

ČESKOSLOVENSKÁ  
SOCIALISTICKÁ  
REPUBLIKA  
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD  
PRO VYNÁLEZY

# POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

267 602

(11)

(13) 81

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>  
A 61 K 31/55

(21) PV 7517-87.D  
(22) Přihlášeno 19 10 87

(40) Zveřejněno 13 06 89  
(45) Vydáno 07 06 90

(75)  
Autor vynálezu

HERMOVÁ HELENA ing.,  
SAJVERA JIŘÍ RNDr.,  
TOMÁŠEK VÁCLAV ing., PRAHA

(54)

Způsob výroby stabilního přípravku s obsahem chlordiazepoxidu

(57) Řeší se výroba stabilního přípravku s obsahem chlordiazepoxidu s optimální biologickou dostupností účinné látky. Preparát patří mezi psychofarmaka se silnými antianxiózními účinky. Způsob výroby podle řešení je charakteristický tím, že se účinná látka o definované velikosti částic smíchá se směsí laktózy a kukuřičného škrobu a granulují se granulačním činidlem na bázi kukuřičného škrobu, přičemž musí být zachován naprosto přesný poměr mezi účinnou látkou, laktózou a škrobem a mezi celkovým množstvím škrobu a škrobem, použitým k přípravě pojiva. Jakýkoliv jiný poměr mezi těmito látkami má za následek zhoršení biologické dostupnosti chlordiazepoxidu in vivo.

Vynález se týká způsobu výroby stabilního přípravku s obsahem chlórdiazepoxidu, zejména ve formě tvarovaných výlisků, určených pro perorální aplikaci, s optimální biologickou dostupností účinné látky.

Chlórdiazepoxid patří mezi benzodiazepiny, což jsou psychofarmaka se silnými anti-anxiózními, protikřečovými a sedativními účinky. Jako antifobika se nejčastěji používají diazepam, oxazepam a chlórdiazepoxid.

Vstřebávání účinné látky, tj. její biologická dostupnost, závisí na typu přípravku. Chlórdiazepoxid je představitelem látky neaktivní, jejíž aktivita se uvolní až po biotransformaci v organismu. Je vhodnou léčivou specialitou pro dlouhodobou terapii a proto je v klinické praxi značně oblíben. Skutečnost, že účinná látka přípravku musí být v organismu metabolizována, aby se vytvořily aktivní metabolity, je důvodem požadavku na rychlou a úplnou biologickou dostupnost.

Ve snaze vyhovět požadavkům léčebné praxe na pokud možno vysokou biologickou dostupnost chlórdiazepoxidu z komerčně vyráběných lékových forem (dražé) byla všestranně revizována receptura, voleny nejrůznější varianty složení a technologických postupů. Vzhledem k tomu, že chlórdiazepoxid je látka ve vodě velmi omezeně rozpustná, byla nasnadě cesta vedoucí k substancí s minimální, ale definovanou velikostí částic, jež by poskytla s minimem vynaloženého úsilí pokud možno vyhovující výsledky. Pozornost byla nakonec soustředěna na látku, jejíž 80 % částic má velikost nejvýše 100  $\mu\text{m}$ . Rovněž byl ověřován účinek smáčedel. V mnoha případech sice vyrobené tablety vyhovovaly svými fyzikálními parametry a rychlostí uvolňování účinné látky in vitro, avšak uspokojující biologickou dostupnost in vivo se stále nepodařilo zajistit.

Systematicky byla proto studována biologická dostupnost chlórdiazepoxidu in vivo ve vztahu k receptuře a k podmínkám zpracování. Pokusy byly zahájeny s nejčastěji používanými pomocnými látkami, a to s laktosou (mléčným cukrem) a kukuřičným škrobem. S překvapením bylo zjištěno, že biologická dostupnost je výrazně závislá na poměru účinné látky k látkám pomocným a na vzájemném poměru laktosy a kukuřičného škrobu. Již malé odchylky od zjištěných poměrů ve složení měly za následek významně sníženou biologickou dostupnost. Tak výrazná závislost biologické dostupnosti na složení tablety nebyla dosud u žádné jiné účinné látky pozorována.

Na základě výsledků tohoto studia byl vypracován způsob výroby stabilního přípravku s obsahem chlórdiazepoxidu, zejména ve formě tvarovaných výlisků, určených pro perorální aplikaci, s optimální biologickou dostupností účinné látky, podle vynálezu.

Jeho podstata spočívá v tom, že se nejprve z homogenizované směsi substance chlórdiazepoxidu o velikosti částic z 80 % do 100  $\mu\text{m}$  s laktosou a kukuřičným škrobem, připraví pomocí granulačního pojiva, k jehož přípravě se použije 14 až 15 % celkového množství kukuřičného škrobu, granulát s obsahem 18 až 20 % hmot. účinné látky a 80 až 82 % hmot. směsi laktosy a kukuřičného škrobu, ve kterém hmotnostní poměr laktosy ke kukuřičnému škrobu je 1,1 : 1,0 až 1,0 : 1,0, vzniklý granulát se po odstranění vody při teplotě nejvýše 50  $^{\circ}\text{C}$  a egalizaci zhomogenizuje s tabletovacími přísadami a zpracuje na tablety. Nakonec se vyrobené tablety (jádra) běžným způsobem dražují a leští.

Přípravek vyrobený způsobem podle vynálezu byl srovnáván s jinými klinicky užívanými preparáty, přičemž byla zjištěna statisticky významně vyšší a rychlejší biologická dostupnost. Biologická dostupnost účinné látky byla posuzována podle dosažené plasmatické koncentrace chlórdiazepoxidu v závislosti na čase. Hodnoty jsou uvedeny v následující tabulce:

| Preparát                                          | Průměrné hodnoty<br>plasmatické koncentrace<br>chlordiazepoxidu<br>ug/ml |           |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------|
|                                                   | po 0,5 hod.                                                              | po 4 hod. |
| -----                                             | -----                                                                    | -----     |
| přípravek podle vynálezu<br>(Defobin č.š. 221085) | 0,382                                                                    | 0,759     |
| Radepur, Germed                                   | 0,213                                                                    | 0,740     |
| Elenium, Polfa                                    | 0,277                                                                    | 0,740     |

Z tabulky vyplývá, že rychlost uvolňování účinné látky z přípravku vyrobeného způsobem podle vynálezu je ve srovnání s komerčními přípravky výrazně větší a tím je zaručen rychlejší nástup účinku.

Způsobem podle vynálezu se podařilo jednoduše vyřešit výrobu velmi kvalitního přípravku, který z hlediska terapeutického snese srovnání s obdobnými zahraničními komerčními preparáty a biologickou dostupností účinné látky je ještě předčí.

Bližší podrobnosti způsobu výroby podle vynálezu jsou objasněny v následujícím příkladě provedení, ale nijak omezeny pouze na podmínky v něm uvedené.

500 g substance chlordiazepoxidu, jehož 80 % částic má velikost do 100 um, se smísí s 1 100 g laktosy a s 880 g kukuřičného škrobu v granulačním zařízení. Po dokonalém zhomogenizování se jednorázově přidá pojivo připravené ze 150 g kukuřičného škrobu a 1 000 ml demineralizované vody. Směs se zgranuluje a suší fluidně při teplotě 45 °C. Suchý a semletý granulát se zhomogenizuje s 300 g amylopektinu a 60 g stearanu vápenatého. Vzniklá tabletovina se tabletuje na čokovitá jádra o průměru 5,5 mm a hmotnosti 60 mg. Jádra se po izolování polyvinylacetátem dražují a leští obvyklým způsobem. Konečná hmotnost dražé je 100 mg.

#### PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby stabilního přípravku s obsahem chlordiazepoxidu, zejména ve formě tvarovaných výlisků, určených pro perorální aplikaci, s optimální biologickou dostupností účinné látky, vyznačující se tím, že se nejprve z homogenizované směsi substance chlordiazepoxidu o velikosti částic z 80 % do 100 um s laktosou a kukuřičným škrobem, připraví pomocí granulačního pojiva, k jehož přípravě se použije 14 až 15 % celkového množství kukuřičného škrobu, granulát s obsahem 18 až 20 % hmot. účinné látky a 80 až 82 % hmot. laktosy a kukuřičného škrobu, ve kterém hmotnostní poměr laktosy ke kukuřičnému škrobu je 1,1 : 1 až 1,0 : 1,0, vzniklý granulát se po odstranění vody při teplotě nejvýše 50 °C a egalizací zhomogenizuje s tabletovacími přísadami a zpracuje na tablety.