



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

261014

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.⁴

A 61 K 9/02

(22) Přihlášeno 05 04 86
(21) PV 2462-86.Y

(40) Zveřejněno 15 06 88

(45) Vydáno 14 04 89

(75)

Autor vynálezu

VLTAVSKÝ ZDENĚK RNDr. PhMr., HAVLENOVÁ VĚRA RNDr.,
ŠIMKOVÁ JANA PhMr., VONKOVÁ KVĚTOSLAVA ing., PRAHA

(54) Způsob výroby sterilních nebo mikrobiálně nezávadných mastí a čípků

Řešení se týká způsobu výroby sterilních nebo mikrobiálně nezávadných mastí a čípků na bázi bezvodého lipofilního základu, s obsahem síranu neomycinu. Výroba spočívá v tom, že se síran neomycinu, s výhodou s velikostí částic substance 10 až 40 μm , disperguje v části roztaveného základu, například v 10 až 20 % hmot. z celkového množství a zahřívá na teplotu 80 až 100 °C po dobu 50 až 70 min, po ochlazení na teplotu 35 až 50 °C se za stálé homogenizace přidává zbývající část základu s přísadou další účinné látky nebo látek, načež se za pokračující homogenizace směs ochladí na teplotu místnosti, tj. 15 až 25 °C. Vyrobené čípky a masti plně vyhovují pro léčebné použití a odpovídají požadavkům podle ČsL 3.

Vynález se týká způsobu výroby sterilních nebo mikrobiálně nezávadných mastí a čípků s obsahem síranu neomycinu, na bázi bezvodého lipofilního základu.

Jak je známo, je síran neomycinu účinnou složkou klinicky používaných a hromadně vyráběných přípravků, zejména kožních a očních mastí nebo čípků. Tyto přípravky se aplikují pro svůj protiinfekční (antimikrobní) účinek, a mohou obsahovat i další antibiotika (zink-bacitracin, polymyxin B, gramicidin apod.), popřípadě i účinné látky jiného charakteru, například kortikosteroidy. Obecně požadovanou vlastností těchto přípravků je mikrobiologická nezávadnost nebo sterilita. Mikrobiologická nezávadnost je požadována proto, že přípravky přicházejí do styku i s otevřenou ranou a není tedy žádoucí, aby odhalená tkáň byla vystavena případné sekundární infekci. Sterilitu masťových a čípkových základů je možno zajistit vhodnými technologickými zásahy, například teple; podobně je tomu při zajišťování sterility tub pro masti a teplem lepitelných fólií pro čípky.

U síranu neomycinu komplikuje situaci skutečnost, že výrobci tohoto antibiotika nejsou vždy schopni zajistit jeho sterilní kvalitu; občas se může stát, že původně sterilní substance je znečištěna mikrobiální kontaminací, mimo vlastní spektrum účinnosti. Z uvedených důvodů se podle požadavku ČSL 3 u každé dodávky substance kontroluje mikrobiologická nezávadnost, a to kultivací vzorku na maso-peptonovém agaru, při teplotě 20 °C, po dobu 3 až 5 dnů. Nejčastěji se objevují kontaminace blíže neidentifikovanými tyčinkovitými mikroby. Protože každá kontaminace substance síranu neomycinu je podle lékopisných kritérií nepřípustná, je nutno ji odstranit nebo zneškodnit před dalším zpracováním substance do lékové formy.

Dosud běžně používané sterilizační metody se však u kontaminované substance síranu neomycinu projeví jako nevhodné, popřípadě nepoužitelné. Po sterilizaci etylenoxidem zůstávají v substance rezidua (Ophtalmica, sv. 1, str. 343, 1975; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart; L. H. Sutaria, F. H. Williams, Pharm. J. 186, 311, 1961; H. Klaushofer, M. Nekola, Pharm. Ind. 34, 359, 1962). U očních mastí je zdůrazňováno přímé nebezpečí reziduí ethylenoxidu v oku, jež způsobují jeho poškození (Mc Donald, Kasten, Bull. Parent. Drug, Assoc. 27, 153, 1973). Rovněž sterilizace gama-zářením je nevhodná, protože snižuje biologickou účinnost neomycinu.

Další metody se týkají dekontaminace síranu neomycinu ve vodném roztoku, a to zahříváním v přítomnosti baktericidních látek na teplotu 98 až 100 °C po dobu 30 min. Rovněž je možno filtrovat vodný roztok síranu neomycinu přes sterilní filtr (Extra Pharm. Martindale, 28. vyd., str. 1 188, 112-f). Jelikož pro aplikaci síranu neomycinu v mastech nebo čípcích je přítomnost i minimálního množství vody nežádoucí pro možnost rychlého rozkladu (ztráty účinnosti), nejsou jmenované metody v oboru výroby mastí a čípků s obsahem síranu neomycinu a další účinné látky nebo látek použitelné.

Úkolem vynálezu bylo vyvinout takový způsob dekontaminace síranu neomycinu při výrobě mastí a čípků, který by byl spolehlivý, technologicky nenáročný a nevnášel do složení přípravků cizí, nežádoucí pomocné látky (například vodu) a který by zároveň plně vyhovoval novodobým zásadám uplatňovaným při průmyslové výrobě léčiv, zejména mikrobiologické nezávadnosti (zásady tzv. správné výrobní praxe podle požadavků Světové zdravotnické organizace). Tento úkol se podařilo vyřešit nalezením vhodných opatření a podmínek, které bylo možno použít při běžné technologii mastí a čípků a zařadit harmonicky a nenásilně do sledu jednotlivých výrobních operací.

Uvedené nedostatky odstraňuje způsob výroby sterilních nebo mikrobiálně nezávadných mastí a čípků s obsahem síranu neomycinu dispergací účinné složky v masťovém či čípkovém základu, homogenizací a po přidání další účinné látky, podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se síran neomycinu nejprve disperguje v méně než 1/3 z celkového množství masťového nebo čípkového základu při teplotě 80 až 100 °C, disperze se udržuje při této teplotě po dobu 50 až 70 min, po ochlazení na teplotu 35 až 50 °C se přidává za stálé homogenizace zbývající část masťového základu, obsahující další účinnou látku nebo látky, načež se za pokračující homogenizace směs ochlazuje na teplotu 15 až 25 °C.

Účelně se při způsobu podle vynálezu používá k dispergaci síranu neomycinu 10 až 20 % hmot. z celkového množství masťového nebo čípkového základu a substance síranu neomycinu s velikostí částí 10 až 40 μm .

Provedení způsobu podle vynálezu je velmi jednoduché a je zařazeno logicky na začátek výrobního procesu, kdy se obvyklá úvodní fáze, tj. homogenizace, resp. tavení jednotlivých složek lipofilního základu, uskutečňuje nejprve s částí celkového množství, při experimentálně nalezené optimální teplotě a po optimální dobu, za současné dekontaminace síranu neomycinu, který se v této části základu disperguje najednou. V tomto stupni se sice výrobní cyklus o něco prodlouží, ale toto prodloužení je v pozitivním smyslu mnohonásobně překonáno tím, že u výsledného výrobku, tj. masti nebo čípku, je spolehlivě zaručena mikrobiální nezávadnost.

V dalších fázích se pak výrobní proces ukončuje podle obvyklého reglementu, vypracovaného pro ten který přípravek, bez dalších mimořádných zásahů.

Jak ukázaly výsledky pokusů při vyhledávání podmínek pro způsob výroby podle vynálezu, je optimální teplota a doba pro dosažení požadovaného efektu kolem 90 °C a 1 h, což je teplota a doba, při které neomycin zůstává dostatečně stabilní a popřípadě přítomná kontaminace je spolehlivě zneškodněna. Zahřívání při vyšší teplotě po kratší dobu nebo naopak při nižší teplotě po delší dobu, je sice možné, ale není ani účelné ani potřebné, a to jednak pro nebezpečí rozkladu účinné látky a jednak pro zbytečnou spotřebu energie a prodloužení výrobní doby.

V tabulce č. 1 je uveden vliv teploty a trvání dekontaminace na biologickou účinnost síranu neomycinu dispergovaného v masťovém základu.

T a b u l k a 1

Teplota °C	Čas v. min	Biologická účinnost v %
40	70	101,0
56	70	101,0
60	60	100,9
80	65	100,8
100	60	101,3

Výsledky jsou v mezích povolené normy při nadsazení síranu neomycinu o 15 % hmot. nad deklarované množství. Toto nadsazení se podle běžné dlouholeté výrobní praxe používá při výrobě dermálních přípravků obsahujících neomycin.

Výsledky kontroly mikrobiologické nezávadnosti přípravků vyrobených způsobem podle vynálezu jsou uvedeny v tabulce č. 2 (teplota 90 °C, doba 1 h). Kontrola byla provedena metodou podle ČsL 3, popsanou vpředu.

T a b u l k a 2

Přípravek podle příkladu	Počet zkoušených šarží	Počet vyhovujících šarží
1	13	13
2	3	3
3	5	5
4	6	6

Opatření způsobu podle vynálezu se při své jednoduchosti projevila jako velmi účinná, schopná likvidovat občas se vyskytující nepřípustnou kontaminaci substance síranu neomycinu

např. gramnegativní tyčinky, jak o tom již byla zmínka výše; umožňují zpracování takových substancí síranu neomycinu, které by bylo nutno na základě kontrolního testu pozastavit, popřípadě z výroby vyřadit.

Bližší podrobnosti způsobu podle vynálezu jsou uvedeny v následujících příkladech provedení, které tento způsob pouze ilustrují, ale nijak neomezuji. Množství jednotlivých složek jsou uvedena ve hmotnostních procentech.

P ř í k l a d 1

Oční mast I

Složení:

Lanolin	10,00
Parafin tekutý	10,00
Síran neomycinu	0,38
Zink-bacitracin	0,55
Vazelína bílá	ad 100,00

Pracovní postup:

Za stálého míchání se do 1/5 až 1/10 celkového množství roztaveného masťového základu při teplotě 90 °C suspenduje síran neomycinu s velikostí částic 10 až 40 µm a směs se při uvedené teplotě míchá po dobu 1 h. Opět za stálého míchání se ochladí na teplotu 40 °C a přidá se zbytek základu, do kterého se předem vmíchá zink-bacitracin a homogenizuje se za pozvolného chlazení na teplotu místnosti (15 až 25 °C).

P ř í k l a d 2

Oční mast II

Složení:

Lanolin	12,00
Parafin tekutý	8,00
Síran neomycinu	0,38
Zink-bacitracin	0,55
Hydrokortisonacetát	0,50
Vazelína bílá	ad 100,00

Pracovní postup:

Jako v příkladu 1; hydrokortisonacetát se vmíchá spolu se zink-bacitracinem do zbytku základu.

P ř í k l a d 3

Kožní mast

Složení:

Lanolin	23,00
Cetylalkohol	2,00
Vosk bílý	2,00
Ceresin bílý	2,50

Síran neomycinu	0,38
Zink-bacitracin	0,55
Vazelína bílá	do 100,00

Pracovní postup jako v příkladu 1.

P ř í k l a d 4

Veterinární vaginální čípky

Složení:

Karbachol	0,07
Síran neomycinu	16,42
Zink-bacitracin	6,57
Diethylstilbestrol	0,45
Čípkový základ (ester glycerolu s kys. laurovou a stearovou)	do 100,00

Pracovní postup: jako v příkladu 1; zhomogenizovaná směs všech složek se zpracuje do tvaru čípků.

Všechny mastě i čípky, připravené podle příkladu 1 až 4 způsobem podle vynálezu, byly sterilní nebo mikrobiálně nezávadné a plně vyhovovaly požadavkům, které na ně klade ČsL 3.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby sterilních nebo mikrobiálně nezávadných mastí a čípků na bázi bezvodého lipofilního základu, s obsahem síranu neomycinu, dispergací účinné složky v masťovém či čípkovém základu, a po přidání další účinné látky homogenizací, vyznačující se tím, že se síran neomycinu nejprve disperguje v méně než 1/3 z celkového množství masťového základu nebo čípkového základu při teplotě 80 až 100 °C, disperze se udržuje při této teplotě po dobu 50 až 70 min, po ochlazení na teplotu 35 až 50 °C se přidává za stálé homogenizace zbývající část masťového nebo čípkového základu, obsahující další účinnou látku nebo látky, načež se za pokračující homogenizace směs ochlazuje na teplotu 15 až 25 °C.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se k dispergaci síranu neomycinu používá 10 až 20 % hmot. z celkového množství masťového nebo čípkového základu.

3. Způsob podle bodu 1 a 2 vyznačující se tím, že se používá substance síranu neomycinu s velikostí částic 10 až 40 μm.