



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

265986

(11) (B1)

(13)

(51) Int. Cl.⁴

A 61 K 31/135

(22) Přihlášeno 17 09 87

(21) PV 6727-87.J

(40) Zveřejněno 14 03 89

(45) Vydáno 13 06 90

(75)

Autor vynálezu

GRAICHMAN TADEAŠ RNDr. CSc., HEŘMANSKÝ MIROSLAV RNDr. CSc.,
MRVOVÁ ZDENA ing., PEŠÁK MILAN RNDr. CSc., PRAHA

(54) Způsob přípravy očních kapek s obsahem metipranololhydrochloridu

(57) Řešení se týká způsobu přípravy proti glaukomu účinných očních kapek s obsahem metipranololhydrochloridu. Roztok se získá tak, že se nerozpustná metipranololová báze převede do roztoku přidáním vypočteného stechiometrického množství chlorovodíkové kyseliny, přičemž se postupuje tak, že se k vodné suspenzi báze pomalu a za kontroly pH přidává postupně zředěná vodná kyselina chlorovodíková; po doplnění izotonizačních, stabilizačních, konzervačních a případně viskozitu zvyšujících přísad a po sterilizační filtraci se roztok přímo plní do sterilních lahviček a používá jako oční kapky.

Vynález se týká způsobu přípravy očních kapek s obsahem hydrochloridu metipranololu, což je 1-(4-acetoxy-2,3,5-trimethylfenoxy)-3-(isopropylamino)-2-propanol. Metipranolol je mezinárodní volné označení ("International Nonproprietary Name") dané látky; doplněk 1976 třetího vydání Československého lékopisu látku označuje Methypranololum. Kódová označení Chemical Abstracts jsou 22 664-55-7 pro volnou bázi a 36 592-77-5 pro hydrochlorid.

Je známo, že řada látek ze skupiny blokátorů adrenergických beta-receptorů se kromě terapie arytmií a hypertenze může uplatnit i v terapii glukomu, pokud jsou jejich roztoky vkapávány přímo do oka. V ČSSR je nejběžnější užívanou látkou ze skupiny beta-blokátorů metipranolol, a i u něj byla při aplikaci do oka ověřena terapeutická účinnost při glaukomu; protože metipranololová báze je nerozpustná ve vodě, používala se k přípravě očních kapek původně rozpustná sůl metipranololu s kyselinou fumarovou. Novější poznatky však naznačily, že výhodnější a účinnější solí metipranololu pro tuto lékovou formu je hydrochlorid. Ten se ovšem připravuje v čistém stavu jako suchá krystalická látka velmi nesnadno, a pro účely aplikace v očním lékařství tedy nezbývá než získávat potřebný roztok rozpouštěním metipranololové báze ve vypočteném množství chlorovodíkové kyseliny ve stechiometrickém poměru, aniž by se látka isolovala v suchém stavu. Molekula metipranololu však obsahuje acetylovou skupinu, která se velmi snadno odštěpuje, a vzniklý desacetylmecipranolol pak podléhá snadno další chemické reakci, tentokrát oxidační povahy, při níž se odštěpuje postranní řetězec a vzniká 2,3,5-trimethylbenzochinon. Z něho pak vznikají dále barevné zplodiny, takže vodné roztoky nabývají postupně žluté až hnědé zbarvení. Rozpouštěním metipranololu v kyselině chlorovodíkové se zmíněný rozklad ve větší či menší míře vždy navodí, takže získaný roztok - který by se po přidání potřebných pomocných látek a po sterilizaci dal již přímo používat jako oční kapky - jeví během skladování nežádoucí barevné změny, na nichž se podílejí právě stopy rozkladných produktů vzniklých během převádění metipranololové báze na rozpustný hydrochlorid.

Uvedené nevýhody odstraňuje způsob přípravy roztoků metipranololhydrochloridu, který se provádí tak, že se nerozpustná metipranololová báze nejprve suspenduje ve vodě, a do získané suspenze se pak postupně a za míchání přidává vypočtené stechiometrické množství kyseliny chlorovodíkové ve formě zředěného roztoku tak, aby po celou dobu přidávání nekleslo pH pod hodnotu 3; když všechna báze přešla do roztoku, rozpustí se v něm potřebné další izotonizující, stabilizační a konzervační přísady, pH se dle potřeby upraví malým množstvím zředěného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného na hodnotu 5 až 5,5, roztok se vysterylizuje filtrací a plní do lahviček s kapacím nástavcem.

Oční kapky s obsahem metipranololhydrochloridu, získané způsobem podle vynálezu, obsahují minimální množství rozkladných produktů, vytvořených během převádění nerozpustné metipranololové báze na hydrochlorid, takže jsou během 2leté doby použitelnosti dostatečně stálé a nedochází u nich během této doby k výraznějšímu žloutnutí nebo tmavnutí. Obrácený postup - tj. vnášení nerozpustné metipranololové báze do vodného roztoku, obsahujícího celé množství kyseliny chlorovodíkové potřebné k jejímu rozpuštění - vede k produktu obsahujícímu značné množství rozkladných produktů a následkem toho méně stabilnímu během skladování a během upotřebení pacientem; metipranololová báze je zde totiž vystavena dočasně stechiometrickému nadbytku kyseliny.

Následující příklady provedení způsobu podle vynálezu dokládají, ale neomezují.

P ř í k l a d 1

Do 6,5 litrů čerstvě destilované a sterilizované vody, ochlazené na teplotu 20 °C za probublávání dusíkem, se suspenduje za míchání 71,4 g metipranololové báze a zvolna se přidává 420 ml 2% roztoku kyseliny chlorovodíkové tak, aby pH suspenze nekleslo pod hodnotu 3. Po cca 2 hodinách je vše rozpuštěno. V získaném roztoku se rozpustí antimikrobní přísada (0,50 g benzalkoniumchloridu a 0,7 g chelatonu III) a izotonizující látka (39,9 g chloridu sodného). Pomocí několika ml 1% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného se upraví reakce roztoku z pH cca 3,8 na pH 5,4, doplní se voda na objem 7,0 litrů a roztok se zfiltru-

je tlakem dusíku skrze membránový filtr o velikosti pórů 0,2 μ m. Když se tento roztok naplní do sterilních lahviček po 5 ml, obsahuje každá lahvička 50 mg účinného metipranololu ve formě hydrochloridu, tj. 1% roztok účinné látky, přičemž roztok obsahuje méně než 60 mcg/ml desacetylmetipranololu a méně než 1,5 mcg/ml trimethylbenzochinonu, což je podle zkušeností dostatečně nízký obsah rozkladných produktů, aby byla zajištěna dobrá skladovací stabilita roztoku.

P ř í k l a d 2

Analogickým způsobem jako v příkladu 1 byly připraveny roztoky obsahující jiné koncentrace metipranololu, např. odpovídající obsahu 0,5%, 1,5% nebo 2,0% metipranololové báze, a také jiné konzervační, izotonizační nebo viskozitu zvyšující přísady jako thiomersal, chlorhexidin, fenylethylalkohol, mannitol, methylcelulosu nebo methylhydroxypropylcelulosu apod.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob přípravy proti glaukomu účinných očních kapek s obsahem metipranololhydrochloridu, vyznačující se tím, že se nerozpustná metipranololová báze nejprve suspenduje ve vodě a do získané suspenze se pak postupně a za míchání přidává vypočtené stechiometrické množství chlorovodíkové kyseliny ve formě zředěného roztoku tak, aby po celou dobu přidávání pH nepokleslo pod hodnotu 3, a když všechna báze přešla do roztoku, v roztoku se rozpustí potřebné další izotonizující, stabilizační a konzervační přísady, upraví se pH zředěným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného na hodnotu 5 až 5,5, roztok se vysterilizuje filtrací a plní do lahviček s kapátkovým nástavcem.