



УКРАЇНА

(19) UA (11) 27223 (13) C2

(51) B A61K9/20, A61K9/14

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ТВЕРДА ЛІКАРСЬКА ФОРМА, ЩО МІСТИТЬ ІФОСФАМІД

(20) 93002047, 16.04.93

(21) 5001196/SU

(22) 02.08.1991

(24) 15.08.2000

(31) P4024683 Z

(32) 03.08.1990

(33) DE

(46) 15.08.2000, Бюл. №3, 2000 р

(72) Зауербір Дітер (DE), Енгель Юрген (DE),
Мілсманн Екхард (DE), Мольге Клаус (DE), Ісаак
Отто (DE)

(73) Аста Медіка АГ (DE)

(56) Муравьев И. А. Технология лекарств, т.1, 1980,
с. 343-345(57) Твердая лекарственная форма, содержащая
ифосфамид, отличающаяся тем, что в форме по-
рошка для заполнения желатиновых капсул она

содержит ифосфамид и микрокристаллическую
целлюлозу в соотношении (вес. ч.) 1:0,2-4, а в фо-
рме таблеток она содержит ифосфамид и микро-
кристаллическую целлюлозу в соотношении
(вес. ч.) 1:0,2-1,2, и, кроме того, на 1 вес. ч. ифос-
фамида содержит 0,1-1,0 вес. ч. трикальцийфос-
фата, 0,04-0,4 вес. ч. полиэтиленгликоля, а также
вспомогательные вещества из расчета на вес таб-
летки, вес %.

наполнитель и добавка,
регулирующая текучесть 5-60
разрыхляющая добавка 1-10
добавка, оказывающая
противосклеивающее действие 0,1-10
связующее 0,1-80

Изобретение касается твердого лекарственно-
го препарата для орального введения, содержа-
щего в качестве активного вещества ифосфамид.

Ифосфамидом по международной номенкла-
туре называется 3-/2-хлорэтил-/2-/хлорэтилами-
но-/тетрагидро-2Н, 1, 3, 2-оксазафосфорин-2-
оксид. Ифосфамид является лекарственным пре-
паратом типа оксазафосфорина, обладающим
значительной цитостатической активностью.

Ифосфамид представляет собой белое
кристаллическое порошкообразное сильно гиг-
роскопическое вещество с температурой плав-
ления 48-51°C. Уже при температурах ниже те-
мпературы плавления ифосфамид начинает
спекаться. Поэтому его следует хранить при
возможно более низких температурах. Кроме
того, следует избегать контактирования его с
влажным воздухом. Ифосфамид растворяется
примерно до 10 вес. % в воде. Однако водные
растворы его можно хранить только в течение
ограниченного времени.

До сих пор применение ифосфамида допус-
калось только в виде препаратов для паренте-
рального введения. Ифосфамид выпускается в
виде стерильного кристаллизата в ампулах для
инъекций в расфасовке 200-2000 мг. Перед
употреблением этот стерильный кристаллизат
необходимо растворить в воде, предназначен-
ной для инъекций. Концентрация такового рас-

твора не должна превышать 4%. Приготовлен-
ный раствор может использоваться для внутри-
венных инъекций. Для краткосрочного внутри-
венного вливания раствор ифосфамида рас-
творяют в 500 мл раствора Рингера или других
аналогичных жидкостях для вливаний. Продол-
жительность вливания обычно составляет око-
ло 30 минут. Однако оно может длиться и 1-2
часа. При 24-часовом вливании раствор ифос-
фамида растворяют, например, в 3 л 5%-ного
раствора декстрозы и поваренной соли.

При получении и переработке ифосфамида
возникает ряд проблем. Так, при получении стер-
ильного кристаллического ифосфамида образуется
продукт, физические характеристики которого мо-
гут быть различными. Различная сыпучесть полу-
чаемого продукта, в частности, резко отрицатель-
но сказываются на точности дозирования при рас-
фасовке.

Переработка ифосфамида далее осложня-
ется из-за его гигроскопичности и низкой тем-
пературы плавления. При длительном хране-
нии стерильный кристаллизат спекается, и в
результате уменьшается скорость его раство-
рения. С началом спекания уменьшается рН и
прозрачность образующегося раствора и одно-
временно он окрашивается в желтый цвет.
Обычно такой препарат уже непригоден для те-
рапевтического применения.

UA (11) 27223 (13) C2

И все же, даже если учесть все трудности получения стерильного кристаллизата, основные недостатки связаны с его применением. Парентеральное введение может осуществляться только квалифицированным медперсоналом. Для этой цели пациент должен помещаться в стационар или на худой конец ежедневно являться для прохождения курса лечения. Это связано с большими, затратами времени для персонала, так и для пациента.

Получение стерильного раствора для инъекций из сухого вещества из-за вредности делает необходимым принимать дорогостоящие меры защиты персонала. Для пациентов парентеральное введение препарата является неприятной процедурой, так как, для его осуществления необходимо сделать болезненный укол, а на время вливания подсоединять соответствующее оборудование.

Следствием всех этих недостатков является уже давно возникшая потребность в препаратах для орального введения, не обладающих указанными недостатками. При оральном введении возможно амбулаторное лечение пациентов. Оральный прием ифосфамида был бы приятен для пациентов и не представлял опасности для медперсонала.

Однако все предпринимавшиеся ранее попытки получить твердые препараты для орального применения окончились неудачей из-за вышеуказанных физико-химических свойств ифосфамида. Лекарственные препараты в виде мягких желатиновых капсул получить не удалось. По-видимому, активное вещество реагирует с оболочкой капсулы, которая становится твердой, и в результате капсула уже не растворяется в желудочном соке. Точно также неудачными оказались многочисленные попытки получения таблеток. Вещество приставало к штампам таблетоделочной машины, получаемые таблетки были слишком мягкими, сжиженное активное вещество при сжатии частично выплескивалось из матрицы.

Совершенно неожиданно заявителем было обнаружено, что ифосфамидом в смеси с микрокристаллической целлюлозой можно заполнять капсулы из твердого желатина. Удивительно, но в этом случае не происходит нежелательного взаимодействия ифосфамида с оболочкой капсулы. Хотя в оболочке капсулы содержится 12-15 вес. % воды, а ифосфамид является гигроскопическим и чувствительным к влаге материалом, содержащая его капсула из твердого желатина может храниться в течение многих лет, и даже после такого длительного хранения оболочка капсулы растворяется в желудочном соке за несколько минут.

Ифосфамидные капсулы в соответствии с настоящим изобретением содержат, например, 100-800, предпочтительно 200-500 мг ифосфамида.

Содержимое капсулы состоит в основном из фосфамида и микрокристаллической целлюлозы. Наряду с этими компонентами в состав его могут входить небольшие количества обычных регулирующих и препятствующих склеиванию добавок. Эти регулирующие текучесть и антисклеивающие добавки могут применяться как по отдельности, так и в смеси. Суммарное содержание таких добавок в расчете на 1 весовую часть ифосфамида составляет, например, 0,001-0,1, предпочтительно 0,01-0,04 весовой части. В качестве таких регули-

рующих текучесть и оказывающих противосклеивающее действие добавок можно использовать, например, добавки, описанные, в частности, в следующих руководствах

W. A. Rietsch el, DIE Tablette, Editio Cantor Verlag, стр. 125, 1-е изд. 1966; Sucker, Fuchs, Speiser, PHARMA-ZEUTISCHE TECHNOLOGIE, C. Triceme Verlag, Buchi, Schultz, GAIENISCHES PRAKTIKUM, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Штутгарт, 1-е изд., 1958, стр. 731

Voigt, LEHREUCH DER PHARMAZEUTISCHEN TECHNOLOGIE,

4-е изд., Verlag Chemie, Вайнхайм, 1982, 1-е изд. стр. 195, P. H. List, AIRZNEIMITTELEHRE, Wissenschaftliche Verlagsanstalt, Штутгарт, 1976 1-е изд., стр. 86,

В частности, в качестве таких компонентов могут использоваться стеарат магния и другие стеараты, высокодисперсный диоксид кремния, стеариновая кислота, тальк, и полигликоли /например, с молекулярным весом 4000-6000/.

Предпочтительно содержание регулирующей текучесть добавки составляет 0,002-0,02, наиболее предпочтительно 0,005-0,008, а добавки, оказывающей противосклеивающее действие – 0,004-0,08, наиболее предпочтительно 0,016-0,32 весовой части на 1 весовую часть ифосфамида.

Кроме того, содержимое капсулы может включать наполнитель, например, крахмал, целлюлозу, молочный сахар, фруктозу, сахарозу, маннит, сорбит, фосфат кальция, связующее, например, желатин, целлюлозу, пектин, альгинат, поливинилпирролидон; носитель, например, альгинат, карбоксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидон, ультрамилопектин.

В качестве регулирующей текучесть добавки можно использовать, в частности, высокодисперсный диоксид кремния /например, аэросил/, такой как аэросил 200/, а также стеарат магния.

Содержание микрокристаллической целлюлозы в капсулах в соответствии с настоящим изобретением составляет обычно 0,2-4, предпочтительно 0,25-1, наиболее предпочтительно 0,3-0,35 весовой части на 1 весовую часть ифосфамида. Используемая микрокристаллическая целлюлоза должна иметь степень кристалличности, характеризующую индексом кристалличности¹ – 0,5-0,9, например, 0,7. Степень полимеризации микрокристаллической целлюлозы должна находиться в пределах 200-300. Кроме того, используемая в соответствии с настоящим изобретением микрокристаллическая целлюлоза должна иметь средний размер зерна, например, порядка 50, предпочтительно менее 50 мкм, желательнее, чтобы он был менее 40, в частности, порядка 20 мкм. Предпочтительно в качестве микрокристаллической целлюлозы использовать целлюлозу авицель, например, авицель с распределением частиц по размеру менее 38 мкм (авицель PH 105), (это означает, что средний размер по меньшей

¹ под индексом кристалличности имеется в виду отношение кристаллической доли к суммарному содержанию кристаллической и аморфной долей. Для кристаллической целлюлозы с размером частиц порядка 80 мкм значение этого индекса составляет, например, 0,71

мере 90 % частиц микрокристаллической целлюлозы меньше 38 мкм, предпочтительно равен 20 мкм)

Кроме того, совершенно неожиданно заявителю удалось разработать способ получения таблеток на основе ифосфамида в качестве активного вещества, причем наиболее подходящей оказалась комбинация трикальцийфосфата и полиэтиленгликоля. Благодаря этому способу впервые оказалось возможным получать такие таблетки путем прессования на обычном таблеточном прессе

Физико-химические свойства ифосфамида не позволяют получать из него таблетки путем прессования на обычных таблетоделательных машинах. Все попытки прессования этого активного вещества с использованием известных вспомогательных добавок, таких как, например, микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, крахмал, тальк, высокодисперсный диоксид кремния, гидрофосфат кальция, потерпели неудачу. И с помощью грануляции, осуществляемой обычным образом или в псевдооживленном слое, также не удалось получить массу, из которой можно было бы легко и просто прессовать таблетки. Во всех случаях в процессе прессования происходило прилипание массы к штампу или к матрице

Таблетки в соответствии с настоящим изобретением в расчете на 1 весов часть ифосфамида содержат

0,1-1,0 весов часть трикальцийфосфата и

0,04-0,4 весов части полиэтиленгликоля /например, с молекулярным весом 4000-6000/ и, кроме того /в расчете на вес таблетки/, 5-60 весов % наполнителя и добавки, регулирующей текучесть, 1-10 весов % носителя, 0,1-10 весов % добавки, оказывающей противосклеивающее действие, и 0,1-10 весов % связующего

На 1 весов часть ифосфамида в соответствии с настоящим изобретением используют, например, 0,1-10 весов части, предпочтительно 0,2-0,3, наиболее предпочтительно 0,25-0,30 весов части трикальцийфосфата. В расчете на вес таблетки количество трикальцийфосфата составляет, например, 35, предпочтительно 7-17,8, наиболее предпочтительно — 11 весов %

Содержание полиэтиленгликоля составляет, например, 0,04-0,4, предпочтительно 0,1-0,2, наиболее предпочтительно 0,13-0,15 весов части на 1 весов часть ифосфамида. Предпочтительно использовать полиэтиленгликоль с молекулярным весом 4000-6000, наиболее предпочтительно с молекулярным весом 6000. В расчете на вес таблетки содержание полиэтиленгликоля составляет, например, 1-14,0, предпочтительно 3,5-7,5, наиболее предпочтительно 4,5-7, в частности, 4,5-6 весов %. Весовое соотношение между трикальцийфосфатом и полиэтиленгликолем составляет, например, 1-0,5

Помимо указанных компонентов таблетки в соответствии с настоящим изобретением содержат

Наполнитель и регулирующую текучесть добавку в количестве 5-60 весов % в расчете на вес таблетки. В качестве наполнителя могут использоваться, например, крахмалы, целлюлозы, лактозы, сахароза, фруктоза, сорбит, маннит, фосфат кальция, карбонат кальция, сульфат кальция, карбонат или оксид магния. Эти соеди-

нения используются в количестве 5-60 весов % в расчете на вес таблетки

В качестве регулирующей текучесть добавки можно использовать, например, микрокристаллическую целлюлозу, лактозу, полигликоли, крахмалы, целлюлозы, тальк, силикониат талька, арахиат или стеарат кальция, цетиловый спирт, стеариловый спирт, миристиловый спирт, стеариновую кислоту, лауриновую кислоту. В том случае, если регулирующая текучесть добавка не играет одновременно роль наполнителя, ее используют в количестве 0,5-10 весов в расчете на вес таблетки

Носители, например альгинаты, крахмалы /например, кукурузный крахмал/, пектины, карбоксиметилцеллюлоза, поливинилпирролидон, ультрамиллектин, бентонит. Содержание его составляет 1-10 весов % в расчете на вес таблетки

Добавку, оказывающую противосклеивающее действие, например, гликоли, тальк, силикониат талька, стеаринокат талька, стеарат кальция, стеарат алюминия, стеариновую кислоту. Содержание ее составляет 0,1-10 весов % в расчете на вес таблетки. Связующее, например, желатин, эфир целлюлозы, амилосу, пектин, целлюлозу, декстрозу, полигликоль, граггант. Содержание его составляет 0,1-80 весов % в расчете на вес таблетки

Предпочтительно предлагаемые в соответствии с настоящим изобретением таблетки, помимо ифосфамида, трикальцийфосфата и полиэтиленгликоля, содержат следующие материалы: микрокристаллическую целлюлозу в количестве 0,2-1,2, предпочтительно 0,4-1,0, наиболее предпочтительно 0,70-0,90 весов % в расчете на одну весовую часть ифосфамида или 7-43, предпочтительно 15-35 весов % в расчете на вес таблетки; лактозу в количестве 0,15-1,0, предпочтительно 0,24-0,68, наиболее предпочтительно 0,30-0,40 весов части в расчете на одну весовую часть ифосфамида или 5,0-36, предпочтительно 8,5-25 весов % в расчете на вес таблетки, кукурузный крахмал в количестве 0,02-0,24 весовой части, предпочтительно 0,05-0,20, наиболее предпочтительно 0,1-0,15 весов части в расчете на одну весовую часть ифосфамида или 0,7-8,5, предпочтительно 2,0-6,5 весов % в расчете на вес таблетки; тальк в количестве 0,02-0,40, предпочтительно 0,06-0,20, наиболее предпочтительно 0,07-0,1, весовой части, в расчете на одну весовую часть ифосфамида или 0,7-10, предпочтительно 2-6,5 весов % в расчете на вес таблетки, стеарат магния в количестве 0,004-0,2, предпочтительно 0,02-0,12, наиболее предпочтительно 0,035-0,05 весовой части в расчете на одну весовую часть ифосфамида или 0,1-7,2, предпочтительно 0,7-4,5 весов % в расчете на вес таблетки

И на таблетки, и на капсулы может быть нанесено известным образом покрытие. Это может быть водорастворимое, набухающее, водорастворимое или стойкое к желудочному соку покрытие, наносимое из водной дисперсии или водного раствора, или из раствора, или дисперсии в органическом растворителе, таком как, например, этанол, изопропанол, ацетон, эфир, дихлорметан, метанол

Капсулы и таблетки получают при температуре, например, 15-26° С, предпочтительно 18-22° С. Относительная влажность воздуха в производственных помещениях не должна превышать 40%.

Нижеприведенные примеры поясняют конкретное осуществление изобретения.

Для получения предлагаемых в соответствии с настоящим изобретением твердых лекарственных форм на основе ифосфамида для орального введения одну весовую часть ифосфамида смешивают при 15-30°C с 0,1-1,4, предпочтительно 0,2-4, наиболее предпочтительно 0,25-1 весовую часть микрокристаллической целлюлозы и, при желании, с небольшими количествами регулирующей текучесть и оказывающей противосклеивающее действие добавок до образования гомогенной смеси и этой смесью заполняют капсулы или смешивают одну весовую часть ифосфамида с 0,1-2,0 весовую часть трикальцийфосфата с 0,04-0,4 весовую часть полиэтиленгликоля и 0,15-2, предпочтительно 0,5-1,5, наиболее предпочтительно 1-1,0 весовую часть наполнителя и регулирующей текучесть добавки, 0,08-0,5, предпочтительно 0,05-0,4, наиболее предпочтительно 0,08-0,2 весовую часть носителя, 0,008-0,5, предпочтительно 0,01-0,4, наиболее предпочтительно 0,05-0,2 весовую часть добавки, оказывающей противосклеивающее действие, и 0,003-3, предпочтительно 0,01-2, наиболее предпочтительно 0,01-1 весовую часть связующего до образования гомогенной смеси и затем прессуют из этой смеси таблетки и при желании наносят на полученные капсулы или таблетки обычное покрытие.

Пример 1

Содержащая ифосфамид масса для заполнения капсул.

По предлагаемому способу массу для заполнения капсул получают, например, следующим образом.

Для получения 12000 капсул с содержанием активного компонента 250 мг просеивают, например, 3,0 кг ифосфамида, 1,002 кг микрокристаллической целлюлозы и 0,018 кг высокодисперсного диоксида кремния через сито с размером ячеек 0,8 мм и перемешивают смесь в течение 4 минут в подходящем смесителе. После этого к смеси добавляют 0,06 кг стеарата магния /просеянного через сито с размером ячеек 0,8 мм/ и перемешивают, смесь в течение еще одной минуты. Готовую смесь расфасовывают на машине для изготовления капсул с форматными насадками № 1 в твердые желатиновые капсулы размера № 1 с таким расчетом, чтобы в каждой капсуле содержалось примерно 340 мг массы.

Для получения 20000 капсул с содержанием активного компонента 500 мг просеивают через сито с размером ячеек 0,8 мм, например, 10,0 кг ифосфамида, 3,34 кг микрокристаллической целлюлозы и 0,06 кг высокодисперсного диоксида кремния и перемешивают смесь в течение 4 минут в подходящем смесителе. Затем к этой смеси добавляют 0,2 кг стеарата магния /просеянного через сито с размером ячеек 0,8 мм/ и перемешивают смесь в течение еще одной минуты. Готовую массу расфасовывают на машине для изготовления капсул с форматными насадками № 00 в твердые желатиновые капсулы размером 00 с таким расчетом, чтобы каждая капсула содержала примерно 680 мг массы. В качестве микрокристаллической целлюлозы используют, например, авицель РН 105, имеющий определенный спектр распределения частиц по размеру и представляющий собой наполнитель, обладающий хорошей текучестью, который с успехом может играть роль связующего.

Для получения капсул, стойких к действию желудочного сока, например, на 2500 капсул размера 1 с содержанием активного вещества /ифосфамида/ 250 мг наносят покрытие из 3000 г суспензий в органическом растворителе /изопропанол/ 3000 г суспензии содержат 1440 г анионного полимеризата метакриловой кислоты и ее эфиров со средним молекулярным весом, например, 150000, с добавкой обычных пластификаторов, 18 г 1,2-пропандиола, 36 г стеарата магния и 1506 г изопропанола.

В качестве сополимеризата метакриловой кислоты и метилакрилата можно использовать, например, эвдрагит L. частности, в виде 12,5%-ного раствора в изопропанол /12,5%-ный эвдрагит/. Такие сополимеризаты растворимы в среде от нейтральной до слабощелочной за счет образования солей щелочных металлов.

Пример 2

Получение ифосфамидных таблеток.

Таблетки с содержанием активного вещества 250 мг могут иметь, например, следующий состав.

Одна таблетка весом 700 мг содержит

| | |
|--|--------|
| ифосфамида | 250 мг |
| мелкодисперсного трикальцийфосфата . . . | 70 мг |
| микрокристаллической целлюлозы | 250 мг |
| лактозы | 35 мг |
| полигликоля 6000 | 35 мг |
| кукурузного крахмала..... | 30 мг |
| талька | 20 мг |
| стеарата магния | 10 мг |

Для приготовления массы для получения 1500 таблеток 375 г ифосфамида, 105 г мелкодисперсного трикальцийфосфата, 300 г микрокристаллической целлюлозы, 127,5 г лактозы, 52,5 г полигликоля 6000, 45 г кукурузного крахмала, 30 г талька пропускают через сито с размером ячеек 0,8 мм и перемешивают смесь в течение 15 минут в подходящем смесителе. Затем к смеси добавляют 15 г просеянного таким же образом стеарата магния и перемешивают ее в течение еще 2 минут. Из приготовленной массы прессуют таблетки на подходящем таблеточном прессе.

Для получения таблеток стойких к действию желудочного сока, на 1050 таблеток наносят покрытие из, например, 500 г водной дисперсии следующего состава.

| | |
|---------------------------------|-----------|
| 100 г водной дисперсии содержат | |
| полигликоля..... | 1,600 г |
| диоксида титана | 1,100 г |
| желтого оксида железа..... | 0,156 г |
| талька | 4,000 г |
| диметилполисилоксана | 0,100 г |
| эвдрагита L ² | 55,000 г |
| воды | 38,044 г |
| | 100,000 г |

² эвдрагит L представляет собой водную дисперсию сополимеризата анионного характера на основе метакриловой кислоты и этилакрилат. Соотношение между свободными карбоксильными группами и эфирными группами в нем составляет примерно 1:1 а средний молекулярный вес равен около 250 000.

Распыление пленкообразующего раствора осуществляется, например, с помощью обычно используемого для этой цели оборудования, в кото-

ром растворитель и диспергатор непрерывно удаляются за счет сушки.

Тираж 50 экз.

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

Україна, 01133, м. Київ-133, бул. Л. Українки, 26

(044) 295 – 81 – 42

(044) 295 – 61 - 97
