



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

233218

(11) (B1)

(22) Prihlášené 22 02 83
(21) (PV 1181-83)

(51) Int. Cl.³
A 61 K 31/185

(40) Zverejnené 17 07 84

(45) Vydané 17 04 87

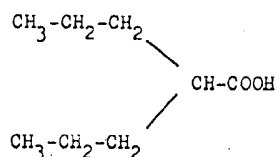
(75)
Autor vynálezu

MINCZINGER ŠTEFAN RNDr., SENEC, POSPÍŠIL ARNOŠT RNDr., ŽÁK IVAN,
PRAHA, FRIMM RICHARD doc. ing. CSc., GATTNAR ONDREJ ing. CSc.,
BRATISLAVA

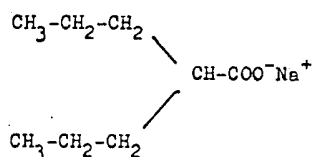
(54) Spôsob prípravy tuhých orálnych foriem

Predkladaný vynález sa týka prípravy tuhej liekovej formy s obsahom sodnej soli kyseliny valproovej, kde aktívna látka je vo forme roztoku nanosená na veľkopovrchový nosič, ktorý je po vysušení konvenčnou formou tabletovaný. Spôsob prípravy zaisťuje vysokú stabilitu prípravku a zjednodušuje prípravu liekovej formy.

Kyselina valproová (kyselina 2-propylvalérová) štruktúrneho vzorca



a jej sodná soľ (sodná soľ kyseliny 2-propylvalérovej) štruktúrneho vzorca



sa môže využívať v terapii ako mierne a širokospektrálne antikonvulzívum. Je účinná proti krčom rôzneho pôvodu vyvolaných z príslušných centier centrálnej nervovej sústavy, pričom vyvolané krče tlmí a neovplyvňuje životne dôležité centrá ako kardiovaskulárny, respiračný a termoregulačný systém. Terapia kyselinou valproovou a jej sodnou soľou sa využíva predovšetkým u generalizovaných krčov, záchvatov petit mal a grand mal. Pre relatívne nízke sedatívne vlastnosti kyselina valproová a jej sodná soľ neovplyvňuje intelektuálne schopnosti, čo je zvlášť dôležité u detí.

V terapii sa používa väčšinou sodná soľ kyseliny valproovej menej často voľná kyselina valproová alebo horečnatá, eventuálne vápenatá soľ.

Pevná lieková forma, ktorá sa vyhotovuje zo sodnej soli kyseliny valproovej (samotná kyselina valproová je tekutina) je vďaka veľkej hydroscopicite aktívnej substancie (Zui L. Chang: Analytical profiles of drug substances 8, 529 až 556, 1979) technologicky veľmi ťažko vyhotoviteľná. Energetické prijímanie vody zo vzduchu sa negatívne prejavuje pri izolácii, sušení, tabletovaní (tabletovina sa lepí na razidlá) a najmä pri státi (stabilita).

Predkladaný vynález sa týka výroby tuhých orálnych foriem, toboliek, tabliet, obalených a tabliet zo sodnej soli kyseliny valproovej. Podstatou vynálezu je to, že sodná soľ kyseliny valproovej sa neizoluje, ale ako roztok po neutralizácii kyseliny valproovej hydroxidom sodným sa nanáša na zdravotne nezávadný nosič s vysokou absorpčnou kapacitou. Na odstránenie nežiadúcich vlastností sodnej soli kyseliny valproovej sa už vykonalo niekoľko pokusov. Vždy sa jednalo o vyizolovanú kryštalickú soľ kyseliny valproovej.

Príprava pevnej liekovej formy z tuhej soli (sodnej) kyseliny valproovej je popísaná napr. v US pat. 3 325 361 alebo v NSR pat. 2 251 036. Kryštalická sodná soľ kyseliny valproovej spolu s konštitučnými látkami sa granuluje prídavkom vlhčiva, vzniklá granulovina sa ďalej formuluje sitovaním a suší sa. Suchý granulát po prídavku tabletovacích prísad sa tabletuje. Nevýhodou popísaného spôsobu je značná hydroscopicita kryštalickej sodnej soli kyseliny valproovej a s tým súvisiaca značná variabilnosť obsahu vody a znížená stabilita liekovej formy. Variabilnosť obsahu vody v granuláte komplikuje okrem toho medzioperačné kontroly a zvyšuje počet zmätkov.

Odstrániť nevyhovujúce vlastnosti sodnej soli kyseliny valproovej sa pokúša riešiť aj kolektív autorov Belg. pat. 884 848 tým, že pripravujú príslušnú vápenatú soľ resp. dimér kyseliny valproovej.

Spoločným nedostatkom uvedených patentov je to, že vychádzajú z kryštalického izolátu soli kyseliny valproovej, ktorý má už spomínané veľmi nevýhodné vlastnosti z hľadiska technológie prípravy tuhých orálnych foriem. Izolácia kryštalického produktu je oproti navrhovanému spôsobu aj energeticky náročnejšie.

Podľa predloženého vynálezu sa pri príprave tuhej liekovej formy s obsahom sodnej soli kyseliny valproovej vychádza z kyseliny valproovej. Kyselina valproová sa neutralizuje podľa stechiometrického výpočtu ekvivalentným množstvom rozpustného hydroxidu sodného. Hydroxid sodný sa použije vo forme roztoku v polárnom rozpúšťadle s výhodou vo vode. Koncentrácia roztoku hydroxidu sodného sa upraví podľa potrieb granulácie alebo použitého rozpúšťadla. Vzniklý roztok sodnej soli kyseliny valproovej sa nanáša na absorbér a upravuje sa na vlhkú granulovinu. Granulovina sa vysuší obvyklým spôsobom. Suchý granulát sa potom spracuje na požadovanú liekovú formu.

Výhodou postupu podľa predloženého vynálezu je to, že sa eliminuje pracný a náročný proces izolácie a sušenia pri príprave tuhej soli kyseliny valproovej, a jednak sa odstraňuje problémy s uchovávaním, ďalej sitovaním a navažovaním tuhej sodnej soli kyseliny valproovej pri príprave tuhej liekovej formy.

Vedľa zrejmejšieho ekonomického efektu a energetických úspor umožňuje postup podľa vynálezu zaistenie presnejšieho dávkovania sodnej soli kyseliny valproovej v tuhej forme a nevyžaduje prácu pri nižšej relatívnej vlhkosti.

Uvádžame štyri príklady spôsobu prípravy bez toho, že by sa predmet vynálezu na ne obmedzoval.

Pr í k l a d 1

Prípraví sa 2 824,8 g roztoku hydroxidu sodného v koncentrácii 300 mg/l g roztoku s presnosťou ± 10 mg/l g. Toto množstvo sa postupne pridáva k 3 122,8 g kyseliny valproovej za stáleho miešania. Po ukončení reakcie je hodnota pH pripraveného roztoku 8,5 až 9,5, s výhodou 9,1. Takto pripravený roztok valproátu sodného sa pridá k zmesi 1 091 g formaldehydkaseínu a 1 728,0 g koloidného kyslíčnika kremičitého a vo vhodnom granulátore sa spracuje na granulovinu. Granulovina sa vysuší v komorovej alebo fluidnej sušiarňi a suchý granulát sa obvyklým spôsobom spracuje do pevných želatínových toboliek, tabliet, alebo polakovaných tabliet s obsahom účinnej látky valproátu sodného 300 mg/tableta.

Pr í k l a d 2

Postup podľa príkladu 1 s tým rozdielom, že 574,5 g roztoku valproátu sodného sa vpraví do 216,5 g bisilikátu horečnatého (vysušeného pri 60 °C po dobu 2 hod.). Vyrobený granulát sa spracuje obdobne jako u príkladu 1.

Pr í k l a d 3

Postupuje sa podľa príkladu 1 s tým, rozdielom, že roztok valproátu sodného sa vnáša do prachovej zmesi 936 g formaldehydkaseínu, 1 728,0 g koloidného kyslíčnika kremičitého a 144 g polyvinylpyrolidínu a ďalej sa postupuje ako v príklade 1.

P r í k l a d 4

Postupuje sa podľa príkladu 1 s tým rozdielom, že roztok valproátu sodného sa pridá k zmesi 545,5 g formaldehydkazeinátu a 1 728,0 g koloidného kysličníka kremičitého, vo vhodnom granulátore sa spracuje na granulovinu. Granulovina sa vysuší vo fluidnej alebo komorovej sušiarňi a suchý granulát sa zmieša s 545,5 g formaldehydkazeinátu a obvyklým spôsobom sa zpracuje do pevných želatinových toboliek, tabliet s obsahom účinnej látky 300 mg valproátu sodného na liekovú formu.

P R E D M E T V Y N Á L E Z U

Spôsob prípravy tuhých orálnych foriem s obsahom valproátu sodného vyhotoveného neutralizáciou kyseliny valproovej s hydroxidom sodným v polárnom médiu s výhodou vo vode, vyznačujúci sa tým, že valproát sodný sa vpravuje do liekovej formy bez izolácie; vo forme roztoku s výhodou vodného, pomocou absorpcie na veľkopovrchový nosič s výhodou zmesi kysličníka kremičitého koloidného a formaldehydkazeinátu.