



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU 200 348

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 24 10 77
(21) PV 6893 - 77

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.

A 61 K 9/30

(40) Zveřejněno 31 12 79
(45) Vydáno 30 11 83

(75)
Autor vynálezu

KOBLAS KAREL ing. PRAHA
LÍKAŘOVÁ EVA PhMr., PRAHA
SAJVEKA JIŘÍ RnDr., PRAHA

(54) Způsob výroby pevných kusových perorálních lékových forem s obsahem alespoň jedné účinné látky omezeně rozpustné ve vodě

1

Vynález se týká způsobu výroby pevných kusových perorálních lékových forem s obsahem alespoň jedné účinné látky omezeně rozpustné ve vodě, se zrychlených uvolňováním účinné látky z lékové formy, nanášením roztoku alespoň jedné účinné látky v netečném organickém rozpouštědle nebo ve směsi netečných organických rozpouštědel, jako je ethanol, dichlormethan nebo chloroform, na nosný granulát, odpařením rozpouštědla a zpracováním granulátu s přísadou pomocných látek na výlisky, například tablety nebo dražovací jádra.

Nověji se dostávají stále více do popředí otázky tzv. biologické dostupnosti léčiv, zejména z pevných kusových perorálních lékových forem. Souhrn těchto otázek tvoří nový vědní obor - biofarmacie, která se zabývá zmíněnou problematikou. Je totiž velmi důležité, aby se účinná látka z léčivého přípravku včas a úplně uvolnila, aby se mohla v těle pacienta rychle dostat na určené místo, kde se má účinek projevit.

Běžná metodika, užívaná ke stanovení kvality tablet a dražé, tj. stanovení doby rozpadu (ČSN 66 4031, ČsL 3), neposkytuje dostatek informací o biologické dostupnosti účinných látek. Rychlost uvolňování účinných látek z pevných kusových perorálních lékových forem se in vitro kontroluje různými způsoby, například podle USP XVIII. Tento postup spočívá v tom, že se zkoumaná léková forma, například tablety, dražé nebo kapsle, rozpuští za přesně definovaných podmínek v určitém objemu destilované vody nebo umělé trávicí šťávy a po určité době se odebírají vzorky roztoků, v nichž se stahuje koncentrace

účinných látek.

Při kontrole řady běžně vyráběných léčivých přípravků bylo zjištěno, že rychlost uvolňování účinné složky není vždy vyhovující, což je zvláště závažné u takových přípravků, které obsahují účinné látky ve vodě málo rozpustné. U některých přípravků bylo množství účinné látky uvolněné za 1 hodinu podstatně nižší než bylo očekáváno a než je žádoucí pro dosažení rychlého nástupu účinku.

Rychlost uvolňování lze v pozitivním smyslu ovlivnit několika cestami, například použitím mikronizovaných substancí, což je však velmi náročné a výrobu značně prodražuje, popřípadě použitím povrchově aktivních látek, které urychlují rozpouštění účinné složky a které se inkorporují do tablet, kde mají funkci smáčedel. V literatuře se též uvádí (E.Nürnberg, Pharm.Ind. 38, 74, 1976), že amorfní látky, získané rozprašovací sušením, se rozpouštějí rychleji. Například u aescinu vzrostla rozpustnost ve vodě 200x po převedení z krystalické formy na amorfní.

Při systematickém studiu mezi rychlostí rozpouštění, velikostí krystalů a přítomností povrchově aktivních látek nebyl v řadě případů zjištěn prokazatelný vztah mezi velikostmi částic, resp. specifickým povrchem a rychlostí rozpouštění. Průkaznější vliv než mikronizace řízenou krystalizací. Mikronizace krystalizací je však ještě obtížnější a náročnější než mikronizace mechanická. Ani použití povrchově aktivní látky jako smáčedla nemělo ve všech případech očekávaný efekt. Zato se velmi intenzivně projevil vliv technologie zpracování do lékové formy, a to i takových prvků, které lze těžko ovlivňovat. Významně se projevily například i nepatrné rozdíly v lisovacím tlaku při výrobě tablet aj.

Cílem vynálezu bylo nalézt takový způsob výroby pevných kusových perorálních lékových forem s obsahem alespoň jedné účinné látky omezeně rozpustné ve vodě, jenž by zajišťoval rychlé uvolnění většiny podílu jedné nebo více účinných látek do roztoku a tím dobrou biologickou dostupnost léčiv a jenž by nebyl zatížen výše zmíněnými nevýhodami, ale byl zato maximálně ekonomický.

Tento úkol se podařilo vyřešit způsobem podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se na nosný laktosový granulát, připravený ve vzhledu, obsahující 25 až 35 % hmot. částic velikosti 0,08 až 0,2 mm, 55 až 65 % hmot. částic velikosti 0,2 až 0,4 mm a zbytek do 100 % hmot. tvoří částice velikosti pod 0,08 mm a nad 0,4 mm, nejvýše však 0,8 mm, nanáší s výhodou ve vzhledu, roztok alespoň jedné účinné látky v netečném organickém rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel, například v ethanolu nebo/a chloroformu s přísadou 5 až 10 % hmotn., s výhodou 6 až 7 % hmotn., vztaženo na hmotnost účinné látky nebo látek, fyziologicky nezávadného neinogenního tenzidu, například polyoxyethylen-20-sorbitan-monooleátu.

Při provedení způsobu podle vynálezu je třeba organická rozpouštědla volit s přihlédnutím k vlastnostem účinné látky nebo látek. Nejčastěji používanými rozpouštědly jsou ethanol, dichlormethan, chloroform, aceton a jejich směsi. Koncentrace roztoku se též řídí vlastnostmi účinných látek. Pokusně bylo prokázáno, že vzrůstající koncentrací účinné látky klesá rychlost jejího uvolňování z výlisku. Je proto vhodné pokusně stanovit předem optimální koncentraci. Jak bylo prokázáno srovnávacími pokusy, má aplikace roztoku účinné látky s přísadou neinogenního smáčedla na nosný laktosový granulát fluidní technikou,

tj. ve vztahu, zásadní význam. Za těchto podmínek se totiž na povrchu zrn granulátu vytvářejí stejnoměrně co nejmenší mikrokrystaly účinné látky, které spolu se smáčedlem zvyšují rychlost rozpouštění a tím i uvolňování účinné látky.

Efekt opatření podle vynálezu přesvědčivě vyplývá z následujícího srovnání, při kterém bylo sledováno množství uvolněného spironolaktanu za 1 hodinu z tablet, získaných různými postupy, resp. z komerčních preparátů:

Vzorek	Technologický postup	% uvolnění účinné látky
1.	vlhká granulace, hnětení (běžný postup)	6 až 8
2.	dosavadní postup, tabletovina připravena smícháním účinné látky s laktosovým granulátem	32
3	vlhká granulace, vztos	35
4	přímé tabletování	35
5	nástřik rozpuštěné účinné látky na laktosový granulát ve vztosu	60
6	stejný postup jako u vzorku 5 s použitím povrchově aktivní látky (podle vynálezu	70
7	komerční preparát I	60
8	komerční preparát II	40

Jak bylo též shledáno nemají rychlost nástřiku a teplota podstatný vliv na rychlost uvolňování účinné látky z hotového produktu. To je z hlediska výroby velmi výhodné.

Další důležitou okolností je to, že při výrobě pevných kusových perorálních látkových forem způsobem podle vynálezu není nutno používat mikronizovaných substancí a že nezáleží na tom, zda výchozí látky jsou krystalické nebo amorfny. Způsob podle vynálezu umožňuje též zvýšit rychlost uvolňování účinné látky 2 až 10krát ve srovnání se stavem dosavadním, jak bylo nalezeno při sledování vlastností výlisků připravených jak v laboratorním tak i provozním měřítku.

Významnou vlastností produktů vyrobených způsobem podle vynálezu je jejich stabilita po dostatečně dlouhou dobu a dále to, že rychlost uvolňování účinné látky se podstatně nemění v závislosti na čase.

Dále uvedené příklady provedení způsobu podle vynálezu toliko ilustrují, aniž by však vyčerpávaly všechny jeho možnosti nebo vynález jekkoliv omezovaly.

Příklad 1

2,5 kg γ -laktanu kyseliny 7 α -acetylmerkapto-17 β -hydroxy-3-oxo-17 β -pregn-4-en-21-karboxylové se rozpustí ve 3,75 litru chloroformu, roztok se zředí 16,25 litry ethanolu a 0,17 kg polyoxyethylen-20-sorbitanmonooleátu. Takto připravený roztok se vnese rychlostí 1 litru za minutu (počet otáček vstřikovacího čerpadla 100 až 121/min), při vstupní teplotě 35 až 40 °C a výstupní teplotě 25 až 30 °C, nastříká na 13,48 kg předem

připraveného suchého a prosátého laktóзовého granulátu. Po nastříkání celého množství roztoku se granulát krátce prosuší, proseje a smísí s přísadami k tabletování, tj. 0,34 kg kukuřičného škrobu, 0,34 kg amylopektinu a 0,17 kg stearanu vápenatého. Ze získané tabletoviny se lisují tablety o průměru 7 mm a váze 170 mg s obsahem 25 mg účinné látky, tlakem 400 až 500 MPa. Tyto tablety se mohou dále potahovat buď tenkým filmem hydroxypropylmethylcelulosity, čímž se získají potahované tablety, nebo cukerným potahem. V tomto případě je konečnou lékovou formou dražé. Tablety, potahované tablety nebo dražé, vyrobené popsaným způsobem, uvolní za hodinu nejméně 70 % účinné látky, což je asi o 20 % více než u komerčně dostupných přípravků, a rovněž asi o 20 % více než je požadavek dosavadní příslušné normy.

Příklad 2

roztok 25 g lanatosidu C a 1,75 g polyoxyethylen-20-sorbitanmonooleátu ve 2 litrech ethanolu se ve vzhledu rychlostí 1 litr za minutu (počet otáček vstřikovacího čerpadla 100 až 120/min), při vstupní teplotě 35 až 40 °C a výstupní teplotě 25 až 30 °C nastříká na 5673,25 g suchého prosátého laktóзовého granulátu. Po nastříkání celého množství roztoku se granulát krátce prosuší, proseje a smísí s přísadami k tabletování, tj. 120 g škrobu, 120 g amylopektinu a 60 g stearanu vápenatého. Z takto připravené tabletoviny se lisují jádra o průměru 5,5 mm a váze 60 mg, s obsahem 0,25 mg účinné látky, tlakem 400 až 500 MPa. Hotová jádra se dražují na váhu 100 mg.

P R E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob výroby pevných kusových perorálních lékových forem s obsahem alespoň jedné účinné látky omezeně rozpustné ve vodě, se zrychleným uvolňováním účinné látky z lékové formy, nanášením roztoku alespoň jedné účinné látky v netečném organickém rozpouštědle nebo ve směsi netečných organických rozpouštědel, jako je ethanol, dichlormethan nebo chloroform, na nosný granulát, odpařením rozpouštědla a zpracováním granulátu s přísadou pomocných látek na výlisky, například tablety nebo dražovací jádra, vyznačující se tím, že se na nosný laktóзовý granulát, připravený ve vzhledu, obsahující 25 až 35 % hmotn. částic velikosti 0,08 až 0,2 mm, 55 až 65 % hmot. částic velikosti 0,2 až 0,4 mm a zbytek do 100 % hmot. tvoří částice velikosti pod 0,08 mm a nad 0,4 mm, nejvýše však 0,8 mm, nanáší, s výhodou ve vzhledu, roztok alespoň jedné účinné látky v netečném rozpouštědle netečném nebo ve směsi rozpouštědel, například v ethanolu nebo/a chloroformu s přísadou 5 až 10 % hmot., s výhodou 6 až 7 % hmot., vztaženo na hmotnost účinné látky nebo látek, fyziologicky nezávadného neionogenního tenzidu, například polyoxyethylen-20-sorbitanmonooleátu.