



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 81 01 27 (P. 229396)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 83 03 28

Opis patentowy opublikowano: 1986 01 31

Int. Cl.⁸ A61K 9/20
A61K 31/20

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára RT., Budapeszt (Węgry)

**Sposób wytwarzania stabilizowanych tabletek zawierających
prostaglandynę o regulowanym stopniu rozpuszczalności
do użycia miejscowego**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania stabilizowanych tabletek zawierających prostaglandynę o regulowanym stopniu rozpuszczalności do użycia miejscowego.

Zastosowanie pochodnych prostaglandyny w medycynie, przede wszystkim do celów ginekologicznych było możliwe dzięki doświadczeniom N. Winguist'a i współpracowników (Lancet, 889, 1970), lecz równocześnie znaczna aktywność badań w tej dziedzinie występuje na Węgrzech (Orvosi Hetilap 113, 919—927 (1972), Magyar Nőorvosok Lapja 37, 97—103 (1974)). Prostaglandynę $F_{2\alpha}$ stosuje się ogólnie w postaci roztworu do iniekcji, na przykład dla przerywania ciąży, rozszerzania ujścia macicy i podczas porodu. Na przykład węgierski opis patentowy nr 171 997 opisuje roztwór do iniekcji odpowiedni do tych celów.

Ze względu na to, że preparaty do iniekcji domaczowodowej, doowodniowej lub dożylniej muszą być wprowadzane ze szczególną ostrożnością i bezpieczeństwem istnieje zapotrzebowanie na inne postaci preparatu, które mogłyby być podawane i wprowadzane w sposób bardziej prosty.

Równocześnie wiadomo, że preparaty doustne zapewniają żądany efekt działania w znacznie wyższych dawkach, a ich podawaniu towarzyszy zazwyczaj niekorzystnie dużo działań ubocznych.

Stosowane w ginekologii tabletki dopochwowe i preparaty pół-stałe mogą być stosowane domiejscowo przez długi okres czasu. Jednakże ze wzglę-

2

dów fizjologicznych i anatomicznych preparaty zawierające prostaglandyny mają tylko ograniczone zastosowanie w ginekologii, a dla otrzymania żadanego skutku działania wymagają znacznych dawek.

Istnieje zapotrzebowanie na wytworzenie i zastosowanie tabletek doszyjkowych i podjęzykowych, z których składnik aktywny uwalnia się w stałym stopniu w miejscu stosowania. Jednakże w znany sposób w dziedzinie prostaglandyn nie można wytworzyć takich tabletek, przede wszystkim ze względu na dobrze znaną niestabilność. Tabletki doszyjkowe lub podjęzykowe otrzymywane znanymi sposobami szybko tracą składnik aktywny podczas przechowywania, co przedstawiają dane podane w tablicy 1. Poddawane badaniu tabletki zawierają 2,5 mg, $PGF_{2\alpha}$, 24,5 mg laktozy, 1 mg stearyny.

Tabletki zawierające mannit i sorbit w miejsce laktozy i ciekłą parafinę zamiast stearyny są uznane jako niestabilne.

Z węgierskiego opisu patentowego nr 171 997 wiadomo, że stabilność preparatów do wstrzykiwania zawierających prostaglandyny można zwiększyć w znacznym stopniu przez dodatek octanów metali alkalicznych. Jednakże sposobu tego nie można stosować do zwiększenia stabilności tabletek zawierających prostaglandyny.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że stabilne tabletki odpowiednie do stosowania doszyjkowego i podjęzy-

Tablica 1

Temperatura podczas przechowywania w °C	0	30	40	50	60
Zawartość składnika aktywnego po 30 dniach przechowywania	100%	90,3%	85,7%	67,0%	37,2%

kowego można otrzymać, jeżeli do mieszaniny poddawanej tabletkowaniu dodaje się bufor, który zapewnia słabą kwasowość (około 3–5 pH) w cienkiej warstewce na powierzchni tabletek, którą wytwarza wilgotność odpowiadająca wilgotności otoczenia. Jako korzystne bufony stosuje się układy obejmujące cytryniany metalu alkalicznego, (kwas cytrynowy) i wodorofosforany metalu alkalicznego (kwas winowy) dwuwodorofosforany. Ponadto tabletki mogą zawierać cukry, alkohole cukrowe, np. laktozę, mannit, ewentualnie środki słodzące np. sacharynę, sacharoimid, środki aromatyzujące np. kompleksy β -cyklodekstryny i środki wspomagające wytwarzania preparatu. Stopień uwalniania składnika aktywnego może być regulowany stosunkiem kwasu stearynowego i stearynianów metalu ziem alkalicznych.

Sposób według wynalazku polega na granulowaniu 0,2–20% wagowych jednej lub więcej prostoglandyny z 0,4–40% wagowych nietoksycznego buforu, który wytworzoną pod wpływem wilgotności otoczenia cienką warstewkę cieczy doprowadza do wartości pH 3–5, 1–50% wagowymi kwasu stearynowego, 0–15% wagowymi stearynianu metalu ziem alkalicznych, 10–95% wagowymi laktozy i/lub mannitu, 0–15% wagowymi środków wspomagających granulowanie, 1–30% wagowymi środków rozpraszających i ewentualnie 0,5–10% wagowymi substancjami aromatycznymi i smakowymi i wytworzony granulaty prasuje się na tabletki pod ciśnieniem 49,03–196,13 MPa.

Ciśnienie końcowe podczas prasowania tabletek wynosi korzystnie 78,45–156,91 MPa, ponieważ w tych warunkach ma również miejsce krystalizacja w tabletkach, a pojedyncza heterogeniczna struktura krystaliczno-podobna pozwala na powolny rozkład tabletek odpowiednio do obniżonego stopnia uwalniania substancji aktywnej i zapewnia uwalnianie w stałym stopniu.

W sposobie według wynalazku korzystnie jako bufor stosuje się układ cytrynian metalu alkalicznego (kwas cytrynowy) lub jednowodorofosforan metalu alkalicznego (kwas winowy), jako stearynian metalu alkalicznego — stearynian magnezu lub wapnia, a jako substancję aromatyzującą i smakową — związek kompleksowy β -cyklodekstryny i sacharoimidu.

Sposobem według wynalazku wytwarza się „tabletkę” w szerszym niż dotychczas znanym znaczeniu tego określenia to znaczy nie tylko zwykłą płaską ale także wydłużoną, pałeczkowatą i inne zawierającą cały wyżej wymieniony skład w poda-

nych proporcjach i otrzymaną przez prasowanie z zastosowaniem określonych wyżej wartości ciśnienia.

Tabletki te obejmują znane formy, takie jak postać dysku, tabletki płaskie lub kuliste, a także preparaty uformowane w postać prętów, które mogą być dzielone na wielorakie formy konwencjonalnych małych tabletek wzdłuż ich osi podłużnych.

Do stosowania doszyjkowego szczególnie korzystne są preparaty w postaci pręta. Tabletki do stosowania doszyjkowego o długości 10–15 mm i wysokości 3 mm o jednolitym stopniu uwalniania składnika aktywnego są najbardziej odpowiednie do pozostawiania w kanale szyjki. Korzyścią dla pacjenta jak również osoby nadzorującej jest wytwarzanie serii zawierającej żadaną dawkę w „klasycznej” tabletkę obejmującej składnik aktywny w niższym stężeniu unikając obróbki wstępnej.

Nie stosuje się bezwodnych składników w zwykłych metodach tabletkowania a przy granulowaniu stosuje się jeszcze wodno-alkoholowe roztwory.

Sposób według wynalazku umożliwia pod wpływem wilgotności otoczenia tworzenie na zewnętrznej powierzchni cząsteczki, cienkiej warstewki cieczy, której obecność i grubość uzależniona jest każdorazowo od wilgotności powietrza. (Podobne zjawisko obserwuje się np. przy zestalaniu cukru lub soli). Ta cząsteczkowa warstewka rozpuszcza substancję, więcej lub mniej, w zależności od ich rozpuszczalności w wodzie. Jeżeli są obecne rozpuszczalne w wodzie składniki, tworzące razem układ buforowy, to powstająca cienka warstewka cieczy posiada stałą wartość pH wynoszącą w tym przypadku 3–5.

W tablicy 1 przedstawiono wyniki analizy rentgenograficznej dyfrakcji tabletki wytworzonej sposobem według wynalazku i laktozy stanowiącej główny dodatek do tabletki.

Analizy prowadzono dyfrakcyjometrem proszkowym Philips'a z zastosowaniem promieni CuK α przepuszczanych przez filtr Ni, przy 40 kV, 20 mA w zakresie 3–40° feta. Badaną tabletkę wytworzono sposobem opisanym w przykładzie I.

Powyższa tablica wykazuje, że stosowany w sposobie według wynalazku skład i stosunek ciśnień powoduje utworzenie z tabletki monokryształu różniącego się od głównego składnika przykładu I — laktozy.

Testy kliniczne tabletek zawierających 2,5 mg PGF $_{2\alpha}$ do stosowania doszyjkowego dały następujące wyniki:

Rozszerzenie ujścia macicy (mm):	3—4	4—5	5—6	6
Liczba pacjentów:	46	74	78	21
%:	21	74	76	10

Tablica 1

2 teta (°)	Względna amplituda pików (%)	
	Tabletka według przykładu I	Laktoza
1	2	3
12,3	28	—
14,7	—	5
16,2	—	25
16,4	25	—
17,2	8	—
17,8	—	5
19,2	37	—
19,5	51	—
19,6	—	100
20,0	65	—
20,9	20	—
21,2	—	30
21,3	26	—
22,7	11	—
23,0	—	5
23,6	18	20
25,4	—	15
25,7	11	—
27,5	8	10
28,1	—	10
33,2	6	—
34,6	7	—
34,9	7	—
36,3	6	—
37,0	8	—
37,6	10	—

Szerokość ujścia macicy (jednostki Hegár):	7—8	8—9	9—10	10
Liczba pacjentów:	41	80	76	20
%:	19	37	35	9
Działanie uboczne:	ból	nudności wymioty inne (ból głowy)		
Liczba pacjentów:	25	3	4	
%:	11,4	1,4	1,9	

We wszystkich przypadkach rozszerzenie ujścia macicy było wystarczające tak, że dalsze rozszerzenie przed poronieniem było zbędne. W 34 przypadkach pojawiło się poronienie w ujściu macicy w ciągu 90 minut. Badanie kontrolne prowadzone 3 miesiące po podaniu tabletki wykazało, że ujście szyjki funkcjonowało normalnie.

Testy prowadzono następująco. Do aplikatora odpowiedniego do ustalania położenia w macicy Szontágh umieszczono 4—7 tabletek. Aplikator wprowadzono do kanału szyjki na głębokość około 15 mm i tabletki wyprowadzono z aplikatora. W ten sposób część tabletek mogła penetrować również jajowód. Szerokość ujścia macicy oceniano bezpośrednio po umieszczeniu tabletek oraz 60 i 90

minut po podaniu tabletek. Dane otrzymane po 60 i 90 minutach były zasadniczo identyczne.

Dalsze szczegóły wynalazku podano w przykładach, które jednak w żadnym przypadku nie ograniczają zakresu wynalazku.

Przykład I. Tabletki doszyjkowe wytwarza się z następującej kompozycji:

PGF _{2α}	2,5 mg
laktoza	22,35 mg
10 poliwinylpirolidon	1,40 mg
cytrynian sodu	1,25 mg
kwas cytrynowy	1,25 mg
kwas stearynowy	1,0 mg
stearynian wapnia	0,25 mg
15	30,00 mg

Składnik aktywny rozpuszcza się w 1,6 częściach objętościowych etanolu i otrzymany roztwór rozcieńcza się dwoma częściami wagowymi wody. Homogeniczną mieszaninę pozostałych sproszkowanych składników stałych granuluje się z tym roztworem. Granulat suszy się i powtórnie granuluje. W wyniku granulacji otrzymuje się produkt, w którym 20% granulatu ma objętość cząstek poniżej 0,63 mm i objętość wagową 0,5 g/cm³.

Z zastosowaniem końcowego ciśnienia 78,45—156,91 MPa wytwarza się tabletki o średnicy 3 mm. Mierzona urządzeniem Erweka wytrzymałość otrzymanych tabletek wynosi 2,3—2,8 kg. Tabletki rozpuszczają się w wodzie destylowanej w temperaturze 37°C w ciągu 18—20 minut.

Test na (zdolność przechowywania) stabilność prowadzono przez utrzymywanie tabletek w różnej temperaturze, na powietrzu w ciągu 30 dni i określono stężenie składnika aktywnego. Otrzymano następujące wyniki, które przedstawiono w tablicy 2. Z podanej wyżej tablicy widać wyraźnie pH wytworzonej cienkiej warstewki oraz osiągane działanie stabilizujące.

Z otrzymanych danych obliczono statystyczną metodą kinetyczną (Gyógyszerészeti, 18, 81—90 (1974)), że w tabletkach dopochwowych w temperaturze przechowywania 20°C w ciągu 2 lat stężenie składnika aktywnego obniży się z 2,5 mg do najwyżej 2,47 mg. W ten sposób stwierdzono, że tabletki te są około dwukrotnie bardziej stabilne od znanych tabletek.

W celu zbadania uwalniania substancji czynnej z tabletek wytworzono tabletki sposobem opisanym w przykładzie I, stosując różne ciśnienia.

Oddawanie substancji czynnej z tabletek badano in vitro.

Otrzymano następujące wyniki:

Ciśnienie MPa	Właściwości uwalniania substancji czynnej	Stała uwalniania Min ⁻¹
19,61—29,41	w czasie 5 minut 99% uwolnienia	9,2×10 ⁻¹
49,03—196,13	w czasie 18 do 21 minut 95% uwolnienia	1,42—1,66× ×10 ⁻¹
235,4—245,2	w czasie 120 mi- nut 45% uwol- nienia	0,05×10 ⁻¹

PGF _{2α}	20,0 mg
laktoza	326,5 mg
poliwinylpirolidon	123,0 mg
cytrynian sodu	12,0 mg
kwasy cytrynowe	1,0 mg
stearynian magnezu	10,0 mg
stearyna	5,0 mg
poliwinylpirolidon	2,5 mg

500,0 mg na tabletkę

Srednica tabletek wynosiła 13 mm.

Przykład VII. Tabletki doszyjkowe wytwarza się wychodząc z następujących składników:

PGF _{2α}	2,5 mg
laktoza	22,35 mg
cytrynian sodu	2,50 mg
poliwinylpirolidon	1,40 mg
stearyna	1,00 mg
stearynian wapnia	0,25 mg

30,00 mg na tabletkę

Sproszkowane składniki homogenizuje się. Sproszkowaną mieszaninę granuluje się z etanolową mieszaniną PGF_{2α}. Granulat suszy się, a po powtórным granulowaniu sprasowuje się na 30 mg tabletki.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania stabilizowanych tabletek zawierających prostoglandynę, o regulowanym stopniu rozpuszczalności do użycia domieszcowego, **znamienny tym**, że poddaje się procesowi granulowania 0,2—20% wagowych jednej lub więcej prosta-

glandyny, 0,4—40% wagowych nie toksycznego buforu, który wytworzoną pod wpływem wilgotności otoczenia cienką warstwę cieczy na powierzchni stałej fazy doprowadza do wartości pH 3—5, 1—50% wagowych kwasu stearynowego, 0—15% wagowych stearynianu metalu alkalicznego, 10—95% wagowych laktozy i/lub mannitu, 0—15% wagowych dalszych środków wspomagających granulowanie, 1—30% wagowych środka rozpraszającego i ewentualnie 0,5—10% wagowych substancji smakowych i aromatycznych i wytwarzany granulat poddaje się tabletkowaniu pod ciśnieniem 49,03—196,13 MPa.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako prostaglandynę stosuje się PGF_{2α}.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako prostaglandynę stosuje się 15-metyloprostaglandynę F_{2α}.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako bufor stosuje się układ cytrynian metalu alkalicznego (kwas cytrynowy).

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako bufor stosuje się układ jednowodorofosforan metalu alkalicznego (kwas winowy).

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako stearynian metalu alkalicznego stosuje się stearynian magnezu lub wapnia.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substancję aromatyzującą i smakową stosuje się związek kompleksowy β-cyklodekstryny i sacharoimid.