



URAD PRO VYNALEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

248246
(11) (B1)

[51] Int. Cl.⁴
A 61 K 31/21

[22] Prihlásené 03 10 85
[21] [PV 7096-85]

[40] Zverejnené 12 06 86

[45] Vydané 15 07 88

[75]

Autor vynálezu

GODOVIČ JÁN RNDr. CSc., RÁZUS LUBOSLAV PharmDr., HLOHOVEC,
PECHOVÁ ALICA, MODRA

[54] Liečivý prípravok obsahujúci nitroglycerín a spôsob jeho prípravy

1

2

Uvedené riešenie pojednáva o liečivom prípravku s obsahom nitroglycerínu s retardačným účinkom v terapii ischemickej choroby srdca, z ktorého sa liečivá látka postupne uvoľňuje. Toto je umožnené použitím neutrálneho polymerizátu esterov kyseliny poly-(met-)akrylovej pri príprave granulátu, použitím kombinácie derivátov celulózy a anionického polymerizátu kyseliny poly-(met-)akrylovej a esterov kyseliny akrylovej na filmové obaly. Pri granulácii sa používa ako granulačná tekutina vodná disperzia neutrálneho polymerizátu esterov kyseliny poly-(met-)akrylovej, ktorá napomáha agregácii prachovitých látok, pretože v zmesi je obsiahnutý aj polyvinylpyrrolidon ako spojivo.

Vynález sa týka perorálneho prípravku s obsahom nitroglycerínu (dusičnan glycerolu), z ktorého sa uvedená liečivá látka postupne v priebehu niekoľkých hodín uvoľňuje, ako aj spôsobu jeho prípravy.

Nitroglycerín je klasická liečivá látka, ktorá bola použitá prvýkrát v roku 1860 americkým lekárom Bruntom a je doposiaľ dôležitou liečivou látkou v terapii ischemickej choroby srdca, pretože rýchlo a spoľahlivo potláča základy stenokardie. Hlavným farmakologickým účinkom je vazodilácia hladkého svalstva ciev. V koronárnej oblasti spôsobuje dilatáciu väčších artérií s redistribúciou prietoku krvi v prospech ischemickej oblasti.

Nevýhodou nitroglycerínu je krátkodobý účinok. Polčas účinku je asi 6 minút. V preventívnej, dlhodobej terapii sa však môžu uplatniť prípravky s dlhším, niekoľkohodinovým polčasom účinku. Inkorporáciou nitroglycerínu do retardovanej formy sa zlepšila biologická dostupnosť tejto liečivej látky, predĺžil sa čas resorpcie, čím sa predĺži klinický účinok na 6 až 8 hodín.

V súčasnosti sa vo svete vyrábajú perorálne prípravky Sustac-retard (Rhodia Pharma Hamburg), Nitro-Mack retard (Mack-Ilertissen), Nitrozell-retard (Byk-Gulden Konstans), Klavikordal-retard (Dr. Bayer KG München), Nitroglyn tablety (Forest Lab. New York), Nitrong (US Ethicals New York), Nitrostat (Parke Davis Comp) dávka nitroglycerínu pohybuje v rozmedzí 2 až 6,5 mg, pri uvoľňovaní liečivej látky po dobu 6 až 12 hodín.

US patent č. 3 665 297 popisuje retard tablety s obsahom nitroglycerínu, pripravených lisovaním mikrotoboliek (prípravok Sustac). Obal mikrotoboliek je tvorený derivátmi celulózy (metylcelulóza, etylcelulóza, acetylcelulóza).

Použitie vyšších mastných kyselín (laurová, myristová, stearová, benenová, lignocérová) je popísané v britskom patente číslo 1 443 923. Príprava tabliet je založená na lisovaní piatich granulátov obalených roztokmi uvedených kyselín.

Použitie rezorbovateľných syntetických polymérov, napr. polyvinylalkoholu, kopolyméru polyvinylalkoholu a vynilalkoholu popisuje US patent č. 4 012 498. Riadenie uvoľňovania nitroglycerínu z tabliet je zaisťované obalom z uvedených polymérov.

Nevýhodou uvedených spôsobov výroby retard prípravkov s obsahom nitroglycerínu je komplikovaná technológia, použitie vysokých koncentrácií pomocných látok riadiacich uvoľňovanie, ako aj použitie značných množstiev organických rozpúšťadiel v jednotlivých stupňoch výroby.

Podstatou liekovej formy podľa vynálezu je, že obsahuje popri nitroglyceríne a pomocných látkach, ako sú mliečny cukor, polyvinylpyrolidon, mastenec, stearan vápenatý, ďalšie pomocné látky, a to neutrálny

polymerizát esterov kyseliny poly-(met-)akrylovej.

Podstata spôsobu výroby spočíva v tom, že sa zmes nitroglycerín — mliečny cukor, s výhodou v pomere 1 : 10 zmieša s mliečnym cukrom, mastencom a polyvinylpyrolidonom. Na prachovú zmes sa nanáša neutrálny polymerizát esterov kyseliny poly-(met-)akrylovej. Z granulátu sa lisujú jadrá, ktoré sa obaľujú aspoň dvomi filmovými vrstvami.

Hlavnou výhodou tohto vynálezu je, že sa postup prípravy liečivej prípravky skladá z troch technologicky bežných a nekomplikovaných postupov (granulácia, tabletovanie a filmové obalovanie). Reprodukovateľnosť výsledkov je veľmi dobrá. Okrem obalovania jadier filmovým obalom z celulózy nie je v ďalších technologických operáciách potrebné použitie organických rozpúšťadiel, čo je dôležité z hľadiska bezpečnosti práce a ochrany životného prostredia. Koncentrácia použitých pomocných látok riadiacich uvoľňovanie je nízka, pričom je dosiahnuté rovnomerné a dlhodobé uvoľňovanie liečivej látky.

Postupné uvoľňovanie liečivej látky zabezpečuje neutrálny polymerizát esterov kyseliny poly-(met-)akrylovej (Eudragit^R E 30 D). Eudragit^R je ochranná známka výroby firmy Röhm Pharma G. m. b. H. Darmstadt, SNR. Tento polymér vytvára vo vodnej fáze guľovité latexové častice obalené emulgátorom. Po odparení vody dochádza k spojeniu jednotlivých latexových častíc a vytvára sa filmová vrstva (Lehmann, K., Dreher, D., Pharm. Ind. **34**, 894 až 899, 1972). Zároveň napomáha pri agregácii prachovitých látok, pretože v zmesi je obsiahnutý aj polyvinylpyrolidon ako spojivo. Takto obalený granulát je tabletovatelný a filmová vrstva je tak elastická, že sa cca 80 % granuláčnych zŕn neporuší.

Ďalšie pomocné látky zaistujúce riadené uvoľňovanie liečivej látky z liekovej formy sú deriváty celulózy; etylcelulóza a hydroxypropylmetylcelulóza v kombinácii a pre dosiahnutie požadovaného uvoľňovania po 1 hodine (10 až 20 %) anionický polymerizát kyseliny poly-(met-)akrylovej a esterov kyseliny akrylovej (Eudragit^R L 30 D).

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

Príklad 1

Zloženie jadra

Zmes nitroglycerín — mliečny	
cukor (1 : 10)	0,025000 g
Mliečny cukor	0,213050 g
Polyvinylpyrolidon	0,013500 g
Mastenec	0,013050 g
Eudragit E 30 D (suchá laková	
substancia)	0,002700 g
Stearan vápenatý	0,002700 g

Zloženie filmového obalu

Etylcelulóza	0,001350 g
Hydroxypropylmetylcelulóza	0,001890 g
Polyetylén glykol	0,000400 g
Stearan horečnatý	0,000405 g
Eudragit L 30 D (suchá laková substancia)	0,000810 g
Mastenec	0,001202 g
Silikónová protipenivá emulzia	0,000015 g

Príklad 1 — spôsob prípravy

Zmes nitroglycerínu — mliečny cukor 1:10, mliečny cukor, mastenec a polyvinylpyrrolidon sa upraví cez vhodné sitá a zhomogenizujú. Na prachovú zmes sa nanáša vodná disperzia Eudragitu E 30 D. Vlhká granulovina sa vysuší na konečnú vlhkosť 0,5 až 1 % a suchý granulát sa upraví cez sito s veľkosťou strany oka 1 mm. Takto upravený granulát sa homogenizuje s klznými látkami (mastenec, stearan vápenatý) a lisujú sa jadrá o priemere 9 mm na hmotnosť 0,270 g.

Hotové skeletové jadrá sa vo fluidačnom, alebo inom vhodnom zariadení obalia pri teplote privádzaného vzduchu 40 až 50 °C zmesou etylcelulózy a hydroxypropylmetylcelulózy s prídavkom antiadhezívnej látky stearanu horečnatého a zmäkčovadla polyetylén glykolu a ďalej vodnou disperziou Eudragitu L 30 D s prídavkom antiadhezívnej látky mastenca a zmäkčovadla polyetylén glykolu.

Príklad 2

Zloženie jadra podľa príkladu 1
Zloženie filmového obalu

Etylcelulóza 0,001350 g

Príklad č. Množstvo uvoľneného nitroglycerínu v %
čas (hod)

	1	4	8
1	17,69	50,72	76,59
2	11,65	51,53	82,32
3	11,18	52,45	81,83

Pevnosť tabliet pripravených podľa jednotlivých príkladov prevedenia bola v rozmedzí 6 až 7 kg/cm², oder bol menší ako

Hydroxypropylmetylcelulóza

Polyetylén glykol	0,001890 g
Stearan horečnatý	0,000446 g
Eudragit L 30 D (suchá laková substancia)	0,000405 g
Mastenec	0,001215 g
Silikónová protipenivá emulzia	0,000304 g
	0,000015 g

Príklad 2 — spôsob prípravy

Spôsob prípravy jadier a obalovaných tabliet je rovnaký ako u príkladu 1.

Príklad 3

Zloženie jadra

Zmes nitroglycerín — mliečny cukor (1:10)	0,050000 g
Mliečny cukor	0,187375 g
Polyvinylpyrrolidon	0,013500 g
Mastenec	0,013050 g
Eudragit E 30 D (suchá laková substancia)	0,003375 g
Stearan vápenatý	0,002700 g

Zloženie obalu podľa príkladu 2

Príklad 3 — spôsob prípravy

Jadrá i obalované tablety sa pripravujú spôsobom uvedeným v príklade 1.

Postupne uvoľňovanie nitroglycerínu in vitro sa sledovalo podľa USP XVIII metódou rotujúceho košíka. Stanovenie obsahu nitroglycerínu sa robilo kvapalinovou chromatografiou.

Výsledky uvoľňovania z tabliet pripravených podľa jednotlivých príkladov prevedenia sú uvedené v tabuľke.

0,05 %, čo vyhovuje požiadavkam ČSN 66 4031 a ČsL 3.

PREDMET VYNÁLEZU

1. Liečivý prípravok obsahujúci nitroglycerín vo forme zmesi s mliečnym cukrom, s výhodou v hmotnostnom pomere 1:10 v množstve 9 až 27 hmotnostných dielov nitroglycerínu, 80 až 90 hmotnostných dielov mliečného cukru, pomocné látky ako sú mastenec, stearan vápenatý a/alebo stearan horečnatý v množstve 5,5 až 6,5 hmotnostného diela vyznačujúci sa tým, že ďalej obsahuje pomocné látky, a to polyvinylpyrolidón o molekulovej hmotnosti 2 500 až 700 000 v množstve 3 až 10 hmotnostných dielov, neutrálny polymerizát na báze esterov kyseliny poly-(met-)akrylovej v množstve 0,75 až 2 hmotnostných dielov, etylcelulózu v množstve 0,25 až 0,75 hmotnostného diela, hydroxypropylmetylcelulózu v množstve 0,5 až 1,5 hmotnostného diela a anionický polymerizát kyseliny poly-(met-)akrylovej a esterov kyseliny akrylovej v množstve 0,25 až 0,75 hmotnostného diela.

2. Liečivý prípravok podľa bodu 1 vyznačujúci sa tým, že obsahuje polyetylén glykol o molekulovej hmotnosti 1 500 až 20 000 v množstve 0,15 až 0,3 hmotnostného diela.

3. Spôsob prípravy liečivého prípravku podľa bodu 1 vyznačujúci sa tým, že zmes nitroglycerínu a mliečného cukru, s výhodou v pomere 1:10 v množstve 9 až 27 hmotnostných dielov sa zmieša s mliečnym cukrom v množstve 70 až 80 hmotnostných dielov, polyvinylpyrolidónom o molekulovej hmotnosti 2 500 až 700 000 v množstve 3 až 10 hmotnostných dielov a mastencom v

množstve 4 až 5 hmotnostných dielov, pričom sa na prachovú zmes nanáša vodná disperzia neutrálneho polymerizátu na báze esterov kyseliny poly-(met-)akrylovej v množstve 0,75 až 2 hmotnostných dielov a z granulátu za prítomnosti klzných látok sa lisujú jadrá, ktoré sa obaľujú aspoň dvomi filmovými vrstvami.

4. Spôsob prípravy liečivého prípravku podľa bodu 3, vyznačujúci sa tým, že sa jadrá obaľujú filmovou vrstvou roztoku etylcelulózy a hydroxypropylmetylcelulózy vo vzájomnom pomere 1:1 až 1:3 v množstve 1 až 3 hmotnostných dielov a ďalej sa obaľujú filmovou vrstvou vodnej disperzie anionického polymerizátu kyseliny poly-(met-)akrylovej a esterov kyseliny akrylovej v množstve 0,25 až 0,75 hmotnostného diela.

5. Spôsob prípravy podľa bodu 4 vyznačujúci sa tým, že prvá filmová vrstva obsahuje ďalšie pomocné látky, a to polyetylén glykol o molekulovej hmotnosti 1 500 až 20 000 v množstve 0,1 až 0,3 hmotnostného diela a stearan horečnatý v množstve 0,1 až 0,3 hmotnostného diela.

6. Spôsob prípravy podľa bodu 4 vyznačujúci sa tým, že druhá filmová vrstva obsahuje ďalšie pomocné látky, a to polyetylén glykol o molekulovej hmotnosti 1 500 až 20 000 v množstve 0,025 až 0,075 hmotnostného diela a mastenec v množstve 0,1 až 1 hmotnostného diela.