



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

217688

(11)

(B1)

(22) Prihlášené 19 02 81
(21) (PV 1191-81)

(40) Zverejnené 26 03 82

(45) Vydané 16 07 84

(51) Int. Cl.³
A 61 K 9/16
A 61 K 33/10

(75)

Autor vynálezu

MINCZINGER ŠTEFAN RNDr., SENEČ, FRIMM RICHARD doc. ing. CSc.,
BRATISLAVA

(54) Spôsob prípravy pevnej liekovej formy

V uvedenom vynáleze sa pojednáva o spôsobe prípravy pevnej liekovej formy s obsahom uhličitanu lítneho, z ktorého lítne ióny sa postupne uvoľňujú. Tento dej je umožnený tenkým filmom neutrálneho polymerizátu esterov kyseliny poly-(met-)akrylovej, ktorý sa nanáša na predom pripravené granulky vo fluidizačnom zariadení formou vodnej disperzie. Po odparení vody sa na granulkách vytvorí film, ktorý ako semipermeabilná membrána po styku s tekutinou reguluje odovzdávanie lítnych iónov. Z takto pripravených granúl sa lisujú matricové tablety.

Táto lieková forma môže byť využitá napríklad pri liečení a profylaxii maniakálno-depresívnych alebo depresívnych ochorení.

Vynález sa týka spôsobu prípravy liekovej formy s obsahom uhličitanu lítneho, z ktorého sa lítne ióny po styku s tekutinou postupne uvoľňujú. Uvedená lieková forma môže byť použitá napríklad pri liečení a profylaxii maniakálno-depresívnych alebo depresívnych ochorení.

Jedná sa o tzv. matricovú tabletu a okrem uhličitanu lítneho obsahuje filmotvorný, neutrálny polymerizát na báze esterov kyseliny poly-(met-)akrylovej, plnivo mliečny cukor alebo manitol, spojivo želatínu alebo deriváty celulózy, antistatické a antiadhezívne látky; koloidný kyslíčnik kremičitý, soľ kyseliny stearovej s kovmi alkalických zemín a mastenec.

Pre spomalenie uvoľňovania lítnych iónov z liekovej formy sa vykonali už viaceré pokusy, kde však komplikovaný postup prípravy značne zdrážil konečný produkt.

Napr. v patentovom spise NSR 1935 879 (Farmaceutický prípravok a postup jeho prípravy) sa uvádza (str. 4), že na 68 °C zohriata zmes uhličitanu lítneho a manitolu sa granuluje 70 °C alkoholickým roztokom Precirol[®]-u (ochranná značka firmy Gattefosé, Francúzsko pre parciálne estery glycerínu s rôznymi mastnými kyselinami). Táto zmes sa ďalej granuluje vodným roztokom arabskej gummy, vysuší sa a po úprave tabletuje.

Celý postup je technologicky a energeticky náročný, pričom kladie veľké nároky aj na bezpečnosť práce. Náročné po technologickej stránke je napríklad udržiavať suchú zmes uhličitanu lítneho a manitolu na stálej (68 °C) teplote. Pridávanie veľkého množstva vriaceho liehového roztoku Precirol[®]-u je veľmi nebezpečné pre možnosť vzniku požiaru, vyžaduje zvláštnu výrobnú miestnosť a pod. Samotný výber pomocnej látky je menej vhodný; pre možnosť interakcie voľnej karboxylovej skupiny mastnej kyseliny s uhličitanom lítnym za vzniku lítneho mydla. Táto reakcia sa môže prejavovať najmä pri dlhšom skladovaní a mení charakteristiku uvoľňovania liečivej látky ako aj fyzikálne parametre tablety.

Vyššie uvedené nedostatky sú v uvedenom vynáleze odstránené tým, že postupné uvoľňovanie lítnych iónov je zabezpečené vodnou disperziou neutrálneho polymerizátu esterov kyseliny poly-(met-)akrylovej. Uvedená, zdravotne nezávadná, moderná pomocná látka sa získava emulznou polymerizáciou (Houben-Weyl, Methoden der Organische Chemie, Bd 14, Teil 1, Aufl. 4, str. 133 ff, Georg Thieme Verlag, Stuttgart). Polymér vo vodnej fáze vytvára guľovité latexové častice obalené emulgátorom. Po odparení vody dochádza k spojovaniu jednotlivých latexových častíc a vytvára sa filmová vrstva (K. Lehmann; D. Dreher 1972, Pharm. Ind., 34: 894–899).

Vyznačuje sa nehorľavosťou (dostupná je 30 %-ná vodná disperzia pod obchodným názvom Eudragit E 30 D, výrobca Röhm Pharma, Darmstadt, NSR) a nakoľko makro-

molekuly typu akrylátových polymérov sa nevstrebávajú (nie sú metabolizované) – extrémne malou toxicitou. Výhodou je aj chemická stabilita v liekovej forme, pretože neobsahuje reaktívne voľné radikály. Priepustnosť filmu je regulovateľná pridaním hydrofilných a hydrofóbných pomocných látok. Ak sa s uvedeným filmom obalujú sférické častice alebo granulát, tieto sú tabletovateľné; filmová vrstva je tak elastická, že 80 % granul ostane nepoškodených.

V prípade popisovaného vynálezu sa pri príprave liekovej formy nepoužívajú organické rozpúšťadlá a filmotvorná látka je v minimálnom množstve. Technologický proces je dokonale reprodukovateľný, bezpečný a nehrozi požiar alebo výbuch. Nakoľko sa pracuje v uzavretých systémoch s vysokou výkonnosťou, postup je veľmi ekonomický s minimálnymi stratami účinnej a pomocných látok.

Spôsob prípravy je nasledovný; uhličitan lítny s plnivom sa preoseje cez sito s priemerom oka 0,6 mm. Zmes sa granuluje vo vhodnom farmaceutickom zariadení pomocou predom pripraveného hydrogélu želatíny. Vlhká granulovina sa suší v teplovzdušnej sušiarňi pri 40–50 °C. Suchý granulát sa triedi cez sito s priemerom oka 1,2 mm. Upravený granulát sa vo fluidizačnom zariadení postrekuje vodnou disperziou neutrálneho polymerizátu. Po ukončení nástreku sa granulát vysuší, opäť sa triedi cez sito s priemerom oka 1,2 mm, pridajú sa antiadhezívne a antistatické pomocné látky a tabletuje. Tablety sú priemeru 13 mm a váhy 0,6500 g.

V ďalšom je predmet vynálezu objasnený na dvoch príkladoch bez toho, že by sa na tieto výlučne obmedzoval.

Príklad 1

Uhličitan lítny	0,50000 g
Mliečny cukor	0,10525 g
Želatína	0,00900 g
Eudragit E 30 D (suchá laková subst.)	0,01625 g
Mastenec	0,01300 g
Stearan vápenatý	0,00650 g

Príklad 1 – Spôsob prípravy

Do vhodného farmaceutického zariadenia pre prípravu granulátu mokrou cestou sa naváži preosiaty uhličitan lítny a mliečny cukor. Zmes sa granuluje 10 %-ným hydrogélom želatíny. Po granulácii sa vlhká zmes vysuší v teplovzdušnej sušiarňi na vlhkosť 2 % (Brabender, Mytron). Vysušený granulát sa pretriedi cez sito s priemerom oka 1,2 mm a prenesie sa do fluidizačného zariadenia, kde sa postrekuje vodnou disperziou neutrálneho polymerizátu Eudragitom E 30 D pomocou trysky za tlaku 0,11 MPa a teploty 50 °C. Po vysušení a úprave častíc (sito s priemerom oka 1,2 mm) sa pridá navážené množstvo mastenca a stearanu vápenatého a homogenizuje 10 minút. Pripravený granulát sa tabletuje na rotačnom alebo výstředníkovom tabletovacom stroji na váhu 0,65000 g. Tablety sú priemeru

13 mm, ploché s poltiacou ryhou alebo križikom.

Príklad 2

Uhlíčitan lítny	0,500000 g
Manitol	0,137250 g
Metylcelulóza	0,00900 g
Eudragit E 30 D (suchá laková subst.)	0,000500 g
Mastenec	0,001300 g
Koloidný kysličník kremičitý	0,001300 g
Stearan horečnatý	0,00650 g

Príklad 2 — Spôsob prípravy

Preosiaty uhličitan lítny a manitol sa vo vhodnom zariadení granulujú so 7⁰/₀-ným

hydrogélom metylcelulózy. Po granulácii sa granulovina vysuší v teplovzdušnej sušiarňi na vlhkosť 4⁰/₀ (Brabender, Mytron). Vysušený granulát sa pretriedi cez sito s priemerom oka 1,2 mm a prenesie sa do vhodného fluidizačného zariadenia, kde sa postrekuje vodnou disperziou neutrálneho polymerizátu pomocou trysky za tlaku 1,2 MPa a teploty 55 °C. Po vysušení a úprave častíc (sito s priemerom oka 1,2 mm) sa pridá navážené množstvo mastenca, koloidného kysličníka kremičitého a stearanu horečnatého a homogenizuje 10 minút. Pripravený granulát sa tabletuje na rotačnej alebo výstredníkovej tabletovačke. Tablety sú priemeru 13 mm a váhy 0,6500 g.

PREDMET VYNÁLEZU

Spôsob prípravy pevnej liekovej formy s obsahom uhličitanu lítného a ďalších pomocných látok, ako plniva mliečného cukru alebo manitolu, spojiva želatíny alebo derivátu celulózy, antiadhezívnych a antistatických látok ako koloidný kysličník kremičitý a/alebo mas-tenec a stearan vápenatý a/alebo horečnatý,

spočívajúci v príprave granulátu, v jeho úprave a v následnom lisovaní na tablety, vyznačujúci sa tým, že úprava granulátu sa pre-vádza nanášaním vo forme vodnej disperzie neutrálneho polymerizátu esteru kyseliny polymetakrylovej na povrch granulátu pri teplo-te 15 až 70 °C.