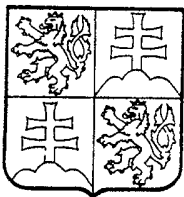


ČESKÁ A SLOVENSKÁ  
FEDERATIVNÍ  
REPUBLIKA  
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD  
PRO VYNÁLEZY

# ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 18.01.91

(32) 19.01.90

(31) 90/9000623

(33) FR

(40) 13.08.91

(21) 00105-91.P

(13) A3

5(51) A 61 K 9/16

(71) RHONE-POULENC SANTE, Antony, FR

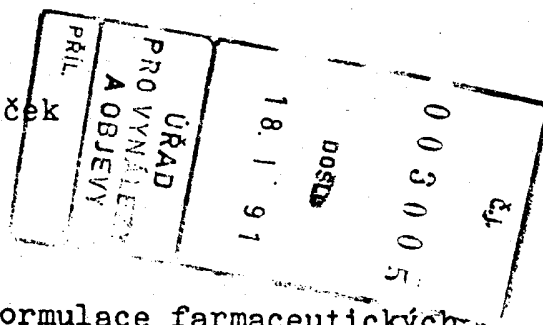
(72) Deleuil Michel, Antony, FR  
Labourt-Ibarre Pierre, Lyon, FR  
Rona Robert, Saint-Germain-En-Layr, FR  
Statiotis Eraclis, Villette D'Anthon, FR

(54) Způsob přípravy léčiv ve formě perliček

(57) Řešení se týká způsobu přípravy perliček na bázi farmaceutické účinné látky mající nedefinovanou krystalizační teplotu. V roztaveném stavu se směsí uvedená účinná látka s farmaceutickým excipientem příznivě ovlivňujícím ztuhnutí účinné látky, načež se roztavená hmota vede skrze trysku vystavenou vibraci a vytvořené perličky se nechají spadnout do věže v protiproudu s plynem, načež se vytvořené perličky jímají na dně věže.

Způsob přípravy léčiv ve formě perliček

Oblast techniky



Vynález se týká nového typu formulace farmaceutických účinných látek ve formě perliček a způsobu přípravy těchto perliček. Vynález se zejména týká formulování léčivových účinných látek do tvaru perliček, kde uvedené účinné látky vykazují jev označovaný jako podchlazení.

Dosavadní stav techniky

Chemické sloučeniny formulované do tvaru perliček jsou známější pod označením "prills". Většinou se jedná o minerální produkty, které se nerozkládají ani teplem, ani vlhkostí. Formulování látek do tvaru perliček provádí zejména s ohledem na snadnou aplikaci těchto perliček s ohledem na skutečnost, že tyto perličky mají pravidelnou distribuci pokud jde o jejich průměr a tvar.

Výroba takových perliček je popsána zejména v paten- tech EP 277 508, US 4 525 198 a US 4 389 356. Způsoby přípra- vy těchto perliček zahrnují první etapu, ve které se slou- čenina určená k formulování do tvaru perliček roztaví, a ná- slednou druhou etapu, ve které se roztavená sloučenina vede skrze trysku nebo perforovanou desku, která je na svém spod- ku vystavena tokům, které umožňují tvorbu perliček nebo ku- liček, které potom padají do věže v protiproudu s plynem<sup>o</sup> nebo vzduchem, umožňujícím ztuhnutí uvedených kuliček, takže tyto kuličky potom nelnou a nelepí se na stěny uvedené věže.

Tento způsob se v široké míře používá pro formulování hnojiv /močovinných, dusíkatých, fosforečných a jiných/, neboť tyto produkty mohou být podrobeny prudkému zahřátí za účelem jejich roztavení a následnému rychlému ochlazení za účelem opětovného ztuhnutí v požadovaném tvaru. Kromě toho

nejsou v průmyslu hnojiv kladeny na pravidelnost rozměrů perliček /velikost asi několik milimetrů/ tak přísné požadavky jako ve farmaceutickém průmyslu, kde se požadují perličky o velikosti několika desítek až několika stovek mikrometrů.

Některé účinné látky vykazují v průběhu jejich roztavení a následného ochlazení jev, který je znám jako "podchlazení" a který potom značně zpomaluje ztuhnutí perliček a to dokonce i po ochlazení. Problém, jehož vyřešení je cílem tohoto vynálezu, spočívá ve formulování do tvaru perliček léčivových účinných látek, které nemají definovanou teplotu krystalizace /nebo obecněji řečeno, které vykazují jev podchlazení/ a které jsou tedy jen málo vhodné pro zpracování technikou "prilling", neboť mají tendenci zachovávat olejovitou nebo pastovitou konsistenci a to i po návratu na teplotu, která je nižší než jejich teplota tání. Při průchodu látek tohoto typu perličkovací věží lze očekávat hromadění pastovité hmoty na dně věže nebo na jejích stěnách. Technika, která spočívá v tom, že se proti proudu roztavené látky opouštějící trysku zaměří proud velmi studeného vzduchu /-10 až -20 °C/, nedokáže výše uvedený problém vyřešit. Ve skutečnosti, když se produkty vykazující jev podchlazení uvedou do styku s výrazně chladným médiem, potom se značně zvýší viskozita kapaliny, čímž se zpomalí následná krystalizace. Je tedy nutné vyvarovat se za každou cenu zavádění proudu příliš chladného vzduchu na výstup z uvedené trysky.

Pomocí vynálezu se podařilo vyřešit výše popsaný problém a to aniž by bylo nutné velmi intenzivní chlazení a použití velmi vysokých perličkovacích věží.

#### Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je způsob formulování do tvaru perliček farmaceuticky účinné látky, mající nedefinovanou teplotu krystalizace, jehož podstata spočívá v tom, že se uvedená účinná látka smísí s jedním nebo několika farmaceutic-

kými excipienty v roztaveném stavu, načež se takto získaná roztavená hmota vede skrze trysku, která je vystavena vibrací, a vytvořené perličky se nechají spadnout do věže v protiproudu s plynem, načež se pevné perličky shromažďují na dně věže.

K této perličkovací věži je případně přidruženo fluidní lože, které umožňuje udržovat v permanentním fluidním stavu perličky, které ještě zcela neztuhly.

Účinné látky mající nedefinovanou teplotu tuhnutí a vykazující tedy jev podchlazení jsou zejména zvoleny ze skupiny zahrnující :

- kyselinu 2-/3-benzoylfenyl/pro-pionovou nebo ketofren,
- 2-methyl-2-propyl-1,3-propandiol-dikarbonát nebo meproamat  
a
- kyselinu 2-/4-isobutylfenyl/pro-pionovou.

Přísady, které umožňují indukovat krystalizaci produktu vykazujícího jev podchlazení, jsou zvoleny ze skupiny zahrnující produkty používané pro farmaceutickou potřebu, zejména :

- mastné alkoholy, jako například cetylalkohol nebo stearylalkohol,
- mastné kyseliny, jako například kyselina stearová nebo kyselina palmitová,
- glycerolestery, jako například

glycerolpalmitostearát nebo  
glycerolstearát, komerčně dostup-  
ný pod označením Precirol, nebo  
glycerolbehenát, komerčně dostup-  
ný pod označením Compritol,

- hydrogenované oleje, jako napřík-  
lad  
hydrogenovaný ricinový olej, ko-  
merčně dostupný pod označením Cu-  
tina HR,
- soli mastných kyselin, jako napří-  
klad  
stearát hořečnatý nebo stearát vá-  
penatý,
- polyoly, jako například  
mannitol,  
sorbitol nebo  
xylitol,
- vosky, jako například  
bílý vosk,  
karnaubský vosk nebo  
parafin,
- polyoxyethylenglykoly s vysokou  
molekulovou hmotností  
a
- esterifikované polyoxyethyleny,  
jako například  
PEG-32-distearát nebo  
PEG-150-distearát.

Z účinných látek vykazujících problém spojený s uve-

deným podchlazením se tento problém výrazně uplatňuje zejména v případě kyseliny 2-/3-benzoylfenyl/propionové. Excipienty použitelné pro příznivé ovlivnění tuhnutí této sloučeniny budou muset být zjevně vůči této sloučenině inertní. V tomto smyslu budou moci být použity pouze skupiny dále uvedených excipientů :

- mastné kyseliny a jejich soli,
- glycerolestery,
- hydrogenované oleje,
- vosky a
- esterifikované polyoxyethyleny.

Pro kyselinu 2-/3-benzoylfenyl/propionovou se s výhodou používají glycerolestery ve směsi s kyselinou stearovou. S výhodou se také používá alespoň 20 % excipientu pro formulaci až 80 % účinné látky, přičemž se výhodněji používá 30 až 40 % excipientu. S výhodou se používá zejména excipient obsahující alespoň 20 % kyseliny stearové.

K těmto krystalizačním přísadám je někdy výhodné přidat polymery rozpustné nebo dispergovatelné v roztavené hmotě, což umožní kontrolovatelné a nastavitelné rozpouštění perliček v průběhu jejich použití; těmito polymery jsou zejména :

- celulózové deriváty /hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, hydroxyethylcelulóza, ethylcelulóza, karboxymethylcelulóza/,
- akrylátové pryskyřice /komerčně dostupné pod označením Eudragit/,
- polyvinylacetáty /komerčně dostupné pod označením Rhodopas/,

- pryskyřice odvozené od polyalkylenu /ethylen, propylen/, polymerů kyseliny mléčné, anhydridu kyseliny maleinové a silikonové pryskyřice.

Některé minerální přísady umožňují společně s krystalizačními přísadami urychlit tuhnutí účinných látek vykazujících jev podchlazení. Jakožto příklady těchto látek je možné uvést například :

- silikáty
- minerální oxidy, jako například oxid titanu a oxid železa,
- fosfáty,
- uhličitany,
- hlinky a
- talek.

Za účelem zlepšení disperze účinné látky v krystalizační přísadě je někdy užitečné přidat povrchově aktivní činidlo zvolené ze skupiny zahrnující například sorbitolestery, polyoxyethylenpolysorbáty komerčně dostupné pod označením Tween a glykoly, jako například glycerol nebo propylenglykol.

Způsob přípravy uvedených perliček spočívá v přípravě roztavené hmoty účinné látky nebo účinných látek s jedním nebo několika excipienty. Tato roztavená hmota může být připravena odděleným roztavením jednotlivých složek a následným smíšením takto získaných roztavených složek nebo společným roztavením směsi složek. Případné nerozpustné sloučeniny na konci tavení za účelem získání homogenní masy.

Charakter složek roztavené hmoty je zvolen odborníkem v daném oboru v závislosti na kompatibilitě složek, viskozitě směsi těchto složek, průměru trysky, hydrofilní povaze účinné látky, povrchovém napětí účinné látky, velikos-

ti částic nerozpustných přísad, průtoku tryskou, teplotě věže, výšce věže a zejména v závislosti na rozměrech požadovaných perliček včetně obsahu účinné látky v perličkách a na požadované době uvolňování účinné látky v průběhu jejího použití.

Uvolňování "in vitro" a dostupnost "in vivo" účinné látky z těchto perliček jsou modifikovány /prolongovány, retardovány nebo měněny/ díky krystalizační přísadě, která v závislosti na svém charakteru umožňuje uvolňování účinné látky v časech dvakrát až dvacetkrát delších, než je tomu pro stejnou účinnou látku v klasicky formulované formě, například ve formě tablet s okamžitým uvolňováním účinné látky. Vzhledem k tomu je možné brát účinnou látku v perličkách připravených podle vynálezu v celkovém denním množství pouze jednou denně namísto dvou až tří dílčích denních dávek v případě účinné látky formulované v klasické lékové formě s okamžitým uvolňováním účinné látky.

Jakožto příklady krystalizačních přísad majících zpochybňovací účinek na uvolňování účinné látky je možné uvést mastné kyseliny, glycerolestery, hydrogenované oleje, vosky a esterifikované polyoxyethylenglykoly.

#### Příklady provedení vynálezu

Zařízení vhodné pro provádění způsobu podle vynálezu je popsáno s pomocí připojeného obrázku. Účinná látka vykazující jev podchlazení se zavede do nádrže 1 a excipient se zavede do nádrže 2 anebo se roztavená směs excipientu a účinné látky zavedou do každého z obou nádrží. Obě tyto nádrže se udržují pod atmosférou inertního plynu. Pomocí dvou potrubí se roztavené tekutiny přivádí nad trysku 3, která je uchovávána v nechlazené atmosféře a která je případně dokonce ohřívána. Tryska 3 má 1. až 24 otvorů nebo více a tyto otvory mají výhodně průměr 50 až 600 mikrometrů. Délka otvorů je s výhodou rovna 0,5- až 10- násobku jejich průměru.

Tato tryska 3 je uváděna do vibrace vibračním systémem

4. Jedná se o vysokofrekvenční elektrický vibrační systém s frekvencí 500 až 10000 Hz . Chladný vzduch umožňující ztuhnutí účinné látky a excipientu se zavádí do vstupu 5 , nacházejícího se ve spodní části perličkovací věže, přičemž tento vzduch opouští uvedenou věž výstupem 6, nacházejícím se v horní části věže, výhodně ve vzdálenosti od vrcholu věže rovné asi  $L/10$ , kde L znamená výšku věže.

Každý otvor uvedené trysky má výhodně tvar inverzního kužele, přičemž špička tohoto kužele směřuje ke spodku věže, což umožňuje získat dokonale laminární tok tekutiny.

Výška věže se pohybuje mezi 1 metrem a 10 metry, přičemž věž může ve své spodní čtvrtině obsahovat perforovaný komokuželovitý plášť, který centruje perličky do fluidního lože.

Fluidní lože 7, které je případně uspořádáno ve spodní části věže je v rámci vynálezu výhodně tvořeno fluidním ložem ve tvaru nálevky, vybaveném na svém spodku distribuční mřížkou, která umožňuje snížit na minimum adhezi na stěny věže a upřednostnit nárazy stěna-perly za účelem zvýšení rychlosti tuhnutí. Připojení tohoto typu zařízení umožňuje intenzivnější tuhnutí směsi slože v kuličce, přičemž vnější část této kuličky je na vstupu do uvedeného fluidního lože již ztuhlá.

Kuličky nebo perličky získané způsobem podle vynálezu mají pravidelný tvar a průměr v rozmezí od 0,1 do 1,5 mm. Množství zavedené účinné látky se pohybuje od 5 do 95 % hmotnostních, s výhodou od 40 do 60 % hmotnostních.

Tyto perličky mohou být formulovány do různých farmaceutických forem, jakými jsou například sáčky, želatinové tobolky nebo tablety.

Někdy je užitečné přidat v průběhu jejich formulování plastifikační činidla, maziva, minerální plniva /talek, sili-

ky, oxid hlinitý/ za účelem zabránění vzniku elektrostatických jevů a sladidla /sacharinát, Aspartam/ v průběhu finální úpravy, například do formy sáčků.

Perličky mohou být také ještě před jejich formulováním zapouzdřeny do filmotvorného materiálu, jakým je například gastrozistentní zapouzdřovací materiál zejména na bázi celulóзовých nebo akrylátových pryskyřic a/nebo povlečeny zbarveným filmem.

Dále popsané konkrétní provedení způsobu podle vynálezu mají pouze ilustrativní charakter a vlastní rozsah vynálezu, daný definicí patentových nároků, nikterak neomezují.

Produkty, které jsou součástí složení perliček, jsou uvedeny v tabulce 1. V této tabulce jsou uvedeny:

- složení směsí a
- provozní podmínky,  
tj. průměr otvorů trysky,  
frekvence vibrací a  
teplota trysky.

Povrchové rychlosti chladicího vzduchu a fluidizačního dusíku jsou 1,5 až 1,8 m/s a 0,3 až 1 m/s.

#### Pracovní postup

Účinné látky a excipienty se roztaví v míchaném reaktoru, načež se převedou do jedné nebo dvou nádrží.

Chladicí vzduch se přivádí v požadovaném průtokovém množství.

Vytvoří se fluidní lože.

Když výstupní teplota vzduchu odpovídá požadovanému režimu, vpustí uzavěry  $V_1$  nebo  $V_2$  dusík pod zvoleným tlakem a tekutina se zavádí do trysky.

Regulace frekvence se provádí generátorem, přičemž

se perličky pozorují vizuálně stroboskopem /v případě potřeby se chladicí vzduch nasává skrze lože suchého ledu /pevný CO<sub>2</sub>/ tak, aby ještě před vstupem do věže měl teplotu 4 až 12 °C/.

Vyrobené perličky se jímají na dně věže, kde mají již dostatečnou tvrdost k tomu, aby mohly být formulovány do farmaceutické formy.

Fotografie - obr. 2

Připojená fotografie znázorňuje perličky získané postupem podle příkladu 9, přičemž vzdálenost mezi dvěma rovnoběžnými čarami je rovna 1 mm.

Rozpouštěcí test

K provedení tohoto testu se použije přístroj popsáný v Pharmacopée Européenne, 2.vydání V 5.4. /1986/ a USP XXI /711/.

Metoda rozpouštění perliček:

- testovaný vzorek: 100 mg nebo 200 mg ketoprofenu,
- paleta se 120 otáčkami za minutu,
- prostředí: 0,01 N HCl, 1 hodina  
/8,6 ml HCl o hmotnostní koncentraci 36 %, doplnit vodou na celkový objem 10 litrů/;

pH 4,5, 2 hodiny  
68 gramů dihydrogenfosfátu draselného,  
doplnit na celkový objem 10 litrů;

pH 6,6, 16 hodin  
přidat x ml 1N hydroxidu sodného do  
prostředí k získání požadovaného pH:

x = 8 ml pro 500 ml o pH 4,5  
x = 16 ml pro 1000 ml o pH 4,5

- 500 ml při 37 °C pro 100 mg vzorek perliček  
1000 ml při 37 °C pro 200 mg vzorek perliček,

- kontinuální odečítání při 260 nm s kyvetami 1 mm.

$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 657 \text{ HClO, 01N}$

$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 661 \text{ pH 4,5}$

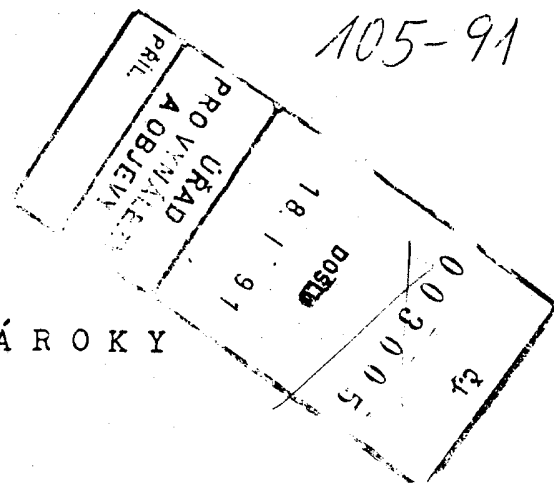
$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 659 \text{ pH 6,6.}$

Tabulka 1

	Složení perliček		
Testy	Ketoprofen	Precirol	Kyselina stearová
1	50	25	25
2	60	40	-
3	50	50	-
4	50	50	-
5	50	50	-
		Compritol	
6	50	10	40
7	70	10	20
8	60	25	15
9	67	13	20
		Cetyl- alkohol	Ethyl- celuloza
10	50	46,5	3,5
		Stearát hořečnatý	Kyselina stearová
11	60	20	20
		Meprobamat	Kyselina stearová
12	50		50

Tabulka 1 /pokračování/

Testy	Provozní podmínky			
	Průměr trysky /mm/	Frekvence /Hz/	Teplota trysky /° C/	Průměr /střed- ní/ perliček /μm/
1	0,3	2880	95	600
2	0,3	3220	95	600
3	0,4	1400	95	800
4	0,3	4090	95	600
5	0,2	3580	100	450
6	0,4	800	91	800
7	0,4	700	91	900
8	0,4	1350	92	800
9	0,4	1225	92	750
10	0,3	900	90	600
11	0,4	800	101	800
12	0,4	2400	95	750



## P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1.           Způsob přípravy perliček na bázi farmaceutické účinné látky mající nedefinovanou krystalizační teplotu, vyznačený tím, že se smísí v roztaveném stavu uvedená účinná látka s farmaceutickým excipientem příznivě ovlivňujícím ztuhnutí účinné látky, načež se roztavená hmota vede skrze trysku vystavenou vibraci a získané perličky se nechají spadnout do věže v protiproudu s plynem a jímají se na dně věže.
2.           Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že zvolenou účinnou látkou je kyselina 3-benzoyl-2-fenylpropionová.
3.           Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že farmaceutický excipient příznivě ovlivňující krystalizaci účinné látky se zvolí ze skupiny zahrnující mastné alkoholy, mastné kyseliny a jejich soli, glycerolestery, hydrogenované oleje, polyoly, vosky, polyethylenglykoly a jejich estery.
4.           Způsob podle bodu 2 a 3, vyznačený tím, že farmaceutickým excipientem je glycerolester zvolený ze skupiny zahrnující glycerolsterát a glycerolbehenát.
5.           Způsob podle některého z předcházejících bodů, vyznačený tím, že se přidá krystalizační přísada zvolená ze skupiny zahrnující minerální oxidy křemíku a titanu, fosfáty, karbonáty, talek a hlínky.

6. Způsob podle některého z předcházejících bodů, vyznačený tím, že se přidá polymer, který je rozpustný nebo dispergovatelný v roztavené hmotě a který je zvolen ze skupiny zahrnující celulóзовé deriváty, akrylátové pryskyřice, polyvinylacetáty a pryskyřice odvozené od kyseliny polymléčné, polyalkylenové pryskyřice a silikonové pryskyřice.

7. Způsob podle některého z předcházejících bodů, vyznačený tím, že se přidá povrchově aktivní činidlo.

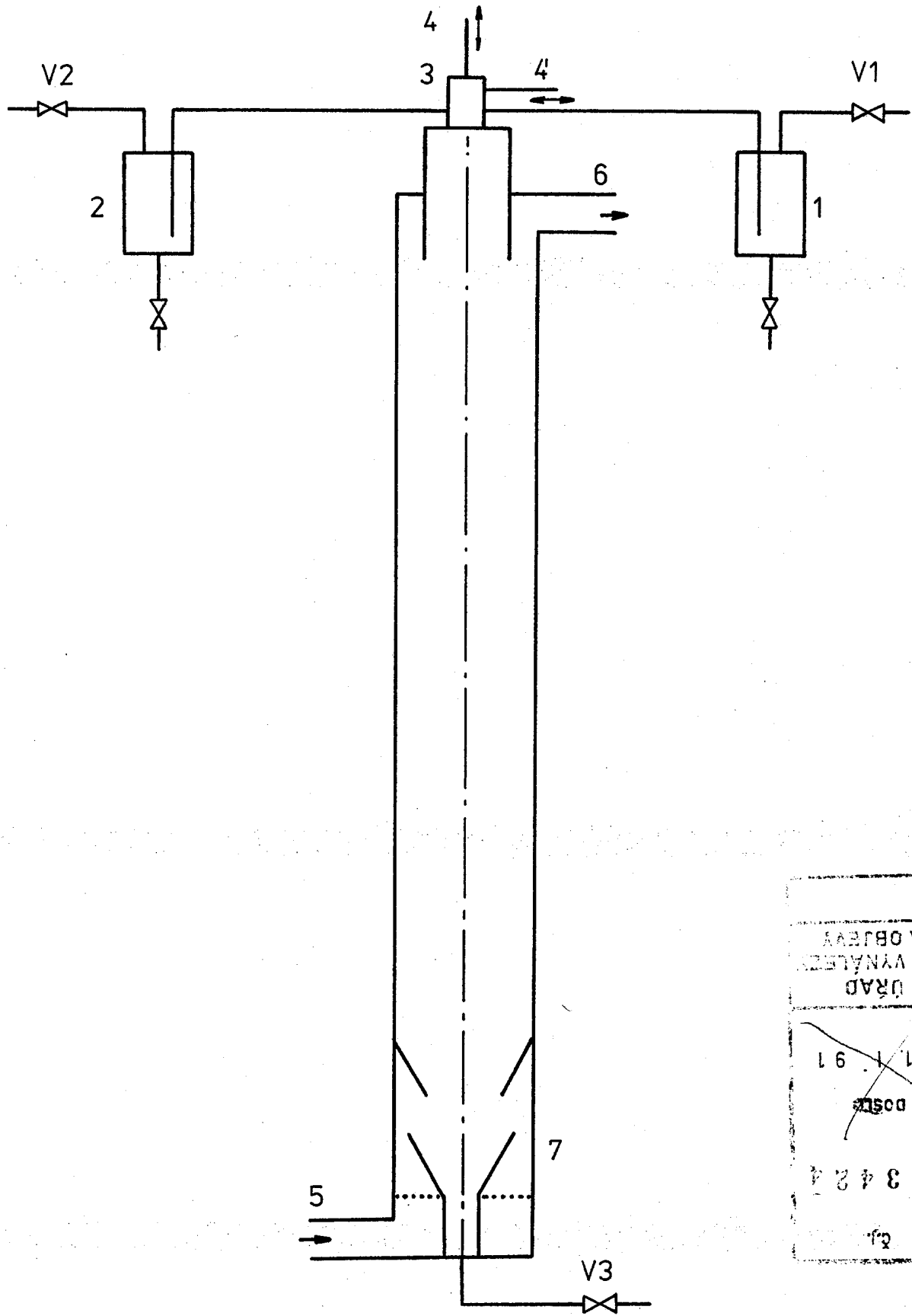
8. Perličky získané způsobem podle některého z předcházejících bodů vykazující retardované uvolňování účinné látky, vyznačené tím, že excipient je zvolen ze skupiny zahrnující mastné kyseliny, glycerolestery, hydrogenované oleje, vosky a esterifikované polyoxyethylenglykoly.

9. Perličky získané podle bodu 8, vyznačené tím, že jsou zapouzdřené gastrorezistentním a/nebo zbarveným filmotvorným činidlem.

10. Farmaceutické formulace, vyznačené tím, že obsahují perličky získané podle některého z předcházejících bodů.

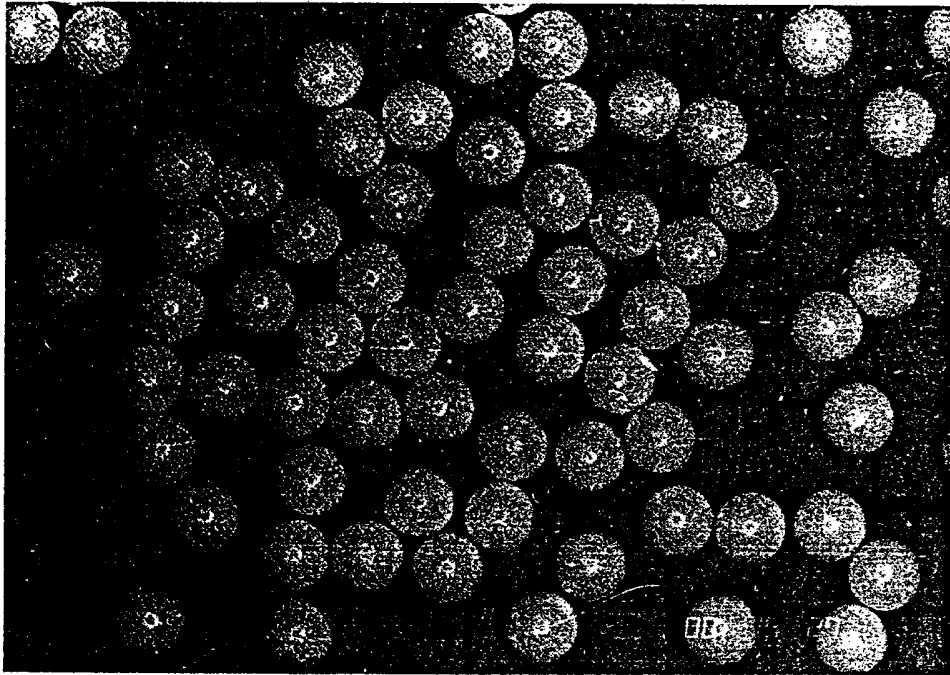
11. Sáčky a želatinové tobolky podle bodu 10, vyznačené tím, že obsahují uvedené perličky, změkčovadla, maziva, minerální plniva a/nebo sladidla.

Zastupuje :



PRIL  
PRO VYNALEZ  
URAD  
21.1.91  
DOSTA  
003424  
CJ.

Obr.1



Obr. 2

PRIL
PROVNA
GRAD
<del>21.1.91</del>
POSTA
003424
št.