



URAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

207784

(11) (B2)

[22] Přihlášeno 13 03 79
[21] (PV 1652-79)
[32] [31] [33] Právo přednosti od 14 03 78
(29746/78) Japonsko
[40] Zveřejněno 15 09 80
[45] Vydáno 15 03 84

[51] Int. Cl.³
A 61 K 47/00

[72]
Autor vynálezu

HARA MUNEO, OSAKA, TSUJI TERUTSUGU, TAKATSUKI, MATSUDA
KEIICHI, TOYONAKA, UMEZU TADASHI, IBARAKI a ADACHI
MUNETOSHI, KAWANISHI (Japonsko)

[73]
Majitel patentu

ISTITUTO DE ANGELI S.p.A., MILÁN (Itálie)

(54) Způsob výroby pevných látek s obsahem gefarnátu

1

Tento vynález se týká způsobu výroby velmi stálých pevných prostředků s obsahem gefarnátu.

Gefarnát je olejovitá kapalina, která je užitečná v lékařství. Pevné prostředky, které obsahují gefarnát, se obvykle vyrábějí tak, že se gefarnát naadsorbuje na pevné látky schopné značně adsorbovat oleje, jako jsou anorganické silikáty (označované zde dále jako „nosiče“). Takto vyrobené pevné prostředky s obsahem gefarnátu však nemají dostatečnou stabilitu, poskytují například geraniol, který je produktem rozkladu gefarnátu.

Výsledkem rozsáhlého studia, které mělo vést k překonání těchto problémů, byl již dříve objev, že velmi stálé pevné prostředky s obsahem gefarnátu se mohou vyrábět zpracováním nosiče, který je vybrán ze skupiny antacidních hlinitých a hořečnatých sloučenin, jako jsou metakřemičitan hořečnatohlinitý, křemičitan hořečnatý, kysličník hořečnatý, suchý gel hydroxidu hlinitého nebo podobné sloučeniny, s jedním nebo více monosacharidy, disacharidy nebo cukernými alkoholy za přítomnosti rozpouštědla. Následuje vysušení a adsorbce gefarnátu na suchém nosiči. Dále byl na základě studován problém způsobu výroby. Bylo nalezeno, že tvorba rozkladných produktů, jako je ge-

2

raniol, závisí na pK_a povrchu použitého nosiče a že uvedený rozklad je znatelný, jestliže povrch pevných látek použitých jako nosič má vysoké pK_a , tj. bazicitu.

Výsledkem studia, při kterém se měly získat pevné prostředky s obsahem gefarnátu, ve kterých jako nosič jsou použity pevné látky s povrchem o vysoké pK_a , je objev výroby stálých pevných prostředků s obsahem gefarnátu, vyznačující se tím, že se nosiče zpracovávají s „adjustačním činidlem,” kam patří kyselá látka, jako je kyselina citrónová nebo arabská guma, které snižují pK_a povrchu na 9,3 nebo méně, načež se gefarnát nechá naadsorbovat na nosiče.

Tento vynález je založen na předcházejících znalostech. Jeho princip je, že se jako nosič používá pevný nosič, na jehož povrchu je pK_a upraveno na 9,3 nebo méně „adjustačním činidlem.” „Pevným nosičem se zde rozumí pevná látka, jejíž povrch má relativně vysoké pK_a . Zvláště v tomto případě to mohou být křemičitany schopné značně adsorbovat oleje, jako jsou křemičitan hořečnatý (pK_a 9,3 <), metakřemičitan hořečnatohlinitý (pK_a 9,3 <) a podobné, a jiné sloučeniny schopné adsorbovat olej, jako je kysličník hořečnatý (pK_a 9,3 <), suchý gel hydroxidu hlinitého (pK_a 9,3 <) a podobné. Jako „adjustační činidlo” zde mohou být použity ja-

kékoliv kyselá, neutrální nebo slabě bazické anorganické nebo organické látky (s výjimkou monosacharidů, diasacharidů, polysacharidů a cukerných alkoholů). Zvláště výhodné jsou organické kyseliny, jako je kyselina citrónová, syntetické nebo přírodní vysoko-polymerní látky, jako je polyvinylalkohol, arabská guma a podobné.

Zpracování „pevných nosičů“ s adjustačními činidly není podle tohoto vynálezu nijak zvlášť omezeno, za předpokladu, že se pK_a povrchu pevného nosiče sníží na 9,3 nebo méně. Existuje však zvláště výhodná metoda, vyznačující se tím, že se adjustační činidlo rozpustí v rozpouštědle, ve kterém je činidlo rozpustné, tento roztok se přidá k pevnému nosiči a směs se vysuší. Nebo se smíchá

nosič a činidlo a směs se zpracuje s rozpouštědlem, ve kterém je činidlo rozpustné, načež se směs vysuší. Nebo se báze zvlhčí rozpouštědlem, báze se smíchá s činidlem a vše se vysuší.

Hodnota pK_a povrchu nosiče se měří dobře známou metodou s cyklohexanem jako rozpouštědlem [The Archives of Practical Pharmacy **89** (7), 909 (1969)]. Výraz „ pK_a povrchu nosiče je 9,3 nebo méně“ znamená, že povrch nosiče se po přikapání fenolftaleinu nezabarví červeně.

Vliv různých adjustačních činidel na zmenšení rozkladu gefarnátu byl sledován na metakřemičitanu hořečnatohlinitém jako pevného nosiče. Výsledky ukazuje následující tabulka.

T a b u l k a

pevný nosič	adjustační činidlo (hmotnostní %, vztaheno na pevnou bázi)	pK _a na povrchu pevné látky	při výrobě	rozklad (%) po jednom týdnu skladování bez přístupu vzduchu při 50 °C	po dvou týdnech skladování bez přístupu vzduchu při 50 °C
	bez činidla	9,3 <	2,6	19,0	23,1
	polyethylenglykol 6000 (18)	9,3 <	0,2	3,3	4,4
	kukuřičný škrob (30)	9,3 <	5,0	13,0	13,0
	glycin (18)	6,3	0	0,3	0,5
	kyselina citrónová (18)	3,3 >	0	0,1	0,2
	arabská guma (18)	4,8—6,3	0	0,1	0,2
	polyvinylalkohol (18)	4,8—6,3	0	1,0	1,5
	polyvinylpyrrolidon (18)	4,8—6,3	0	0,2	0,3
	natriumkarboxymethylcelulosa (18)	4,8—6,3	0	0,6	0,9
metakřemičitan hořečnatohinitý					

Z experimentálních výsledků je zřejmé, že rozklad gefarnátu závisí na pK_a povrchu nosiče. Tento rozklad je zvláště nápadný, jestliže pK_a přesahuje hodnotu 9,3.

Tentýž vliv různých adjustačních činidel byl sledován za použití suchého gelu hydroxidu hlinitého, kysličníku hořečnatého a syntetického hydrotalkitu jako pevných nosičů. Výsledky ukazuje následující tabulka.

Tabulka

pevný nosič	adjustační činidlo (hmotnostní %, vztaheno na pevnou bázi)	pK _a na povrchu pevné látky	při výrobě	rozklad (%) po jednořádenním skladování bez přístupu vzduchu při 50 °C	po dvoutýdenním skladování bez přístupu vzduchu při 50 °C
suchý gel hydroxidu hlinitého	bez činidla	9,3 <	1,6	10,9	12,5
	polyethylenglykol 6000 (18)	9,3 <	0,8	4,8	6,2
	citran sodný (18)	6,7—8,3	0,2	2,0	2,9
kysličník hořečnatý	kyselina citrónová (18)	3,3—4,8	0,1	1,6	2,3
	bez činidla	9,3 <	0,3	3,2	3,6
	polyethylenglykol 6000 (18)	9,3 <	0,3	2,6	3,3
syntetický hydratalkit	citran sodný (18)	6,7—8,3	0	1,2	1,8
	arabská guma (18)	4,8—6,3	0	0,4	0,7
	bez činidla	9,3 <	1,5	7,9	8,4
	polyethylenglykol 6000 (18)	9,3 <	0,4	3,9	5,2
	citran sodný (18)	6,7—8,3	0,1	1,2	2,1
	arabská guma (18)	6,7—8,3	0	0,7	1,2

Z experimentálních výsledků je zřejmé, že snížení rozkladu gefarnátu je malé nebo vůbec nedochází ke snížení rozkladu gefarnátu v případech, kdy pK_a povrchu nosiče přesahuje 9,3 po zpracování bazické látky s adjustačním činidlem, jako je polyethylenglykol 6000. Naproti tomu, jestliže se jako adjustační činidlo používá kyselina citrónová nebo arabská guma, nedochází ke zvýšení stability gefarnátu.

Podle metody tohoto vynálezu, jak shora popsáno, je možné používat mnohé pevné nosiče, které se dosud stěžily používat, bez ohledu na to, že mají vysokou schopnost adsorbovat oleje, neboť rozkládají gefarnát. Dále je možné podle tohoto vynálezu vyrábět velmi stálé prostředky.

Jestliže se gefarnát adsorbuje na nosičích, které mají pK_a povrchu upraveno na 9,3 nebo méně, vyrábějí se pevné prostředky v různých formách, jako jsou prášky, granule, tablety a pevné tobolky. Pro tyto účely mohou být přidány, jestli je to nutné, excipienty, maziva, disintegrátory nebo pojiva, jako jsou stearát hořečnatý, talek, škrob, laktosa, hydroxypropylcelulosa, kalciumkarboxymethylcelulosa, jemná krystalická celulóza a podobné. Tato aditiva mohou být přidána předtím anebo potom, když byl gefarnát adsorbován na nosičích.

Takto získané pevné prostředky s obsahem gefarnátu obsahují velmi málo produktů rozkladu, jako je geraniol, mají vynikající stabilitu a dobrou schopnost uvolňovat účinnou složku.

Následující příklady podrobněji ilustrují tento vynález, ale vynález není těmito příklady omezen.

Příklad 1

Prostředek (pro 250 mg):

gefarnát	50 mg
metakřemičitan hořečnato hlinitý	160 mg
arabská guma	40 mg

Výroba:

80 g arabské gumy se rozpustí ve 300 g

čisté vody při 50 °C. Vodný roztok arabské gumy se přidá ke 320 g metakřemičitanu hořečnatohlinitého a stejnoměrně se promíchá. Tato směs se suší 17 hodin při 60 °C na misce. Po vysušení se ke 200 g takto získaného prášku přidá 50 g gefarnátu a směs se stejnoměrně promíchá, čímž se získá prášek.

Příklad 2

Prostředek (pro 330 mg):

gefarnát	50 mg
suchý gel hydroxidu hlinitého	160 mg
citran sodný	30 mg
laktosa	90 mg

Výroba:

480 g suchého gelu hydroxidu hlinitého a 90 g citranu sodného se dobře promíchává 10 minut v mixéru. Směs se míchá v mixéru dále po dobu 15 minut se 400 ml čisté vody, pak se 17 hodin suší na misce při teplotě 60 °C. Takto získaných 570 g prášku se po vysušení stejnoměrně rozmíchá se 150 g gefarnátu a potom s 270 g laktosy. Vyrobený prášek se naplní do tuhých tobolek, čímž se získají tobolky, které obsahují asi 330 mg/tobolku.

Příklad 3

Prostředek (pro 240 mg):

gefarnát	50 mg
křemičitan hořečnatý	160 mg
polyvinylalkohol	30 mg

Výroba:

Šedesát gramů polyvinylalkoholu se rozpustí ve 300 g čisté vody při 60 °C, přidá se 320 g křemičitanu hořečnatého a vše se rovnoměrně promíchá. Směs se suší 17 hodin na misce při teplotě 60 °C. Po vysušení se směs rozemele ve Fitzově mlýnu se sítím 24 mesh. Práškový prostředek se pak vyrobí tak, že se 190 g takto získaného prášku stejnoměrně rozmíchá s 50 g gefarnátu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby pevných prostředků s obsahem gefarnátu, spočívající ve smíšení nosiče a gefarnátu, vyznačující se tím, že se povrch pevného nosiče předem upraví adjustačním činidlem, které je tvořeno kyselinou, neutrální nebo slabě zásaditou anorganickou nebo organickou látkou, s výjimkou monosacharidů, disacharidů a cukerných alkoholů, na hodnotu pK_a povrchu nosiče do 9,3.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že je pevný nosič vybrán ze skupiny zahrnující křemičitan hořečnatý, metakřemičitan hořečnatohlinitý, kysličník hořečnatý, suchý gel hydroxidu hlinitého a syntetický hydrotalkit.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že uvedené adjustační činidlo je vybráno ze skupiny zahrnující kyselinu citrónovou, citran sodný a arabskou gumu.