

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) **62794 B1**
6(51) A 61 K 31/55
A 61 K 9/28



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 101080
(22) Заявено на 28.12.96
(24) Начало на действие
на патента от: 22.06.95

Приоритетни данни

(31) 4423078 (32) 01.07.94 (33) DE

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 8 на 29.08.97
(45) Отпечатано на 31.08.2000
(46) Публикувано в бюлетин № 8
на 31.08.2000
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):
ARZNEIMITTELWERK DRESDEN GMBH
RADEBEUL (DE)

(72) Изобретател(и):
Karl-Friedrich Landgraf
Sabine Reiss, Dresden
Eberhard Schubert, Radebeul (DE)

(74) Представител по индустриална
собственост:
Георги Цветанов Перев,
1124 София, ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:
PCT/DE95/00805, 22.06.95

(87) № и дата на PCT публикация:
WO96/01112, 18.01.96

**(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА НА КАРБАМАЗЕПИН СЪС
ЗАБАВЕНО ОСВОБОЖДАВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

(57) Методът за получаване на лекарствена форма на карбамазепин за орално приложение със забавено освобождаване на активното вещество включва нанасяне на водна дисперсия на полимер върху кристалите карбамазепин, съдържаща пластификатор, без да се образува дихидрат на карбамазепина. Кристалите карбамазепин с водно покритие могат да се смесват с подходящи помощни вещества, да се преработват на делими таблетки или да се пълнят в капсули.

9 претенции, 2 фигури

BG 62794 B1

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА НА КАРБАМАЗЕПИН СЪС ЗАБАВЕНО ОСВОБОЖДАВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Област на техниката

Изобретението се отнася до метод за получаване на лекарствена форма на карбамазепин за орално приложение със забавено освобождаване на активното вещество.

Карбамазепин, който представлява 5Н-дибенз[b,f]азепин-5-карбоксамид и се използва, по-специално като антиепилептично средство.

Обичайните за търговската мрежа лекарствени форми са таблетки, съдържащи 200 до 600 mg активно вещество, и сиропи.

Предшестващо състояние на техниката

Известно е, че при контакт с вода карбамазепин образува за кратко време един дихидрат. Още при гранулиране с гранулираща течност в интензивен смесител или в гранулятор с кипящ слой започва образуването на дихидрата. Този дихидрат е кристално вещество под формата на игли, които могат да нарастват до размер от 500 µm. Това се отразява негативно върху по-нататъшната преработка, особено при получаването на покрития за забавено освобождаване.

Затова известните методи за получаване избягват водните среди и предпочитат използването на органични разтворители.

Забавеното освобождаване на едно активно вещество може да се постигне по различни начини. В DE-PS 32 77 520 е описано формулиране на карбамазепин, при което активното вещество се смесва с обичайни за таблетирание помощни средства и се пресова или се пълни в капсули. Прес-формата, съответно капсулата се покрива със смес от метакрилова киселина и метилов естер на метакрилова киселина, разтворена в изопропанол, която смес съдържа ацетилтрибутил-цитрат като пластификатор. Чрез използване на органичен разтворител се предотвратява образуването на дихидрат на карбамазепин.

В DE-PS 38 68 077 и DE-PS 37 5 824 се претендира за състав от карбамазепин и помощни средства, който състав съдържа защитен колоид, който инхибира нарастването на криста-

лите на карбамазепин в присъствие на вода. Пресформата, съдържаща карбамазепин, се покрива с органичен разтвор на целулозен ацетат. По подходящ начин, във филма се осигурява проход за преместване на активното вещество под формата на дупка.

Методите за получаването на тези форми имат недостатъка, че работата се извършва с органични разтворители, което води до замърсяване на околната среда, съответно означава висока сложност и разходи.

Освен това, получените по описания начин лекарствени форми (таблетки, капсули) не са делими, тъй като при разделяне обвивката се нарушава и с това се загубва и забавеното освобождаване.

Следователно, възможностите за дозиране са ограничени.

Освен това, са известни форми (таблетки), които при разделяне или при разпадане на отделни частици в течности извън или в стомашночревния тракт не губят своето забавено действие. Във Pharm.Ind. 55, Nr. 10 (1993), стр. 940-947 са описани твърди орални форми, при които отделни частици се покриват с водни дисперсии от съполимери на метакрилова киселина и метилови естери на метакрилова киселина и се пресоват в таблетки. Чрез добавяне на 25-50% помощни средства се постига по-бързо разпадане на таблетките. Добавянето на пластификатор води до значително нарастване на относителното удължение на покритието при скъсване и осигурява механичната стабилност.

Покритието е от кристали активно вещество от парацетамол, калциев хлорид, и ацетилсалицилова киселина, на гранулат от теофилин и на гранули от индометацин и теофилин.

Техническа същност на изобретението

Задача на настоящото изобретение е да предложи метод за получаване на лекарствена форма на карбамазепин, при който въпреки използването на вода като разтворител или диспергатор се предотвратява нарастването на кристали, свързано с образуването на дихидрат на карбамазепин и, по този начин, освобождаването на карбамазепин се забавя достатъчно.

Задачата се решава съгласно изобретението по такъв начин, че върху карбамазепина се разпрашава филмообразуващо вещество в комбинация с пластификатор, като воден раз-

твор и/или дисперсия. Покритият карбамазепин може да се смеси евентуално с други помощни вещества и да се пресова в таблетки или да се напълни в капсули.

За забавяне освобождаването на карбамазепин се използват дисперсии на полиметакрилати, като филмообразуватели. При това се предпочитат:

- смес от полиетилакрилат и полиметилметакрилат в съотношение 2:1 (Eudragit[®] NE 30D).

- смес от полиетилакрилат, полиметилметакрилат и хлорид на политриметиламиноетилакрилат в съотношение 1:2:0,1 (Eudragit[®] RS 30D) или

- предходната смес в съотношение 1:2:0,2 (Eudragit[®] RL 30D).

Като водоразтворими пластификатори интерес представляват, например глицеролтриацетат или триетилцитрат. Те се използват в съотношение сухо вещество лак към пластификатор както 1:0,05 до 1:0,25, предимно от 1:0,15 до 1:0,22.

Съотношението на филмообразувател към карбамазепин се определя в зависимост от желаните ефект на задържане и е 1:0,03 до 1:0,5. По-специално, се използва съотношение на карбамазепин към филмообразувател от 1:0,05 до 1:0,1, предимно обаче 1:0,05 до 1:0,08.

Кривите на освобождаване на активното вещество за различните съотношения на карбамазепин към филмообразувател са представени на фиг. 1. Като метод за карбамазепин е използван тестът за разтворимост на USP XXII (среда: вода с 1% натриев додецилсулфат).

Чрез състава на лекарственото средство карбамазепин съгласно изобретението се предотвратява спонтанно започващото образуване на дихидрат при контакт на карбамазепин с вода, което е свързано с кристален растеж под формата на игли, и съответно с лоша преработка.

Филмообразуващото вещество в комбинация с пластификатор под формата на воден разтвор и/или дисперсия се разпръсква в гранулатор с кипящ слой.

За да се предотврати слепването на покритите частици, към дисперсията се прибавя разделящо средство и/или се разпръсква допълнително в кипящия слой като отделна суспензия. Нанася се, например талк, в концентрационно съотношение на сухо ве-

щество лак към разделящо средство както 1:0,4 до 1:1, предимно 1:9,45 до 1:0,55.

Към покритите кристали карбамазепин могат да се добавят по известен начин допълнителни галенови помощни вещества. Така получените смеси или само покритите кристали се насипват в капсули от твърда желатина или се пресоват в делими таблетки. Свързаното със споменатата преработка на покрит карбамазепин механично натоварване на отделната частица, особено при таблетирането, не води до увреждане на филмовото покритие.

Крайната лекарствена форма проявява същото забавяне на разтварянето, изследвано по метода на USP XXII за карбамазепин, както и карбамазепин с покритие (фиг. 2). Примери за изпълнение на изобретението

Методът съгласно изобретението се пояснява по-подробно чрез примерите на изпълнение:

Пример 1.

От 2,23 kg Eudragit RS 30 D, 135 g глицеролтриацетат, разтворен в 2,35 l вода, и 325 g талк, суспендиран в 1 l вода, се получава суспензия. Суспензията се разпръсква в гранулатор с кипящ слой WSG 15 (фирма Glatt) върху 10 kg карбамазепин. След това се разпръсква суспензия на 625 g талк в 2 l вода. Така полученият гранулат се смесва с 914 g микрокристалинна целулоза, 653 g неразтворим поливидон, 70 g високодисперсен силициев двуоксид и 35 g магнезиев стеарат. Сместа се пресова на таблетки със съдържание на активно вещество 200, 400 или 600 mg карбамазепин или съответното количество гранулат се напълва в капсули с големина 1.

Пример 2

От 340 g Eudragit RS 30 D, 20,4 g триетилцитрат, разтворен в 0,3 l вода, и 40 g талк, суспендиран в 0,1 l вода, се получава суспензия. Суспензията се разпръсква в гранулатор с кипящ слой GPCG 1 (фирма Glatt) с температура на продукта 27-30°C върху 1 kg карбамазепин. Полученият гранулат се смесва с 65 g микрокристалинна целулоза, 65 g неразтворим поливидон, 7 g високодисперсен силициев двуоксид и 3,5 g магнезиев стеарат. Сместа се пресова на таблетки със съдържание на активно вещество 200, 400 или 600 mg карбамазепин или съответното количество гранулат се напълва в капсули с големина 1.

Пример 3

От 29 g Eudragit NE 30 D, 1,3 g глицеролтриацетат, разтворен в 0,03 l вода, и 9 g талк, суспендиран в 0,03 l вода, се получава суспензия. Суспензията се разпрашава в гранулятор с кипящ слой UNI Glatt с температура на продукта 27-30°C върху 250 g карбамазепин. Получения гранулат се смесва с 16 g микрокристалинна целулоза, 16 g неразтворим поливидон, 2 g вискодисперсен силициев двуоксид и 1 g магнезиев стеарат. Сместа се пресова на таблетки със съдържание на активно вещество 200, 400 или 600 mg карбамазепин или съответното количество гранулат се напълва в капсули с големина 1.

Патентни претенции

1. Метод за получаване на лекарствена форма за карбамазепин със забавено освобождаване на активното вещество, характеризира се с това, че филмообразуващо вещество в комбинация с пластификатор под формата воден разтвор и/или дисперсия се разпрашава в гранулятор с кипящ слой.

2. Метод съгласно претенция 1, характеризира се с това, че като филмообразуващи вещества се използват полиметакрилатни смеси, като полиетилакрилат и полиметилметакрилат в съотношение 2:1, полиетилакрилат, полиметилметакрилат и хлорид на политриметил-амониетилметакрилат в съотношение 1:2:0,1 или 1:2:0,2.

3. Метод съгласно претенция 1, характе-

ризиращ се с това, че съотношението на карбамазепин към филмообразуващо вещество е 1:0,03 до 1:0,5.

4. Метод съгласно претенция 1, характеризира се с това, че филмообразуващото вещество и пластификаторът в комбинация се използват в съотношение 1:0,05 до 1:0,25.

5. Метод съгласно претенции 1 и 4, характеризира се с това, че съотношението филмообразуващо вещество към пластификатор е предимно 1:0,15 до 1:0,22.

6. Метод съгласно претенции 1, 4 и 5, характеризира се с това, че като пластификатор се използва глицеролтриацетат или триетилцитрат.

7. Метод съгласно претенция 1, характеризира се с това, че към дисперсията от филмообразуващи вещества, евентуално, се прибавят разделящи средства, като талк в съотношение 1:0,4 до 1:1 и/или се разпрашават допълнително в кипящия слой като отделна суспензия.

8. Метод съгласно претенциите от 1 до 7, характеризира се с това, че покритият карбамазепин се смесва с допълнителни помощни вещества, пресова се на делими таблетки или се напълва в капсули.

9. Метод съгласно претенции от 1 до 7, характеризира се с това, че покритият карбамазепин се напълва в капсули без допълнителни помощни вещества.

Приложение: 2 фигури

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

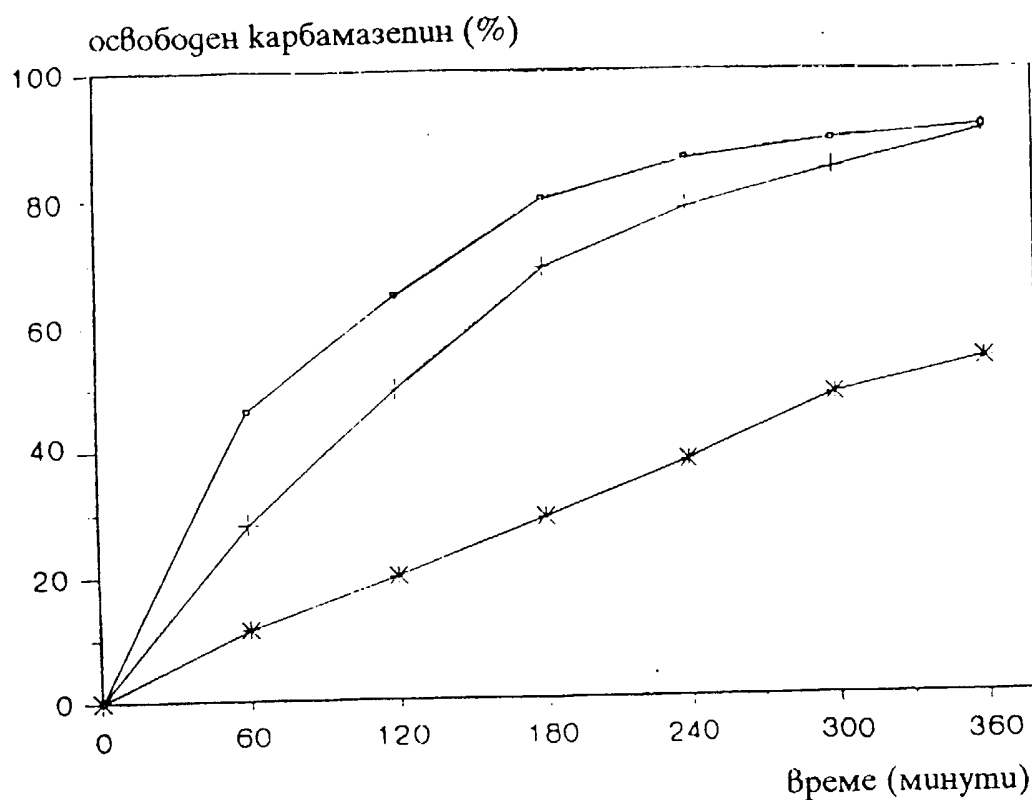
Експерт: М.Станкова

Редактор: Т.Панчева

Пор. № 40199

Тираж: 40 ЗС

Фиг. 1:

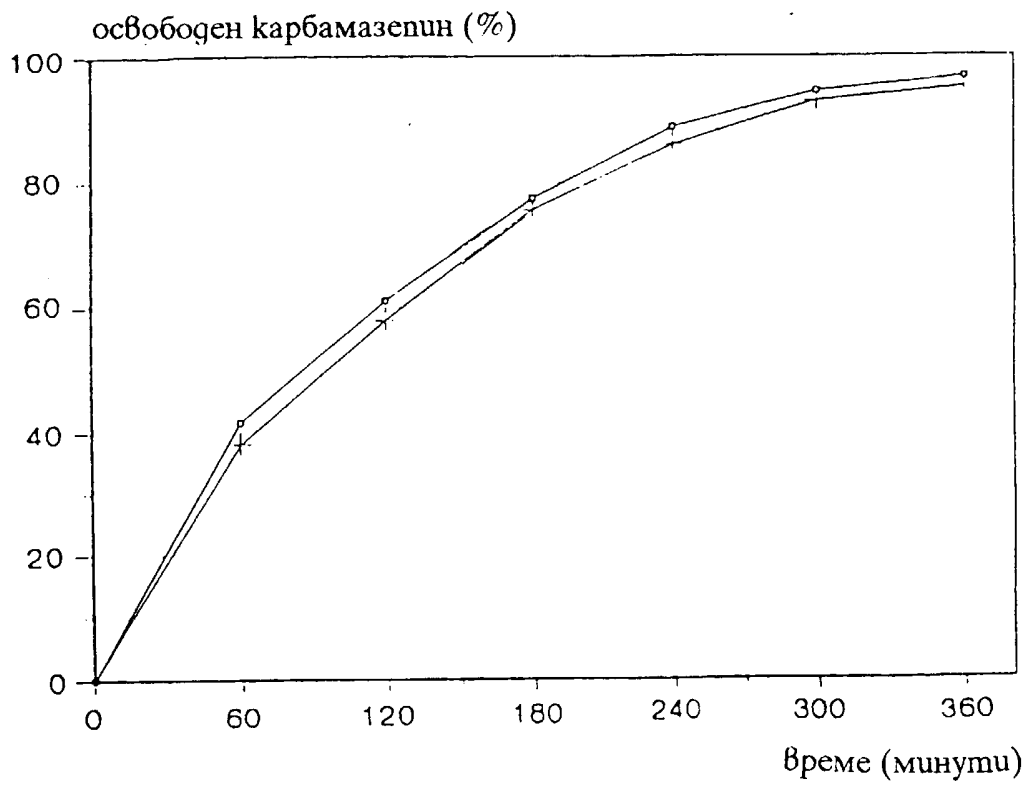


* = 31.7% Eudragit RS 30 D (сухо вещество лак) спрямо карбамазепин

+ = 6.7% Eudragit RS 30 D (сухо вещество лак) спрямо карбамазепин

□ = 5.0% Eudragit RS 30 D (сухо вещество лак) спрямо карбамазепин

Фиг. 2:



□ = освобождаване на активно вещество от гранулат

+ = освобождаване на активно вещество от таблетки