

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

238637
(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
A 61 K 9/48

(22) Přihlášeno 26 11 82
(21) (PV 8515-82)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 02 12 81
(8136360) Velká Británie

(40) Zveřejněno 16 01 85

(45) Vydáno 15 05 87

(72)
Autor vynálezu GREGORY GEORGE KEITH EMERSON, MARLOW (Velká Británie)

(73)
Majitel patentu JOHN WYETH AND BROTHER LIMITED, MAIDENHEAD
(Velká Británie)

(54) Způsob výroby tuhého tvarovaného předmětu zahrnujícího předem zvolené jednotkové množství chemikálie

1

2

Způsob výroby tuhého tvarovaného předmětu zahrnujícího předem zvolené jednotkové množství chemikálie, při němž se do formy vnese směs, sestávající z předem zvoleného množství chemikálie a rozpouštědlového roztoku nosičového materiálu inertního vůči uvedené chemikálii, tato směs se ve formě zmrazí, načež se ze zmrazené směsi rozpouštědlo vysublimuje, čímž vznikne síťoví nosičového materiálu nesoucího uvedenou chemikálii, kterýžto způsob spočívá v tom, že se použije formy, jejíž postranní stěna nebo stěny se rozbíhají ode dna směrem ven a svírají se svislicí úhel alespoň 5° v úrovni horního povrchu směsi a u níž střední hloubka směsi ve formě činí nanejvýš 4 mm.

Výhodně je uvedenou formou prohlubeň ve fólii filmového materiálu.

Vynález se týká způsobu výroby tuhého tvarovaného předmětu obsahujícího předem zvolené jednotkové množství chemikálie.

Je známo vyrábět tvarované předměty obsahující chemikálie způsobem spočívajícím v sublimaci rozpouštědla ze směsi v tuhém stavu zahrnující chemikálii a roztok nosičového materiálu v rozpouštědle. Takovýto způsob je popsán například ve francouzském patentovém spisu č. 7 729 663 (publikace 2 366 835) a v britském patentovém spisu č. 1 548 022.

Uvedený způsob obecně zahrnuje zmrazení uvedené směsi ve formě a následnou lyofilizaci zmrzlé směsi. Formou může být například prohlubeň v kovové desce, avšak výhodě jí je prohlubeň ve fólii filmového materiálu. Tento filmový materiál s výhodou obsahuje více než jednu prohlubeň. Může být podobný filmovému materiálu, z něhož se zhotovují dutinové obaly, které se používají pro balení antikoncepčních pilulek pro orální aplikaci a jiných podobných léčivých forem. Tímto filmovým materiálem může být termoplastický materiál s prohlubněmi vytvořenými tvářením za tepla. Výhodným filmovým materiálem je fólie z polyvinylchloridu. Rovněž je možno použít laminovaných materiálů, jako jsou polyvinylchlorid/polyvinylidenchlorid, polyvinylchlorid/polytetrafluorethylen nebo polyvinylchlorid/polyvinylidenchlorid/polyethylen.

Ze zkoušek se způsobem popsaným ve výše uvedených patentových spisech vyplynulo, že jedním z činitelů omezujícím rychlost výroby uvedených předmětů, zejména v průmyslovém měřítku, je doba nutná pro sublimaci rozpouštědla v lyofilizačním zařízení. Nyní bylo zjištěno, že dobu sušení je možno podstatně zkrátit, jestliže tloušťka vrstvy směsi ve formě před vymrazováním je co nejmenší. Obecně je délka doby sušení úměrná čtverci tloušťky. Bylo zjištěno, že je-li průměrná tloušťka směsi ve formě přibližně 4,0 mm nebo méně (s výhodou asi 3,5 mm nebo méně), je možno dosáhnout přijatelných dob sušení. Avšak když tvarované předměty této průměrné tloušťky se vyrábějí v běžných formách a prakticky svislými postranními stěnami, dochází ke značným odchylkám ve tloušťce u jednotlivých tablet, jestliže formy nejsou zcela naplněny.

Zpravidla mají tvarované předměty nejmenší tloušťku poblíž svého středu a největší tloušťku blízko okrajů, což je zřejmě způsobeno meniskovým jevem směsi u postranních stěn forem. Odchyly ve tloušťce mají za následek nevýhody, například při manipulaci s tvarovanými předměty a při dosahování přiměřených a co nejkratších dob sušení při výrobě těchto předmětů.

Účelem vynálezu je tyto nevýhody odstranit.

V souhlase s tím vynález skýtá způsob výroby tuhého tvarovaného předmětu, zahrnujícího předem zvolené jednotkové množ-

ství chemikálie, při němž se do formy vneše směs sestávající z předem zvoleného množství chemikálie a rozpouštědlového roztoku nosičového materiálu inertního vůči uvedené chemikálii, tato směs se ve formě zmrazí, načež se ze zmrazené směsi rozpouštědlo vysublimuje, čímž vznikne síťový nosičového materiálu nesoucího uvedenou chemikálii, kterýžto způsob spočívá v tom, že se použije formy, jejíž postranní stěna nebo stěny se rozbíhají ode dna směrem ven a svírají se svislicí úhel alespoň 5° v úrovni horního povrchu směsi a u níž střední hloubka směsi ve formě činí nanejvýš 4 mm.

Výhodně je postranní stěna (stěny) odkloněna směrem ven od prakticky rovného dna formy a svírá se svislicí stálý úhel o velikosti alespoň 5°. Postranní stěny však nemusí být odkloněny po celé své výšce o stálý úhel za předpokladu, že úhel činí alespoň 5° u povrchu směsi. Například může úhel pod povrchem směsi být menší, než úhel u povrchu. Nadto, nebo alternativně, by úhel nad povrchem mohl být větší než úhel u povrchu.

Formu tvoří výhodně prohlubeň ve fólii filmového materiálu, jak bylo výše uvedeno. Chemikálií může být kterákoliv chemikálie (včetně například chemikálií nebo chemických prostředků pro použití v zemědělství a při pěstování květin), která se má aplikovat nebo použít v předem zvolených jednotkových množstvích. Výhodně je touto chemikálií farmaceutická látka a tuhým tvarovaným předmětem, obsahujícím předem zvolené jednotkové množství farmaceutické látky je farmaceutická dávkovací forma, zejména farmaceutická dávkovací forma vhodná pro orální aplikaci. Volbou nosičového materiálu, který je rozpustný nebo dispergovatelný ve vodě, je možno připravit tvarované předměty, včetně farmaceutických dávkovacích forem, které se působením vody snadno rozpadnou, například do deseti vteřin (nebo výhodně do pěti vteřin), například při testu popsaném ve výše uvedených patentových spisech.

Příklady vhodných nosičových materiálů jsou uvedeny ve výše zmíněných patentových spisech. Nosičem mohou například být polypeptidy jako je želatina, zejména želatina, která je zčásti zhydrolyzována, například zahříváním ve vodě. Například může být želatina zčásti zhydrolyzována zahříváním roztoku želatiny ve vodě, například v autoklávu při teplotě asi 120 °C po dobu až 2 hodin, například od asi 5 minut do asi 1 hodiny, s výhodou od asi 30 minut do asi 1 hodiny.

Zhydrolyzovaná želatina se s výhodou použije v hmotnostní koncentraci od asi 1 do 6 % (hmot./obj.), zejména od 2 do 4 %, například asi 3 %. Místo částečně zhydrolyzované želatiny je možno použít jiných nosičových materiálů, například polysachari-

dů, jako jsou zhydrolyzovaný dextran, dextrin a algináty (například alginát sodný), nebo vzájemných směsí výše uvedených nosičů nebo jejich směsí s jinými nosičovými materiály, jako jsou polyvinylalkohol, polyvinylpyrrolidin nebo akáciová klovatina.

Kromě chemikálie a nosičového materiálu může směs zahrnovat další jiné přísady. Například, připravují-li se farmaceutické dávkovací formy, může směs obsahovat farmaceuticky vhodné příměsi, jako jsou barvítka, chuťové látky, konzervační látky apod. Kromě toho může směs obsahovat přísady, které jsou nápomocné při výrobě tvarovaných předmětů. Tak například může směs obsahovat povrchově aktivní látku, např. polyoxyethylovaný (20) monooleát sorbitanu (Tween 80), jež má příznivý vliv při rozptýlení chemikálie. Směs může též obsahovat příměsi, jako jsou plniva (např. mannitol, sorbitol), které zlepšují fyzikální vlastnosti tvarovaného předmětu.

Jako rozpouštědla pro směs se výhodně používá vody, která však může obsahovat pomocné rozpouštědlo (jako je některý alkohol), jestliže je žádoucí zlepšit rozpustnost chemikálie.

Jednotlivé složky směsi se mohou vnášet do formy buď odděleně, nebo v podobě směsi, výhodně v podobě směsi všech dílčích složek.

Objem směsi ve formě činí výhodně asi 3 ml nebo méně (například asi 0,25 až 1 ml), zejména tehdy, jestliže tvarovaným předmětem je farmaceutická dávkovací for-

ma pro orální aplikaci. Na objem směsi bude mít vliv výška vrstvy směsi ve formě, příčná průřezová plocha formy a úhel, který svírá postranní stěna (stěny) se svislicí. Forma může mít například pravidelný tvar, jako je kruh nebo mnohoúhelník (například pravoúhelník, zejména čtverec), ve vodorovném průřezu, přičemž plocha řezu u dna formy, je se zřetelem k šikmým postranním stěnám formy, menší než plocha řezu blíže otevřeného vršku formy. Výhodně má forma kruhový průřez a hotový tvarovaný předmět se podobá plochému kotouči se šikmými postranními stěnami.

Aby doby sušení v lyofilizačním zařízení byly co nejkratší, je výhodné, když hloubka vrstvy směsi ve formě je menší než 3,5 milimetru, například 1,5 (nebo lépe 2) až 2,5 mm. Jestliže výška vrstvy je menší než asi 1,5 mm, má to za následek obtížnější manipulaci s tvarovaným předmětem.

Aby byl zjištěn vliv velikosti úhlu, který svírá postranní stěna nebo stěny se svislicí, na odchylky v tloušťce hotového tvarovaného předmětu, byla za tepla vytvářena řada dutinových obalů z neměkčeného PVC v podobě fólie o tloušťce 200 μ m, majících prohlubně různých profilů. Prohlubně měly kruhový průřez a profily měly obecně tvar obráceného komolého kužele s postranní stěnou svírající se svislicí různě velký úhel. Rozměry jednotlivých profilů, jakož i rozměry konvenčně vytvářeného dutinového obalu (kontrola) s plochým dnem dutin byly tyto:

Tabulka I

profil č.	průměr u dna (mm)	hloubka prohlubně (mm)	horní průměr (mm)	objem (ml)	úhel, sevřený postranní stěnou a svislicí
1	12,0	3	13,0	0,36	9,5 °
2	11,5	3	13,0	0,35	14,0 °
3	11,0	3	13,0	0,34	18,5 °
4	10,0	3,5	14,6	0,41	33,0 °
5	9,0	3,5	14,8	0,39	39,5 °
6	14,2	3,5	15,0	0,59	6,5 °
kontrola	14,5	6,0	15,0	1,0	2 °

Byla připravená vodná směs mající toto složení:

- 3 % zhydrolyzované želatiny
- 3 % mannitolu (brit. lék.)

(Uvedená 3 % zhydrolyzované želatiny se připraví suspendováním 30 g práškové želatiny v 800 ml vody, zahříváním suspenze v antoklávu při teplotě 121 °C po dobu 60 minut a doplněním na konečný objem 1 litru.

Do prohlubní, uvedených v tabulce I, byla vnesena různá množství směsi s přísadou povrchově aktivní látky (1 % polyoxyethy-

lovaného monooleátu sorbitanu — Tween 80) a bez této přísady. Směsi pak byly zmrazeny a rozpouštědlo vysublimováno v lyofilizačním zařízení, čímž se získaly tuhé tvarované předměty, jejichž vzorky při testování postupem popsáním ve výše uvedených patentových spisech se rychle rozpadly ve vodě. Rozměry tvarovaných předmětů byly určeny pomocí mikrometrické soustavy a byly vypočteny odchylky v tloušťce jednotlivých vzorků. Průměrná maximální odchylka v tloušťce jednotlivých vzorků je uvedena v tabulce II a je znázorněna graficky na výkresu (obr. 1).

Tabulka II

profil č.	úhel, sevřený postranní stěnou a svislicí	průměrná maximální odchylka v tloušťce (mm)
1	9,5 °	0,8
2	14,0 °	0,57
3	18,5 °	0,4
4	33,0 °	0,48
5	39,5 °	0,42
6	6,5 °	1,07
kontrola	2 °	1,88

Z výsledků vyplývá, že u vzorků, u nichž je postranní stěna formy téměř svislá, jako je tomu například u kontroly, je odchylka v tloušťce značná. Maximální tloušťka byla na okraji a minimální tloušťka byla ve středu těchto vzorků, což bylo zjevně způsobeno meniskovým jevem, ačkoliv tato odchylka nebyla podstatně ovlivněna přítomností povrchově aktivní látky. Předměty vyrobené v prohlubních, jejichž postranní stěny svíraly ve svislici úhel značně větší než 5°, měly mnohem plošší horní povrch.

U mnoha těchto posledně uvedených případů zavinila tuto malou odchylku v tloušťce, která se přesto vyskytla, větší tloušťka ve středu předmětu, k níž zřejmě došlo během zmrazování. Odchylkám v tloušťce, způsobeným meniskovým jevem, bylo možno zabránit tím, že se formy naplnily úplně až k hornímu povrchu, avšak použití takto plných forem může vyvolat další obtíže tím, že může dojít k přetečení během plnění nebo k rozliti, když se poté formami pohybuje, dokud obsah je ještě tekutý. Kromě toho mohou vyvstat další obtíže, jestliže se přes lyofilizované předměty ve formách nanese krycí vrstva; předměty mohou lpět ke krycí vrstvě, jestliže jejich horní povrch je prakticky ve stejné úrovni s horním povrchem forem.

Při způsobu podle vynálezu se používá formy, jejíž postranní stěna (stěny) svírá se svislicí úhel alespoň 5°. Úhel sevřený se svislicí může činit například od 5° do asi 40° a tím se získá výhoda minimální odchylky v tloušťce. Obzvláště výhodnými úhly vzhledem k této výhodě jsou, jak vyplývá z profilů uvedených v tabulce II, úhly od asi 9° do 40°. Avšak, jestliže postranní stěny svírají příliš velký úhel se svislicí, zabírají formy zbytečně velký prostor v lyofilizačním zařízení a vyrobené předměty též mají ostré hrany, což činí manipulaci s nimi obtížnou. Proto je výhodné, když úhel sevřený se svislicí je v rozmezí 9° až 20°, například 10° až 15°. Obzvláště výhodným úhlem je úhel asi 12°.

Dále uvedené příklady vynález blíže objasňují, aniž by omezovaly jeho rozsah.

Příklad 1

Farmaceutické dávkovací formy obsahující 15 mg oxazepamu

Formulace:

oxazepam	15 mg
polyoxyethylovaný (20)	
monooleát sorbitanu (Tween 80)	0,25 mg
mannitol	15 mg
3 % zhydrolyzované želatiny	
k doplnění na	0,5 ml

3% roztok zhydrolyzované želatiny se připraví suspendováním 30 g práškové želatiny v 800 ml studené destilované vody v baňce o objemu 1 litr a zahříváním suspenze v autoklávu při teplotě 121 °C po dobu 60 minut. Po ochlazení se roztok upraví na konečný objem 1 litr.

V takto získaném roztoku zhydrolyzované želatiny, obsahujícím rozpuštěných 30 g mannitolu a 0,5 g polyoxyethylovaného monooleátu sorbitanu (Tween 80) se za použití ultrazvuku po dobu 5 minut suspenduje 30 g oxazepamu a vzniklá suspenze se doplní 3% roztokem želatiny na objem 1 litru. Podíly o objemovém množství 0,5 ml této suspenze se automatickou plničkou plní do dutin obalů z polyvinylchloridové fólie. Každá z dutin těchto obalů má tvar obráceného komolého kužele o výšce 3,5 mm, o průměru dolní základny 14,5 mm a horní základny 16 mm (tj. postranní stěny svírají se svislicí úhel přibližně 12°). Obsah dutin se pak zmrazí tím, že se obaly nechají projít mrazicími tunely, v nichž chladicím médiem je kapalný dusík.

Obaly s dutinami obsahujícími zmrzlou směs se pak přenesou do lyofilizačního zařízení. Tlak se upraví na 66,7 Pa. Teplota lísek v lyofilizačním zařízení se udržuje 1 hodinu na 60 °C, načež se sníží na 40 °C. Po 2 hodinách se obaly vyjmou z lyofilizačního zařízení, načež se dutiny uzavřou sloupnutelnou hliníkovou fólií, hermeticky spojenou kolem dutin, obsahujících farmaceutické dávkovací formy, s obalem z polyvinylchloridové fólie. Farmaceutické dávkovací

formy mají prakticky rovnoměrnou tloušťku a po orálním požití se rychle rozpadnou, například ve 2 sekundách nebo i v kratší době.

Příklady 2 až 11

Opakuje se postup popsáný v příkladu 1, jímž se připraví farmaceutické dávkovací formy obsahující tyto aktivní složky:

příklad

2	Oxazepam 30 mg a 50 mg
3	Lorazepam 1, 2, 2,5 a 4 mg
4	Temazepam 10 a 20 mg
5	Lormetazepam 1 mg
6	Frusemid 40 mg
7	Bendrofluazid 5 mg
8	Cyklopentiazid 0,5 mg
9	Isosobid dinitrát 2,5, 5 a 10 mg
10	Indomethacin 25 a 50 mg
11	Perchlorpiperazin maleát 50 mg

Příklad 12

Formulace:

Kyselina indolactová 1 mg

mannitol (brit. lék.) 15 mg
3% roztok zhydrolyzované
želatiny, doplnit na 0,5 ml

Opakuje se postup z příkladu 1, přičemž se však Oxazepam nahradí 2 g kyseliny indolactové a vypustí se polyoxyethylenovaný monooleát sorbitanu (Tween 80). Každý z výsledných lyofilizovaných produktů se může vnést do 1 litru vody, čímž se získá prostředek podporující růst rostlin.

Příklad 13

Opakuje se postup z příkladu 12, přičemž se však kyselina indolactová nahradí kyselinou indolmásečnou. Každý z výsledných lyofilizovaných produktů, obsahující 1 mg kyseliny indolmásečné, se může vnést do 1 litru vody, čímž se získá prostředek podporující růst kořenů řízků rostlin.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby tuhého tvarovaného předmětu zahrnujícího předem zvolené jednotkové množství chemikálie, při němž se do formy vnese směs sestávající z předem zvoleného množství chemikálie a rozpouštědlového roztoku nosičového materiálu inertního vůči uvedenému chemikálii, tato směs se ve formě zmrazí, načež se ze zmrazené směsi rozpouštědlo vysublimuje, čímž vznikne síťový nosičového materiálu nesoucího uvedenou chemikálii, vyznačující se tím, že se použije formy, jejíž postranní stěna nebo stěny se rozbíhají ode dna směrem ven a svírají se svislící úhel alespoň 5° v úrovni horního povrchu směsi a u níž střední hloubka směsi ve formě činí nanejvýš 4 milimetry.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že objemové množství směsi ve formě činí nanejvýš 3 ml.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že objemové množství směsi ve formě činí 0,25 až 1 ml.

4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačující

se tím, že hloubka vrstvy směsi ve formě činí nanejvýš 3,5 mm.

5. Způsob podle bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že hloubka vrstvy směsi ve formě je v rozmezí 1,5 až 2,5 mm.

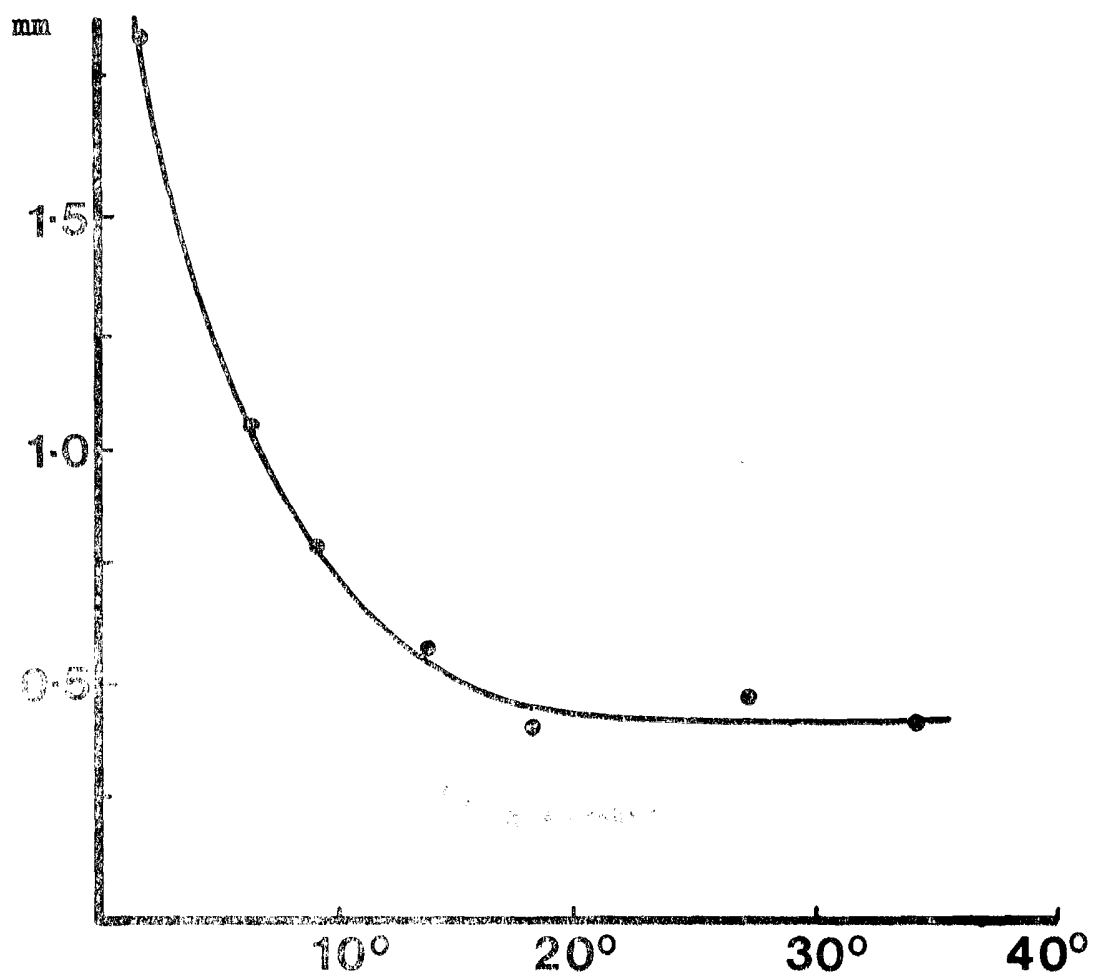
6. Způsob podle bodů 1 až 5, vyznačující se tím, že úhel sevřený postranní stěnou nebo stěnami formy se svislící je v rozmezí 9° až 20°.

7. Způsob podle bodů 1 až 6, vyznačující se tím, že úhel sevřený postranními stěnami nebo postranní stěnou formy se svislící je v rozmezí 10° až 15°.

8. Způsob podle bodů 1 až 7, vyznačující se tím, že uvedenou formou je prohlubeň ve fólii filmového materiálu.

9. Způsob podle bodů 1 až 8, vyznačující se tím, že jako nosičového materiálu se použije zhydrolyzované želatiny.

10. Způsob podle bodů 1 až 9, vyznačující se tím, že jako chemikálie se použije farmaceutické látky a tuhým tvarovaným předmětem je farmaceutická dávkovací forma.



Obr. 1