



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

205793
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
A 61 K 9/20
A 61 K 31/60

(22) Přihlášeno 23 08 79

(21) (PV 5738-79)

(40) Zveřejněno 30 06 80

(45) Vydáno 30 12 82

(75)

Autor vynálezu

POSPÍŠIL ARNOŠT PhMr, SPÁLENÝ JIŘÍ RNDr. PhMr., PRAHA,
WERNER JIŘÍ RNDr., BENÁTKY NAD JIZEROU a SAJVERA JIŘÍ RNDr., PRAHA.

(54) Způsob výroby stabilních kusových lékových forem

Vynález se týká způsobu výroby stabilních kusových lékových forem, určených k perorální aplikaci, s obsahem alespoň dvou vzájemně inkompatibilních složek, z nichž jedna je kyselina acetylsalicylová, vytvářením výlisků, zejména tablet, z předem připraveného granulátu nebo granulátů s obsahem účinných látek.

Jak je známo, jsou tablety jednou z nejrozšířenějších lékových forem vůbec. Přípravují se lisováním tzv. tabletoviny, tj. směsi účinných a pomocných látek, na rychloběžných tabletovacích lisech. Tabletovina musí mít celou řadu vlastností, aby byla vhodná pro lisování: musí být dostatečně sypná, homogenní, nesmí se při zpracování nalepovat na lisovací trny, které se v matricích tabletovacích lisů nesmějí zadírat. Tablety musí být dále tvarově stálé, mechanicky dostatečně odolné, při styku s vodou přiměřeně rozpádatelné na výchozí součásti, dostatečně chemicky i fyzikálně stabilní.

Tablety lze někdy vyrábět přímým lisováním směsi pomocných a účinných látek, ve většině případů je však nutno předem prachové substance ztuhnít, tj. připravit z nich zrnitý prášek, granulát, a ten teprve po přidání tabletovacích přísad lisovat.

K výrobě granulátů se používá různých pomocných látek. Plniva jsou farmakologicky indiferentní látky, které doplňují účinné látky tak, aby směs byla zpracovatelná, pojiva zajišťují

tvorbu granulátových zrn z prachových částic, kluzné látky zajišťují dobrou sypnost tabletoviny a současně způsobují, že se lisovací trny v matricích tabletovacích strojů nezadírají, rozvolňovačla zajišťují rozpad tablety za potřebnou dobu v trávicím traktu.

Pro výrobu granulátů je možno používat rozmanitých technologií: lze pracovat zasucha, kdy se prachové částice zhuťní působením vysokého tlaku, nebo zavlhka, kdy se prachové částice stmelí roztokem pojiva. Granulaci zavlhka je možno realizovat buď hnětením, kdy se z prachových částic a roztoku pojiva vytváří plastická hmota, granulovina, která se mechanicky rozdrobní a vzniklá zrna se usuší, nebo přímou agregací částic ve vznohu.

Při tvorbě receptury a stanovení vhodného technologického postupu je třeba brát samozřejmě v úvahu vzájemnou snášenlivost jednotlivých složek, a to jak látek účinných a pomocných, tak zejména látek účinných mezi sebou. Je pochopitelné, že zvláště komplikovaná situace vznikne v případě kompozitních preparátů s obsahem více účinných látek.

Mimořádně komplikovaný případ představoval vývoj receptury a technologie kompozitního přípravku s obsahem kyseliny acetylsalicylové, fenacetinu a napsylátu (naftalensulfonátu) d-propoxyfenu. Možnost přímého tabletování byla vyloučena pro známé nepříznivé tabletovací

vlastnosti fenacetinu a především pro značně nízkou specifickou hmotnost napsylátu d-propoxyfenu. Také společná granulace všech uvedených účinných látek není možná, neboť se tvoří eutektické směsi kyseliny acetylsalicylové a fenacetinu s nízkou teplotou tání (Ritschel, Die Tablette, Aulendorf 1966). Zvýšení teploty tání se nepodařilo dosáhnout ani přidáním koloidního kysličníku křemičitého (Kata, Wayer, Pharmazie 30, 382, 533, 1975).

Byla tedy zkoušena oddělená granulace. Vzhledem k tomu, že kyselina acetylsalicylová podléhá za přítomnosti vlhkosti snadno hydrolyze, bylo rozhodnuto tuto látku granulovat zvlášť zasucha a ostatní účinné látky spolu s pomocnými látkami granulovat pomocí roztoku pojiv v nevodném rozpouštědle. Tím byla voda vnášena do tablet omezena pouze na fyzikálně chemicky vázanou krystalovou vodu v surovinách. Po řadě pokusů se dospělo ke granulaci roztokem hydroxypropylmethylcelulózy ve směsi ethanolu s dichlormethanem. Vzhledem k povaze rozpouštědla je nutno proces granulace usku-tečňovat agregací ve vnosu. U granulátů připravených popsaným postupem se však při dalším zpracování objevil závažný nedostatek. Po přidání tabletovacích přísad se při tabletování tabletovina nalepovala na razidla, což se nepodařilo žádným ze známých způsobů odstranit.

Systematicky byl tedy sledován vliv různých kluzných látek a způsobu jejich inkorporace do granulátů a tabletovaní na tabletovatelnost s cílem snížit nebo odstranit nalepování tableto-viny na razidla, aby tím bylo umožněno tableto-vat na rychloběžných tabletovacích strojích.

Jako kluzných látek se běžně používá mastku, kyseliny stearové nebo jejich soli, zejména s kovy alkalických zemin či parafinu. V tomto případě však soli kyseliny stearové nebylo možné použít, neboť katalyzují hydrolytický rozpad kyseliny acetylsalicylové (Kornblum, J. Pharm. Sci. 56 (12), 1569, 1967). Byly tedy zkoušeny zbý-vající tři látky, tj. mastek, kyselina stearová a para-fin. Kluzné látky se do směsi přidávají zasucha. Je však také známa inkorporace těchto látek do granulátů a tabletovaní zavlhka, a to buď ve formě suspenze nebo roztoku. Žádným z těchto známých způsobů se však nepodařilo lepení tabletovin na razidla zcela odstranit.

Údaje o kombinaci pojiva s kluznou látkou při vlhké granulaci nebyly dosud známy, a to ani při klasickém granulacním způsobu hnětení. V další sérii pokusů byla zkoušena granulace pojivem společně s přídavkem kluzné látky a s překvapením bylo zjištěno, že při použití roztoku směsi hydroxypropylmethylcelulózy jakožto pojiva s kyselinou stearovou jakožto kluznou látkou, ve směsi ethanolu s dichlormethanem, byl vyroben granulát, který bylo možno dále zpracovávat bez problémů, a to však jenom tehdy, byl-li granulát připravován ve vnosu. Při pátrání po příčinách tohoto jevu bylo zjištěno,

že při granulaci tímto způsobem se pojivo a kluzná přísada rovnoměrně nanášejí na povrch částic granulátu a část směsi pojiva s kluznou přísadou je v tabletovině přítomna též volně ve formě mikročástiček. V další sérii pokusů bylo pak stanoveno optimální množství pojiva s kluznou přísadou, optimální poměr pojiva a kluzné látky a optimální složení směsi rozpouštědla.

Na základě získaných poznatků a experimentálních výsledků byl vypracován způsob výroby stabilních kusových lékových forem, určených k perorální aplikaci, s obsahem alespoň dvou vzájemně inkompatibilních složek, z nichž jedna je kyselina acetylsalicylová, vytvářením výlisků, zejména tablet, z předem připraveného granulátu nebo granulátů s obsahem účinných látek, podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se alespoň jeden granulát připravuje ve vnosu za bezvodých podmínek, s použitím roztoku fyziologicky nezávadné vysokomolekulární látky, jako derivátu celulózy, vinylového nebo akrylového polymeru a kopolymeru, zejména hydroxypropylmethylcelulózy, polyvinylpyrolidonu nebo kopolymeru esterů kyseliny akrylové a methakrylové, v alkanolu a/nebo ketonu s 1 až 3 atomy uhlíku a/nebo chlorovaném uhlovodíku s 1 až 3 atomy uhlíku, s výhodou ve směsi ethanolu s dichlormethanem v objemovém poměru 5:1 až 1:10, s výhodou 1:5, jako pojiva, obsahujícího zároveň rozpuštěnou hydrofobní kluznou látku, například směs parafinů nebo nasy-cených mastných kyselin s 12 až 20 atomy uhlíku, s výhodou pevný parafin a/nebo kyselinu palmitovou a/nebo stearovou.

Účelně se používá roztoku pojiva a hydrofobní kluzné látky v koncentraci 1 až 10 % hmotn., s výhodou 3 % hmotn., přičemž pojivo a hydrofobní kluzná látka jsou zastoupeny v poměru 20:1 až 1:10.

Sledování stability tablet, vyrobených lisová-ním z takto vyrobeného granulátu ukázalo, že vzájemné interakce látek jsou potlačeny a že tablety jsou podstatně stabilnější než tablety obdobného složení, vyrobené dosud obvyklou tech-nologií.

V případě zpracovávání inkompatibilní látky do formy tablet používají se často deriváty ce-lulózy k obdukcí částic jedné ze složek. Tím je vzájemný styk inkompatibilních látek znesnad-něn. V případě postupu modifikovaného způsobem podle vynálezu vytváří pojivo na povrchu částic a granulí film, přičemž kyselina stearová působí jako jeho změkčovadlo. Vytvořený film je vláčný a nepraská ani při tabletování, kdy se jednotlivá zrna vysokými tlaky deformují.

Způsobem podle vynálezu se podařilo jednodu-še vyřešit problém inkompatibility léčiv s obsa-hem kyseliny acetylsalicylové, vyráběných ve velkém měřítku jako analgetika a antipyretika.

Blíže podrobnosti způsobu podle vynálezu vy-plývají z příkladů provedení, které tento způsob pouze ilustrují, ale nijak neomezuji.

Příklady provedení:

Příklad 1

Složení tablet (v g):

fenacetin	2500
d-propoxyfen napsylát . H ₂ O	250
kyselina acetylsalicylová	2500
laktóza	420
aerosil	60
methylhydroxypropylacetát	60
kyselina stearová	30
ultraamylopektin	60
talek	120

Granulace:

a) příprava roztoku pojiva s kluznou přísadou pro granulaci

60,0 g methylhydroxypropylcelulózy se suspenduje v 312,4 ml 96% ethanolu. V 2597,6 ml methylenchloridu se rozpustí za tepla (asi 40 °C) na vodní lázni 30 g kyseliny stearové, vzniklý roztok se ochladí na teplotu místnosti a odpařený methylenchlorid se doplní. Roztok kyseliny stearové se potom za stálého míchání přidává k suspenzi methylhydroxypropylcelulózy a vzniklý roztok se v případě potřeby zfiltruje.

b) Příprava granulátu:

V homogenizačním zařízení se smísí 250 g napsylátu d-propoxyfenu s 30 g aerosilu, tato směs se prosítuje do granulární nádoby fluidního zařízení, přidá se 2500 g fenacetinu a 420 g laktózy. Ve fluidním zařízení se směs uvedených složek důkladně zhomogenizuje za současného vytemperování na 30 až 35 °C. Při granulaci se nastříkuje roztok pojiva s kluznou přísadou na vířící směs. Dávkování granulárního roztoku se zajistí peristaltickým čerpadlem. Pracovní teplota při granulaci se nastaví na 39 až 42 °C na vstupu vzduchu. Vyrobený granulát se prosítuje přes síto s velikostí strany ok 1,0 mm.

Příprava tablet:

připravený granulát	2290 g
kyselina acetylsalicylová	2500 g
ultraamylopektin	60 g
talek	120 g
aerosil	30 g

Na vhodném homogenizačním zařízení se uvedené složky promísí a z tabletoviny se na rotační tabletovačce připraví tablety s průměrem 13 mm, hmotností 600 mg a dobou rozpadavosti do 15 minut.

Příklad 2

Složení tablet (v g):

kyselina acetylsalicylová	4000
kofein	500
fenobarbital	200
d-propoxyfen napsylát . H ₂ O	830
laktóza	636
aerosil	115
methylhydroxypropylcelulóza	15
kyselina stearová	50
ultraamylopektin	250
talek	204

Granulace:

a) Příprava roztoku pojiva s kluznou přísadou pro granulaci

15,0 g methylhydroxypropylcelulózy se suspenduje ve 225 ml 95% ethanolu. V 1876 ml methylenchloridu se rozpustí za tepla (asi 40 °C) 50 g kyseliny stearové, vzniklý roztok se ochladí na teplotu místnosti a odpařený methylenchlorid se doplní. Roztok kyseliny stearové se potom za stálého míchání přidává k suspenzi methylhydroxypropylcelulózy. V případě potřeby se vzniklý roztok zfiltruje.

b) Příprava granulátu:

Ve vhodném homogenizačním zařízení se smísí 830 g d-propoxyfenu se 115 g aerosilu, směs se prosítuje do granulární nádoby fluidního zařízení, přidá se 200 g fenobarbitalu, 500 g kofeinu a 636 g laktózy. Další postup je stejný jako v příkladu 1.

Příprava tablet:

připravený granulát	2346 g
kyselina acetylsalicylová	4000 g
ultraamylopektin	250 g
talek	204 g

Postupuje se stejně jako v příkladu 1. Připravené tablety mají hmotnost 680 mg.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby stabilních kusových lékových forem, určených k perorální aplikaci, s obsahem alespoň dvou vzájemně inkompatibilních složek, z nichž jedna je kyselina acetylsalicylová, vytvářením výlisků, zejména tablet, z předem připraveného granulátu nebo granulátů s obsahem účinných látek, vyznačující se tím, že se alespoň jeden granulát připravuje ve vznosu za bezvodých podmínek, s použitím roztoku fyziologicky nezávadné vy-

sokomolekulární látky, jako derivátu celulózy, vinylového nebo akrylového polymeru a kopolymeru, zejména hydroxypropylmethylcelulózy, polyvinylpyrolidonu nebo kopolymeru esterů kyseliny akrylové a methakrylové, v alkoholu a/nebo ketonu s 1 až 3 atomy uhlíku a/nebo chlorovaném uhlovodíku s 1 až 3 atomy uhlíku, s výhodou ve směsi ethanolu s dichlormethanem v objemovém poměru 5 : 1 až 1 : 10, s výhodou 1 : 5, jako pojiva, ob-

sahujícího zároveň rozpuštěnou hydrofobní kluznou látku, například směs parafinů nebo nasyčených mastných kyselin s 12 až 20 atomy uhlíku, s výhodou pevný parafin a/nebo kyselinu palmíťovou a/nebo stearovou.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se používá roztoku pojiva a hydrofobní kluzné látky v koncentraci 1 až 10 % hmotn., s výhodou 3 % hmotn., přičemž pojivo a hydrofobní kluzná látka jsou zastoupeny v poměru 20 : 1 až 1 : 10.