



УКРАЇНА

(19) UA (11) 27848 (13) C2

(51) 6 A61K31/195, A61K9/20, 9/16

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ЛІКАРСЬКА ФОРМА, ЩО ПЕРОРАЛЬНО ВВОДИТЬСЯ, ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЦЕНТРАЛЬНИХ СТАНІВ
ДЕФІЦИТУ ДОПАМІНУ

(21) 94051480

(22) 23.01.1992

(24) 16.10.2000

(31) P4101873.7

(32) 23.01.1991

(33) DE

(46) 16.10.2000, Бюл. №5, 2000р

(72) Венцель Удо, DE, Вебер Гюнтер, DE, Метцнер
Юрген, DE, Дерр Альфред, DE, Фрайтаг Сабіна,
DE, Фльотер Франк-Ульріх, DE, Альберт Франк-
Міхаель, DE, Хаазе Маріт, DE, Лайстнер Едіт, DE
(73) ICIC ФАРМА ГМБХ, DE

(86) PCT/DE92/00043, 23.01.1992

(56) 1. EP, патент, № 0147780, опубл. 10.07.1985.

2. US, патент, № 3584113, опубл. 08.06.1971.

3. EP, патент, № 0253490, опубл. 20.01.1988.

(57) 1. Перорально вводимая лекарственная форма для лечения центральных состояний дефицита допамина, содержащая леводопа и карбидопа в качестве лекарственных веществ, один или несколько поливиниловых спиртов, а также обычные галеновые вспомогательные вещества, отличающаяся тем, что указанная лекарственная форма содержит смесь, состоящую из 100—250 мас. частей леводопа, 10—25 мас. частей карбидопа, и 10—200 % мас. в пересчете на общее количество указанных лекарственных веществ поливиниловых спиртов в виде полимерной смеси, состоящей из поливиниловых спиртов с различной степенью омыления или полностью омыленного поливинилового спирта с отличным от нуля остаточным содержанием ацетильных групп, или частично омыленного поливинилового спирта.

2. Лекарственная форма по п. 1, отличающаяся тем, что полимерная смесь состоит из полностью омыленных поливиниловых спиртов и частично омыленных поливиниловых спиртов.

3. Лекарственная форма по любому из пп. 1, 2, отличающаяся тем, что полимерная смесь состоит из полностью омыленного поливинилового спирта и частично омыленного поливинилового спирта.

4. Лекарственная форма по любому из пп. 1 - 3, отличающаяся тем, что полностью омыленный поливиниловый спирт с отличным от нуля остаточным содержанием ацетильных групп имеет остаточное содержание ацетильных групп до 3%, среднюю молекулярную массу 60000 - 80000 и общую поверхность $0,1 \text{ м}^2/\text{г}$ - $0,18 \text{ м}^2/\text{г}$.

5. Лекарственная форма по любому из пп. 1 - 4, отличающаяся тем, что частично омыленный поли-

виниловый спирт имеет остаточное содержание ацетильных групп 10 - 18%, среднюю молекулярную массу 80000, общую поверхность $0,5 - 0,69 \text{ м}^2/\text{г}$ и удельный объем пор $0,2 - 0,36 \text{ см}^3/\text{г}$.6. Лекарственная форма по любому из пп. 1 - 5, отличающаяся тем, что полностью омыленный поливиниловый спирт имеет остаточное содержание ацетильных групп до 3%, среднюю молекулярную массу 60000 - 80000, а также общую поверхность $0,1 - 0,18 \text{ м}^2/\text{г}$, а частично омыленный поливиниловый спирт имеет остаточное содержание ацетильных групп 10-18%, среднюю молекулярную массу 80000, общую поверхность $0,5 - 0,69 \text{ м}^2/\text{г}$ и удельный объем пор $0,2 - 0,36 \text{ см}^3/\text{г}$.

7. Способ получения перорально вводимой лекарственной формы для лечения центральных состояний дефицита допамина, включающий смешивание лекарственных веществ с вспомогательными веществами, отличающийся тем, что готовят смесь, состоящую из 100—250 мас. частей леводопа, 10—25 мас. частей карбидопа и 10—200% мас. в пересчете на общее количество лекарственных веществ поливиниловых спиртов в виде полимерной смеси, состоящей из поливиниловых спиртов с различной степенью омыления или полностью омыленного поливинилового спирта с отличным от нуля остаточным содержанием ацетильных групп или частично омыленного поливинилового спирта, после чего полученную смесь вместе с пригодным количеством обычных вспомогательных галеновых веществ подвергают дальнейшей обработке традиционным способом.

8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что полимерную смесь готовят из полностью омыленных поливиниловых спиртов и частично омыленных поливиниловых спиртов.

9. Способ по любому из пп. 7, 8, отличающийся тем, что полимерную смесь готовят из полностью омыленного поливинилового спирта и частично омыленного поливинилового спирта.

10. Способ по любому из пп. 7-9, отличающийся тем, что полностью омыленный поливиниловый спирт с отличным от нуля остаточным содержанием ацетильных групп имеет остаточное содержание ацетильных групп до 3%, среднюю молекулярную массу 60000- 80000 и общую поверхность $0,1 - 0,18 \text{ м}^2/\text{г}$.

11. Способ по любому из пп. 7 - 10, отличающийся

(19) UA (11) 27848 (13) C2

тем, что частично омыленный поливиниловый спирт имеет остаточное содержание ацетильных групп 10 - 18 %, среднюю молекулярную массу 80000, общую поверхность 0,5 - 0,69 м²/г и удельный объем пор 0,2 - 0,36 см³/г.

12. Способ по любому из пп. 7 - 11, отличающийся тем, что полностью омыленный поливиниловый спирт имеет остаточное содержание ацетильных

групп до 3%, среднюю молекулярную массу 60000 - 80000, общую поверхность 0,1 - 0,18 м²/г, а частично омыленный поливиниловый спирт имеет остаточное содержание ацетильных групп 10-18%, среднюю молекулярную массу 80000, общую поверхность 0,5 - 0,69 м²/г и удельный объем пор 0,2 - 0,36 см³/г.

Настоящее изобретение относится к перорально вводимой лекарственной форме, которая содержит комбинацию лекарственных веществ леводопы и карбидопы в определенных соотношениях для лечения центральных состояний дефицита дофамина, а также к способу его получения. Изобретение применяется в фармацевтической промышленности и служит для приготовления используемого для лечения болезни Паркинсона лекарственного средства.

Тяжелые нарушения автоматизации движения - так называемый синдром Паркинсона - чаще встречается с увеличением возраста.

Церебральный дефицит необходимого для экстрапирамидальной моторики нейротрансмиттера дофамина в базальных ганглиях мозга заболевших, в особенности в *Corpus striatum*, как следствие *Nigrostrialis* - дегенерации неизвестной этиологии, приводит к неравновесию между способствующими передвижениями допаминэргической и холинэргической нейротрансмиттерными системами.

Замещение отсутствующего биогенного амина можно реализовать путем введения его леводопы пенетрирующего гемато-энцефалический барьер предстатии - которая включается в допаминэргические нейроны и декарбоксилируется до дофамина/Bir Kmauer, Hornkiewicz, Wien, klin. Wochenschrift, 73, /1961/, 787/. Известно, что периферическое допа-декарбоксилирование леводопы в значительной степени подавляется за счет одновременного перорального введения пригодного ингибитора декарбоксилазы, как, например, карбидопы /патент ФРГ 30 12 602; патент США 3 769 424/ или бензеразида/ патент ФРГ 32 35 093/, откуда следует четкое повышение уровня леводопы в сыворотке, которое делает возможным относительное снижение терапевтически необходимой дозы и связанное с этим уменьшение желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых побочных действий.

Известно приготовление содержащих леводопу и карбидопу капсул, таблеток в пленке и "плавающих" в желудочном соке таблеток /патент Великобритании 1 243 474, патент США 4 424 235, патент Бельгии 8943 Далее, известно, что международные стандарты до сих пор требуют лишь очень быстрого *in vitro* высвобождения /Р XXIV/. Кроме того, известны способы получения лекарственных средств, из которых лекарственные вещества леводопы и карбидопы высвобождаются медленно и одновременно. Эти лекарственные средства могут представлять собой, например, полимерные матрицы /европейские патенты №№ 0 253 490; 0 320 051/, пилюли /патент ФРГ 38 41 955; европейский патент 0 260 236; европейский патент 0 324 947/

или также многослойные формы /европейские патенты №№ 0 302 693; 0 314 206/.

Далее, известно, что преобразование лекарственного вещества, соответственно, смеси лекарственных веществ в лекарственную форму является важным средством влияния на биодоступность. Это преобразование одновременно является способом, который делает управляемым использование очень низких доз лекарственного вещества с помощью фармацевтической технологии вспомогательных веществ соответственно, чтобы противодействовать несовместимости лекарственных веществ в смесях лекарственных веществ или обеспечивать химическую стабильность одного или нескольких лекарственных веществ. Далее, для получения таблеток известно множество способов, целью которых является перевод в таблетки в технических условиях порошкообразных лекарственных веществ соответственно, смесей порошкообразных лекарственных веществ с вспомогательными в фармацевтической технологии веществами. Известно, что благодаря добавке пригодных в фармацевтической технологии вспомогательных веществ к лекарственным веществам или смесям лекарственного вещества - вспомогательное вещество может влиять и изменять свойства композиций, как стабильность, электростатическая заряжаемость, текучесть и способность к таблетированию, а также их биодоступности. Также описана расфасовка содержащих лекарственные вещества порошкообразных смесей, гранулятов, пилюль и др. в твердые желатиновые капсулы.

Далее, известно, что путем добавки поливиниловых спиртов можно достигать значительного замедления высвобождения лекарственных веществ /экономический патент ГДР А 61 К/ 309487.4; U. Meyer, диссертация, Берлин, 1977/ и что с помощью поливинилового спирта вообще получают быстро разлагающиеся твердые таблетки /W.Rietschel "Die Tablett.", 104, Аулендорф, 1966/.

Отчасти значительная изменчивость клинической картины болезни Паркинсона требует ощутимой, индивидуально устанавливаемой, медикаментозной терапии.

С одной стороны, в распоряжении терапевта должны находиться лекарственные формы, которые за счет немедленного полного высвобождения лекарственных веществ леводопы и карбидопы в течение дня могут компенсировать появившиеся дефициты трансммиттеров и таким образом может достигаться быстрое улучшение общего состояния пациентов,

С другой стороны, однако, в случае немалого числа патентов, также вследствие непрерывного освобождения биологически активного вещества

длительное по времени лечение встречается с нежелательными и неприятными вследствие высоких уровней леводопа в плазме, сильно ухудшающими самочувствие побочными действиями. В основу изобретения поставлена задача разработки перорально вводимой лекарственной формы, а также способа ее приготовления, согласно которому из леводопа и карбидопа можно готовить таблетки и капсулы, из которых лекарственные вещества высвобождаются направленно за период времени выделения примерно 30 - 45 минут и в течение дальнейшего желательного периода полностью и равномерно, однако, незначительно замедленно.

Согласно изобретению, эта задача решается тем, что смешивают 100 - 250 масс. частей леводопа и 10 - 25 масс. частей карбидопа и полимерную смесь состоящую из 0-100 масс. частей полностью омыленного поливинилового спирта, и 100-0 масс. частей частично омыленного поливинилового спирта в количествах 10-200%, в расчете на количество лекарственных веществ. К этой смеси лекарственных веществ с полимерами добавляются обычные гапеновые вспомогательные вещества в количестве, которое позволяет готовить, смотря по обстоятельствам, само по себе известным образом, лекарственную форму, так, например, путем прямого таблетирования, таблетирования после гранулирования с помощью пригодного связующего или путем заполнения в твердые желатиновые капсулы. В качестве поливиниловых спиртов применяются предпочтительно продажные продукты, R-значения которых /Fikentscher, Cellulose Chemie, 13/1932/, 58/ для полностью омыленных поливиниловых спиртов находятся в пределах 40-59, а для частично омыленных поливиниловых спиртов составляют 60-59. Особенно пригодны полностью омыленные поливиниловые спирты с 0-3% винилацетата, средней молекулярной массой 60 000 - 80 000, общей поверхностью $0,1 \text{ м}^2/\text{г} + 0,18 \text{ м}^2/\text{г}$; и частично омыленные поливиниловые спирты с 10-18% винилацетата, средней молекулярной массой 80 000, общей поверхностью $0,5-0,69 \text{ м}^2/\text{г}$ и удельным объемом пор $0,2 - 0,36 \text{ см}^3/\text{г}$.

Неожиданно было найдено, что предлагаемая, согласно изобретению, смесь вспомогательных и лекарственных веществ и благодаря этому возможная простая в фармацевтической технологии переработка приводят к решению поставленной задачи.

Далее, неожиданно было найдено, что благодаря предлагаемому в изобретении способу получают лекарственные формулировки леводопа с карбидопом в комбинациях с поливиниловыми спиртами с различными остаточными содержаниями ацетата, которые быстро и полностью высвобождают лекарственные вещества, однако, высвобождение из них лекарственных веществ в фазе выделения можно варьировать, соответственно, регулировать по потребности.

Предлагаемый, согласно изобретению, способ приводит к лекарственной форме, которая высвобождает оба лекарственных вещества быстро и в течение определенного периода времени в определенных соотношениях и таким образом обеспечивает оптимальную биодоступность перифе-

рического ингибитора допадекарбоксилазы карбидопа и предшественника допамина леводопа.

Для различных групп пациентов благодаря этому можно готовить с минимальной затратой лекарственные формы, смотря по обстоятельствам, с оптимальным высвобождением лекарственных веществ.

С помощью описанной лекарственной формы, таким образом, соответственно клинической картине, можно удовлетворять требованию введения леводопа карбидопа-лекарственных форм с немедленным и полным, соответственно, первоначально замедленным высвобождением лекарственных веществ.

Далее приводятся примеры осуществления изобретения:

Примеры 1-12

Леводоп смешивают с карбоксидопом с полностью омыленным поливиниловым спиртом с содержанием винилацетата 2,6%, средней молекулярной массой 70 000 общей поверхностью $0,14 \text{ м}^2/\text{г}$ и R-значением = 55, в дальнейшем обозначаемым как ПВС-1; с частично омыленным поливиниловым спиртом с содержанием винилацетата 15%, средней молекулярной массой 80 000, общей поверхностью $0,57 \text{ м}^2/\text{г}$, удельным объемом пор $0,3 \text{ см}^3/\text{г}$ и средним R-значением = 55, в дальнейшем обозначаемым как ПВС-2; и со стеаратом магния и с помощью усилия прессования 10-50 кН прямо прессуют в таблетки.

Исследованные рецептуры таблеток в таблицах in vitro высвобождение лекарственных веществ: смотри таблицу 2.

Пример 13

Смешивают 250 г леводопа; 25 г карбидопа; 25 г полностью омыленного поливинилового спирта с содержанием винилацетата 3%, средней молекулярной массой: 60 000, общей поверхностью $0,104 \text{ м}^2/\text{г}$ и R-значением = 45; 100 г целлюлозного порошка с гранулометрическим составом $<0,16 \text{ мм} > / = 65\%$ и $<0,05 \text{ мм} = 10 - 30\%$ и 5 г стеарата магния и вместе со 100 мл 2%-ного раствора желатин гранулируют в грануляторе с псевдооживленным слоем при 60°C и высушивают вплоть до остаточного содержания воды 3-4%. Гранулят путем последующего просеивания доводят до максимального размера зерен 1,2 мм и прессуют в таблетки с необходимой массой 407 мг при усилии прессования 10-50 кН. Высвобождение лекарственных веществ in vitro. смотри таблицу 2.

Пример 14

Смешивают 250 г леводопа; 25 г карбидопа; 94 г целлюлозного порошка с гранулометрическим составом $<0,16 \text{ мм} > / = 65\%$ и $<0,05 \text{ мм} = 10-30\%$; 3 г диоксида кремния и 51 г ПВС-1 в грануляторе с псевдооживленным слоем, опрыскивают с помощью 10 мл 20%-ного водного раствора лимонной кислоты и вместе со 150 мл 5%-ного водного раствора ПВС-гранулируют и одновременно высушивают при температуре 60°C вплоть до остаточного содержания воды 3-4%.

Гранулят доводят путем просеивания до максимального размера зерен 1,2 мм, смешивают с 30 г талка и 5 г стеарата магния в течение 15 минут и при условии прессования 10 - 50 кН прессуют в таблетки с необходимой массой 440 мг.

Высвобождение лекарственных веществ ин витро смотри таблицу 2

Пример 15

Смешивают 100 г леводопа, 25 г карбидопа, 16 г ПВС-1, 5 г ПВС-2 и 3 г диоксида кремния в грануляторе с псевдооживленным слоем, опрыскивают с помощью 10 мл 20%-ного раствора лимонной кислоты и вместе с 75 мл 10%-ного водного раствора ПВС-1 гранулируют и одновременно высушивают при температуре 60°C вплоть до остаточного содержания вод 3-4%.

Гранулят путем просеивания доводят до максимального размера зерен 1,00 мм, смешивают с 90 г целлюлозного порошка с гранулометрическим составом $< 0,16 \text{ мм} > / \approx 65\%$ и $< 0,05 \text{ мм} = 10-30\%$, с 10 г и 2 г стеарата магния в течение 15 минут и, смотря по обстоятельствам по 2-60 мг заполняют твердые желатиновые капсулы. Высвобождение лекарственных веществ ин витро смотри таблицу 2

Таблица 1

При-	Леводоп	Карбидоп	ПВС-1	ПВС-2	Стеарат магния
	мг	мг	мг	мг	мг
1	100	10	100	10	5
2	100	25	100	25	5
3	150	15	150	15	5
4	250	25	250	25	5
5	250	25	25	100	5
6	250	25	125	0	5
7	250	25	0	125	5
8	250	25	100	25	5
9	100	25	2,5	10	5
10	100	25	12,5	50	5
11	100	25	25	100	5
12	100	25	60	200	5

Таблица 2

Время мин	Леводоп				Карбидоп			
	15	30	45	60	15	30	45	60
Пример Лекарственное вещество								
1	82,3	95,4	99,0	101,0	81,4	93,6	99,2	100,0
2	85,2	93,1	100,3	-	83,2	91,5	98,7	-
3	83,6	94,4	100,1	-	84,7	86,4	99,0	-
4	89,6	97,7	100,5	-	85,3	97,6	100,4	-
5	42,1	69,2	86,9	100,2	33,6	70,4	91,2	98,0
6	87,3	98,1	100,0	-	86,7	87,2	103,0	-
7	35,2	45,4	70,9	82,9	34,9	46,6	69,2	80,0
8	74,7	86,3	95,1	103,0	74,2	83,3	98,4	-
9	47,2	75,5	93,7	98,3	42,9	75,1	92,8	98,0
10	43,6	73,5	100,0	-	40,2	73,0	92,9	98,0
11	32,4	44,2	59,4	68,3	30,7	40,8	53,6	61,0
12	27,7	38,6	53,1	64,8	28,6	37,4	51,1	65,0
13	74,3	98,6	102,0	-	87,0	100,0	-	-
14	89,2	92,1	93,0	94,2	86,2	90,4	92,6	95,0
15	86,4	94,1	98,9	99,7	84,8	92,3	98,1	100,0

В случае примеров 7, 11 и 12 освобождение лекарственных веществ испытывали свыше 60 минут:

Пример	леводоп		карбидоп	
	90 минут	120 минут	90 минут	120 минут
7	103,0	-	100,0	-
11	85,6	99,1	86,3	102,2
12	86,4	100,0	84,5	98,6

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
 Бульв. Лесі Українки, 26, Київ, 01133, Україна
 (044) 254-42-30, 295-61-97

Підписано до друку 12.04 2001 р. Формат 60х84 1/8
 Обсяг 0,6 обл.-вид.арк. Тираж 50 прим. Зам. 291

УкрІНТЕІ
 Вул. Горького, 180, Київ, 03680 МСП, Україна
 (044) 268-25-22

2

3
4
5

3
4
5

6

7

8

9

10

11
12
13