



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

219684

(11)

(B1)

K AUTORSKÉMU OSVEDČENÍU

(22) Prihlášené 17 04 81

(21) (PV 2926-81)

(40) Zverejnené 27 08 82

(45) vydané 01 12 85

(51) Int. Cl.³

C 07 C 65/10

A 61 K 31/60

(75)

Autor vynálezu

MATEJEKOVÁ VIERA RNDr. CSc., KŇAŽKO LADISLAV doc. dr. PhMr. CSc., BRATISLAVA, HOFSCHEIDER VLADIMÍR, OLOMOUČ, MIKLOŠOVÁ MÁRIA, BRUSNO, BELUJSKÁ LADISLAVA, PRIEVIDZA, VLTAVSKÝ ZDENĚK PhMr. RNDr., VANĚK JIŘÍ ing., PRAHA, NOVÁK LADISLAV ing. CSc., PRIEVIDZA

(54) Spôsob prípravy vysokokonzentrovaných vodných sústav kyseliny salicylovej

Predmetom vynálezu je spôsob prípravy vysoko-konzentrovaných vodných roztokov kyseliny salicylovej pomocou solubilizačných činidiel na báze etoxilovaných karboxylových kyselín, pričom na solubilizáciu sa používajú etoxaméry kyseliny kokosovej s 12 až 30 molekulami etylénoxidu a solubilizačné činidlo sa pridáva ku kyseline salicylovej v množstve 1 : 5 až 1 : 10 pri teplote 18 až 30 °C.

Riešenie je vhodné pre farmaceutický priemysel.

Vynález sa týka spôsobu prípravy vysokokoncentrovaných sústav kyseliny salicylovej vo vodnom prostredí prídavkom solubilizačného činidla ku kyseline salicylovej.

Solubilizácia je technologický postup, ktorým možno prostredníctvom do systému pridaného solubilizačného činidla pripraviť termodynamicky stály a izotropný roztok látky veľmi málo alebo prakticky nerozpustnej v danom, najčastejšie vodnom prostredí.

Ako solubilizačné činidlá sa v praxi používajú látky rozličnej chemickej povahy. V posledných rokoch sa v tomto smere osvedčili najmä tenzidy, t. j. povrchovoaktívne látky neiónového charakteru. Neiónové tenzidy sa vyznačujú v porovnaní s iónovými typmi stálosťou v celom rozsahu pH, ako i zníženou reaktivitou s ďalšími ingredienciami v pripravenom systéme.

Z hľadiska farmaceutickej aplikácie predstavuje solubilizácia postup, ktorý umožňuje vyriešiť ťažkosti vyplývajúce zo stále častejšieho výskytu účinných liečiv, ktoré sú nedostatočne, prípadne vôbec nerozpustné v danom rozpúšťadle.

Kyselina salicylová zaujíma vo farmaceutickom priemysle význačné postavenie. Jej pôsobenie na organizmus je mnohostranné. Používa sa vnútorne vo forme sodnej soli ako antireumatikum, antipyretikum a antineuralgikum. Voľná kyselina sa vyznačuje antiseptickým a antimykotickým účinkom. V nižších koncentráciách (pod 10 %) pôsobí kyselina salicylová keratoplasticky, vo vyšších keratolyticky.

Nevýhodou kyseliny salicylovej je značná toxicita a dráždivosť pri vnútornom, resp. vonkajšom použití. Dráždivosť zapríčiňuje jej nízka rozpustnosť vo vodnom prostredí.

Kryštálky (i v mikronizovanej forme) narušujú epitel a sliznice a spôsobujú mikrokrvácanie.

Uvedené nedostatky nemajú sústavy kyselina salicylová-voda pripravené postupom podľa tohto vynálezu, pri ktorom sa pripravujú vysokokoncentrované vodné sústavy kyseliny salicylovej solubilizáciou tak, že sa najskôr pridá ku kyseline salicylovej polyetoxamér kyseliny kokosovej s 12 až 30 molekulami adovaného etylénoxidu, s výhodou s 25 molekulami.

Výhodou postupu podľa vynálezu je, že s aplikáciou komerčne dostupných tenzidov sa jednoduchým spôsobom môže pripraviť vodná sústava s vysokou koncentráciou kyseliny salicylovej, pričom ako jednotlivé komponenty, tak aj súhrnné pôsobenie nemajú negatívne vplyvy na vyššie organizmy a finálny prípravok je dobre aplikovateľný.

Solubilizácii aromatických kyselín a ich hydroxyderivátov je v literatúre venovaná značná pozornosť. Tak napríklad sa solubilizovali deriváty kyseliny benzoovej pomocou polyetoxamérov kyseliny stearovej zo série Myrj. Pretože prítomnosť solí znižuje kritickú koncentráciu pre tvorbu micel a tým ovplyvňuje solubilizáciu, potlačila sa ionizácia solubilizovanej látky použitím 0,005 N HCl.

Tento kyslý roztok sa použil na prípravu základných solubilizačných roztokov Myrj a na riedenie roztokov pre spektrofotometrické stanovenie. Množstvo solubilizovanej látky sa vypočítalo odpočítaním rozpustného množstva solubilizovanej látky v kyslom vodnom roztoku od množstva rozpusteného v roztokoch Myrj.

Koncentrácia solubilizovanej látky bola lineárnou funkciou koncentrácie solubilizačného činidla, čo je charakteristické pre solubilizáciu semipolárnych zlúčenín.

Je známe solubilizovať kyselinu salicylovú za použitia Tweenu 80/monoesteru kyseliny olejovej a tripolyetylén glykolu-300-monoanhydrosorbitéru). Solubilizačný dej sa študoval pomocou solubilizačnej titrácie, pretože kvapalná fáza sa oddeľovala od presýtených roztokov a dávala ohraničený konečný bod zákalu. Stanovil sa pomer solubilizovanej látky k solubilizačnému činidlu potrebný pre úplnú miešateľnosť s vodou. Zistil sa tiež vplyv niektorých prídavných látok na stálosť solubilizačného systému. Napr. pridané jednosýtné alkoholy zvyšovali alebo znižovali solubilizačnú schopnosť Tweenu 80 podľa svojej polarizácie. Polyhydroxylzlučeniny a polyetylén glykol 400 ovplyvňovali solubilizáciu len v malej miere. Tween 20 znižoval solubilizačnú schopnosť Tweenu 80 v lineárnej závislosti na pridanom množstve, i keď by sa dalo očakávať, že pridaním ďalšej solubilizačnej zložky s podobnou štruktúrou sa rozpustnosť kyseliny salicylovej v roztoku zvýši. Polyetylén glykol 400 pravdepodobne negatívne ovplyvňuje hodnotu kritického miešateľného pomeru. Kritickým miešateľným pomerom (KMP) sa označuje najvyšší pomer množstva solubilizovanej látky a množstva solubilizačného činidla potrebný na dosiahnutie úplnej miešateľnosti s vodou.

Podľa literatúry sa pri solubilizácii kyseliny salicylovej ako solubilizačné činidlo použil Tween 20 (monoester kyseliny laurovej a tripolyetylén glykolu-300-monoanhydrosorbitéru), Tween 60 (monoester kyseliny stearovej a tripolyetylén glykolu 300-monoanhydrosorbitéru) a Tween 80.

Najvyššiu solubilizačnú schopnosť voči kyseline salicylovej vykázal Tween 80, ktorý má však nevýhodné vlastnosti spočívajúce jednak v jeho konzistencii a jednak v tom, že jeho solubilizačná schopnosť sa prejavuje až po intenzívnom zahrievaní solubilizačných zmesí a výsledné roztoky opalizujú. Ďalšou nevýhodou Tweenu 80, ako solubilizačného činidla je skutočnosť, že na dosiahnutie solubilizačného efektu je ho nutné používať v značne vysokých množstvách, čo sa nepriaznivo odráža v resorpcii liečiva a v jeho výslednom terapeutickom pôsobení.

Je známa tiež metóda na určenie množstva a druhu Tweenu, ktoré je potrebné na solubilizáciu jednotlivých vybraných hydrofóbných liečiv.

V literatúre sú štúdie solubilizačných interakcií medzi substituovanými benzoovými kyselinami a micelami Tweenu 20. Merali sa rovnovážne rozpustnosti série substituovaných benzoových ky-

selín pri rôznej koncentrácii Tweenu 20 a pri určitom pH. Zistila sa lineárna závislosť medzi množstvom solubilizovanej látky a koncentráciou tenzidu a vyvodili závery týkajúce sa interakcie medzi molekulami solubilizovanej kyseliny a micelami tenzidu, tieto sa interpretovali na základe zistených hodnôt rozdeľovacieho koeficientu ionizovaných a neionizovaných molekúl medzi vodnou a micelárnou fázou.

Kyselina salicylová solubilizovaná micelami Tweenu a Myrj je umiestnená prevažne v uhľovodíkovom jadre micely. Molárny pomer kyseliny salicylovej k Tweenu sa zvyšuje s narastajúcou dĺžkou alkylového reťazca tenzidu. Množstvo kyseliny salicylovej v jadre micely stúpa so zvyšujúcim sa pH roztoku.

Na solubilizáciu derivátov kyseliny benzoovej sa ako solubilizačné činidlo použil tiež polyetoxamér kyseliny laurovej. Solubilizácia sa študovala kvantitatívne na základe merania rozpustnosti a rovnovážnej dialýzy. Logaritmy rozdeľovacích koeficientov solubilizovanej látky medzi vodnou a micelárnou fázou boli v priamej súvislosti s logaritmami rozdeľovacích koeficientov medzi vodou a n-oktanolom. Molekuly kyseliny salicylovej boli orientované z vonkajšej strany micely smerom k jej uhľovodíkovému jadu.

Pri solubilizácii kyseliny salicylovej roztokmi Plurónu F-68 (poly/metyletoxamér-polyetoxamér) stúpali hodnoty rozpustnosti kyseliny salicylovej lineárne so zvyšujúcou sa koncentráciou solubilizačného činidla. Solubilizovalo sa 0,93 mólu kyseliny salicylovej na mól Plurónu.

Podľa literatúry sa solubilizovala kyselina salicylová pre použitie do hydrofilných masťí a sledovalo sa vstrebávanie z týchto masťí. Študovala sa rozpustnosť kyseliny salicylovej a salicylanu sodného vo vodných roztokoch obsahujúcich rôzne množstvá solubilizačných činidiel (polyetylén glykolu 400, Tweenu 60 a Myrj 52). Solubilizačná schopnosť jednotlivých činidiel však nie je uvedená.

Solubilizačné činidlá, ako uvádza literatúra, mali mnoho nepriaznivých vlastností, napríklad nevhodnú konzistenciu, nízku solubilizačnú mohutnosť, opalescenciu solubilizačných systémov atď. Použité solubilizačné činidlá podľa vynálezu tieto vlastnosti nemajú a navyše sú domácej proveniencie.

Kritériom pre výber solubilizačných činidiel pre kyselinu salicylovú bola jeho maximálna miešateľnosť s vodou, čírosť jeho vodných roztokov a schopnosť solubilizácie kyseliny salicylovej.

Schopnosť solubilizácie kyseliny salicylovej bola hodnotená pomocou kritického miešateľného pomeru (KMP). Pre (polyetoxamér)₁₈ kyseliny kokosovej bol zistený KMP 1 : 10 pre polyetoxamér₂₀ kyseliny kokosovej 1 : 0 a pre polyetoxamér₂₅ kyseliny kokosovej 1 : 7.

Alkalimetrické stanovenie kyseliny salicylovej sa vykonalo v dvoch nezávislých systémoch na indikáciu ekvivalentného bodu titrácie sa použili

vizuálne indikátory fenolftaleín, fenolová červená a potenciometrická indikácia.

Priemerné hodnoty obsahu kyseliny salicylovej boli vypočítané z 5 paralelných titrácií, titrácie boli vykonané v dvoch nezávislých systémoch.

Pri titracii na fenolftaleín bol zistený vyšší obsah kyseliny salicylovej o 0,03 % a 0,06 %, pri titracii na fenolovú červenú bol zistený nižší obsah o 0,04 % a v druhom prípade bol zistený presný obsah a pri potenciometrickej indikácii bodu ekvivalencie bol zistený presný obsah a v druhom prípade o 0,03 % vyšší.

Prítomnosť solubilizačného činidla nijako neovplyvňovala spotrebu odmerného roztoku ani farebný prechod vizuálnych indikátorov v ekvivalentnom bode titrácie. Na základe matematicko-statistického vyhodnotenia bolo zistené, že alkalimetrická titrácia je vhodná na stanovenie kyseliny salicylovej solubilizačných systémoch.

Rozdeľovací koeficient kyseliny salicylovej v solubilizačných systémoch sa stanovil vytrepaním solubilizovanej kyseliny salicylovej do systému butanol-voda a stanovením kyseliny salicylovej vo vodnej fáze. Množstvo kyseliny salicylovej v organickej fáze bolo vypočítané. Ako organická fáza sa zvolil n-butanol, pretože v ňom je kyselina salicylová ľahko rozpustná. Ešte lepšie je rozpustná v étere, ale uvedené rozpúšťadlo sa nepoužilo v dôsledku jeho veľkej prchavosti a výbušnosti. Priemerná hodnota rozdeľovacieho koeficientu kyseliny salicylovej v solubilizačných systémoch bola 2,34 pri pomere kyseliny salicylovej a solubilizačného činidla 1 : 8, 2,23 pri pomere 1 : 9 a 2,01 pri pomere 1 : 10. Do organickej fáze prešlo v prvom prípade 70 % kyseliny salicylovej, v druhom prípade 69 % a v treťom 66 %. Pri pomeroch kyseliny salicylovej a solubilizačného činidla 1 : 8 až 1 : 10 ovplyvňuje množstvo solubilizačného činidla hodnoty rozdeľovacích koeficientov kyseliny salicylovej v solubilizačných systémoch, a to tak, že so zvyšujúcim sa množstvom solubilizačného činidla sa znižuje obsah kyseliny salicylovej v organickej fáze a zvyšuje sa vo vodnej fáze.

Podľa postupu vynálezu pripravený solubilizačný systém bol ihneď po príprave i po 1-ročnom státi pri teplote miestnosti izotropným. Pripravený solubilizačný systém je možné pre využitie keratolytickej a keratoplastickej aktivity kyseliny salicylovej riediť neobmedzene vodou na akúkoľvek nižšiu koncentráciu, pričom použité solubilizačné činidlá sú zdravotne nezávadné.

Pre hodnotenie solubilizačnej mohutnosti bol použitý nasledovný pracovný postup: čírosť roztokov pripravených miešaním konštantného množstva kyseliny salicylovej so solubilizačným činidlom o rôznej koncentrácii sa hodnotila vizuálne oproti čiernemu pozadiu pri elektrickom zdroji svetla. Ako optimálna sa hodnotila najnižšia koncentrácia solubilizačného činidla v roztoku, pri ktorej uvedené množstvo látky poskytovalo ešte číry roztok. Pripravené solubilizačné systémy sa hodnotili v 4 základných časových intervaloch:

ihneď po príprave, po uplynutí troch mesiacov, 6 mesiacov a 12 mesiacov stáť pri teplote miestnosti.

Príklad 1

K 0,1 g kyseliny salicylovej sa pridá 1,0 g polyetoxaméru₁₈ kyseliny kokosovej pri teplote 20 °C, uvedeným postupom pripravený solubilizačný systém je ihneď po príprave izotropný, po 3 mesiacoch sa stáva anizotropným.

Príklad 2

K 0,1 g kyseliny salicylovej sa pridá 0,9 g polyetoxaméru 20 kyseliny kokosovej pri teplote 25 °C, uvedeným postupom pripravený solubilizačný systém je ihneď po príprave izotropný, po 6 mesiacoch sa stáva anizotropný.

Príklad 3

K 0,1 g kyseliny salicylovej sa pridá 0,7 g poly-

etoxaméru₂₅ kyseliny kokosovej pri teplote 18 °C, uvedeným postupom pripravený solubilizačný systém je ihneď po príprave izotropný, po 12 mesiacoch zostáva izotropný.

Príklad 4

K 0,1 g kyseliny salicylovej sa pridá 0,5 g polyetoxaméru₁₈ kyseliny kokosovej pri teplote 20 °C, uvedeným postupom pripravený solubilizačný systém je ihneď po príprave izotropný, po 2 mesiacoch sa stáva anizotropný.

Príklad 5

K 0,1 g kyseliny salicylovej sa pridá 0,5 g polyetoxaméru₂₅ kyseliny kokosovej pri teplote 30 °C, uvedeným postupom pripravený solubilizačný systém je ihneď po príprave izotropný, po 12 mesiacoch sa stáva anizotropný.

PREDMET VYNÁLEZU

Spôsob prípravy vysokokoncentrovaných vodných sústav kyseliny salicylovej solubilizáciou za použitia solubilizačného činidla na báze polyetoxamérov alifatických karboxylových kyselín, vyznačujúci sa tým, že sa pri teplote 18 až 30 °C ku

kyseline salicylovej pridáva polyetoxamér kyseliny kokosovej s 12 až 30 molekulami adovaného etylénoxidu, s výhodou s 25 molekulami, v hmotnostnom pomere 1 : 5 až 1 : 10, s výhodou 1 : 7 až 1 : 8.