



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

224 679

(11)

(B1)

(61)

- (23) Výstavní priorita
- (22) Přihlášeno 21 10 81
- (21) PV 7718-81

(51) Int. Cl. A 61 K 31/565
C 07 J 1/00

- (40) Zveřejněno 27 05 83
- (45) Vydáno 01 10 84

(75)

Autor vynálezu ŠKOLAUDYOVÁ BLANKA RNDr., PRAHA
WERNER JIŘÍ RNDr., BENÁTKY NAD JIZEROU
FILIPOVIČ PETR RNDr., PRAHA
POSPÍŠIL ARNOŠT RNDr. PRAHA

(54) Způsob výroby pevného přípravku obsahujícího estrogen a gestagen

Vynález se týká výroby dražé, obdukovaných tablet, tablet a želatinových tobolek s obsahem velmi malých hmotnostních dávek estrogenů a gestagenů a velkého nadbytku konstitučních látek při zachování přesného dávkování a dokonalé obsahové stejnoměrnosti aktivních látek.

Estrogenní a gestagenní hormony jsou jednak typickou kontraseptivní kombinací, po jejichž aplikaci dochází k vyvolání anovulačních cyklů následkem přívodu terapeutických dávek těchto látek a jednak jsou vysoce účinnými léčivy.

Účinkem estrogenů a gestagenů dochází při antikoncepci k blokování výdeje hypofyzárních gonadotropinů. Při periodickém přerušování přívodu hormonů vzniká pseudomenstruační krvácení (anovulační cyklus). Oba typy hormonů brání ovulaci tím, že současnou změnou endometria, tub a cervikálního hlenu znesnadňují implantaci vajíčka v uteru. Zabránění ovulace se dosáhne již po aplikaci velmi nízkých dávek uvedených typů hormonů ve vhodném a přesném poměru. Pro aplikační využití je rozhodující zajištění přesných dávek v lékové formě, a to jak celkového množství, tak i vzájemného poměru, aby byla dokonale zajištěna obsahová stejnoměrnost a tím i biologická účinnost.

Při výrobě pevných kusových lékových forem patří k základním operacím dokonalá homogenizace použitých, většinou prachových složek. Míchání prachových podílů je nutno provádět jak v případě přímého tabletování, tak i v případě přípravy zrněného prášku, který většinou slouží jako meziprodukt pro přípravu dražé, obdukovaných tablet, tablet nebo pro plnění želatinových tobolek. Míchání je procesem sjednocování dvou nebo více látek tak, že se jednotlivé částice k sobě co nejvíce přiblíží a tím současně dochází k jejich vzájemnému, rovnoměrnému rozložení. Charakteristickým znakem homogenizovaného systému tuhých látek je to, že pravděpodobnost výskytu částice v určitém místě

224 879

systému je pro každou částici stejná. Při míchání tuhých fází dochází reverzibilně u jednotlivých částic ke změně ze statického do kinetického stavu a v důsledku toho i ke změně polohy částic. Aby došlo k promíchání tuhých fází, je nutno umožnit přeměnu prostorového uspořádání, tj. umožnit dostatečné zvětšení objemu prachu, umožnit všem částicím pohyb ve všech směrech a zejména volit vhodný časový interval pro míchání vzhledem k tomu, že míchání je funkcí času. Účinnost při míchání tuhých fází je závislá na fyzikálně-chemických vlastnostech jednotlivých částic, použitém principu míchání a použitém zařízení. Z fyzikálně-chemických vlastností ovlivňují účinnost míchacího procesu zejména velikost částic, hustota, obsah vlhkosti, van der Waalsovy síly, tvar a povrch částic. Z uvedených faktorů ovlivňuje účinnost míchání nejvíce velikost, počet, hustota a rozdělení velikostí částic. Čím je větší rozdíl ve velikosti, počtu a hustotě částic, tím delší doby je zapotřebí k dosažení homogenity směsi, což má za následek i větší nároky na použité mísicí zařízení, pracnost a spotřebu energie.

Zvláštní mísicí postup vyžadují zejména případy, kdy konstituční látky jsou oproti aktivním složkám ve velkém přebytku a současně mají i velkou diferenci ve velikosti a hustotě částic.

V těchto případech je nutno provést několikasupňové míchání, to znamená připravit triturační směsi prachových aktivních látek postupným přidáváním konstitučních látek. Aktivní látky je možno použít pro trituraci v prachové formě nebo rozpouštěné v malých množstvích rozpouštědel. Takto připravené triturace aktivních látek se dále opakovaně zředují konstituční látkou a opět homogenizují. Celý tento popsany mísicí proces je nevýhodný jak z hlediska energetické bilance, časové náročnosti, možnosti mikrobiální kontaminace, zvýšení ztrát materiálu, tak i zejména z hlediska bezpečnosti práce a především je problematické zajištění dostatečné homogenity přípravku.

Uvedené nedostatky odstraňuje způsob výroby perorálních přípravků s obsahem estrogenních a gestagenních hormonů podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se na vhodný inertní granulát nanesou účinné látky rozpouštěné společně v těkavém netečném rozpouštědle nebo směsi organických rozpouštědel (nižší alkoholy, chlorované uhlovodíky, ketony a další). Potom se napuštěný granulát vysuší a zpracuje do konečné lékové formy.

Inertní granulát se vyrobí s výhodou fluidní granulací směsí mléčného cukru a kukuřičného škrobu pomocí vhodného pojiva,

např. škroboželatinového hydrogelu nebo glycerogelu želatiny. Na takto připravený suchý a vhodným způsobem zjemněný granulát se nastříkuje ve vzhledu v uzavřeném systému 0,5 až 3% s výhodou 1 až 1,5% roztok účinných estrogenů a gestagenů v těkavém inertním organickém rozpouštědle /s výhodou ethanol, isoprop^{yl}alkohol, methylenchlorid, chloroform a další/, nebo jejich směsi. Po odpaření organického rozpouštědla nebo směsi organických rozpouštědel se granulát zpracuje běžně používaným způsobem na vhodnou lékovou formu s výhodou tablety, dražé, obdukované tablety, implantační tablety, sublinguální tablety nebo se naplní do želatinových tobolek.

Základní rozdíl při způsobu výroby podle vynálezu proti způsobům dřívějším je v tom, že je bez trituratione zaručeno přesné dávkování aktivních látek s velmi malým rozptylem obsahu a velmi dobrou obsahovou stejnoměrností a že při práci v uzavřeném systému není ohroženo zdraví pracujících. Rovněž rychlost uvolňování účinných látek i stabilita přípravku jsou vyhovující.

Při srovnávacích stabilitních zkouškách přípravku vyrobeného podle vynálezu a ekvivalentního zahraničního přípravku byl hodnocen obsah účinných látek jak chemicky, tak chromatograficky. Chromatografické hodnocení a obvyklé fyzikální zkoušky byly prováděny u obou přípravků vystavených účinkům suchého tepla v teplotních režimech 5 °C, 25 °C, 38 °C, 60 °C a za střídavé teploty 25 °C a 40 °C při 95% relativní vlhkosti vzduchu a na světle po dobu jednoho roku. Z výsledků je patrné, že přípravek vyrobený podle vynálezu obsahuje po jednom roce od výroby při zátěži 60 °C 0,0299 mg 17-alfa-ethinyl-1,3,5/10/-estratrien-3,17-beta-diolu (počáteční hodnota 0,0312 mg), 0,147 mg D-17-alfa-ethinyl-17-beta-hydroxy-18-methyl-4-estren-3-onu (počáteční hodnota 0,152 mg) a zároveň vyhovuje chromatografickou čistotou i fyzikálními vlastnostmi. Srovnávací zahraniční výrobek jeví po jednorocím stabilitním testu patrný počínající rozklad při 60 °C a na světle.

Obsahová stejnoměrnost přípravku vyrobeného podle vynálezu je velmi dobrá: variační koeficient látky 17-alfa-ethinyl-1,3,5-/10/-estratrien-3,17-beta-diol činí 1,31% a u látky D-17-alfa-ethinyl-17-beta-hydroxy-18-methyl-⁴-estren-3-on činí 1,87%.

Podrobnosti způsobu výroby perorálních kusových přípravků s obsahem velmi nízkých dávek estrogenů a gestagenů jsou patrné z následujících příkladů, které popisují výhodné provedení podle vynálezu, ale rozsah vynálezu neomezují.

224 679

Příklad 1

Prachová směs 10 000 g mléčného cukru a 2 150 g kukuřičného škrobu se zgranuluje 7% glycerinoželatinovým hydrogelem ve vhodném fluidním zařízení. Po usušení a prosítování se tento nosný granulát napouští ve fluidním zařízení roztokem připraveným ze 7 g 17-alfa-ethinyl-1,3,5/10/-estratrien-3,17-beta-diolu a 35 g D-17-alfa-ethinyl-17-beta-hydroxy-18-methyl-4-estren-3-onu v 4 150 g ethanolu. Pracuje se při teplotě 15 až 25 °C s nastavenou vhodnou rychlostí postřiku při vhodném rozprašovacím tlaku. Celé množství roztoku se nanese na granulát bez přerušování. Napuštěný granulát se vysuší při teplotě do 30 °C.

Příklad 2

Použije se inertní granulát vyrobený podle příkladu 1. Na tento nosný granulát se nastříkuje ve fluidním zařízení roztok připravený ze 7 g 17-alfa-ethinyl-1,3,5/10/-estratrien-3,17-beta-diolu a 35 g D-17-alfa-ethinyl-17-beta-hydroxy-18-methyl-4-estren-3-onu ve směsi 350 g chloroformu a 1 750 g ethanolu. Pracuje se za stejných podmínek jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že po nanesení polovičního určeného množství se granulát vysuší a po vysušení se nanese zbývající množství roztoku.

Příklad 3

Prachová směs 10 000 g mléčného cukru a 2 120 g kukuřičného škrobu se zgranuluje 7% glycerinoželatinovým hydrogelem ve vhodném zařízení. Po usušení a prosítování se tento nosný inertní granulát napouští roztokem připraveným z 11,7 g 17-alfa-ethinyl-1,3,5/10/-estratrien-3,17-beta-diolu a 58,5 g D-17-alfa-ethinyl-17-beta-hydroxy-18-methyl-4-estren-3-onu v 10 900 g ethanolu. Pracuje se za stejných podmínek jako v příkladu 1.

Příklad 4

Vyrobí se inertní nosný granulát stejným způsobem jako v příkladu 3. Po usušení a prosítování se na tento granulát nastříkuje ve fluidním zařízení roztok 11,7 g 17-alfa-ethinyl-1,3,5/10/-estratrien-3,17-beta-diolu a 58,5 g D-17-alfa-ethinyl-17-beta-hydroxy-18-methyl-4-estren-3-onu ve směsi 770 g chloroformu a 3 840 g ethanolu. Pracuje se za stejných podmínek jako v příkladu 2.

Granulát s obsahem aktivních složek vyrobený podle příkladu 1 až 4 se běžným způsobem zpracuje na vhodnou lékovou formu, např. na dražé.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

224 879

Způsob výroby pevného přípravku obsahujícího estrogen a gestagen vyznačující se tím, že se indiferentní nosný granulát napouští v uzavřeném systému roztokem estrogeneru a gestagenu v organických, těkavých a netečných rozpouštědlech o koncentraci 0,5 až 3% hmotnostních, s výhodou 1 až 1,5% hmotnostních aktivních látek, přičemž se použije 0,02 až 2 mg estrogeneru a 0,1 až 2 mg gestagenu na 100 mg hotového přípravku a po vysušení se granulát zpracuje do konečné lékové formy.