende Abgabeleistung des Einkammersystems bewirkt.

Die Erfindung betrifft ein peroral zu applizierendes und systemisch wirkendes therapeutisches System in Form eines beschichteten und/oder ummantelten Einkammersystems für die Darreichung von Carbamazepin. Das erfindungsgemässe therapeutische System besteht aus:

- a) einer Hülle aus einem für Wasser durchlässigen und für die Komponenten des wirkstoffhaltigen Kerns undurchlässigen Material,
- b) einem Kern enthaltend feinkörniges Carbamazepin als Wirkstoff und als Hilfsstoffe ein Schutzkolloid, welches das Kristallwachstum von Carbamazepin in Gegenwart von Wasser inhibiert, ein hydrophiles Quellmittel sowie gegebenenfalls einen wasserlöslichen Stoff zur Induzierung von Osmose und/oder weitere pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe und

c) einer Passage durch die Hülle a) für den Transport der im Kern enthaltenen Bestandteile in die umgebende wässrige Körperflüssigkeit.

Beschreibung des Erfindungsgegenstandes

Die weiter vorn und im folgenden verwendeten allgemeinen Definitionen und Begriffe haben im Rahmen der Beschreibung der vorliegenden Erfindung vorzugsweise die folgenden Bedeutungen:

Die Hülle a) aus einem für Wasser durchlässigen und für die Komponenten des wirkstoffhaltigen Kerns undurchlässigen Material kann als semipermeable Membran aufgefasst werden, welche zwar für Wasser durchlässig, für die im Kern der Darreichungsform enthaltenen Bestandteile wie Wirkstoff, Quellmittel, osmotische Hilfsstoffe etc. im wesentlichen undurchlässig ist.

Zur Herstellung der Hülle aus semipermeablem Material eignen sich in der Literatur, z.B. in den U.S. Patentschriften Nr. 3 916 899 und Nr. 3 977 404, beschriebene polymere mikroporöse Stoffe, die im Gastrointestinaltrakt nicht metabolisiert werden, d.h. unverändert ausgeschieden werden. Beispielsweise können acylierte Cellulose-derivate (Celluloseester), die durch Acetylgruppen ein- bis dreifach oder durch Acetylgruppen ein- bis zweifach und einen weiteren von Acetyl verschiedenen Acylrest substituiert sind, verwendet werden, z.B. Celluloseacetat, Celluloseetriacetat, Agaracetat, Amyloseacetat, Celluloseacetat-äthylcarbammat, Celluloseacetatphthalat, Celluloseacetat-methylcarbammat, Celluloseacetat-succinat, Celluloseacetat-dimethylaminoacetat, Celluloseacetat-äthylcarbonat, Celluloseacetat-chloracetat, Celluloseacetat-äthyloxalat, Celluloseacetat-methylsulfonat, Celluloseacetat-butylsulfonat, Celluloseacetat-propionat, Celluloseacetat-diethylaminoacetat, Celluloseacetat-octat, Celluloseacetat-laurat, Celluloseacetat-p-toluolsulfonat, Celluloseacetat-butytrat und andere Celluloseacetatderivate. Als semipermeables Membranmaterial eignen sich auch Hydroxypropylmethylcellulose und polymere Epoxide, Copolymere aus Alkylenoxiden und

Alkylglycidyläthern, Polyglycole oder Polymilchsäurederivate und weitere Abkömmlinge davon. Ferner können auch Mischungen, wie z.B. von an sich wasserunlöslichen Acrylaten (z.B. Copolymerisat von Acrylsäureäthylester und Methacrylsäuremethylester) verwendet werden.

Für das erfindungsgemässe therapeutische System wird Carbamazepin in feinkörniger Form verwendet. Der Begriff "feinkörnige Form" umfasst mikronisierte, amorphe wasserfreie und mikronisierte, kristalline wasserfreie Formen und mikronisierte kristalline Hydratformen. Bevorzugt sind mikronisierte, kristalline wasserfreie Formen. Die Teilchengrösse muss so gewählt werden, dass eine staufreie Abgabe des Wirkstoffs durch die Oeffnung in der Hülle a) gewährleistet ist, welche einen bevorzugten Durchmesser von ca. 0,4-0,8 mm hat. Ausserdem erfolgt bei dieser Teilchengrösse eine verbesserte Resorption von dispergierten Teilchen des schwerlöslichen Wirkstoffs. In einer bevorzugten Ausführungsform werden wasserfreie Kristalle von Carbamazepin mit einer durchschnittlichen Teilchengrösse kleiner als 100 μm , insbesondere kleiner als 20 μm , verwendet.

Schutzkolloide, welche das Kristallwachstum von Carbamazepin in Gegenwart von Wasser inhibieren, verzögern die Bildung von technisch nachteiligen Kristallformen, die zur Herstellung von oralen therapeutischen Systemen ungeeignet sind, z.B. grösseren Hydratkristallen aus feinkörnigen Teilchen. Vor allem verzögern überraschenderweise solche Schutzkolloide die Bildung grösserer Hydratkristalle (Dihydratkristalle) in Nadelform aus wasserfreien Modifikationen oder amorphen Teilchen. Wie weiter vorn erwähnt, ist die Bildung von grösseren nadelförmigen Kristallen für die kontinuierliche Abgabeleistung des therapeutischen Systems nachteilig, da ein Verstopfen der Passage für den Transport des Wirkstoffs erfolgt, und so die Abgabe des Wirkstoffs behindert wird.

Geeignete Schutzkolloide sind insbesondere dispersionsfähige Celluloseäther, z.B. alkylierte Cellulose, z.B. Methyl- oder Äthylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropyl-alkylcellulose, z.B. Hydroxypropyl-methylcellulose oder Hydroxypropyl-äthylcellulose, Carboxymethylcellulose in Salzform, z.B. Natriumcarboxymethylcellulose, oder Carboxymethylalkylcellulose in Salzform, z.B. Natriumcarboxymethyl-methylcellulose oder Natriumcarboxymethyl-äthylcellulose.

Geeignete Schutzkolloide sind vor allem methylierte Celluloseäther, z.B. Methylcellulose mit einem Methoxygehalt von ca. 27,0 bis 32,0 % und einem Substitutionsgrad von ca. 1,75 bis 2,1 oder Hydroxypropyl-methylcellulose mit einem Gehalt von ca. 16,0-30,0 % Methoxy- und 4,0-32,0 % Hydroxypropoxy-Gruppen. Schutzkolloide wie Hydroxypropyl-methylcellulose sind in dem erfindungsgemässen oralen therapeutischen System in einem bevorzugten Mengenverhältnis von ca. 5-10 %, bezogen auf die Wirkstoffmenge, enthalten.

Durch Zusatz solcher Schutzkolloide wird das in wässriger Phase beobachtbare Wachstum von wasserfreien Carbamazepin-Mikrokristallen mit einer Grösse bis zu ca. 100 μm , insbesondere bis zu ca. 20 μm , oder Hydraten davon mit ähnlicher Grösse zu nadelförmigen Hydraten mit einer Grösse bis zu ca. 500 μm verhindert bzw. verlangsamt.

Vom erfindungsgemässen therapeutischen System können daher Carbamazepin-Mikrokristalle mit einer Grösse bis zu ca. 20 μm an den Gastrointestinaltrakt abgegeben werden, so dass dieser Wirkstoff in besonders fein dispergierter Form gelöst und resorbiert werden kann.

Das hydrophile Quellmittel, welches im Kern b) enthalten ist, ist ein Hilfsstoff, der mit Wasser bzw. der im Gastrointestinaltrakt enthaltenen wässrigen Körperflüssigkeit in Wechselwirkung tritt, quillt und sich bis zu einem Gleichgewichtszustand ausdehnt. Das Quellmittel besitzt die Fähigkeit, grösse Mengen Wasser zu absorbieren und den zur Funktion des therapeutischen Systems notwendigen Quelldruck zu erzeugen. Da die semipermeable Hülle a) starr oder

zumindest nur wenig elastisch ist, wird der durch Quellung erzeugte Druck durch Abgabe von im Kern enthaltenem Material durch die in der Hülle befindliche Passage c) ausgeglichen.

Geeignete hydrophile Quellmittel sind z.B. Polymere, welche unvernetzt sein können, wobei im Falle von Vernetzung diese durch kovalente oder ionische Bindungen hergestellt wird. Das Polymer behält die Fähigkeit, in Gegenwart von Flüssigkeit zu quellen, wobei die Netzstruktur in der Flüssigkeit nicht vollständig aufbricht. Die Polymere können pflanzlichen, tierischen, mineralischen oder synthetischen Ursprungs sein. Geeignete Polymere sind vor allem wasserlösliche, aliphatische oder zyklische Poly-N-vinylamide, z.B. Poly-N-vinyl-methylacetamid, -äthylacetamid, -methylpropionamid, -ethylpropionamid, -methylisobutyramid, -2-pyrrolidon, -2-piperidon, -epsilon-caprolactam, -5-methyl-2-pyrrolidon oder -3-methyl-2-pyrrolidon, insbesondere Poly-N-vinylpyrrolidon mit einer mittleren Molmasse von ca. 10'000-360'000, quellfähiges Polyvinylacetat oder Polyvinylalkohol mit einem unterschiedlichen Acetatgehalt bzw. Restacetatgehalt, z.B. Polyvinylacetat mit einer Molmasse von ca. 5'000 bis 400'000 oder Polyvinylalkohol mit einem Hydrolysegrad von ca. 85-98 % und einem Polymerisationsgrad von ca. 500-2'500, Alkylenoxidhomopolymere, z.B. Polypropylenoxid, insbesondere Äthylenoxidhomopolymere mit einem Polymerisationsgrad von ca. 2'000-100'000, welche z.B. unter dem Handelsnamen Polyox® (Union Carbide) bekannt geworden sind, sowie die genannten Schutzkolloide vom Typ quellfähige Celluloseäther, z.B. Methyl-, Äthyl- oder Hydroxypropylcellulose oder Hydroxypropylmethylcellulose, insbesondere mit einem Molekulargewicht höher als 10'000, oder Mischungen dieser hydrophilen Quellmittel.

Geeignete hydrophile Quellmittel sind ferner Homopolymere wie Polyhydroxyalkyl-methacrylat mit einem Molekulargewicht von 5'000 bis 5'000'000, anionische oder kationische Hydrogele, Gemische aus Agar und Carboxymethylcellulose, quellfähige Mittel bestehend aus Methylcellulose im Gemisch mit schwach vernetztem Agar, in

Wasser quellfähige Polymere, die durch Dispergieren von feinkörnigem Copolymer aus Maleinsäureanhydrid und Styrol herstellbar sind, sowie Polyalkylene, z.B. Polyäthylen, -propylen oder -isobutylen.

In einer bevorzugten Ausführungsform wird als hydrophiles Quellmittel ein Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisat verwendet, vorzugsweise mit einem Molekulargewicht von $60\ 000 \pm 15\ 000$. Bevorzugt ist das den Copolymeren zugrunde liegende Monomerenverhältnis Vinylpyrrolidon zu Vinylacetat von ca. 60 : 40 (Gew.%). Das Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisat hat folgende Eigenschaften:

Reinheit: 95 % (Rest Wasser), unlöslich in Aether, aliphatischen Kohlenwasserstoffen, sehr gut löslich in Wasser, Aethyl- und Isopropylalkohol, Methylenchlorid, Glycerin und 1,2-Propylenglycol, pH-Wert einer 10 %igen wässrigen Lösung 3 - 5, Viskosität (10 %ige wässrige Lösung): 5 mPas, siehe H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, Editio Cantor 1982.

Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisate sind bekannt und/oder auf an sich bekannte Weise in beliebigem Mischungsverhältnis der Monomeren herstellbar. Das bevorzugte 60:40-Copolymerisat ist z.B. kommerziell unter der Bezeichnung Kollidon® VA 54 (BASF) erhältlich.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform wird als hydrophiles Quellmittel eine Mischung des Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisats mit Aethylenoxidhomopolymerisat verwendet. Diese Mischung hat den überraschenden Vorteil, dass der bei der Quellung erzeugte Quelldruck nicht zu einer Aufspaltung des Systems führt und die Quellungsgeschwindigkeit gleichförmig ist, so dass annähernd konstante Wirkstoffmengen vom System abgegeben werden.

Als Aethylenoxidhomopolymerisat wird im Gemisch Polyox® mit einem Molekulargewicht grösser als $1,0 \times 10^6$ verwendet.

In dieser bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird vor allem das 1:1-Gemisch (Gew.) von Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisat (Handelsform: Kollidon® VA 64) mit Aethylenoxidhomopolymerisat (Handelsform Polyox® MG: 5 x 10⁶) verwendet.

Das hydrophile polymere Quellmittel kann in Gewichtsteilen von ca. 5-60 %, bezogen auf das Gesamtgewicht des betreffenden therapeutischen Systems, im Kern vorhanden sein.

Die im Kern zusätzlich zu den Quellmitteln gegebenenfalls enthaltenen wasserlöslichen Stoffe zur Induzierung von Osmose erzeugen einen osmotischen Druck nach Eindringen von Wasser durch die semipermeable Hülle und verstärken den Quelldruck.

Als wasserlösliche Stoffe zur Induzierung von Osmose sind im Prinzip alle wasserlöslichen Stoffe geeignet, deren Verwendung in der Pharmazie unbedenklich ist, z.B. die in Pharmakopöen oder in "Hager" sowie in Remington's Pharmaceutical Science erwähnten wasserlöslichen Hilfsstoffe. Insbesondere sind pharmazeutisch verwendbare, wasserlösliche Salze von anorganischen oder organischen Säuren oder nichtionische organische Stoffe mit besonders grosser Wasserlöslichkeit, z.B. Kohlehydrate wie Zucker oder Aminosäuren, geeignet.

Solche wasserlöslichen Stoffe zur Induzierung der Osmose sind beispielsweise anorganische Salze wie Magnesiumchlorid oder -sulfat, Lithium-, Natrium- oder Kaliumchlorid, Lithium-, Natrium- oder Kaliumsulfat oder Natrium- oder Kaliumhydrogen- oder -dihydrogenphosphat, Salze von organischen Säuren wie Natrium- oder Kaliumacetat, Magnesiumsuccinat, Natriumbenzoat, Natriumcitrat oder Natriumascorbat, Kohlehydrate wie Sorbit oder Mannit (Hexite) Arabinose, Ribose oder Xylose (Pentosen), Glucose, Fructose, Galactose oder Mannose (Hexosen), Sucrose, Maltose oder Lactose (Disaccharide) oder Raffinose (Trisaccharide), wasserlösliche Aminosäuren wie Glycin, Leucin, Alanin oder Methionin, Harnstoff

etc. sowie Gemische davon. Diese wasserlöslichen Hilfsstoffe können in Gewichtsanteilen von ca. 0,01-35 %, bezogen auf das Gesamtgewicht des betreffenden therapeutischen Systems, im Kern vorhanden sein.

Der Kern b) kann zusätzlich zu den wasserlöslichen Stoffen zur Induzierung von Osmose und dem hydrophilen, polymeren Quellmittel weitere pharmazeutische annehmbare Hilfsstoffe enthalten.

Als zusätzliche Hilfsmittel sind grenzflächenaktive Stoffe bevorzugt, sog. Tenside, z.B. anionische Tenside vom Typ Alkylsulfat, z.B. Natrium-, Kalium- oder Magnesium-n-dodecylsulfat, -n-tetradecyl-sulfat, -n-hexadecyl-sulfat oder -n-octadecyl-sulfat, Alkyläthersulfat, z.B. Natrium-, Kalium- oder Magnesium-n-dodecyloxyäthylsulfat, -n-tetradecyloxyäthylsulfat, -n-hexadecyl-oxyäthylsulfat oder -n-octadecyloxyäthylsulfat oder Alkansulfonat, z.B. Natrium-, Kalium- oder Magnesium-n-dodecansulfonat, -n-tetradecansulfonat, -n-hexadecansulfonat oder -n-octadecansulfonat.

Geeignete Tenside sind ferner nichtionische Tenside vom Typ Fettsäure-Polyhydroxyalkoholester wie Sorbitanmonolaurat, -oleat, -stearat oder -palmitat, Sorbitantristearat oder -trioleat, Polyoxyäthylen-Addukte von Fettsäure-Polyhydroxyalkoholestern wie Polyoxyäthylen-sorbitanmonolaurat, -oleat, -stearat, -palmitat, -tristearat oder -trioleat, Polyäthylenglycol-Fettsäureester wie Polyoxyäthylstearat, Polyäthylenglycol-400-stearat, Polyäthylenglycol-2000-stearat, insbesondere Aethylenoxid-Propylenoxid Blockpolymere vom Typ Pluronic® (BWC) oder Synperonic® (ICI).

Weitere Hilfsstoffe sind die bei der Tablettierung zur Herstellung von Granulaten verwendeten üblichen Hilfsstoffe, z.B. Bindemittel, Gleitmittel, Fliessmittel, Dispergiermittel, Füllmittel etc. So können übliche Hilfsstoffe wie Lactose, Saccharose, Sorbit, Mannit, Stärke, z.B. Kartoffelstärke, Maisstärke oder Amylopektin, oder Cellulose, insbesondere mikrokristalline Cellulose, oder Magnesiumstearat zusätzlich zu den genannten Hilfsstoffen verwendet werden.

Der Begriff "Passage durch die Hülle a) für den Transport der im Kern enthaltenen Bestandteile in die umgebende wässrige Körperflüssigkeit" umfasst Vorrichtungen sowie Methoden, die geeignet sind, die Wirkstoffzubereitung aus dem Kern des therapeutischen Systems freizusetzen. Der Begriff umfasst Durchgänge, Oeffnungen, Bohrungen, Löcher u.ä. durch die als semipermeable Membran wirkende Hülle a), welche zwischen der Oberfläche der Hülle und dem Kern eine Verbindung herstellen. Die Passage kann durch mechanisches Bohren oder Laserbohren oder durch Zersetzen eines abbaubaren Bestandteils, z.B. eines Gelatinestopfens, unter Bildung einer Passage in der Hülle des therapeutischen Systems hergestellt werden. Bei einer Ausführungsform kann sich die Passage als Reaktion auf den hydrostatischen Druck bilden, welcher auf das therapeutische System einwirkt. Bei einer anderen Ausführungsform können zwei oder mehrere Durchgänge hergestellt werden, die sich an einer beliebigen Stelle des Systems befinden. Die Passage kann auch durch mechanisches Aufbrechen der Schichten während der Anwendung des Systems entstehen. Die Passage hat einen minimalen Durchmesser, der von der Korngrösse der Wirkstoffkristalle abhängig ist. Der Durchmesser der Passage muss grösser als die durchschnittliche Länge der Wirkstoffkristalle sein. Der maximale Durchmesser ist ebenfalls annähernd festgelegt. Dieser darf nur so gross sein, dass das Eindringen von wässriger Körperflüssigkeit durch Konvektion in das therapeutische System vermieden wird. Eine genaue Beschreibung der Herstellung der Passage und der maximalen und minimalen Dimensionen davon ist in den U.S. Patentschriften 3 485 770 und 3 916 899 und den dazugehörigen Zeichnungen enthalten.

Das erfindungsgemässe therapeutische System kann unterschiedlich geformt sein und beispielsweise rund, oval, rohrförmig u.ä. sein sowie verschiedene Grössen in Abhängigkeit von der Füllmenge haben. Das therapeutische System kann ausserdem transparent, farblos oder gefärbt sein, um diesem Produkt ein individuelles Aussehen bzw. sofortige Erkennbarkeit zu verleihen.

Das erfindungsgemäße orale therapeutische System besitzt wertvolle pharmakologische Eigenschaften und kann insbesondere zur Behandlung von starken Schmerzzuständen und Konvulsionen verschiedenartiger Genese, z.B. zur Behandlung der Epilepsie, verwendet werden. Die Verwendung des oben beschriebenen therapeutischen Systems zur Behandlung dieser Krankheiten, insbesondere der Epilepsie, ist ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die vorliegende Erfindung betrifft insbesondere ein orales therapeutisches System bestehend aus

- a) einer Hülle aus für Wasser durchlässiger und für die Komponenten des wirkstoffhaltigen Kerns sowie für die in Körperflüssigkeiten, z.B. Magen- oder Darmsaft, enthaltenen Ionen undurchlässiger, acylierter Cellulose, z.B. Celluloseacetat,
- b) einem Kern enthaltend feinkörniges Carbamazepin als Wirkstoff, Hydroxypropylmethylcellulose als Schutzkolloid, das 1:1-Gemisch (Gew.) von Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisat mit Äthylenoxidhomopolymerisat als hydrophiles Quellmittel, Natrium- oder Kaliumchlorid, Glucose oder Mannit zur Induzierung von Osmose sowie gegebenenfalls weitere pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe und
- c) einer Passage durch die Hülle a) für den Transport der im Kern enthaltenen Bestandteile in die umgebende wässrige Körperflüssigkeit.

Die Erfindung betrifft in erster Linie ein orales therapeutisches System bestehend aus

- a) einer Hülle aus für Wasser durchlässiger und für die Komponenten des wirkstoffhaltigen Kerns sowie für die in Körperflüssigkeiten, z.B. Magen- oder Darmsaft, enthaltenen Ionen undurchlässiger, acylierter Cellulose, z.B. Celluloseacetat,
- b) einem Kern enthaltend feinkörniges Carbamazepin als Wirkstoff, Hydroxypropylmethylcellulose als Schutzkolloid, das 1:1-Gemisch (Gew.) aus Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisat mit einem Molekulargewicht von $60'000 \pm 15'000$ und einem Monomerenverhältnis von ca. 60:40 (Gew.-%) und Äthylenoxidhomopolymerisat mit einem

Polymerisationsgrad von 2'000 bis 100'000 als hydrophiles Quellmittel, Natrium- oder Kaliumchlorid, Glucose oder Mannit zur Induzierung von Osmose und

c) einer Passage durch die Hülle a) für den Transport der im Kern enthaltenen Bestandteile in die umgebende wässrige Körperflüssigkeit.

Die vorliegende Erfindung betrifft vor allem ein therapeutisches System für die perorale Applikation von Carbamazepin mit der in den Beispielen angegebenen Zusammensetzung.

Das erfindungsgemässe therapeutische System wird nach an sich bekannten Verfahren hergestellt, z.B. indem man die Bestandteile des Kerns miteinander vermischt und zusammenpresst, den Kern mit einer Hülle überzieht und gegebenenfalls die Passage durch die semipermeable Membran, z.B. eine Oeffnung, anbringt. In einer bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens wird eine wasserfreie Kristallform von Carbamazepin bis hin zu einer mittleren Teilchengrösse von 5 μm zerkleinert. Diese Teilchen, insbesondere Mikrokristalle, werden mit den den Kern der Darreichungsform bildenden Bestandteilen vermischt und granuliert, z.B. indem man das Schutzkolloid Hydroxypropylmethylcellulose oder Methylcellulose, Natriumchlorid und das Tensid Natriumlaurylsulfat sowie POLYOX mit dem Wirkstoff vermischt und diese Mischung mit einer Lösung Polyvinylpyrrolidon/Polyvinylacetat in einem organischen Lösungsmittel versetzt, das Lösungsmittel abzieht, den Rückstand granuliert und trocknet. Das Granulat wird anschliessend gepresst und zu Formlingen, z.B. Tablettenkernen, gegebenenfalls unter Zusatz von Gleitmitteln, z.B. Magnesiumstearat, konventioneller Form und Grösse von z.B. ca. 5-12 mm Durchmesser (runde Formen) und ca. 4-8 mm (breit) sowie ca. 10-22 mm (längsoblange Formen); ausgestanzt.

Zur Herstellung des Granulats sind alle Lösungsmittel geeignet, worin das hydrophile Quellmittel und die anderen Hilfsstoffen löslich sind, insbesondere Wasser oder Niederalkanole wie Methanol, Aethanol oder Isopropanol.

Die semipermeable Hülle kann auf den den Wirkstoff enthaltenden Kern durch Aufgiessen, Formen, Sprühen oder Eintauchen der Kapsel in eine Lösung des die semipermeable Hülle bildenden Materials aufgetragen werden. Ein anderes Verfahren, das zum Aufbringen der Hülle angewandt werden kann, besteht im Luftverwirbeln (air suspension procedure). Dieses Verfahren besteht darin, dass man die Massen (Kapseln bzw. Kapselkerne) in einem Luftstrom und einem die Hülle bildenden Mittel suspendiert und stürzt, bis die Hülle den Kern umgibt und überzieht. Das Luftverwirbelungs-Verfahren ist in der U.S. Patentschrift 2 799 241 sowie im J. Am. Pharm. Assoc., Bd. 48, S. 451 - 459, 1979 und im Band 49, S. 82 bis 84, 1980, beschrieben. Andere bevorzugte Standardverfahren sind beispielsweise das Kessel-lackierungsverfahren (spray pan), welches in Remington's Pharmaceutical Sciences, 14th Edition, auf den Seiten 1686 - 1687 beschrieben ist.

Ausführungsbeispiel 1

Die Passage in der semipermeablen Hülle kann anschliessend durch Bohren mechanisch oder mit Laser erzeugt werden. Die folgenden Beispiele illustrieren die Erfindung.

Beispiel 1:

Therapeutisches System für TEGRETOL® (200 mg)

Kern

Carbamazepin - wasserfrei (Tegretol®)	200	mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel® - FMC - Corporation Philadelphia)	20	mg
Hydroxypropylmethylcellulose (Pharmacoat® 603 - Shin-Etsu Chem. Co. - Tokyo)	12,5	mg
Vinylpyrrolidon/Vinylacetat-60:40-Copolymeres (Kollidon® VA 64 - BASF Ludwigshafen)	80	mg
Polyäthylenglycol (MG:5 x 10 ⁶ -Polyox®-Coagulant - Union Carbide)	80	mg

Natriumchlorid (reinst)	80	mg	
Natriumlaurylsulfat (reinst)	6	mg	
Magnesiumstearat (reinst)	11,5	mg	
			= 490 mg

Hülle

Celluloseacetat (32,0) (reinst)	16	mg	
Celluloseacetat (39,8) (reinst)	20	mg	
Polyäthylenglycol 4000	4	mg	
			= 40 mg
			<hr/>
Gesamtgewicht			530 mg

Man vermischt wasserfreies Carbamazepin, Hydroxypropyl-methyl-cellulose, Natriumchlorid und Natriumlaurylsulfat in einem Planetenmischer. Diese Mischung wird mit einem Teil des Vinylpyrrolidon/Vinylacetat-Copolymeren, gelöst in einer Methanol/Isopropanol Mischung, granuliert. Das Gemisch wird durch ein Sieb gedrückt und die erhältlichen Granulate im Vakuum getrocknet.

Das trockene Granulat wird mit der restlichen Menge Vinylpyrrolidon/Vinylacetat-Copolymeres, Avicel® und Magnesiumstearat vermischt. Das homogene Gemisch wird anschliessend komprimiert und ausgestanzt (Stanzgrösse 10 mm R15).

Die erhältlichen Kerne werden in einem Fließbettbeschichter (Aeromatic Strea®1) mit einem organischen Lack enthaltend die Bestandteile der Hülle des therapeutischen Systems beschichtet. Die beschichteten Tabletten werden in einem Trockenschrank bei 40°C 48 Stunden lang getrocknet. Eine Oeffnung von 750 µm Durchmesser wird auf jeder Tablette mit einem Bohrer oder mit Laser angebracht.

Beispiel 2:Therapeutisches System für TEGRETOL® (200 mg)Kern

Carbamazepin - wasserfrei (Tegretol®)	200	mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel® - FMC - Corporation Philadelphia)	20	mg
Hydroxypropylmethylcellulose (Pharmacoat® 603 - Shin-Etsu Chem. Co. - Tokyo)	13	mg
Vinylpyrrolidon/Vinylacetat-60:40-Copolymeres (Kollidon® VA 64 - BASF Ludwigshafen)	80	mg
Hydroxyäthylcellulose (Tylose H 4000 PHA)	80	mg
Glucose (reinst)	90	mg
Natriumlaurylsulfat (reinst)	7	mg
Magnesiumstearat (reinst)	10	mg
		= 500 mg

Hülle

Celluloseacetat (32,0) (reinst)	16	mg
Celluloseacetat (39,8) (reinst)	20	mg
Polyäthylenglycol 4000	4	mg
		= 40 mg
		<hr/>
Gesamtgewicht		540 mg

Herstellung erfolgt analog Beispiel 1. Statt Polyäthylenglycol (Mg: 5×10^6) wird das Quellmittel Hydroxyäthylcellulose verwendet. Natriumchlorid zur Erzeugung von Osmose wird durch Glucose ersetzt. Das Granulat wird durch Vermischen der Komponenten mit einer äthanolischen Lösung, welche einen Teil des verwendeten Kollidons VA 64 enthält, hergestellt.

Beispiel 3:Therapeutisches System für TEGRETOL® (200 mg)Kern

Carbamazepin - wasserfrei (Tegretol®)	200	mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel® - FMC - Corporation Philadelphia)	20	mg
Hydroxypropylmethylcellulose (Pharmacoat® 603 - Shin-Etsu Chem. Co. - Tokyo)	12,5	mg
Vinylpyrrolidon/Vinylacetat-60:40-Copolymeres (Kollidon® VA 64 - BASF Ludwigshafen)	81,3	mg
Polyäthylenglycol (MG:5 x 10 ⁶ -Polyox®- Coagulant - Union Carbide)	80	mg
Natriumlaurylsulfat (reinst)	6	mg
Magnesiumstearat (reinst)	10,2	mg
		= 410 mg

Hülle

Celluloseacetat (32,0) (reinst)	16	mg
Celluloseacetat (39,8) (reinst)	20	mg
Polyäthylenglycol 4000	4	mg
		= 40 mg

Gesamtgewicht	450 mg
---------------	--------

Die Herstellung des oralen therapeutischen Systems erfolgt analog Beispiel 1. Dabei wird auf die Verwendung eines osmotischen Mittel verzichtet.

Beispiel 4:Therapeutisches System für TEGRETOL® (200 mg)Kern

Carbamazepin - wasserfrei (Tegretol®)	200	mg
Hydroxypropylmethylcellulose (Pharmacoat® 603 - Shin-Etsu Chem. Co. - Tokyo)	25	mg
Hydroxyäthylcellulose (Natrosol® - 250L - Hercules)	25	mg
Hydroxyäthylcellulose (Natrosol® - 250H)	25	mg
Mannit (reinst)	215	mg
Natriumlaurylsulfat (reinst)	5	mg
Magnesiumstearat (reinst)	5	mg
		= 500 mg

Hülle

Celluloseacetat (32,0) (reinst)	18,9	mg
Celluloseacetat (39,5) (reinst)	2,9	mg
Hydroxypropylmethylcellulose 15 CPS	2,1	mg
Polyäthylenglycol 8000	2,1	mg
		= 26 mg

Gesamtgewicht	526	mg

Herstellung erfolgt analog Beispiel 1. Statt Polyäthylenglycol und KOLLIDON wird das Quellmittel Hydroxyäthylcellulose verwendet. Natriumchlorid zur Erzeugung von Osmose wird durch Mannit ersetzt. Das Granulat wird durch Vermischen der Komponenten mit einer äthanolischen Lösung, welche einen Teil der verwendeten Hydroxyäthylcellulose enthält, hergestellt.