

(19)



(10)

LT 4251 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **4251**

(51) Int. Cl.⁶: **A61K 31/55**
A61K 9/28

(21) Paraiškos numeris: **97-012**

(22) Paraiškos padavimo data: **1997 01 30**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1997 08 25**

(45) Patento paskelbimo data: **1997 12 29**

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/DE95/00805**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1995 06 22**

(85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1997 01 30**

(31, 32, 33) Prioritetas: **44 23 078.8, 1994 07 01, DE**

(72) Išradėjas:

Karl Friedrich Landgraf, DE
Sabine Reiss, DE
Eberhard Schubert, DE

(73) Patento savininkas:

ARZNEIMITTELWERK DRESDEN GMBH, Fachbereich Patente,
PF 01 01 31 / 01 01 32, D-01435, Radebeul, DE

(74) Patentinis patikėtinis:

Ona Vaičiulienė, 32, Perkūno g. 9-46, 2050 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Karbamazepino vaisto forma su sulėtintu veikliosios medžiagos
atpalaidavimu

(57) Referatas:

Išradimas yra skirtas vaisto karbamazepino peroraliniu būdu naudojamos vaisto formos, pasižyminčios sulėtintu veikliosios medžiagos atpalaidavimu, gamybos būdai. Nauja yra tai, kad karbamazepino kristalus padengia polimero derinyje su minkštikliu vandenine dispersija taip, jog išvengiama karbamazepino dihidrato susidarymo. Karbamazepino kristalus, padengtus vanenine dispersija galima sumaišyti su atitinkamomis pagalbinėmis medžiagomis, presuoti į padalijamas tabletes arba fasuoti į kapsules.

Išradimas yra skirtas vaisto karbamazepino, peroraliniu būdu naudojamos formos, pasižyminčios sulėtintu veikliosios medžiagos atpalaidavimu, gamybos būdui.

Karbamazepinas - tai 5. H-dibenz[bf]azepin-5-karboksamidas, daugiausia naudojamas kaip antiepileptikas.

Prekyboje pateikiamos vaisto formos: tabletės, turinčios 200 mg veikliosios medžiagos, sulėtinto veikimo tabletės su 200- 600 mg veikliosios medžiagos ir sirupai.

Žinoma, kad karbamazepinas, kontaktuodamas su vandeniu, per trumpiausią laiką sudaro dihidratą. Dihidrato susidarymas prasideda jau, granuliuojant intensyvioje maišyklėje arba sūkurinių sluoksnių granuliatoriuje su vandeniniais granuliavimo skysčiais. Šis dihidratas sudaro spyglio formos kristalus, kurie gali išaugti iki 500µm. Tai turi neigiamą įtaką tolimesniam perdirbimui, ypač formuojant veikimo sulėtinimo dangas.

Todėl žinomuose būduose yra atsisakoma vandeninių terpių ir teikiama pirmenybė organinių tirpiklių panaudojimui.

Veikliosios medžiagos veikimo sulėtinimas gali vykti įvairiais būdais. DE-PS 32 77 520 aprašoma karbamazepinų kompozicija, kur veiklioji medžiaga sumaišoma su įprastinėmis pagalbinėmis tablečių gamybos medžiagomis ir suspaudžiamas branduolys arba fasuojama į kapsules. Branduolys arba kapsulė yra padengiami

izopropanole ištirpintu metakrilo rūgšties ir metakrilo rūgšties metilo esterio mišiniu, į kurio sudėtį įeina acetiltributildicitratas kaip minkštiklis. Naudojant organinį tirpiklį, išvengiama karbamazepino dihidrato susidarymas.

DE-PS 38 68 077 ir DE-PS 37 25 824 yra apibrėžiama karbamazepino ir pagalbinių medžiagų kompozicija, turinti savo sudėtyje apsauginį koloidą, kuris sulėtina karbamazepino kristalų augimą, esant vandeniui. Karbamazepino turintis branduolys yra dengiamas celiuliozės acetato organiniu tirpalu. Plėvelėje yra atitinkamu būdu padaromas skylutės formos pasažas.

Šių kompozicijų gamybos būdas turi tą trūkumą, kad tenka atlikti darbus su organiniais tirpikliais, kas sukelia aplinkos taršą ir tuo pačiu tai reiškia dideles sąnaudas ir kaštus.

Be to, šios vaisto formos, pagamintos kaip aprašyta aukščiau (tabletės arba kapsulės), negali būti dalijamos į dalis, nes dalijant pažeidžiama danga ir tuo pačiu prarandamas sulėtinimo poveikis. Tuo apribojamos dozavimo galimybės.

Be to, yra žinomi gaminiai (tabletės), kurie nepraranda sulėtinančio poveikio, dalijant arba subyrėjus jiems į atskiras daleles skysčiuose virškinamajame trakte arba už jo.

Leidinyje "Pharm . Ind." 55, Nr 10 (1993), psl. 940-947, yra aprašomi kieti gaminiai oraliniam naudojimui, kur atskiros dalelės yra padengiamos vandens dispersijomis iš metakrilo rūgšties kopolimerų ir iš metilmetakrilo rūgšties esterių ir supresuojamos į tabletes. Pridėjus 25 - 50 % pagalbinių medžiagų pasiekiamas

greitesnis tablečių irimas. Minkštiklio priedas padidina dangos atsparumą tempimui ir užtikrina mechaninį stabilumą.

Paminėtina paracetamolio, kalio chlorido ir acetilsalicilo rūgšties veikliosios medžiagos kristalų, teofilino granuliato ir indomedacino bei teofilino granulių danga.

Šio išradimo uždavinys - sukurti tinkamą karbamazepino vaisto formos gamybos būdą, kuriuo gaminant, nepaisant to, kad kaip tirpiklis arba dispergatorius naudojamas vanduo, išvengiama kristalų augimo, susijusio su karbamazepino dihidratų susidarymu, ir pakankamai sulėtinamas karbamazepino atpalaidavimas.

Užduotis šiame išradime sprendžiama taip, kad plėvelę sudarantis agentas derinyje su minkštikliu užpurškiamas ant karbamazepino kaip vandens tirpalas ir/arba dispersija. Padengtas karbamazepinas šiuo atveju gali būti maišomas su kitomis pagalbinėmis medžiagomis ir presuojamas į tabletes arba fasuojamas į kapsules.

Karbamazepino veikimo sulėtinimui kaip plėvelę sudarantys agentai yra naudojamos polimetakrilato dispersijos. Pirmenybė teikiama mišiniams:

- iš polietilakrilato ir polimetilmetakrilato santykiu 2:1 (Eudragit® NE 30D);
- mišiniams iš polietilakrilato, polimetilmetakrilato ir politrimetilamonioetilmetakrilatchlorido santykiu 1: 2: 0,1 (Eudragit® RS 30D) arba
- aukščiau paminėtam mišiniui santykiu: 1:2: 0,2 (Eudragit® RL 30D).

Kaip vandenyje tirpūs minkštikliai gali būti naudojami pav., gliceroltriacetatai arba trietilcitratai. Jie yra naudojami, esant sausos lako substancijos santykiui minkštiklio atžvilgiu, nuo 1:0,05 iki 1:0,25 tačiau geriausia nuo 1: 0,15 iki 1: 0,22.

Karbamazepino santykis plėvelę sudarančio agento atžvilgiu nustatomas pagal pageidaujamą veikimo sulėtinimo efektą ir siekia nuo 1: 0,03 iki 1: 0,5.

Paprastai yra taikomas karbamazepino ir plėvelę sudarančio agento santykis nuo 1:0,05 iki 1: 0,1, tačiau geriausia nuo 1: 0,05 iki 1: 0,08.

Atpalaidavimo kreivės tokiems skirtingiems karbamazepino ir plėvelę sudarančio agento santykiams pavaizduotos fig. 1. Tyrimo metodikai buvo panaudotas tirpumo testas pagal JAV XXII farmakopėją karbamazepinui (terpė: vanduo su 1% natrio dodecilsulfato priedu).

Netikėtai dėl išradime apibrėžtos karbamazepino vaisto formos sudėties buvo galima išvengti karbamazepinui būdingo dihidrato susidarymo, kuris spontaniškai prasideda, jam kontaktuojant su vandeniu ir, yra susijęs su spyglių formos kristalų augimu ir tuo pačiu su perdirbimo savybių pablogėjimu.

Plėvelę sudarantį agentą derinyje su minkštikliu kaip vandeninį tirpalą ir (arba) dispersiją yra geriausia užpurkšti sukūrinių sluoksnių granulatoriuje.

Į dispersiją papildomai, siekiant išvengti apvilktų dalelių sulipimo, gali būti pridedama atskyrimo priemonės ir (arba) ji gali būti užpurškiama sūkuriniame sluoksnyje kaip atskira suspensija.

Pav., gali būti panaudojamas talkas, koncentracijos santykiu tarp lako sausosios substancijos ir atskyrimo priemonės nuo 1: 0,4 iki 1:1, dažniausiai nuo 1: 0,45 iki 1: 0,55.

Prie apvilktų karbamazepino kristalų gali būti iš esmės žinomu būdu įmaišomos kitos galeninės pagalbinės medžiagos. Tokiu būdu pagaminti mišiniai arba aptraukti kristalai gali būti fasuojami į kietos želatinos kapsules arba jie gali būti supresuojami į padalijamas tabletes. Atskirų aptrauktų karbamazepino dalelių mechaninė apkrova minėto tolesnio perdirbimo metu (ypač tablečių gamyboje) nesugadina plėvelės dangos.

Tikrinant JAV XXII farmakopėjos metodu karbamazepinui, galutinė vaisto forma pasižymi tuo pačiu tirpimo greičio sulėtinimu, kaip ir padengtas karbamazepinas (fig. 2)

Būdas pagal išradimą toliau bus paaiškinamas šiais pavyzdžiais:

1 pavyzdys

Iš 2,23 kg Eudragit RS 30 D, 135 g gliceroltriacetato, ištirpinto 2,35 l vandens, ir 325 g talko, suspenduoto 1 l vandens yra pagaminama suspensija.

Suspensija yra išpurškiama sūkurinių sluoksnių granuliatoriuje WSG 15 (firmos "Glatt ") ant 10 kg karbamazepino. Po to yra purškiama 625 g talko 2 l vandens suspensija. Tokiu būdu gautas granuliatas yra sumaišomas su 914 g mikrokristalinės celiuliozės, 653 g

netirpaus polividono, 70 g didelio dispersiškumo silicio dioksido ir 35 g magnio stearato. Mišinys yra presuojamas į tabletes su 200, 400 arba 600 mg veikliosios medžiagos - karbamazepino kiekiais arba atitinkamas kiekis granuliato yra išfasuojamas į 1 dydžio kapsules.

2 pavyzdys

Iš 340 g Eudragit RS 30 D, 20,4 g trietilcitrato, ištirpinto 0,3 l vandens ir 40 g talko, suspenduoto 0,1 l vandens yra pagaminama suspensija. Suspensija yra užpurškiama ant 1 kg karbamazepino sūkurinių sluoksnių granuliatoriuje GPCG 1 (firma "Glatt"), esant produkto temperatūrai 27-30° C. Tokiu būdu gautas granuliatas sumaišomas su 65 g mikrokristalinės celiuliozės, 65 g netirpaus polividono, 7 g didelio dispersiškumo silicio dioksido ir 3,5 g magnio stearato. Mišinys yra supresuojamas į tabletes su 200, 400 arba 600mg veikliosios medžiagos - karbamazepino kiekiu arba atitinkamas kiekis granuliato yra fasuojamas į 1 dydžio kapsules.

3pavyzdys

Iš 29 g Eudragit NE 30 D, 1,3 g gliceroltriacetato, ištirpinto 0,03 l vandens ir 9 g talko, suspenduoto 0,03 l vandens, yra pagaminama suspensija. Suspensija yra užpurškiama sūkurinių sluoksnių granuliatoriuje UNI Glatt, esant produkto temperatūrai 27-30° C, ant 250 g karbamazepino. Tokiu būdu gautas granuliatas yra sumaišomas su 16 g mikrokristalinės celiuliozės, 16 g netirpaus polividono, 2 g didelio dispersiškumo silicio dioksido ir 1 g magnio stearato. Mišinys yra presuojamas į tabletes su 200, 400, arba 600

mg veikliosios medžiagos - karbamazepino kiekiu arba atitinkami granuliato kiekiai yra fasuojami į 1 dydžio kapsules.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

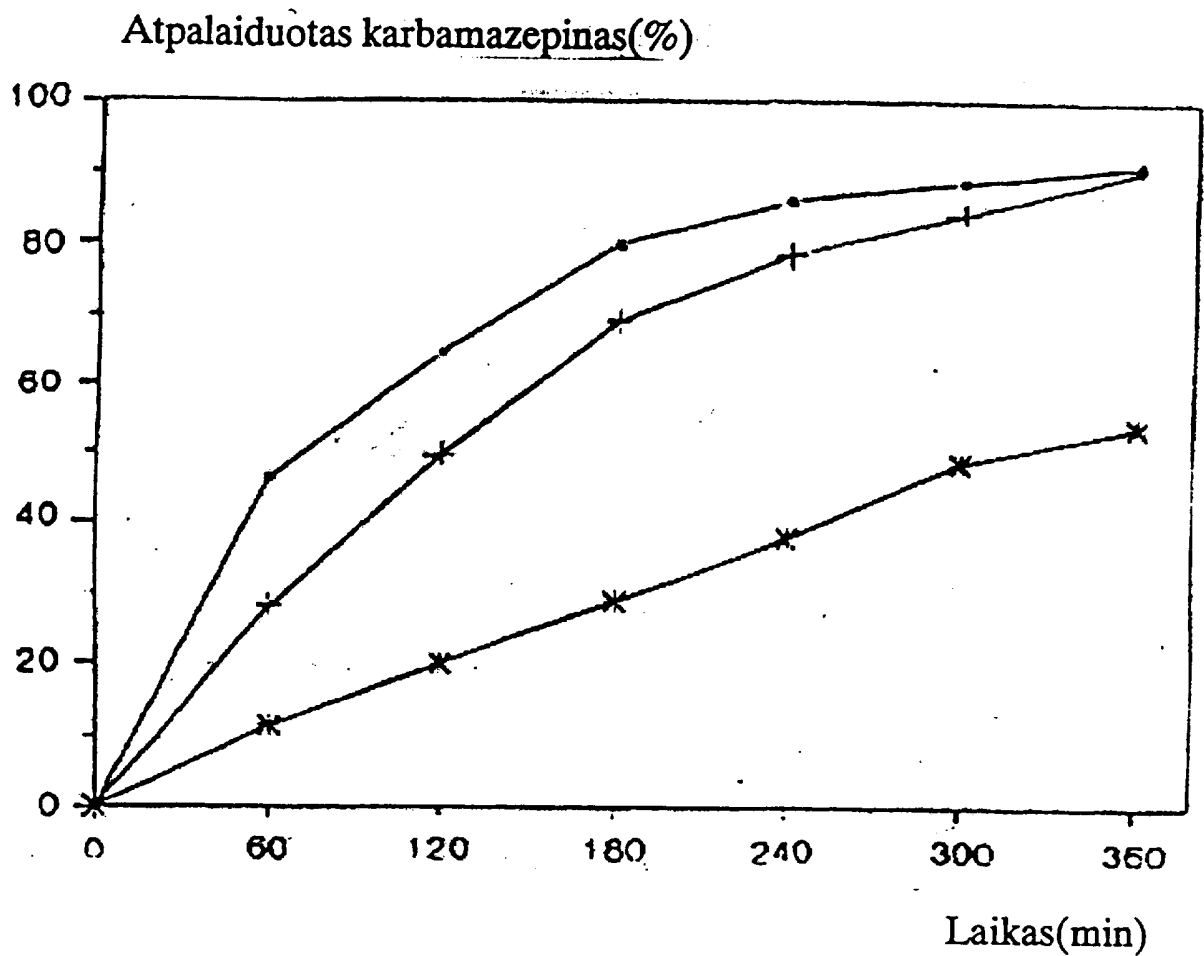
1. Karbamazepino vaisto formos su sulėtintu veikliosios medžiagos atpalaidavimu gamybos būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad plėvelę sudarantį agentą derinyje su minkštikliu kaip vandeninį tirpalą ir/arba dispersiją užpurškia ant karbamazepino sukūrinių sluoksnių granuliatoriuje.
2. Būdas pagal 1 punktą , b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kaip plėvelę sudarančius agentus naudoja polimetakrilato mišinius, tokius kaip: polietilakrilato ir polimetilmetakrilato santykiu 2:1, polietilakrilato, polimetilmetakrilato ir politrimetilamonioetilmetakrilato chlorido santykiu 1:2:0,1 arba 1:2:0,2.
3. Būdas pagal 1 punktą , b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad karbamazepiną ir plėvelę sudarantį agentą ima santykiu nuo 1: 0,03 iki 1: 0,5.
4. Būdas pagal 1 punktą , b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad plėvelę sudarantį agentą naudoja su minkštikliu, mišinį sudarant santykiu nuo 1:0,05 iki 1: 0,25.
5. Būdas pagal 1 ir 4 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad plėvelę sudarantį agentą ir minkštiklį dažniausiai ima santykiu nuo 1: 0, 15 iki 1: 0,22.

6. Būdas pagal 1, 4 ir 5 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kaip minkštiklius naudoja gliceroltriacetatą arba trietilcitrata.

7. Būdas pagal 1 punktą , b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad į plėvelę sudarančio agento dispersiją, esant reikalui, įmaišo atskyrimo priemonių, tokių kaip talkas, santykiu nuo 1: 0,4 iki 1:1 ir/ arba papildomai apipurškia jomis kaip atskira suspensija sukūriniame sluoksnyje.

8. Būdas pagal 1-7 punktus , b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad padengtą karbamazepiną sumaišo su kitomis pagalbinėmis medžiagomis, presuoja į padalijamas tabletes arba fasuoja į kapsules.

9. Būdas pagal 1-7 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad padengtą karbamazepiną fasuoja į kapsules be kitų pagalbinių medžiagų.

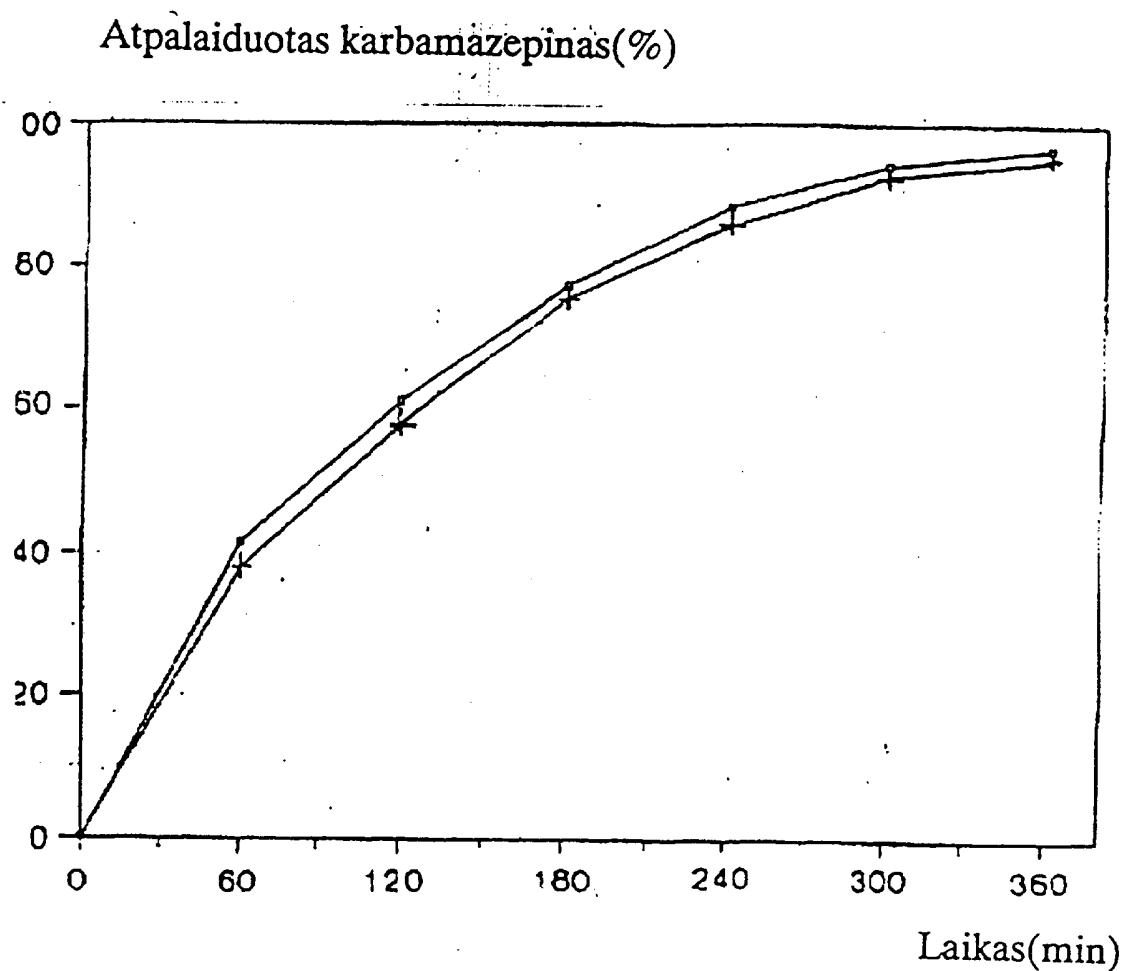


* = 31,7% Eudragit RS 30 D (lako sausos substancijos) danga ant karbamazepino

+ = 6,7% Eudragit RS 30 D (lako sausos substancijos) danga ant karbamazepino

□ = 5,00% Eudragit RS 30 D (lako sausos substancijos) danga ant karbamazepino

fig.1



□ = veikliosios medžiagos atpalaidavimas iš granuliato
 + = veikliosios medžiagos atpalaidavimas iš tablečių

fig.2