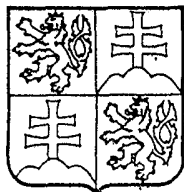


ČESKÁ A SLOVENSKÁ  
FEDERATIVNÍ  
REPUBLIKA  
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD  
PRO VYNÁLEZY

# POPIS VYNÁLEZU

## K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

269 849

(21) PV 4859-88,X  
(22) Přihlášeno 05 07 88

(40) Zveřejněno 13 10 89  
(45) Vydáno 15 07 91

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>  
A 61 K 31/545

(75) Autor vynálezu  
MINCZINGER ŠTEFAN RNDr., SENEC,  
KOCIÁNOVÁ MÁRIA, HLOHOVEC,  
KOVÁŘIKOVÁ EVA PharmDr.,  
KUBEŠ JIŘÍ ing. CSc.,  
POSPÍŠIL ARNOŠT RNDr., PRAHA

(54) Způsob výroby orální lékové formy  
s obsahem monohydrátu 7-/D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -  
-fenylacetamido/-3-methyl-3-cefem-4-karbo-  
xylové kyseliny

(57) Řešení se týká způsobu výroby orální  
lékové formy, při které se monohyrát ky-  
seliny 7-/D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -fenylacetamido/-3-  
-methyl-3-cefem-4-karboxylové s plnivem  
a pojivem v suchém stavu převede vlhčivem  
na sférický aglomerát a ten dále na table-  
ty, obalené tablety nebo tobolky. Tímto  
způsobem vyrobená léková forma zajišťuje  
při styku s vodným prostředím žaludku  
rychlé uvolňování aktivní složky do rozto-  
ku a zvyšuje biologickou dostupnost a vy-  
užitelnost.

Vynález se týká způsobu výroby pevné orální lékové formy s obsahem monohydrátu kyseliny 7-/D-~~α~~-amino-~~α~~-fenylacetamido/-3-methyl-3-cefem-4-karboxylové.

Mezi častá onemocnění patří infekční choroby způsobené napadením organismu bakteriemi. Kyselina 7-/D-~~α~~-amino-~~α~~-fenylacetamido/-3-methyl-3-cefem-4-karboxylová patří mezi vysoce účinná širokospektrá antibiotika, aktivní proti grampozitivním a gramnegativním bakteriím s přímým inhibičním účinkem na tvorbu bakteriálních buněčných stěn. Kromě použití při léčbě kožních, kostních, kloubních a střevních infekcí, způsobených kmeny stafylokoků a streptokoků, se zejména používá při léčbě infekčního onemocnění respiračního a urogenitálního traktu.

Jako aplikační formy s obsahem kyseliny 7-/D-~~α~~-amino-~~α~~-fenylacetamido/-3-methyl-3-cefem-4-karboxylové se téměř výhradně používají orální lékové formy - tablety, tobolky, suspenze, sirupy. Tyto formy aplikované orálně jsou velmi dobře snášeny, vedlejší nežádoucí účinky byly popsány pouze v ojedinělých případech a proto je možno je považovat v terapeutické praxi jako velmi výhodné pro léčené pacienty. Orální formy jsou z hlediska biologické dostupnosti méně využitelné, než parenterální lékové formy, zejména v případě aktivních složek s větší molekulou nebo sníženou odolností vůči prostředí gastrointestinálního traktu. Z obecných požadavků na antibiotika, tj. rychlé dosažení terapeutických hladin s maximálním využitím aktivní složky vyplývá, že v případě přípravy orální aplikační formy s obsahem kyseliny 7-/D-~~α~~-amino-~~α~~-fenylacetamido/-3-methyl-3-cefem-4-karboxylové je nutno volit takový postup přípravy, který v dostatečné míře zajistí využití aktivní složky.

S ohledem na vyšší rozpustnost monohydrátu kyseliny 7-/D-~~α~~-amino-~~α~~-fenylacetamido/-3-methyl-3-cefem-4-karboxylové ve zředěné kyselině chlorovodíkové (1 díl ve 30 dílech) oproti neutrálnímu prostředí (1 díl ve 100 dílech vody) a stálost v kyselém prostředí vyplývá nutnost převedení orální lékové formy na výchozí komponenty v co nejkratší době. Nejlepší biodosažitelnosti monohydrátu kyseliny 7-/D-~~α~~-amino-~~α~~-fenylacetamido/-3-methyl-3-cefem-4-karboxylové se tedy dosáhne v případě převedení orální lékové formy na výchozí složky již v žaludku. Vysoké dávky monohydrátu kyseliny 7-/D-~~α~~-amino-~~α~~-fenylacetamido/-3-methyl-3-cefem-4-karboxylové v lékové formě a velmi nízká specifická hmotnost neumožňuje přímé zpracování do lékové formy. Při přípravě tobolek nebo tablet je výhradně používán postup aglomerace monohydrátu kyseliny 7-/D-~~α~~-amino-~~α~~-fenylacetamido/-3-methyl-3-cefem-4-karboxylové pomocí roztoků pojiva, jak je uvedeno například v jap. patentu č. 054925, kde se nejprve připraví prachová směs monohydrátu 7-/D-~~α~~-amino-~~α~~-fenylacetamido/-3-methyl-3-cefem-4-karboxylové s plnivou a po homogenizaci se granuluje roztokem pojiva - hydrogelem škrobu, granulovina se suší, sítuje a po přidavku tabletovacích přísad se připravují tablety, nebo je možno granulát plnit do tvrdých želatinových tobolek. Pro zpracování granuloviny je používán dvojramenný granulátor. Uvedený postup zajišťuje zhutnění monohydrátu kyseliny 7-/D-~~α~~-amino-~~α~~-fenylacetamido/-3-methyl-3-cefem-4-karboxylové a převedení na formu použitelnou pro aplikaci. Při značné variabilitě velikosti částic u monohydrátu kyseliny 7-/D-~~α~~-amino-~~α~~-fenylacetamido/-3-methyl-3-cefem-4-karboxylové a tím značně rozdílnému povrchu a relativně vysokému procentuálnímu zastoupení v tabletě nebo v tobolce dochází po přidavku roztoku pojiva o předepsané koncentraci k nedostatečnému zvlhčení a zhutnění granulátu s následnými obtížemi při zpracování do aplikační formy. V opačném případě, tj. u částic s větší střední velikostí a malým povrchem, vzniká převlhčená granulovina a v důsledku toho dochází ke tvorbě aglomerátů s vysokou specifickou hmotností. Takovýto aglomerát lze sice snadno zpracovat oproti granulátu s nízkou specifickou hmotností, ale po desintegraci lékové formy na granulát je následně převedení na výchozí elementární složky v rozpouštěcím médiu značně pomalé, což se nepříznivě projeví na rychlosti nástupu účinku a biologické využitelnosti pevné orální formy. Podle uvedeného postupu nelze vyrobit standardní lékovou formu, což je podmíněno obtížností výroby monohydrátu kyseliny 7-/D-~~α~~-amino-~~α~~-fenylacetamido/-3-methyl-3-cefem-4-karboxylové standardní velikostí částic.

Uvedené nedostatky odstraňuje způsob výroby pevné orální lékové formy s obsahem monohydrátu kyseliny 7-/D-~~α~~-amino-~~α~~-fenylacetamido/-3-methyl-3-cefem-4-karboxylové podle vynálezu, jehož principem je řízení stupně a intenzity aglomerace při převodu suché směsi mono-

hydrátu kyseliny 7-/D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -fenylacetamido/-3-methyl-3-cefem-4-karboxylové s plnivou a pojivem dobře rozpustným ve vodě i v organických rozpouštědlech pomocí vlhčiva na konstantně zhutnělý aglomerát bez závislosti na velikosti částic monohydrátu 7-/D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -fenylacetamido/-3-methyl-3-cefem-4-karboxylové kyseliny. Požadovaného efektu je dosaženo postupným přidáváním samotného vlhčiva do okamžiku vzniku optimální granuloviny.

Základní podmínkou využitelnosti tohoto vynálezu je použití pojiva dobře rozpustného ve vodě a použitým vlhčivu. Pojiva typu polymerů jsou výhodná například následující - - ve vodě i v organických rozpouštědlech rozpustné deriváty celulozy, polyethylenglykol, polyvinylpyrrolidon, rozpustné deriváty škrobu, dextrin, sacharidy, např. glukóza, fruktóza, alkoholické cukry, např. sorbitol atd. jako vlhčivo je možné použít vodu nebo organická rozpouštědla typu nízkomolekulárních alkoholů, např. ethanol, isopropanol nebo halogenovaných uhlovodíků, např. methylenchlorid nebo jejich směsi.

Pevná orální léková forma s obsahem monohydrátu kyseliny 7-/D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -fenylacetamido/-3-methyl-3-cefem-4-karboxylové se připraví podle vynálezu tím způsobem, že se monohydrát kyseliny 7-/D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -fenylacetamido/-3-methyl-3-cefem-4-karboxylové homogenizuje s plnivou a pevným pojivem v předepsaných vhodných poměrech. Ke vzniklé homogenní směsi v rotačním granulátoru se přidává postupně vlhčivo do vzniku optimální granuloviny. Vzniklá granulovina se suší vhodným způsobem a po vysušení a přidavku rozvolňovadel a kluzných přísad se plní do tvrdých želatinových kapslí nebo se tabletuje. Vyrobené tablety je dále možno obdukovat vhodným způsobem obdukční vrstvou.

Postup podle tohoto vynálezu zajišťuje zpracování monohydrátu 7-/D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -fenylacetamido/-3-methyl-3-cefem-4-karboxylové kyseliny na pevnou orální lékovou formu při konstantním stupni zhutnění granulátu. Kromě toho dochází k vytvoření pojivého filmu polymeru na periferiích granulátu tak, že uvnitř aglomerátů zůstává prachová směs bez zvlhčení v původním stavu. Takto vzniká granulát s výhodnými reologickými vlastnostmi a vhodnou specifickou hmotností pro zpracování do tobolek nebo tablet, přičemž po dezintegraci lékové formy se okamžitě převádí na výchozí složky, jak dokumentuje liberace monohydrátu kyseliny 7-/D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -fenylacetamido/-3-methyl-3-cefem-4-karboxylové do žaludeční šťávy:

Interval (min)	tablety podle vynálezu uvolněná úč. látka (%)	tablety vyrobené pomocí roztoku pojiva uvolněná úč. látka (%)
15	63	31
30	87	65
60	92	84

Výsledky rychlosti liberace monohydrátu kyseliny 7-/D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -fenylacetamido/-3-methyl-3-cefem-4-karboxylové z tablet ukazují na lepší biologickou využitelnost a zefektivnění terapeutického účinku u tablet vyrobených způsobem podle vynálezu.

Způsob výroby pevné orální lékové formy s obsahem monohydrátu kyseliny 7-/D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -fenylacetamido/-3-methyl-3-cefem-4-karboxylové je objasněn v následujících příkladech, které způsob výroby ilustrují, ale nijak neomezuují.

#### Příklad 1

monohydrát kyseliny 7-/D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -fenylacetamido/-3-methyl-3-cefem-4-karboxylové	72,5 dílů
hydroxypropylmethylcelulóza	1,0 díl
kukuřičný škrob	2,0 díly
laktóza	22,8 dílů
stearan vápenatý	2,0 díly

V rotačním granulátoru se homogenizuje výše uvedené množství monohydrátu 7-/D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -fenylacetamido/-3-methyl-3-cefem-4-karboxylové kyseliny, hydroxypropylmethylcelulozy a laktózy. K dokonale zhomogenizované směsi se přidává postupně směs ethanolu a methylen-

chloridu (1:1) do vzniku granuloviny, která se suší při teplotě do 50 °C. K vysušenému granulátu se přidá uvedené množství kukuřičného škrobu a stearanu vápenatého. Po zhomogenizování se plní do tvrdých želatinových tobolek s hmotností náplně 730 mg nebo se připraví tablety o hmotnosti 730 mg, které se obdukují vhodnou obalovou vrstvou.

## Příklad 2

monohydrát kyseliny 7-/D- <i>d</i> -amino- <i>d</i> -fenylacetamido/-3-methyl-3-cefem-4-karboxylové	35,0 dílů
laktóza	9,6 dílů
polyvinylpyrrolidon	2,0 díly
sodná sůl karboxymethylškrobu	1,0 díl
stearan vápenatý	1,0 díl

Postup je shodný s příkladem 1 s tím rozdílem, že se na zvlhčení homogenní prachové směsi použije destilovaná voda a vyrobené tablety se obdukují 3,84% hydroxypropylmethylcelulózou ve formě lakové disperze.

## Příklad 3

monohydrát kyseliny 7-/D- <i>d</i> -amino- <i>d</i> -fenylacetamido/-3-methyl-3-cefem-4-karboxylové	35,0 dílů
laktóza	9,6 dílů
polyvinylpyrrolidon	2,0 díly
sodná sůl karboxymethylškrobu	1,0 díl
stearan vápenatý	1,0 díl

Postup přípravy je shodný s příkladem 2 s tím rozdílem, že se jako vlhčivo použije ethanol.

## Příklad 4

monohydrát kyseliny 7-/D- <i>d</i> -amino- <i>d</i> -fenylacetamido/-3-methyl-3-cefem-4-karboxylové	35,0 dílů
laktóza	6,7 dílů
sacharóza	4,8 dílů
sodná sůl karboxymethylškrobu	1,0 díl
stearan vápenatý	1,0 díl

Postup přípravy je shodný s příkladem 3 s tím rozdílem, že se jako vlhčivo použije destilovaná voda.

## P R Ě D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby orální lékové formy s obsahem monohydrátu kyseliny 7-/D-*d*-amino-*d*-fenylacetamido/-3-methyl-3-cefem-4-karboxylové, vyznačující se tím, že se připraví homogenní směs monohydrátu kyseliny 7-/D-*d*-amino-*d*-fenylacetamido/-3-methyl-3-cefem-4-karboxylové smícháním s konstitučními fyziologicky inertními látkami typu plniv na bázi sacharidů a suchými polymerními pojivy rozpustnými ve vodě a zároveň v organických rozpouštědlech, která jsou typu derivátů celulozy a/nebo škrobu a/nebo polyvinylpyrrolidonu se střední molekulovou hmotností 20 až 90000, s výhodou 25000, v koncentraci 0,1 až 20 % hmotnostních vztaheno na aktivní složku, výhodně 4 %, na tuto směs se působí vodou a/nebo halogenovanými parafiny a/nebo organickými rozpouštědly typu nízkomolekulárních alkoholů a/nebo jejich směsí v množství 0,1 až 44 % hmotnostních vztaheno na aktivní složku a po odpaření rozpouštědel sušicím vzduchem se převede uvedená směs na sférické částice aglomerátu, které se zpracují na orální aplikační formu tablet a/nebo obdukovaných tablet a/nebo tvrdých želatinových tobolek.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se zpracovává monohydrát kyseliny 7-/D-~~α~~-amino-~~α~~-fenylacetamido/-3-methyl-3-cefem-4-karboxylové s různě velkými částicemi a různě velkým celkovým povrchem částic za vzniku granulátu o konstantní zdánlivé specifické hmotnosti.