



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

213 652

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 15 09 80
(21) PV 6252-80

(51) Int. Cl.³ A 61 K 9/24

(40) Zveřejněno 29 05 81
(45) Vydáno 01 04 84

(75) SAJVERA JIŘÍ RNDr.,
Autor vynálezu LÍKAŘOVÁ EVA PhMr.,
KOBELAS KAREL ing.,
ŠMÍDOVÁ ILONA PhMr., PRAHA

(54) Způsob výroby stabilních pevných kusových perorálních lékových forem

Vynález se týká způsobu výroby stabilních pevných kusových perorálních lékových forem, obsahujících vzájemně inkompatibilní účinné složky, a to tak, že se na jádrech obsahujících alespoň dvě účinné vzájemně kompatibilní látky vytvářejí střídavě indiferentní vrstvy s vrstvami obsahujícími účinné látky inkompatibilní s účinnými látkami v jádře. Tento způsob je vhodný např. pro polyvitaminové a polyenzymatické přípravky.

Vynález se týká způsobu výroby stabilních pevných kusových perorálních lékových forem, obsahujících vzájemně inkompatibilní účinné složky, jejichž uvolňování v různých místech zažívacího traktu může být řízeno.

V běžné praxi se vyskytuje celá řada pevných farmaceutických přípravků pro perorální použití, které obsahují více účinných látek. Velmi často se stává, že tyto látky jsou vzájemně inkompatibilní, že spolu reagují, a tím znatelně snižují stabilitu i terapeutický účinek přípravku. Účinné látky jsou také velmi často citlivé na působení vnějších vlivů, zejména vlhkosti, vzdušného kyslíku nebo světla.

Ochrana proti vnějším vlivům je poměrně jednoduchá. Přípravky se vyrábějí ve formě obalených tablet, tj. dražé nebo potahovaných tablet, které se skládají z jádra, obsahujícího účinné a pomocné látky a obalu, který poskytuje ochranu proti nepříznivým vnějším vlivům. K vytvoření obalu se používá různých pomocných látek; v případě dražé je tvořen především vrstvou cukru, v případě potahovaných tabletek vrstvou vysekomolekulárních látek, ve většině případů derivátů celulosy. V praxi se uplatňují zásadně dva technologické postupy vytváření obalů. Při výrobě dražé se jádra v rotujícím dražovacím kotli polévají dražovací suspenzí, jejímž základem je vodný roztok sacharosy; po polevu se někdy zasypávají dalšími pomocnými látkami a voda se odpaří působením teplého vzduchu. Potahované tablety se obvykle vyrábějí fluidním způsobem. Ve vhodném zařízení se jádra proudem vzduchu určité teploty uvedou do vznosu a v tomto stavu se na ně nastříkává roztok filmotvorné látky ve vhodném rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel, která se teplým vzduchem odpaří.

Mnohem složitější je situace tehdy, když je nutno chránit jednotlivé komponenty, obsažené v tabletě, proti vzájemnému působení. Obvykle se to řeší několika cestami. Výlisky se připravují z několika granulátů, přičemž některé účinné látky v granulátu nebo celé granule jsou chráněny obdukcí vhodnou inertní látkou. Nevýhoda tohoto způsobu spočívá v tom, že obdukcí vrstva granulátů se působením lisovacího tlaku částečně naruší, a tím se opět obnoví nežádoucí styk s ostatními komponentami obsaženými ve výlisku.

Další možnost představuje výroba vrstvených tablet sendvičového typu. K výrobě takových tablet je nutno mít k dispozici speciální tabletovací stroje. I zde se však na styčných plochách vzájemně setkávají inkompatibilní složky. Někdy se tento nedostatek řeší ještě jednou indiferentní mezivrstvou, což dále komplikuje situaci, nároky na zařízení a jeho funkci.

Je znám také způsob, při kterém se některé účinné látky nanášejí na jádro při dražování, tzv. inkorporují se do cukerné dražovací vrstvy. Takto ovšem nelze zpracovávat látky citlivé na vlhkost.

Cílem vynálezu bylo odstranění zmíněných nevýhod a nedostatků postupů dosavadních a umožnění výroby kompozitních přípravků obsahujících vzájemně inkompatibilní složky, a to zejména přípravků polyvitaminových a polyenzymatických. Systematické studium této problematiky vedlo k novým poznatkům, které pomohly vyřešit daný úkol. Bylo např. zjištěno, že je velmi výhodné vytvořit nejprve jádro z granulátu, který obsahuje účinné (vzájemně kompatibilní) a pomocné látky, na jádro pak nanést fluidní technikou inertní mezivrstvu a potom suspenzi nebo roztok jedné nebo více účinných látek, které jsou s látkami v jád-

213 852

je inkompatibilní, v roztoku vhodného derivátu celulosy ve vhodném organickém rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel. Po odpaření organického rozpouštědla vznikne na jádře vrstva, která obsahuje homogenně rozptýlenou účinnou látku nebo látky, jejichž jednotlivé částice jsou dokonale chráněny před stykem s účinnými látkami obsaženými v jádře a nemůže tedy dojít k vzájemným nežádoucím reakcím. K zajištění okamžitého účinku je třeba volit hydrofilní vysokomolekulární látku; jde-li o dosažení řízeného uvolňování, je možné volit kombinaci látky hydrofilní a hydrofobní, popřípadě použít látku, jejíž rozpouštění je ovlivněno hodnotou pH prostředí.

Předmětem vynálezu je tedy způsob výroby stabilních, pevných, kusových, perorálních lékových forem, obsahujících vzájemně inkompatibilní účinné složky; podstata tohoto způsobu spočívá v tom, že se na jádrech, s obsahem alespoň dvou účinných vzájemně kompatibilních látek, opatřených, je-li to žádoucí, acidorezistentní vrstvou, vytváří indiferentní mezivrstva z hydrofilního derivátu celulosy, s výhodou hydroxypropylmethylcelulosy, popřípadě ve směsi s hydrofobním derivátem celulosy, s výhodou ethylcelulosy, na této mezivrstvě se vytvoří alespoň jedna vrstva obsahující jednu nebo více účinných látek inkompatibilních s účinnými látkami v jádře, následovně další indiferentní mezivrstvou anebo konečnou vrstvou krycí. Účelně se jednotlivé vrstvy vytvářejí ve vlnosku, tj. fluidní technikou.

Při realizaci způsobu podle vynálezu se postupuje nejlépe například tak, že se účinné látky, které mají být nanесeny na jádro, rozpouštějí ve 2 až 10 %, s výhodou 4 % roztoku zmíněných derivátů celulosy, obvykle ve směsi alkoholu s 1 až 3 atomy uhlíku, například ethanolu, s chlorovaným alkanem s 1 až 2 atomy uhlíku, například dichlormethanem, v objemovém poměru 1 : 3 až 3 : 1, s výhodou ve směsi ethanolu a dichlormethanu v poměru 1 : 1. Tento roztok se nanáší na jádra buď postřikem ve vlnosku, popřípadě postřikem a poléváním v dražovacím kotli. V poslední fázi se hotová jádra opatří definitivní úpravou dražováním či potahováním konečnou krycí vrstvou, která chrání výrobek proti vnějším vlivům.

Způsob podle vynálezu umožňuje obvyklou technologií vyrábět pevné kusové perorální lékové formy, které mohou obsahovat několik vzájemně inkompatibilních látek, aniž by byla jejich stabilita, a tím i stabilita celého přípravku ohrožena.

V následujících příkladech provedení jsou uvedeny bližší podrobnosti způsobu podle vynálezu, které tento způsob pouze ilustrují, ale nijak neomezují na látky, zařízení, postup nebo podmínky v nich uvedené.

Příklad 1

Způsobem běžným při výrobě tablet (lisováním granulátu) se připraví 56 kg jader čočkovitého tvaru a průměru 10,5 mm. Jednotlivá jádra mají toto složení (v mg):

cholinbitarát	170,-
D, L-methionin	25,-
inositol	50,-
tokoferolacetát	5,-
pyridoxin	1,5
thiamin	1,5

nikotinamid	5,-
kyanokobalamin	0,003
pomocné látky (škorb, laktosa, želatina, koloidní kys. kře- mičitý)	do 350

Jádra se pak vpraví do pracovní komory fluidního postřikovacího zařízení, kde se na ně postupně nastříkují tyto roztoky, popřípadě suspenze:

1. hydroxypropylmethylcelulosa 1,120 kg
ethanol 13,5 litru
dichlormethan 13,5 litru
propylenglykol 0,120 kg
2. hydroxypropylmethylcelulosa 0,280 kg
ethanol 12,5 litru
dichlormethan 12,5 litru
propylenglykol 0,028 kg
riboflavin 0,244 kg
koloidní kys.křemičitý 0,244 kg
3. roztok stejný jako sub 1.

Odpařením rozpouštědel vzniknou postupně tři oddělené vrstvy. Vzniklá jádra se v dražovacích kotlích běžným způsobem dražují a leští. Vznikne polyvitaminový přípravek ve formě dražé. Jednotlivá dražé obsahují kromě účinných látek v jádře ještě ve vnější vrstvě 1,5 mg riboflavinu, který je zcela izolován a nemůže svým katalytickým vlivem způsobit nestabilitu ostatních složek.

Příklad 2

Na jádra, připravená podle příkladu 1, se ve fluidním dražovacím zařízení nanášejí postupně tyto roztoky, popřípadě suspenze:

1. roztok 1. podle příkladu 1,
2. roztok 2. podle příkladu 1,
3. hydroxypropylmethylcelulosa 0,280 kg
ethanol 6,- litrů
dichlormethan 6,- litrů
propylenglykol 0,028 kg
pantothenol 0,490 kg
japonský vosk 0,049 kg
4. roztok 1. podle příkladu 1.

Odpařením rozpouštědel vzniknou postupně 4 oddělené vrstvy, obalená jádra se pak běžným způsobem dražují a leští v dražovacích kotlích. Získá se polyvitaminový přípravek ve formě dražé, jenž kromě látek obsažených v jádře obsahuje ještě 1,5 mg riboflavinu a 3 mg

213 852

pantothenolu. Obě látky jsou od sebe i od ostatních izolovány, s tím je zaručena stabilita přípravku, jak je patrné z tabulky.

	obsah thiaminu v % hmotn.		obsah pantothenolu v % hmotn.	
	komerční přípravek	postup dle vynálezu	komerční přípravek	postup dle vynálezu
výchozí stav	100 %	100 %	100 %	100 %
90 dní 25 °C	85 %	92 %	100 %	100 %
90 dní 38 °C	67 %	85 %	87 %	94 %

Příklad 3

Lisováním předem připraveného granulátu se připraví 60 kg jader o průměru 5,5 mm, tohoto složení (v mg):

thiamin	2
pyridoxin	1
nikotinamid	20
pomocné látky (škrob, laktosa, želatina, koloidní kys. křemičitý)	do 60

Jádra se vpraví do pracovní komory fluidního zařízení na potahování tablet, kde se na nich postupně vytvoří vrstvy nanášením těchto roztoků:

1. hydroxypropylmethylcelulosa 1,5 kg
ethanol 15,- litrů
dichlormethan 15,- litrů
propylenglykol 0,15 kg
2. hydroxypropylmethylcelulosa 2,- kg
ethanol 25,- litrů
dichlormethan 25,- litrů
propylenglykol 0,2 kg
riboflavin 2,- kg
koloidní kys. křemičitý 2,- kg
pantothenol 3,- kg
japonský vosk 0,2 kg

3. roztok stejný jako sub. 1.

Vzniklá jádra se pak běžným způsobem v dražovacích kotlích dražují. Výsledkem je polyvitaminový přípravek ve formě dražé. Jednotlivá dražé obsahují kromě látek uvedených v jádře ještě 2 mg riboflavinu a 3 mg pantothenolu v obale. Tyto látky jsou chráněny před stykem s ostatními komponentami, a tím je dána stabilita přípravku.

Příklad 4

Na 60 kg jader, stejného složení jako v příkladu 3 a vyrobených stejným způsobem,

se vytvářejí jednotlivé vrstvy tak, že se roztoky 1 až 3. nanáší peléváním či postříkem na rotující jádra v dražovacím kotli. Získá se polyvitaminový preperát ve formě dražé jako v příkladu 3.

Příklad 5

Stejně jako v příkladu 3 se vyrobí 60 kg jader stejného složení. Na těchto jádrech se ve fluidním zařízení pro potahování tablet vytvářejí vrstvy postupným nanášením těchto roztoků:

1. roztok 1. podle příkladu 3,
2. roztok 2. podle příkladu 3,
3.

hydroxypropylmethylcelulosa	1,5	kg
ethanol	15,-	litrů
dichlormethan	15,-	litrů
pigmentová barva	0,15	kg
propylenglykol	0,150	kg
japonský vosk	0,150	kg

Poslední vrstva je krycí a přípravek se již nedražuje. Získá se polyvitaminový přípravek ve formě potahovaných tablet stejného složení jako v příkladu 3. I zde je stabilita dána tím, že riboflavin i pantothenol jsou od sebe navzájem i od ostatních složek zcela odděleny.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby stabilních pevných kusových perorálních lékových forem, obsahujících vzájemně inkompetibilní účinné složky, vyznačující se tím, že se na jádrech s obsahem alespoň dvou účinných vzájemně kompatibilních látek, opatřených, je-li to žádoucí, acidozistentní vrstvou, vytváří indiferentní mezivrstva z hydrofilního derivátu celulosy, s výhodou hydroxypropylmethylcelulosey, popřípadě ve směsi s hydrofobním derivátem celulosy, s výhodou ethylceluloseu, na této mezivrstvě se vytvoří alespoň jedna vrstva obsahující jednu nebo více účinných látek inkompatibilních s účinnými látkami v jádře, následovaná další indiferentní mezivrstvou anebo konečnou vrstvou krycí.
2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jednotlivé vrstvy vytvářejí ve vzhledu.