

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

237948
(11) (B1)

[22] Přihlášeno 02 04 84
[21] (PV 2532-84)

(51) Int. Cl.⁴
A 61 K 31/65
A 61 K 9/20

[40] Zveřejněno 14 02 85

[45] Vydáno 15 03 87

(75)

Autor vynálezu

KRUF MILOSLAV MUDr., SAJVERA JIŘÍ RNDr., PRAHA
VOLDAN MIROSLAV ing., ROZTOKY u Prahy, WERNER JIŘÍ RNDr.,
PETRŽILKA OTTO, PRAHA

(54) Způsob výroby stabilních tablet chloridu doxycyklinu

1

2

Vynález se týká způsobu výroby stabilních tablet chloridu doxycyklinu, významného antibiotika tetracyklinové řady, aplikovaného dosud ve formě želatinových tobolek. Podstata způsobu podle vynálezu spočívá v tom, že se homogenní směs chloridu doxycyklinu s alkoholickým cukrem, mono- nebo disacharidem nebo bazickou aminokyselinou granuluje roztokem pojiva typu polyvinylpyrrolidonu v ethanolu nebo v jeho směsi s dichlormethanem, s přísadou farmaceuticky přípustného detergentu, načež se granulát po odstranění těkavých podílů tabletuje. Podáváním tablet doxycyklinu, vyrobených způsobem podle vynálezu, se dosáhne v krátké době jeho vysoké terapeutické hladiny v plasmě, jež se udrží na dostačující úrovni po dobu okolo 24 hodin.

Vynález se týká způsobu výroby stabilních tablet chloridu doxycyklinu, významného léčiva ze skupiny tetracyklinových antibiotik. Tato perorální léčivá forma nebyla dosud k dispozici; klinicky užívanou formou jsou želatinové tobolky.

Je obecně známo, že tetracyklinová antibiotika, zejména chlortetracyklin, tetracyklin, doxycyklin aj., patří k základním antibiotikům se širokým antimikrobiálním spektrem, a to jak v oblasti gram pozitivních, tak i gram negativních mikroorganismů. Doxycyklin se vyznačuje při stejném rozsahu antimikrobiálního spektra vyšší účinností proti některým mikroorganismům a vyšším průnikem do některých orgánů a tkání, jako je prostata a vedlejší dutiny.

Úpravou doxycyklinu do aplikační formy tablet se dosáhlo dalšího zlepšení farmakokinetických vlastností, zejména biologické dostupnosti, která je při sledování hladiny v plasmě, dvě hodiny po aplikaci, až 8× vyšší než po podání obdobných komerčních přípravků ve formě tobolek, a i přes rychlý nástup účinku se udržuje na požadované výši po dobu 24 hodin.

Vedle dlouhého poločasu vylučování, který umožňuje podávat jednu tabletu s obsahem 100 mg účinné látky denně k zajištění terapeutické účinnosti, představuje vyšší hladina v plasmě možnost účinného zásahu proti celé řadě mikroorganismů, nepostizitelných při nižších hladinách. Tohoto významného efektu se dosahuje úpravou doxycyklinu do formy tablet, což je forma dostatečně stabilní, která navíc zajišťuje rychlé uvolňování účinné látky, aniž by bylo nutné používat želatinové tobolky plněné vhodným granulátem.

Je třeba zdůraznit, že želatinová tobolka, popřípadě jiná používaná obalová vrstva, vzniklá například dražováním či potahováním, zajišťuje především ochranu obsahu proti vnějším vlivům a zvyšuje jeho stabilitu.

Obal však také může zakrývat případné barevné změny obsahu. Ochranná obalová vrstva má někdy i negativní vliv na uvolňování účinných látek a tím i na jejich biologickou dostupnost. Tablety doxycyklinu, vyrobené podle vynálezu, jsou dostatečně stabilní a není je třeba chránit před vnějšími vlivy.

Vynález se tedy týká způsobu výroby stabilních tablet chloridu doxycyklinu, například ve formě hemihydrátu hemialkoholátu. Chlorid doxycyklinu se nejprve zhomogenizuje se stabilizátorem typu alkoholického cukru s pěti nebo šesti atomy uhlíku, jako je manitol, sorbitol nebo xylitol a/nebo typu monosacharidu či disacharidu, jako je glukóza nebo maltóza a/nebo typu báze aminokyseliny, jako je hydrochlorid L-lysinu nebo L-argininu, ve hmotnostním poměru 3:1 až 1:3, s výhodou 1,5:1 až 2,5:1,

načež se vzniklá směs granuluje 15 až 50 % hmot., s výhodou 25 až 40 % hmot., roztoku hydrofilního polymeru typu derivátu celulózy a/nebo vinylového a/nebo akrylového polymeru, jako je polyvinylpyrrolidon nebo hydroxypropylmethylcelulóza, v organických rozpouštědlech typu alkanolu se dvěma až třemi atomy uhlíku, zejména etanolu a/nebo dichlormetanu, o hmotnostní koncentraci 10 až 30 %, s přísadou farmaceuticky přípustného detergentu s hodnotou hydrofilní-lipofilní rovnováhy 10 až 20, s výhodou polyetylén-sorbitanmonooleátu, ve hmotnostním poměru ke chloridu doxycyklinu 1:10 až 1:300, s výhodou 1:150 až 1:250, načež se po odstranění těžkých podílů a síťování získaný granulát zpracovává na tablety.

Při vypracovávání způsobu podle vynálezu byly hledány takové součásti tabletovací směsi, které by umožnily výrobu na běžném zařízení, které by byly dostupné v dostatečném množství a kvalitě a které by zaručovaly dostatečnou stabilitu a kladně ovlivňovaly biologickou dostupnost.

Při systematickém výběru a sledování pomocných látek se ukázaly jako nejvhodnější alkoholické cukry, zejména manitol, popřípadě mono- nebo disacharidy, jako glukóza nebo maltóza, ale také báze aminokyseliny, jako L-lysin nebo L-arginin. Rovněž velmi důležitý je způsob granulace a vhodné pojivo.

Z hlediska stability se jako nejvhodnější projeví roztoky pojiv v bezvodých rozpouštědlech nebo jejich směsích. Jako vhodná indiferentní pojiva byly vyzkoušeny vinylické a akrylové polymery, popřípadě deriváty celulózy. Nejlépe se osvědčil polyvinylpyrrolidon a jako rozpouštědlo etanol, který může obsahovat vodu do 4 % hmot. Je také možno použít kombinace etanolu a chlorovaného alkanu, například dichlormetanu, nejlépe v objemovém poměru 1:1.

Zvýšenou biologickou dostupnost účinné látky bylo možno zajistit přísadou malého množství povrchově aktivní látky s hodnotou HLB 10 až 20, jako je například polyoxyetylén-sorbitanmonooleát (Tween 80). K zajištění homogenní distribuce této látky v granulátu a pak v tabletách se osvědčilo přidávat ji do roztoku pojiva.

Granulace se provádí běžným způsobem buď hnětením, nebo ve vlnosku, rozkladem zvoleného hydrofilního polymerního pojiva, jak již bylo výše uvedeno. Z připraveného granulátu se po přidání obvyklých tabletovacích přísad lisují tablety.

Hodnoty hladiny doxycyklinu, získané při testu biologické dostupnosti účinné látky jednak ve formě tablet podle vynálezu, jednak ve formě tobolek komerčního přípravku, a to u krys, kterým byl podán desetinasobek terapeutické dávky u člověka, jsou uvedeny v tabulkách 1 a 2.

Tabulka 1

Tablety doxycyklinu podle vynálezu

Krysa č.	Hladina doxycyklinu ($\mu\text{g/ml}$) v krvi za		
	2 h	4 h	6 h
1	1,89	2,33	1,04
2	7,17	1,36	0,84
3	2,17	1,51	0,84
4	2,43	1,71	1,15
5	5,43	0,91	1,28
X	3,82	1,56	1,02
SX	2,36	0,52	0,20

Tabulka 2

Tobolky doxycyklinu (komerční výrobek)

Krysa č.	Hladina doxycyklinu ($\mu\text{g/ml}$) v krvi za		
	2 h	4 h	6 h
1	0,50	1,68	0,01
2	0,48	1,80	0,13
3	0,44	0,52	0,53
4	0,32	0,70	0,49
5	0,54	0,60	0,53
X	0,46	1,06	0,43
SX	0,84	0,72	0,20

Jak je z tabulek patrné, hodnoty hladin se od sebe liší. V tabulce 1 se maximální hladiny dosáhne ve 2. hodině a její hodnota je 8× vyšší než u srovnávacího přípravku (tabulka 2), přičemž tento rozdíl je signifikantní. U tobolek se dosáhne maximální hodnoty ve 4. hodině bez signifikantního rozdílu. Avšak i v tomto časovém intervalu, jakož i v dalším intervalu po 6 hodinách, se dosahuje pomocí tablet podstatně vyšší hladiny než pomocí tobolek.

Při stabilních testech, prováděných podle ČSN 86 2002 a ČsL 3 (čl. 3 Tabulettae), při kterých byly srovnávány tablety doxycyklinu s komerčním přípravkem ve formě tobolek, byl hodnocen obsah účinné látky chemicky i chromatograficky. Při žádném z testů podle normy nebyly po tříměsíční zátěži nalezeny odchylky v obsahu účinné látky proti počáteční hodnotě a ani v chromatografické čistotě. Přípravek byl zcela vyhovující i po tříměsíční zátěži při 60 °C, a to i svými fyzikálními vlastnostmi. Také uvolňování účinné látky, zjišťované metodou podle USP XIX, nebylo zátěžemi ovlivněno.

Bližší podrobnosti způsobu výroby stabilních tablet podle vynálezu vyplývají z následujících příkladů provedení, které tento způsob pouze ilustrují, ale nijak neovlivňují.

Příklad 1

Ve vhodném homogenizátoru se smísí 214,3 g hemihydrátu hemialkoholátu chlo-

ridu doxycyklinu (účinnost 810 j./mg) se 100 g manitolu a po dokonalé homogenizaci se směs granuluje 109,58 g roztoku polyvinylpyrrolidonu v 96% etanolu, o hmotnostní koncentraci 20 %, který obsahuje přísadu 0,22 g polyoxyetylén-sorbitanmonooleátu. Po usušení a prosítování se z vyrobeného granulátu po přidavku obvyklých tabletovacích přísad lisují tablety s obsahem 100 miligramů chloridu doxycyklinu.

Příklad 2

Postup stejný jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že se manitol nahradí 100 g sorbitolu.

Příklad 3

Postup stejný jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že se manitol nahradí 104,84 g xyli-tolu a jako rozpouštědlo se použije bezvodý isopropanol.

Příklad 4

Postup stejný jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že se manitol nahradí 154,84 g galaktózy.

Příklad 5

Postup stejný jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že se manitol nahradí 154,84 g maltózy a jako granulační činidlo se použije

120 g roztoku hydroxypropylmethylcelulózy o hmotnostní koncentraci 10 % ve směsi 96-procentního etanolu s dichlormetanem (1 : 1 obj./obj.).

Příklad 6

Postup stejný jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že se manitol nahradí 81,45 g glukózy.

Příklad 7

Ve vhodném homogenizátoru se smísí

165,0 g hydrátu doxycyklinu se 153,75 g hydrochloridu L-lysinu a směs se granuluje 56,25 g roztoku polyvinylpyrrolidonu v 96-procentním etanolu, o hmotnostní koncentraci 30 %, který obsahuje přísadu 0,17 g laurylsíranu sodného, vztaženo na hmotnost hydrátu doxycyklinu. Dále se postupuje jako v příkladu 1.

Příklad 8

Postup stejný jako v příkladu 7 s tím rozdílem, že se hydrochlorid L-lysinu nahradí 177,5 g hydrochloridu L-argininu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby stabilních tablet chloridu doxycyklinu, vyznačující se tím, že se chlorid doxycyklinu, například ve formě hemihydrátu hemialkoholátu, nejprve zhomogenizuje se stabilizátorem typu alkoholického cukru s pěti nebo šesti atomy uhlíku, jako je manitol, sorbitol nebo xylitol a/nebo typu monosacharidu či disacharidu, jako je glukóza nebo maltóza a/nebo typu bazické aminokyseliny, jako je hydrochlorid L-lysinu nebo L-argininu, ve hmotnostním poměru 3 : 1 až 1 : 3, s výhodou 1,5 : 1 až 2,5 : 1, načež se vzniklá směs granuluje 15 až 50 % hmotnostními, s výhodou 25 až 40 % hmotnostními roztoku hydrofilního polymeru ty-

pu derivátu celulózy a/nebo vinylového a/nebo akrylového polymeru, jako je polyvinylpyrrolidon nebo hydroxypropylmethylcelulóza, v organických rozpouštědlech typu alkanolu se dvěma nebo třemi atomy uhlíku, zejména etanolu a/nebo dichlormetanu, o hmotnostní koncentraci 10 až 30 %, s přísadou farmaceuticky přípustného detergentu s hodnotou hydrofilně-lipofilní rovnováhy 10 až 20, s výhodou polyoxyetylén-sorbitan-monooleátu, ve hmotnostním poměru ke chloridu doxycyklinu 1 : 10 až 1 : 300, s výhodou 1 : 150 až 1 : 250, načež se po odstranění těkavých podílů a síťování získaný granulát zpracovává na tablety.