

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

239930

(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴

A 61 K 47/00

(22) Přihlášeno 27 08 82

(21) FV 6268-82

(32) (31)(33) Právo přednosti od 28 08 81
(81106715.6) EP

(40) Zveřejněno 14 12 84

(45) Vydáno 15 05 87

(72) Autor vynálezu

HIRSBRUNNER PIERRE, CORSEAUX (Švýcarsko)

(73) Majitel patentu

SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S. A., VEVEY (Švýcarsko)

(54) Farmaceutický nosič

Předmětem vynálezu je farmaceutický nosič pro prostředky s obsahem účinné látky citlivé na vlhkost, kyselé povahy, zejména kyseliny acetylosalicylové, vyznačující se tím, že obsahuje pevný podíl mléka a fosforečnan draselný v množství, dostatečném k vazbě vody, spojené s pevným podílem mléka.

Nosič je zvláště vhodný k výrobě prostředků, které se snadno dispergují při styku s vodou. Prostředky s obsahem tohoto nosiče mají vyšší stálost při skladování a jsou méně dráždivé pro žaludeční a střevní sliznici.

Vynález se týká pevného farmaceutického nosiče, zvláště vhodného pro použití s účinnými složkami, které jsou citlivé na vlhkost. Vynález se rovněž týká prostředků, které obsahují uvedený nosič a alespoň jednu účinnou složku.

Při výrobě farmaceutických prostředků v suchém stavu, například prášku nebo tablet se účinná složka homogenně disperguje v suchém nosiči, kterým je velmi často laktóza spolu s příslušnými pomocnými látkami, například chuťovými látkami a pojivy v případě tablet. V případě, že účinná složka je citlivá na vlhkost, je zapotřebí zachovat velký počet opatření pro zajištění skladovatelnosti prostředku bez ztráty jeho účinnosti.

Některá zlepšení, týkající se těchto prostředků jsou známa. Například Delonce (Delonce H. a další, *Farmace ed. Pr.* 30. fasc. 2; 89-97, 1975) navrhuje použití pufru o pH 2,5 (připraveného z 2,5 % 0,1 M $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ a 97,5 % 0,5 M kyseliny citronové) při výrobě tablet s obsahem kyseliny acetylosalicylové.

Počátek hydrolyzy je tímto způsobem možno oddálit až na 11 měsíců. V publikaci Arvidsson a další, *Scand. J. Gastroenterol.* 10 (2), 155-160, 1975 se uvádí snížení dráždivosti a tím zejména případů střevního krvácení použitím tablet s obsahem pufru o celkovém složení 500 mg kyseliny acetylosalicylové, 1 250 mg hydrogenuhličitanu sodného a 500 mg kyseliny citronové, tablety se rozpouštějí ve vodě.

Nyní bylo prokázáno, že kombinace pevného podílu mléka s fosforečnanu draselného (ortofosforečnanu draselného) představuje velmi dobrý nosič pro použití v práškových prostředcích, které obsahují složku, citlivou na vlhkost.

Předmětem vynálezu je proto farmaceutický nosič pro prostředky s obsahem účinné látky, citlivé na vlhkost, kyselé povahy, zejména kyseliny acetylosalicylové, vyznačující se tím, že obsahuje pevný podíl mléka a fosforečnan draselný v množství, které je dostatečné k vazbě vody, spojené s pevným podílem mléka.

Při použití nosiče podle vynálezu je možno získat prostředky, které obsahují účinnou složku, citlivou na vlhkost.

Pevný podíl mléka se užívá obvykle ve formě sušeného mléka, zvláště ve formě odstředěného sušeného mléka.

Protože stálou formu při teplotě místnosti je oktahydrát, jak je popsáno v publikaci Gmelin "Handbuch der anorganischen Chemie", 8. vydání, Berlín 1938, sv. 22, str. 992), je možno vypočítat, že 1 g bezvodého fosforečnanu draselného může vázat přibližně 680 mg vody. Z tohoto důvodu při použití jakéhokoli sušeného mléka se známým obsahem vody je možno snadno vypočítat množství fosforečnanu draselného, kterého je zapotřebí k vazbě této vody.

Nosič je možno získat jednoduchým důkladným promísením složek v předem zvoleném množství. Zvláště výhodné je použití instantního sušeného odstředěného mléka pro jeho rychlou dispergovatelnost ve studené vodě. Fosforečnan draselný je možno drtit na malé částice, například o rozměru 100 μm .

Při výrobě farmaceutických prostředků s obsahem nosiče podle vynálezu je možno vytvořit jednu nebo větší počet předběžných směsí. Tyto směsi obsahují účinnou složku a pevný podíl mléka s dalšími přísadami jako chuťové látky, sladidla a barviva spolu s fosforečnanem draselným. I v tomto případě může být žádoucí užít některé složky ve formě částic o velmi malém rozměru.

Farmaceutický nosič podle vynálezu je zvláště vhodný pro účinné složky, citlivé na vlhkost, kyselé povahy, v podstatě nerozpustné ve vodě, protože fosforečnan draselný v tomto případě je rovněž neutralizačním činidlem a činidlem napomáhajícím rozpustnosti. V tomto případě má být podíl fosforečnanu draselného ve výsledném prostředku alespoň dostatečný k neutralizaci kyselé složky.

Zvláštním případem kyselé, na vlhkost citlivé účinné složky může být kyselina acetylsalicylová (ASA), takže ve výhodném provedení se vynález týká prostředků s obsahem ASA a způsobu jejich výroby.

ASA je cenné léčivo s analgetickým antipyretickým a protizánětlivým účinkem. Velké déle podávané dávky však mohou vyvolat nežádoucí vedlejší účinky, například žaludeční nevolnost a další příznaky otravy salicyláty jako hluchota, závratě a třes a mimoto alergické projevy, jak bylo popsáno například v publikaci Vining a další, British Medical J., 23. února 1957, str. 444.

Je pravděpodobné, že dochází i ke vzniku žaludečního vředu, protože ASA je v podstatě nerozpustná v žaludeční šťávě a z tohoto důvodu způsobují pevné částice velké podráždění a poškození sliznice. Protože žaludeční podráždění je nejčastější, byly činěny pokusy o výrobu velkého počtu prostředků s obsahem ASA se sníženou žaludeční nesnášenlivostí.

V US patentu č. 3 608 064 se popisuje prostředek, sestávající z ASA a sušeného mléka, přičemž se uvádí, že mléko je přidáno jako přírodní alkalická látka, která snižuje na co nejmenší míru možné negativní účinky. Podle US patentu č. 4 003 989 je možno snížit nežádoucí účinek na žaludeční sliznici v případě ASA přidáním činidla, podporujícího rozpustnost této látky, například sušeného mléka. Prostředky proto obsahují ASA, alkalický uhličitán a/nebo hydrogenuhlíčen a takové množství pevného podílu mléka, které převyšuje 10 až 100krát hmotnost ASA.

Prostředky podle US patentu č. 4 003 989 snižují nežádoucí žaludeční příznaky, avšak při smísení práškovatého materiálu s vodou vzniká kysličník uhličitý a výsledkem je nechutný heterogenní systém, který sestává z čiré kapaliny, převrstvené vrstvou pěny, která sestává převážně z pevných bílkovin, vysrážených vzniklou kyselinou uhličitou.

Mimoto je ASA vysoce citlivá na vodu a z tohoto důvodu k získání delší skladovatelnosti jenutno sušené mléko, které obvykle obsahuje 2 až 4 % vody sušit na obsah pod 0,5 % vody, což je velmi nákladné a ne hospodárné ve větším měřítku.

Nyní bylo prokázáno, že je možno získat stálý prostředek s obsahem ASA v suchém stavu, který se při styku s vodou nebo požitelnou kapalinou na bázi vody rychle disperguje za vzniku pufrovaného roztoku neutralizované ASA v kontinuální kapalně fázi s obsahem rozpuštěného pevného podílu mléka při použití fosforečnanu draselného jako neutralizačního činidla. Prostředek, vyrobený způsobem podle vynálezu tedy obsahuje ASA, pevný podíl mléka a fosforečnan draselný v množství, dostatečném k neutralizaci přítomné ASA.

Fosforečnan draselný má v tomto případě dvojí úlohu. Jednak neutralizuje ASA a jednak pohlcuje vodu, obsaženou v pevném podílu mléka, takže v průběhu skladování je ASA chráněna proti rozkladu hydrolyzou a tím i proti ztrátě účinnosti. Mimoto je chuť draselných solí dobře přijatelná. Jako pevný podíl mléka se s výhodou užívá pevný podíl mléka, zbeveného tuku, který se obvykle běžně dodává jako sušené odstředěné mléko s obsahem vody 2 až 4 %. Pokud jde o fosforečnan draselný, může být bezvodý, obvykle se však užívá běžně dodávaný monohydrát. Vyšší hydráty jsou méně vhodné pro sníženou dehydratační schopnost.

K dosažení požadované zlepšené rozpustnosti ASA má být obsah fosforečnanu draselného v prostředku alespoň dostatečný pro neutralizaci ASA a vzniklý roztok má mít pH 6,2 až 7,2, s výhodou 7,0 až 7,2. Prostředek obvykle obsahuje alespoň 0,5 molu fosforečnanu draselného na 1 mol ASA, s výhodou 0,85 až 0,9 molu této látky/mol ASA, takže pH rekonstituovaného roztoku je 7,0 až 7,2.

V případě, že se užije monohydrát, je nutno množství odpovídajícím způsobem zvýšit. Je také zapotřebí brát v úvahu obsah vody v sušeném mléce, aby bylo zajištěno dostatečné množství adsorbční kapacity pro vodu ve výsledném prostředku. Pevný podíl mléka bez tuku obvykle tvoří 3 až 20násobek hmotnosti ostatních složek. V případě potřeby je rovněž možno přidat chuťové látky, barviva a/nebo sladidla.

Prostředky se nacházejí s výhodou ve formě jednotlivých dávek, z nichž každá je určena ke smísení s 50 až 100 ml vody nebo jiné kapaliny na bázi vody. Prášky jsou nejvýhodnější formou, protože se snadno dispergují. Množství ASA v jednotlivé dávce se volí podle použití, to jest menší množství v případě, že prostředek má být podáván dětem, například 50 až 100 mg/jednotlivá dávka, u dospělých jde obvykle o 300 až 600 mg/ASA v jednotlivé dávce. Chuťové látky, barviva a sladidla je možno volit podle chuti uživatele.

Při výrobě prostředků je možno dosáhnout nejlepších výsledků pokud jde o homogennost a skladovatelnost v případě, že se při mísení jednotlivých složek dbá určitých opatření. Fosforečnan draselný a jakékoliv pevné sladidlo nebo chuťová látka mají být použity v jemně mleté formě, průměr částic nemá přesáhnout 100 μ m. Obvykle se fosforečnan draselný nejprve mísí s částí pevného podílu mléka (s výhodou konstantní sušené odstředěné mléko), totéž platí pro ASA.

Pak se obě tyto složky smísí a důkladně se promísí se zbytkem pevného podílu mléka. Chuťové látky, sladidla a barviva se přidávají k předběžné směsi, obsahující fosforečnan draselný. Výsledná směs se plní do papírových sáčků nebo jiných vhodných obalů v množství které odpovídá požadované výsledné látce ASA. Obaly mají být nepropustné pro vodu, a mají být příslušně utěsněny.

Při smísení s vodou nebo jinou kapalinou na podkladě vody vytváří prostředky, vyrobené způsobem podle vynálezu pufrovaný roztok neutralizované ASA mléčného vzhledu, jehož požívání je příjemné. Solubilizovaná účinná složka se rychle vstřebává ve střevě, takže nepříjemné žaludeční projevy, tak jak byly svrchu popsány jsou z největší části vyloučeny.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady.

P ř í k l a d 1

2 díly vanilínu a 8 dílů sodné soli secharinu se jemně mele tak, aby průměrná velikost částic nepřevyšovala 100 μ m a pak se smísí s 38 díly monohydrátu fosforečnanu draselného (TPM), který se rovněž předem jemně umele. Pak se přidá 30 dílů konstantního sušeného odstředěného mléka, čímž se získá první předběžná směs. Druhá předběžná směs se získá smísením 33 dílů ASA se 40 díly instantního sušeného odstředěného mléka. Obě předběžné směsi se pak důkladně promísí spolu s 849 díly instantního odstředěného sušeného mléka a plní se po 3 g do sáčků, nepropustných pro vodu.

Prostředek obsahuje v procentech

ASA	3,3
TPM	3,8
pevný podíl mléka	91,9
vanilin	0,2
sodná sůl sacharinu	0,8

a je vhodný pro použití u dětí.

P ř í k l a d 2

Prostředek, vhodný pro dospělé je možno získat způsobem podle příkladu 1 s tím rozdílem, že se množství ASA zvýší na 100 dílů a odpovídajícím způsobem se upraví i množství TPM na 112 dílů. Chuťové látky a sladidla se rovněž užijí ve vyšším množství a odpovídajícím způsobem se sníží pevný podíl mléka. Tímto způsobem se získá výsledná práškovaná směs, která má následující procentuální složení.

ASA	10,0
TPM	11,2
pevný podíl mléka	78,0
vanilin	0,16
sodná sůl sacharinu	0,64

Tato směs se rovněž plní do sáčků, nepropustných pro vodu v množství vždy 5 g na 1 sáček a sáčky se uzavřou.

V obou příkladech bylo užito běžně dodávaného instantního sušeného odstředěného mléka s obsahem vody 2,1 %.

Prostředky, vyrobené způsobem podle příkladu 1 a 2 a uložené do uzavřených sáčků byly skladovány 3 měsíce při teplotě 37 °C. Na konci této doby byla zkoumána chuť a vzhled výsledného produktu, které byly beze změny, stupeň hydrolýzy ASA byl nižší než 3 %.

P ř í k l a d y 3 až 5

Farmaceutický nosič podle vynálezu byl s úspěchem užit také ve farmaceutických prostředcích následujícího složení:

P ř í k l a d 3

<u>Složka</u>	<u>Množství</u>
kyselina askorbová	500 mg
TPM	436 mg
instantní odstředěné mléko (obsah vody 3,4 %)	4 064 mg

Po rekonstituci přidání vody má takto získaný nápoj pH v rozmezí 6,7 až 6,9.

P ř í k l a d 4

<u>Složka</u>	<u>Množství</u>
kyselina p-aminosalicylová	500 mg
TPM	502 mg
instantní odstředěné mléko (obsah vody 3,8 %)	3 998 mg

P ř í k l a d 5

<u>Složka</u>	<u>Množství</u>
kyselina nikotinová	250 mg
TPM	312 mg
instantní odstředěné mléko (2,6 % vody) + vanilková příchuť	4 438 mg

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Farmaceutický nosič pro prostředky s obsahem účinné látky citlivé na vlhkost, kyselé povahy, zejména kyseliny acetylosalicylové, vyznačující se tím, že obsahuje pevný podíl mléka s fosforečnan draselný v množství, dostatečném k vazbě vody, spojené s pevným podílem mléka.

2. Farmaceutický nosič podle bodu 1, vyznačující se tím, že se užije fosforečnanu draselného o rozměru částic nejvýše 100 μ m.

3. Farmaceutický nosič podle bodu 1 a 2, vyznačující se tím, že se jako pevného podílu mléka užije sušeného odstředěného mléka.

4. Farmaceutický nosič podle bodu 1 až 3, vyznačující se tím, že obsahuje alespoň jednu chuťovou látku nebo sladidlo a barvivo.