



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

214 214

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita

(22) Přihlášeno 07 08 80

(21) PV 5460-80

(51) Int. Cl.³ A 61 K 9/24

(40) Zveřejněno 15 09 81

(45) Vydáno 01 06 84

(75)

Autor vynálezu KOBLAS KAREL ing., LÍKAŘOVÁ EVA PhMr., LUKÁČ JURAJ ing., PAVLOVSKÁ ELIŠKA ing.,
SAJVERA JIŘÍ RNDr., PRAHA

(54) Způsob výroby pevných lékových mikroforem s obsahem účinné složky tekuté konzistence

Vynález se týká způsobu výroby pevných lékových mikroforem s obsahem účinné složky tekuté konzistence, jehož podstata spočívá v tom, že se na sférických jádrech z farmakologicky indiferentní a/nebo účinné látky, velikosti 0,6 až 1,5 mm, vytváří vrstva, která sestává ze směsi účinné složky tekuté konzistence s polyethylenglykolem jakožto pojivem, s minerálním a/nebo organickým farmakologicky indiferentním plnivem. V případě potřeby se takto získaná pevná léková mikroforma obdukuje alespoň jednou vrstvou, která chrání účinnou složku před vnějšími vlivy a/nebo řídí rychlost jejího uvolňování. Získané lékové mikroformy se plní do želatinových kapslí. Tato úprava aplikační formy umožňuje v širokých mezích řídit uvolňování účinné látky v organismu.

Vynález se týká způsobu výroby pevných lékových mikroforem s obsahem účinné složky tekuté konzistence.

Pod pojmem "účinná složka" v rámci tohoto vynálezu se rozumí jedna nebo více farmakodynamicky účinných látek, které jsou za normálních podmínek tekuté a které jsou nositeli hlavního terapeutického efektu léčiva, jehož podstatnou součástí léková mikroforma tvoří.

Nověji se ve výrobě léčiv prosazují jako výhodné meziprodukty stále více drobné sférické částice o průměru kolem 1 mm, které obsahují léčivé látky v různém množství. Nejsou to obvykle konečné aplikační formy; většinou se plní do tvrdých želatinových tobolek. Jejich názvosloví není dosud jednotné, označují se jako mikrotobolky, mikrodražé nebo pelety. Mikrotobolky a mikrodražé se skládají z jádra a obalu, zatímco pelety jsou prakticky homogenní, nelze na nich rozeznat ani jádro ani obal. Pro jednotnost se v dalším bude používat označení "lékové mikroformy".

Uvedené lékové mikroformy jsou výhodné z řady důvodů; tak například lze do konečné aplikační formy léčiva inkorporovat látky, které jsou vzájemně inkompatibilní. Mikrodražé mohou obsahovat jednu účinnou látku v jádře a jinou v obalu nebo jedna tobolka může obsahovat více druhů mikroforem, z nichž každá obsahuje jinou účinnou látku. Dále je možno uvolňování účinných látek z mikroforem snadno technologickými zásahy programovat a mícháním mikroforem v různých poměrech lze v širokých mezích řídit rychlost uvolňování účinné látky z konečné lékové formy.

Mimořádně výhodné je to, když se na povrchu malých sférických částic vytváří vrstva s obsahem jedné nebo více účinných látek a obdukuje se vhodnými prostředky, čímž lze dosáhnout požadovaného řízení jejich uvolňování. Tento způsob není možno aplikovat na granulát vyrobený běžnou granulární technologií. Granulát se totiž skládá ze zrn nepravidelného tvaru, jednotlivá zrna jsou porézní a velikost částic není jednotná. Tím je dáno, že běžný granulát nemá definovaný povrch. Naproti tomu sférické částice mají vysoký distribuční koeficient velikosti částic, jsou kompaktní a velikost jejich povrchu v určitém objemu je vždy konstantní. Na definovatelný povrch těchto částic lze nanášet definované množství účinné látky.

Lékové mikroformy lze vyrábět mnoha způsoby, například mechanickým tvarováním, které je aparaturně nejméně náročné a ve většině případů vychází z klasického dražování (DE AS 1 492 128; US 3 119 742, 2 738 303).

Schematicky lze výrobní postup lékových mikroforem rozdělit na tyto úseky:

1. Výroba sférických částic buď z farmakologicky indiferentní látky, sloužící jako nosič, například sacharosy nebo laktosy, popřípadě částečně nebo zcela z účinné látky;
2. Nanášení účinné látky na povrch vzniklých částic;
3. Úprava řízeného uvolňování účinné látky, a to buď vhodnou obdukcí nebo použitím vhodné pomocné látky, do které je účinná látka inkorporována.

Při snaze o reprodukci uvedených postupů vznikl problém, jak na povrch nosných sférických částic nanášet jednu nebo více účinných látek tekuté konzistence. Inkorporace obvyklými metodami pomocí běžných filmotvorných látek se nedařila, výsledky byly nestandardní,

obsah účinných látek kolísal a stabilita vzniklého produktu nebyla vyhovující. Byly zkoušeny různé známé filmotvorné látky, jako deriváty celulosy, akrylové a vinylové polymery a kopolymery a látky přírodní, ovšem opět s neuspokojivými výsledky, neboť bylo pozorováno, že tekuté účinné látky z vytvořených filmůtékají, což zřejmě bylo příčinou nehomogenity a nestability výsledného produktu.

Byly tedy zkoušeny jiné polymery, které nemají výraznou schopnost tvořit film a jejich kombinace s různými pevnými látkami. Systematické studium vedlo k poznatku, že při použití látek s vysokou molekulovou hmotností jako pojiv, jež mohou tvořit díky svým fyzikálně chemickým vlastnostem s kapalnou fází tuhé roztoky, se uvedené nevýhody odstraní. Tyto tzv. intersticiální tuhé roztoky vznikají tak, že molekuly či skupiny molekul rozpouštěné látky vstupují do mezer mezi molekulami krystalové mřížky rozpouštědla, čili že obsazují intersticiální plochy. Intersticiální tuhé roztoky mohou vznikat jen v těch případech, kdy molekuly rozpouštěné látky jsou ve srovnání s molekulami rozpouštědla dostatečně malé. Jako rozpouštědlo vhodné pro tuhý roztok se nejlépe osvědčily polyethylenglykoly o molekulové hmotnosti 4 000 až 20 000, s výhodou 6 000, s přísadou vhodného plniva. Tak se vytvoří na sférických částicích vrstva, která je schopna trvale poutat tekutou účinnou složku. K dosažení dokonale homogenní a pravidelné vrstvy se osvědčila přísada směsi minerálních a/nebo organických plniv, s velikostí částic 10 až 80 μm .

Vynález se tedy týká způsobu výroby pevných lékových mikroforem s obsahem účinné složky, tekuté konzistence, přičemž jeho podstata spočívá v tom, že se na povrchu základních jader, s výhodou sférického tvaru, o velikosti 0,6 až 1,5 mm, na bázi farmakologicky indiferentní a/nebo účinné látky vytváří vrstva sestávající ze směsi účinné složky tekuté konzistence s polyethylenglykolem o molekulové hmotnosti 4 000 až 20 000, s výhodou 6 000, jakožto pojivem, s minerálním a/nebo organickým farmakologicky indiferentním plnivem s velikostí částic 10 až 80 μm , načež se, je-li to žádoucí, takto získaná pevná léková mikroforma obdukuje alespoň jednou vrstvou chránící účinnou složku před vnějšími vlivy a/nebo řídící rychlost jejího uvolňování.

Jako farmakologicky indiferentní a/nebo aktivní materiál pro základní jádra sférického tvaru je například použitelná sacharosa, laktosa, fyziologicky neškodné pryskyřice, kyselina askorbová apod. Jako minerální a/nebo organické farmakologicky indiferentní plnivo s velikostí částic 10 až 80 μm je vhodná například laktosa, škroby, mastek, soli, kyseliny stearové s kovy alkalických zemin nebo hliníkem apod.

Pracovní postup při realizaci způsobu podle vynálezu se samozřejmě může přizpůsobit daným technologickým možnostem a danému zařízení. Vrstvy účinné složky lze na sférických jádrech vytvářet buď dražováním v klasických dražovacích kotlích, a to postřikem nebo poléváním, nebo ve fluidním postřikovacím zařízení. Při prvním postupu se zpravidla roztok účinné složky s polyethylenglykolem a vhodným rozpouštědlem nalévá nebo nastříkuje na povrch rotujících sférických jader, přičemž plnivo se nanáší ve formě zásypu, popřípadě se na jádra nalévá nebo nastříkuje suspenze plniva v roztoku polyethylenglykolu s účinnou složkou a rozpouštědlem. Nalévání či postřik se střídá s odpařováním rozpouštědla teplým vzduchem.

Vzniklé pevné lékové mikroformy je v některých případech vhodné nebo nutné ze stabilitních důvodů obdukovat tenkým filmem vhodné filmotvorné látky, která chrání účinnou složku před vnějšími vlivy; někdy je též účelné vytvořit na povrchu mikroforem povlak, který reguluje rychlost uvolňování účinné složky v organismu; konečně je možná kombinace obou těchto forem obdukcce, pokud to okolnosti vyžadují.

Při vytváření základní vrstvy se zpravidla připraví nejprve roztok pojiva, t.j. polyethylenglykolu, ve vhodném organickém rozpouštědle nebo ve směsi organických rozpouštědel, například v ethanolu nebo ve směsi ethanolu s chlorovaným uhlovodíkem, nejlépe dichlormethanem nebo chloroformem, ve hmotnostní koncentraci 2 až 15 %. Účinná složka je v tomto roztoku přítomna ve hmotnostní koncentraci obvykle 10 %. Jako plnivo slouží nejčastěji směs práškové laktosy o velikosti částic 10 až 80 μm a mastku ve hmotnostním poměru 5 : 1 až 10 : 1; hmotnostní poměr pojiva a plniva je obvykle 1 : 4 až 1 : 6.

Případná obdukční vrstva nebo vrstvy se vytvářejí obdobně, buď v dražovacím kotli nebo ve fluidním zařízení.

Má - li být uvolňování účinné složky zpomaleno, používá se k obdukcí lékové mikroformy například ethanolického roztoku šelaku; je - li žádoucí chránit účinnou složku před vnějšími vlivy, používá se k vytvoření vhodné vrstvy například roztoku hydroxypropylmethylcelulosity a propylenglykolu ve směsi ethanolu s dichlormethanem. Konečně vrstva, která chrání účinnou složku před vnějšími vlivy a zároveň zpomaluje její uvolňování, se získá aplikací roztoku hydroxypropylmethylcelulosity, ethylcelulosity a propylenglykolu ve směsi ethanolu a dichlormethanu.

Způsob podle vynálezu umožňuje jednoduše, běžnými technickými prostředky získávat pevné lékové mikroformy, ve kterých lze kombinovat nejen různé účinné látky, ale i řídit nástup jejich účinku v širokých mezích při zajištění jejich ochrany před okolními vlivy.

Příklad 1

Na 25 kg sférických základních jader na bázi sacharosy o průměru 0,8 až 1,0 mm, rotujících v dražovacích kotli, se přerušovaně nastříkuje vysokotlakým postřikovacím zařízením 11 500 g 10 %ního ethanolického roztoku trinitrátu glycerolu, v němž je rozpuštěno 900 g polyethylenglykolu 6 000 a vlhká jádra se zasypávají 5 000 g zásypu, obsahujícího 500 g mastku a 4 500 g jemně práškové laktosy. Po postřiku a zásypu se na potřebnou dobu zapojí přívod teplého sušicího vzduchu. Jednotlivé úkony, t. j. postřik, zásyp a sušení, se periodicky střídají až do spotřebování celého množství materiálu. Získá se asi 32 kg pevných lékových mikroforem s obsahem asi 3,5 % hmot. trinitrátu glycerolu, které jsou určeny k plnění do tvrdých želatinových kapslí. Sypná hmotnost 900 až 1 100 kg/m^3 , rozpad dle ČSN 66 4031 do 15 min.

Příklad 2

50 kg sférických základních jader jako v příkladu 1 o průměru 0,8 až 1,0 mm se umístí do pracovní komory fluidního postřikovacího zařízení a postříkuje se suspenzí tohoto složení (v kg):

10 %ní ethanolický roztok trinitrátu glycerolu	23,-
polyethylenglykol 6 000	1,8
ethanol	10,-
dichlormethan	25,-
laktosa prášková	9,-
mastek	1,-

Získá se asi 64 kg lékových mikroforem s obsahem asi 3,5 % hmot. trinitrátu glycerolu, které se plní do tvrdých želatinových kapslí. Mikroformy mají stejné vlastnosti jako v příkladu 1.

Příklad 3

Na 20 kg sférických základních jader jako v příkladu 1 o průměru 1,0 až 1,2 mm, rotujících v dražovacím kotli, se postupně nanáší postříkem vysokotlakým postřikovacím zařízením nebo polevem roztok 2 000 g tokoferolacetátu a 1 500 g polyethylenglykolu 10 000 v 8 000 g ethanolu a 2 000 g chloroformu. Periody postřiku se střídají s periodami zasypávání směsí mastku a laktosy a periodami sušení. Celkem se spotřebuje 6,5 kg zásypu, obsahujícího 5,5 kg práškové laktosy a 1 kg mastku. Získá se 30 kg pevných lékových mikroforem, které obsahují 6,6 % hmot. tokoferolacetátu. Sypná hmotnost 800 až 1 050 kg/m³, rozpad dle ČSN 66 4031 do 15 min.

Příklad 4

Na 50 kg sférických základních jader o průměru 1,2 až 1,4 mm na bázi krystalické kyseliny askorbové se ve fluidním postřikovacím zařízení nanáší suspenze tohoto složení (v g):

retinolacetát	3 000
polyethylenglykol 20 000	1 200
laktosa prášková	5 000
mastek	800
ethanol	30 000
dichlormethan	16 000

Získá se 60 kg pevných lékových mikroforem s obsahem 5 % hmot. retinolacetátu, které je možno plnit do tvrdých želatinových kapslí. Sypná hmotnost 800 až 1 060 kg/m³, rozpad dle ČSN 66 4031 do 15 min.

Příklad 5

20 kg pevných lékových mikroforem, připravených podle příkladu 1, 2, 3 nebo 4, lze opatřit retardační vrstvou tak, že se na ně za rotace v dražovacím kotli postupně nanáší vysokotlakým postřikovacím zařízením roztok 600 g přírodního šelaku v 5 400 g ethanolu. Jednotlivé periody postřikování se střídají s periodami sušení teplým vzduchem. Získá se 20,6 kg lékových mikroforem s obsahem účinné složky, jejíž rychlost uvolňování je zpomalena. Mikroformy se pak plní do tvrdých želatinových kapslí. Kombinací mikroforem potahovaných s nepotahovanými v různých poměrech, lze v širokých mezích řídit rychlost uvolňování účinné složky. Sypná hmotnost závisí na výchozím materiálu. Rozpad nebyl stanoven. Rychlost uvolňování účinné látky: 5 až 30 % za 1 hod., 20 až 60 % za 3 hod., 50 až 100 % za 6 hod.

Příklad 6

50 kg pevných lékových mikroforem, které obsahují v povrchové vrstvě 1 až 10 % hmot. účinné složky a které byly připraveny podle příkladu 1, 2, 3 nebo 4, se vpraví do pracovní komory fluidního postřikovacího zařízení, uvedou se do vzhledu a postřikují se roztokem 1 500 g přírodního šelaku v 13 500 g ethanolu. Tím se na nich vytvoří pravidelná šelaková vrstva, která zpomaluje rychlost uvolňování účinné složky. Získá se tak asi 51,5 kg pevných lékových mikroforem se zpožděným uvolňováním účinné složky, které se plní do tvrdých želatinových kapslí buď samotné nebo ve směsi se zvoleným množstvím mikroforem nepotahovaných. Mikroformy mají stejné vlastnosti jako v příkladu 5.

Příklad 7

Postupuje se stejně jako v příkladě 1 s tím rozdílem, že se příslušné roztoky nanášejí ručním poléváním místo postřikování vysokotlakým postřikovacím zařízením. Získané mikroformy mají stejné vlastnosti jako v příkladu 5.

Příklad 8

50 kg pevných lékových mikroforem, které obsahují v povrchové vrstvě 1 až 10 % hmot. účinné složky a které byly připraveny podle příkladu 1, 2, 3 nebo 4, se vpraví do pracovní komory fluidního postřikovacího zařízení, uvede se do vzhledu a nastříkuje se na ně roztok 1 500 g hydroxypropylmethylcelulosity a 150 g propylenglykolu v 20 000 g ethanolu a 15 000 g dichlormethanu. Na povrchu mikroforem se vytvoří vrstva hydroxypropylmethylcelulosity, která chrání účinnou složku před vnějšími vlivy, zejména před oxidací, ale nemá vliv na rychlost jejího uvolňování. Sypná hmotnost závisí na výchozím materiálu, rozpad dle ČSN 66 4031 do 15 min., rychlost uvolňování účinné látky je minimálně 10 % do 1 hod.

Příklad 9

50 kg pevných lékových mikroforem se obdobně jako v příkladu 8 postříkuje roztokem 1 200 g hydroxypropylmethylcelulosity, 800 g ethylcelulosity a 200 g propylenglykolu v 22 000 g ethanolu a 16 000 g dichlormethanu. Vzniklá obdukcí vrstva chrání účinnou složku před vnějšími vlivy a zároveň zpomaluje její uvolňování. Sypná hmotnost závisí na výchozím materiálu, rozpad nebyl stanoven. Rychlost uvolňování účinné látky: 10 až 35 % za 1 hod., 25 až 65 % za 3 hod., 50 až 80 % za 6 hod., 70 až 100 % za 8 hod.

Příklad 10

Obdobně jako v příkladu 3 se na 20 kg sférických základních jader nastříkuje roztok 1 000 g retinolacetátu, 800 g tokoferolacetátu, 200 g kalciferolu a 1 500 g polyethylenglykolu 10 000 v 8 000 g ethanolu a 2 000 g chloroformu a střídavě zasypává směsí 5,5 kg práškové laktosy a 1 kg mastku. Získá se asi 30 kg pevných lékových mikroforem, které obsahují vitaminy A, D a E. Sypná hmotnost 800 až 1 050 kg/m³, rozpad dle ČSN 66 4031 do 15 min.

P R Ě D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby pevných lékových mikroforem s obsahem účinné složky tekuté konzistence, vyznačující se tím, že se na povrchu základních jader, s výhodou sférického tvaru, o

velikosti 0,6 až 1,5 mm, na bázi farmakologicky indiferentní a/nebo účinné látky, vytváří vrstva sestávající ze směsi účinné složky tekuté konzistence s polyethylenglykolem o molekulové hmotnosti 4 000 až 20 000, s výhodou 6 000, jakožto pojivem, s minerálním a/nebo organickým farmakologicky indiferentním plnivem s velikostí částic 10 až 80 μm .

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se získaná pevná léková mikroforma obdukuje alespoň jednou vrstvou chránící účinnou složku před vnějšími vlivy a/nebo řídící rychlost jejího uvolňování.