



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

204749

(11)

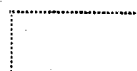
(B1)

[22] Přihlášeno 23 07 79
[21] (PV 5144-79)

[40] Zveřejněno 31 07 80

[45] Vydáno 29 10 82

(51) Int. Cl.³
A 61 K 31/35,
C 07 D 311/32



(75)

Autor vynálezu

ZOULA VÁCLAV, KALINA KAREL ing. a KONEČNÝ JOSEF PhMr., PRAHA

(54) Způsob farmaceutické úpravy směsi 0- β -hydroxyethylrutosidů

Vynález se týká způsobu farmaceutické úpravy směsi 0- β -hydroxyethylrutosidů pro výrobu pevné lékové formy.

Jak je z praxe známo, je farmaceutické zpracování léčivých substancí založených na molekule rutinu, převážně směsi 0- β -hydroxyethylrutosidů, v pevnou lékovou formu spojeno s řadou technologických obtíží, neboť nepříznivé vlastnosti těchto látek, tj. jejich nízká sypná a setřesná hmotnost, špatná tekutost a hygroskopičnost ztěžují, popřípadě někdy i zcela znemožňují přípravu pevné látkové formy, například granulátu, tablet, kapslí apod. Literární údaje o tomto problému nejsou prakticky k dispozici.

Směs 0- β -hydroxyethylrutosidů, vzniklá při hydroxyethylaci rutinu ethylenchlorhydrinem, je důležitou součástí léčiv chorob cévního systému. Zatímco rutin, podobně jako některé přirozené flavonoidy, zlepšuje rezistenci cévních kapilár a snižuje jejich propustnost, působí uvedená směs kromě toho významně jako venotonikum, tedy při onemocněních vyplývajících ze žilní nedostatečnosti.

Dosud známé technologické postupy granulace vedoucí obvykle ke zlepšení uvedených fyzikálních vlastností, zejména pak ke

zvýšení sypné a setřesné hmotnosti, v tomto případě selhávají. Při použití vodných nebo vodněalkoholických roztoků požív ke granulaci se získávají po předchozím obtížném sušení místo granulátů jen tvrdé a dále jen obtížně zpracovatelné materiály a při použití samotných nevodných rozpouštědel nedojde k žádoucímu zvýšení sypné a setřesné hmotnosti a ke zlepšení tekutosti zpracovávaného materiálu. Granulace za vlhka není úspěšná ani při použití granulátorů pracujících na principu hnětení a protlačování materiálů přes síto, ani při granulaci ve vlnosu. Rovněž granulace za sucha nedává uspokojivé výsledky a je pro silné lepení zpracovávaného materiálu na razidla výrobně nepoužitelná.

Tak například při použití granulátorů pracujících na principu hnětení a protlačování materiálu přes síto byly z výchozí směsi 0- β -hydroxyethylrutosidů o sypné hmotnosti 21,5 g/100 ml a setřesené hmotnosti 30,4/100 mililitru při použití bezvodého ethanolu, methylenchloridu a jejich směsi v poměru 1:1 nebo při použití roztoků polyethylen-glykolu 6000 a polyvinylpyrolidonu v těchto rozpouštědlech získány granuláty s následujícími hodnotami sypných a setřesných hmotností (g/100 ml):

ethanol	30 až 32	resp. 36 až 39
methylenchlorid	28 až 32	resp. 36 až 39
ethanol-		
-methylenchlorid	29 až 31	resp. 35 až 37

Při granulaci ve vztahu s použitím bezvodého ethanolu nebo směsi ethanol-voda v poměru až 6 : 4 či s použitím roztoku polyethylenglykolu 6000 nebo polyvinylpyrolidonu v těchto rozpouštědlech, byly z výchozí směsi 0- β -hydroxyethylrutosidů o sypné a setřesné hmotnosti 22,8 g/100 ml a 30,0 g/100 ml získány granuláty o sypné a setřesné hmotnosti 23 až 25 g/100 ml a 30 až 36 g/100 ml, což je zvýšení nepatrné a pro praxi nevýznamné.

Nově bylo nyní zjištěno, že požadované vlastnosti směsi 0- β -hydroxyethylrutosidů, tj. vysokou sypnou a setřesnou hmotnost a dobrou tekutost, umožňuje získat jednoduchá zhutňovací operace, která je předmětem tohoto vynálezu. Podstata způsobu farmaceutické úpravy směsi 0- β -hydroxyethylrutosidů určené pro výrobu pevné lékové formy podle vynálezu spočívá v tom, že se suspenze směsi 0- β -hydroxyethylrutosidů v ethanolu, ve hmotnostním poměru 1,0 : 0,8 až 1,0 : 1,6, s výhodou 1,0 : 1,0 až 1,0 : 1,4, zahřívá na teploty od 60 °C až k teplotě varu směsi, po slinutí pevné fáze se ethanol odpaří a odparek se desintegruje. V případě potřeby lze zpracovávat suspenzi směsi 0- β -hydroxyethylrutosidů v ethanolu s přísadou pomocných a / nebo dalších účinných látek. Jako pomocných látek lze používat polyethylenglykolu nebo polyvinylpyrolidonu v množství 3 až 10 % hmot. a jako dalších účinných látek dihydroergokristinu v množství 0,1 až 0,4 % hmot. jako báze nebo eskulinu v množství 0,3 až 1,0 % hmot.

Popsanou zhutňovací operaci je možno, jak je výše naznačeno, používat ke zlepšení vlastností směsi 0- β -hydroxyethylrutosidů. Je-li žádoucí ještě částečné snížení hygroskopičnosti, lze postup obměnit tak, že se v ethanolu, určeném ke zhutňování, rozpustí vhodné pojivo, například polyvinylpyrolidon nebo polyethylenglykol, v množství do 5 % hmot., s výhodou 2 až 4 % hmot. a po provedené zhutňovací operaci se získá substance, která kromě vysoké sypné a setřesné hmotnosti má i výbornou tekutost, pevnost a sníženou hygroskopičnost.

Zvýšení hodnot sypné a setřesné hmotnosti, zlepšení tekutosti a i snížení hygroskopičnosti při použití polyethylenglykolu popsanou zhutňovací operací vyplývá z následujících dat:

Ze směsi 0- β -hydroxyethylrutosidů o sypné a setřesné hmotnosti 22,8 g/100 ml, resp. 29,4 g/100 ml byly získány granuláty o sypné a setřesné hmotnosti 53 až 65 g/100 ml, resp. 70 až 85 g/100 ml.

Výchozí tekutost těžké směsi 0- β -hydroxyethylrutosidů, měřená velikostí úhlu α při základně sypaného kužele substance, se pohybovala od 53 do 55°. Tekutost granulátu, připraveného z této směsi způsobem podle

vynálezu, se zlepšila tak výrazně, že naměřené hodnoty úhlu α se pohybovaly mezi 32 až 36°.

Použije-li se při zhutňovací operaci polyethylenglykol sníží se poněkud i hygroskopičnost získaného granulátu ve srovnání s výchozí směsí 0- β -hydroxyethylrutosidů. Zatímco výchozí směs absorbovala za 72 hodin při 72%ní relativní vlhkosti kolem 12 % hmot. vody, absorboval granulát za týchž podmínek kolem 10 % hmot. vody.

Způsob podle vynálezu je i vhodný pro inkorporaci dalších farmakologicky účinných látek, například alkaloidů nebo glykosidů, do substance směsi 0- β -hydroxyethylrutosidů, pokud je to z terapeutického hlediska žádoucí. Postupuje se při tom tak, že se v ethanolu, použitém pro zhutňovací operaci, rozpustí jedna nebo více účinných látek v potřebném množství spolu se zvoleným pojivem. Výsledkem operace je potom kombinovaný preparát se všemi vlastnostmi potřebnými pro zpracování na pevnou lékovou formu s rovnoměrným rozptýlením všech komponent, jež by se při mechanické homogenizaci nemohlo dosáhnout. Tato alternativa je výhodná v těch případech, kdy další účinné látky se přidávají ve velmi malých množstvích, jak je to obvyklé u venotonických přípravků.

Způsob podle vynálezu může s výhodou navázat na způsob izolace směsi 0- β -hydroxyethylrutosidů podle čs. autorského osvědčení č. 199923, jehož principem je extrakce surového odparku, rezultujícího při zpracování reakční směsi po reakci rutinu s ethylenchlorhydrinem ve vodném alkalickém prostředí, ethanolom při teplotě varu, oddělení nerozpuštěné soli a krystalizací produktu z filtrátu.

Další významnou předností způsobu podle vynálezu je nenáročnost farmaceutické úpravy směsi 0- β -hydroxyethylrutosidů a dosažení vlastností požadovaných při výrobě pevné lékové formy. Při spojení se způsobem izolace podle zmíněného čs. autorského osvědčení se zjednodušuje výrobní proces vypuštěním náročného sušení konečného produktu.

Podrobnosti způsobu podle vynálezu jsou uvedeny v následujících příkladech provedení, které slouží toliko k ilustraci vynálezu, aniž by jej však jakkoli omezovaly.

Příklady provedení

Příklad 1

100 g směsi hydroxyethylrutosidů se suspenduje ve 120 g bezvodého ethanolu a po zahřátí suspenze na 60 až 70 °C a slinutí pevné fáze se ethanol odpaří ve vakuu. Odparek se desintegruje a po prosítování přes vhodné síto se získá produkt, který má sypnou hmotnost 58 g/100 ml, setřesnou hmotnost 73 g/100 ml a tekutost, vyjádřenou úhlem α , v rozmezí 32 až 34°. Produkt je použitelný k přípravě pevných lékových forem.

Příklad 2

Ve 100 g bezvodého ethanolu se za teploty 40 až 50 °C rozpustí postupně 3 g polyethylenglykolu 6000 a 0,194 g methansulfonátu dihydroergokristinu a ve vzniklém roztoku se suspenduje 100 g směsi hydroxyethylrutosidů. Po zahřátí suspenze na 60 °C a slinutí pevné fáze se ethanol odpaří, odparek se desintegruje a prosítuje přes vhodné síto. Získaný produkt, ve kterém na 300 mg směsi hydroxyethylrutosidů připadá 9 mg polyethylenglykolu 6000 a 0,58 mg methansulfonátu dihydroergokristinu, má sypnou hmotnost 61 g/100 ml, setřesnou hmotnost 76 g/100 ml a tekutost, vyjádřenou úhlem α , v rozmezí 35 až 36. Produkt je vhodný k přípravě pevných lékových forem.

Příklad 3

Ve 140 g bezvodého ethanolu se za teploty 40 až 50 °C rozpustí postupně 3 g polyvinylpyrolidonu o molekulové hmotnosti 25.000 a 0,5 g eskulinu a ve vzniklém roztoku se suspenduje 100 g směsi hydroxyethylrutosidů. Po zahřátí suspenze na 60 °C a slinutí pevné fáze se ethanol odpaří, odparek se desintegruje a prosítuje přes vhodné síto. Získaný produkt, v němž na každých 300 mg směsi hydroxyethylrutosidů připadá 9 mg polyvinylpyrolidonu a 1,5 mg eskulinu, má sypnou hmotnost 61 g/100 ml, setřesnou hmotnost 76 g/100 ml a tekutost, vyjádřenou úhlem α , v rozmezí 34 až 35°. Je vhodný k přípravě pevných lékových forem.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob farmaceutické úpravy směsi 0- β -hydroxyethylrutosidů, určené pro výrobu pevné lékové formy, vyznačující se tím, že se suspenze směsi 0- β -hydroxyethylrutosidů v ethanolu, ve hmotnostním poměru 1,0 : 0,8 až 1,0 : 1,6, s výhodou 1,0 : 1,0 až 1,0 : 1,4, zahřívá na teploty od 60 °C až k teplotě varu směsi, po slinutí pevné fáze se ethanol odpaří a odparek se desintegruje.
2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se zpracovává suspenze směsi 0- β -hy-

droxyethylrutosidů v ethanolu s přísadou pomocných a / nebo dalších účinných látek.

3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se jako pomocných látek používá polyethylglykolu nebo polyvinylpyrolidonu v množství 2 až 10 % hmot. a jako dalších účinných látek dihydroergokristinu v množství 0,1 až 0,4 % hmot. jako báze nebo eskulinu v množství 0,3 až 1,0 % hmot.