



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

218998

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 06 03 81

(21) (PV 1631-81)

(40) Zveřejněno 30 07 82

(45) Vydáno 15 06 85

(51) Int. Cl.³
A 61 K 9/14

(75)

Autor vynálezu

KOBLAS KAREL ing., LÍKAŘOVÁ EVA PhMr., LUKÁČ JURAJ ing.,
PAVLOVSKÁ ELIŠKA ing., SAJVERA JIŘÍ RNDr., PRAHA

(54) Způsob výroby sférických částic na bázi alespoň jedné farmakodynamicky indiferentní a/nebo účinné látky

1

Vynález se týká způsobu výroby sférických částic na bázi alespoň jedné farmakodynamicky indiferentní a/nebo účinné látky, určených zejména pro perorální aplikaci.

Jak je z praxe známo, je perorální aplikace léčiv, zejména pro pacienta, nejpohodlnější. Proto jsou perorální lékové formy předmětem intenzivního výzkumu a prudkého rozvoje výroby; v souvislosti s novými poznatky lékařských i farmaceutických věd neustále rostou požadavky na jejich kvalitu a spolehlivost.

Nezřídkou je třeba do jedné lékové formy inkorporovat látky vzájemně inkompatibilní či látky nedostatečně odolné proti nepříznivým vlivům okolí. Úkolem technologů je pak taková léčiva nejen formulovat, ale zajistit vhodným způsobem i jejich dostatečnou stabilitu.

Dalším, neméně častým požadavkem je zajistit programované uvolňování účinné látky. Někdy je žádoucí, jako například v případě antibiotik či srdečních glykosidů, aby se léčivá látka uvolnila co nejdříve. Jindy se naopak požaduje, aby se uvolňovala pozvolna, v průběhu několika hodin, což má zaručit její stálou hladinu v krvi a zajistit, aby pacient nebyl obtěžován nutností časté aplikace léku. Nezřídkou bývá také žádoucí, aby se účinná látka uvolňovala až ve střev-

2

ním traktu. Nejsou výjimkou ani požadavky na to, aby se léčivé látky z kompozitního přípravku uvolňovaly v určitém, předem zvoleném pořadí.

Jedním z mimořádně výhodných způsobů, jak lze tyto požadavky řešit, je výroba tzv. lékových mikroforem, tj. mikrodnažé, mikrotobolek nebo pelet. Jsou to drobné sférické částice o velikosti asi 0,1 až 1,5 mm. Pelety jsou částice homogenní, zatímco mikrodnažé a mikrotobolky se skládají z jádra a obalu. Tyto mikroformy nepředstavují obvykle konečnou lékovou formu, plní se obvykle do tvrdých želatínových tobolek, což umožňuje přesné dávkování. Mikroformy mají relativně hladký povrch a nepatrnou distribuci velikosti částic, takže jejich sypná hmotnost je konstantní; dávkování do tobolek lze uskutečnit na objemovém principu. Do jedné tobolky lze vpravit více mikročástic různého typu, což umožňuje nejen sestavovat a vyrábět léčiva s obsahem několika účinných látek, vzájemně inkompatibilních, nýbrž i zajistit v širokých mezích podle požadavků farmakoterapie rychlost a způsob uvolňování jednotlivých účinných složek.

Výroba lékových mikroforem je známá; podrobně je popsána v práci M. Chalabaly se sp. (Farm. Obzor 47, 449, 1978). Apar-

turně nejméně náročná je výroba mikrodražé, která vychází z klasického dražování, jak je popsáno například v práci M. Duckové se sp. (Farm. Obzor 58, 51, 1979). Tento způsob výroby je také chráněn řadou vynálezů (DE AS 1 492 128; US 3 119 742; 2 738 303).

Základní sférické částice jsou rovněž vhodným nosičem tekutých účinných látek, které lze na ně nanášet speciálními metodami.

Cílem vynálezu bylo vyvinout takový postup, který by umožňoval jednak jednoduchou výrobu základních sférických částic jako jader bez obsahu účinné složky, vhodných pro další zpracování, tj. pro inkorporaci jedné nebo více účinných látek tuhých i tekutých nebo jejich směsí, zejména takových, jež jsou za obvyklých podmínek vzájemně inkompatibilní, v tomto případě pomocí vhodné obdukcce, řídicí rychlost uvolňování účinné látky nebo látek v určitém pořadí, popřípadě v kombinaci s vhodnou formou ochrany před působením vnějších vlivů, jednak přímo výrobu hotových lékových mikroforem, jejichž základ mohou tvořit již přímo částice farmakologicky účinné látky potřebné velikosti, vhodným způsobem opracované s pomocnými látkami tuhými i tekutými.

Základním úkolem byla nejprve reprodukce jednotlivých známých postupů výroby mikrodražé. Všechny vycházejí z toho, že se na základní částice tvaru přibližně kulového či krychlového nebo tvaru nízkého válce či hranolu, nanášejí běžnými způsoby, známými z technologie dražování, pomocné látky, tj. pojiva a plniva, čímž postupně dojde k zaoblení hran výchozích částic a jejich obalení a ke vzniku pravidelných sférických útvarů.

Stále však se objevovala základní potíž: díky relativně malé hmotnosti se částice vzájemně slepovaly a vytvářely se konglomeráty o velikosti několika mm až cm, které bylo nutno opakovaným síťováním vždy vytřídit. Práce byla zcela neefektivní a neproduktivní. Nepomáhalo ani použití známých kluzných látek běžným způsobem.

Po řadě pokusů bylo zjištěno, že záleží na způsobu použití kluzných látek. Ukázalo se, že je třeba základní částice nejprve opatřit tenkou vrstvičkou kluzné látky, což je možno zajistit rozprášením této látky na částice, které jsou v pohybu v dražovacím kotli či jiném vhodném zařízení, popřípadě použít kluzné látky tekuté či roztoku kluzné látky pevné ve vhodném rozpouštědle. Po dokonalém zhomogenizování, když se vytvoří na částicích stejnoměrný povlak, lze teprve aplikovat vlhčivo či roztok pojiva a plnivo ve formě zásypu. Jednotlivé polevy a zásypy je nutno opakovat ve stejném pořadí, tj. nejprve použít kluzné látky a pak teprve přidávat pojivo a plnivo. Jen tak lze zajistit, že se částice vzájemně neslepují. Systematickým studiem bylo ověřeno, že tento postup je použitelný se stejným efek-

tem při práci s nejrůznějšími typy látek kluzných, rozpouštědel i plniv. V některých případech lze kluznou látku přidávat do roztoku pojiva.

Tento vynález řeší způsob výroby sférických částic na bázi alespoň jedné farmakodynamicky indiferentní a/nebo účinné látky, určených zejména pro perorální aplikaci. Jeho podstata spočívá v tom, že se za stálého pohybu nejprve přidává alespoň k jedné farmakodynamicky indiferentní a/nebo účinné látce, o velikosti částic 0,3 až 1,5 mm, alespoň jedna fyziologicky neškodná minerální a/nebo organická kluzná látka a/nebo její roztok a/nebo její disperze, v množství 0,1 až 3 % hmotn., vztaženo na hmotnost násady, potom se tato směs zvlhčí rozpouštědlem nebo směsí rozpouštědel nebo roztokem pojiva a/nebo účinné látky, načež se přidává zásyp, tvořený farmakodynamicky indiferentním a/nebo účinným minerálním a/nebo organickým plnivem nebo směsí takového plniva alespoň s jednou účinnou látkou pevné či tekuté konzistence nebo alespoň jednou farmakologicky účinnou látkou, s velikostí částic od 10 do 100 μm , v množství od 1 do 10 % hmotn., vztaženo na hmotnost původní násady, přičemž sled těchto operací se opakuje až do dosažení požadované velikosti částic a/nebo požadovaného obsahu účinné složky či účinných složek, za průběžného nebo závěrečného odstraňování těkavých podílů.

V případě potřeby je možné opatřit částice v kterékoliv bázi výroby alespoň jednou ochrannou vrstvou a/nebo vrstvou řídicí rychlost a/nebo způsob uvolňování účinné látky nebo látek. Lze postupovat také tak, že se přídatek kluzné látky k výchozím částicím a jejich zvlhčení provádí současně v jediné operaci.

Při provedení způsobu podle vynálezu se jako základní fyziologicky indiferentní látka nejčastěji používá sacharosa vhodné velikosti krystalů, dále laktosa, fyziologicky neškodné pryskyřice, případně krupice; z účinných látek vhodnou bázi mohou tvořit například kyselina askorbová, chlorid draselný, síran železnatý a řada dalších.

Jako fyziologicky neškodnou minerální kluznou látku lze jmenovat například talek nebo koloidní kysličník křemičitý, z organických pak soli kyseliny stearové s kovy alkalických zemin nebo s hliníkem, rostlinné oleje apod., popřípadě v roztoku ve vhodném rozpouštědle.

Ke zvlhčování výchozí násady lze používat například vody, organických rozpouštědel, například ethanolu, isopropylalkoholu, glykolů, dichlormethanu, chloroformu, esterů, jako methyl- či ethylacetátu, ketonů, například acetonu, popřípadě jejich směsí ve vhodných poměrech. Ke zvlhčení lze kromě vody, rozpouštědel nebo jejich směsí používat i roztoky vhodného pojiva, například různých škrobů a jejich derivátů, derivátů

celulosa, polyvinylpyrrolidonu, polyvinylacetátu, polyethylenglykolů, methylmethakrylátů, želatiny, agaru, arabské gumy, roztoku cukru, cukrových sirupů a jiných látek, běžných k podobným účelům ve farmaceutické praxi.

V další fázi výroby se přidává zásyp, který může tvořit farmakologicky indiferentní a/nebo účinné minerální a/nebo organické plnivo, například cukry, jako sacharosa, laktosa, glukosa, sorbit, manit, škroby, nerozpustné fosfáty, bentonity, uhličitán vápenatý, síran vápenatý, hydroxid hlinitý; tato plniva lze přidávat buď samotná, nebo opět ve vhodné směsi. Výhodnou alternativu představuje směs plniva s účinnou látkou pevné či tekuté konzistence; v extrémním případě může zásyp tvořit i samotná účinná látka.

Popsané úkony lze v případě potřeby kombinovat vytvářením dělicí vrstvy nebo několika vrstev látek, které jsou schopné chránit jednotlivé složky lékové mikroformy před nežádoucími interakcemi, popřípadě řídit rychlost uvolňování účinných látek nebo chránit lékovou mikroformu před působením vnějších vlivů jako je světlo, vzduch nebo vlhkost.

Pracovní postup se při realizaci způsobu podle vynálezu může řídit danými technologickými možnostmi a zařízením. Jednotlivé operace lze například provádět v běžných dražovacích kotlích nebo v zařízeních pracujících fluidní technikou.

Jeho výhodou je ve srovnání s dřívějšími postupy výroby mikroforem, že při uvedeném pořadí operací a látek nedochází ke slepování a hrudkování částic, jako tomu bylo dosud.

Blíže podrobnosti způsobu podle vynálezu vyplývají z následujících příkladů provedení, které tento způsob pouze ilustrují, ale nijak neomezuji.

Příklad 1

Do dražovacího kotle se vloží 15 kg vytrhých krystalů sacharosy o velikosti částic 0,5 až 0,7 mm a za stálého pohybu se krystaly zasypou 1 % hmotn. talku (vztaženo na hmotnost násady). Za pokračující rotace kotle se na směs nastříkáva ethanolický roztok polyvinylpyrrolidonu o hmotnostní koncentraci 5 %, v celkovém množství asi 2,5 % hmotn., vztaženo na hmotnost násady. Po tomto nástřiku se částice zasypávají směsí 50 % hmotn. talku nebo škrobu s 50 % hmotn. laktosy, v množství asi 2 až 3 % hmotn., vztaženo na hmotnost násady. Tyto tři operace se 10 až 20krát po sobě opakují a pak se 1 h suší. Mezitím se vznikající sférické částice prosívají a třídí podle velikosti, přičemž ty, které jsou menší než je žádaná, se opakovaně postříkují a zasypávají popsaným způsobem až do potřebné velikosti. Získají se sférické částice velikosti 0,8 až 1,0 mm, použitelné jako základní nos-

ná jádra pro výrobu dalších přípravků. Sypná hmotnost 900 až 1100 kg/m³, rozpad dle ČSN 664 031 do 15 min.

Příklad 2

Do dražovacího kotle se vloží 15 kg krystalů chloridu draselného o velikosti částic 0,6 až 0,8 mm. Za rotace se na krystalky nastříkáva směs pojiva, tj. hydroxypropylmethylcelulosa s ethylcelulosou (v hmotnostním poměru 10:1) ve formě 4%ního roztoku ve 30 kg směsi ethanolu s methylenchloridem (v objemovém poměru 1:1) s přísadou 2 % hmotn. parafinového oleje (vztaženo na hmotnost pojiva). Po navlhčení se krystalky zasypávají jemně mletou směsí talku, chloridu draselného a sacharosy (v hmotnostním poměru 1:5:2) v množství do 20 kg. Sled těchto operací se opakuje asi 20krát až do spotřebování roztoku pojiva a zásypu. Získají se mikroformy chloridu draselného s retardovaným nástupem účinku, které se plní do tvrdých želatinových tobolek. Sypná hmotnost je 1100 až 1300 kg/m³, průměr částic 1,0 až 1,3 mm. Za 3 h se musí uvolnit 30 až 50 % účinné látky, za 6 h 50 až 80 % účinné látky.

Příklad 3

Do dražovacího kotle se vloží 15 kg krystalů kyseliny askorbové o velikosti částic 0,4 až 0,6 mm. Krystaly se opatří izolačním povlakem methylmethakrylátu, který se ve formě 12%ního roztoku ve směsi isopropylalkoholu s acetone (v objemovém poměru 1:1) nastříkáva na krystaly v celkovém množství 5 % hmotn., vztaženo na hmotnost násady. Před každým postříkem se krystaly zasypávají stearanem vápenatým v množství 0,5 % hmotn., vztaženo na hmotnost násady. Na takto izolované krystaly se nanáší 8%ní roztok směsi polyvinylpyrrolidonu s polyethylenglykolem (v hmotnostním poměru 1:1) ve 25 kg ethanolu. Před každým postříkem se zasypává stearanem vápenatým stejně jako výše a po zvlhčení se obsah kotle zasypává směsí jemně mletého síranu železnatého se škrobem (v hmotnostním poměru 3:1), celkem 18 kg a tyto operace se opakují až do spotřebování tohoto množství. Získají se stabilizované mikroformy síranu železnatého, určené k plnění do tvrdých želatinových tobolek. Velikost částic je 0,8 až 1,0 mm, sypná hmotnost 900 až 1100 kg/m³, rozpad dle ČSN 664 031 do 15 min.

Příklad 4

Na 25 kg sférických základních jader, získaných podle příkladu 1, se nasype 1 % hmotn. (vztaženo na hmotnost násady) talku. Na tuto směs se přerušovaně nastříkuje 1,5 kg 10%ního ethanolického roztoku tri-

nitratu glycerolu, v němž je rozpuštěno 900 gramů polyvinylpyrrolidonu a vlhká jádra se zasypávají celkem 5 kg zásypu, obsahujícího 0,5 kg talku a 4,5 kg laktosy. Po postřiku a zásypu se na potřebnou dobu zapojí přívod teplého sušícího vzduchu. Jednotlivé operace, tj. zasypávání talkem, postřík, zásyp a sušení, se střídají až do spotřebování celého množství materiálu. Na takto získané mikroformy se nanese roztok 900 g šelaku v 8100 g ethanolu. Po vysušení se získá asi 32 kg pevných lékových mikroforem s obsahem trinitratu glycerolu, jehož rychlost uvolňování je zpomalena. Mikroformy jsou určeny k plnění do tvrdých želatínových kapslí. Sypná hmotnost 900 až 1100 kg/m³. Za 1 h se uvolní 5 až 30 % trinitratu glycerolu, za 3 h 20 až 60 % a za 6 h 50 až 100 %.

Příklad 5

Do dražovacího kotle se umístí 15 kg krystalů sacharosy o velikosti částic 0,4 až 0,6 milimetrů. Na tyto krystaly se postupně nastříkáva vysokotlakým čerpadlem 28,6 kg 7%ního ethanolického roztoku polyvinylpyrrolidonu. Před každým nástřikem se částice prosypou mastkem. Celkem se spotřebuje 0,3 % hmotn. mastku, vztaženo na hmotnost násady. Po nástřiku se postupně zasypává směsí mastku a laktosy (která obsahuje 10 % hmotn. trinitratu glycerolu) v hmotnostním poměru 1:1. Spotřebuje se celkem 25 kg směsí. Vzniklé mikroformy obsahují asi 3 % hmotn. účinné látky a mají velikost mezi 0,8 až 1 mm. Sypná hmotnost je 900 až 1100 kg/m³. Retardace se zajistí šelakovou vrstvou. Použije se k tomu 3 % hmotn. (vztaženo na hmotnost mikrodražé) 10%ního ethanolického roztoku šelaku. Vzniklá mikrodražé uvolňují účinnou látku v tomto rozmezí: za 1 h 10 až 25 %, za 2 h 20 až 95 %, za 4 h 35 až 60 % a za 8 h 60 až 90 %.

Příklad 6

Do dražovacího kotle se umístí 15 kg krystalů sacharosy o velikosti částic 0,6 až 0,75 milimetrů. Na krystaly se nastříkáva postupně 47,14 kg 7%ního ethanolického roztoku polyvinylpyrrolidonu. Před každým nástřikem se cukr a pak vznikající mikročástice zasypávají mastkem, přičemž celková jeho spotřeba je 0,5 % hmotn., vztaženo na hmotnost původní násady. Po nástřiku se vždy provede zásyp směsí 16,7 kg dinitratu izosorbitu a laktosy v hmotnostním poměru 1:1 a 6,6 kg mastku, až do spotřebování zásypu. Vzniknou mikročástice o průměrné velikosti 0,8 až 1,0 mm a sypné hmotnosti 900 až 1100 kg/m³. Vzniklé mikročástice se ve fluidním zařízení potáhne 8 % hmotn. (vztaženo na hmotnost mikročástic) methylnmethakrylátové pryskyřice,

rozpuštěné ve směsi isopropylalkoholu s acetone v objemovém poměru 1:1, ve formě 10%ního roztoku. Tím je zajištěna vhodná rychlost uvolňování účinné látky, a to za 1 h 25 až 40 %, za 2 h 35 až 50 %, za 4 h 50 až 70 % a za 6 h 70 až 95 %.

Příklad 7

Do dražovacího kotle se umístí 20 kg granulátu, připraveného konvenčním způsobem, s obsahem 50 % hmotn. indomethacinu. Granulát musí mít velikost částic mezi 0,6 až 0,8 mm. Granule rotující v dražovacím kotli se nejprve prosypou mastkem, poté se ovlhčí 5%ním roztokem polyvinylpyrrolidonu v ethanolu a zasypou zásypem, složeným z 5,85 kg jemně rozpráškovaného indomethacinu a 5,15 kg škrobu. Tyto operace se vždy po odpaření rozpouštědla opakuji. Spotřebuje se celkem 200 g mastku, 30 kg ethanolického roztoku polyvinylpyrrolidonu a 10 kilogramů zásypu. Vzniknou mikročástice s obsahem asi 50 % hmotn. indomethacinu. Velikost se pohybuje v rozmezí 1,0 až 1,2 milimetrů, sypná hmotnost v rozmezí 850 až 1050 kg/m³. Tyto částice se pak opatří 3 % hmotn. povlaku methylnmethakrylátu, vztaženo na hmotnost mikročástic. Povlak se nanáší poléváním částic v dražovacím kotli nebo postříkem ve fluidním zařízení, přičemž se použije 5%ního roztoku methylnmethakrylátové pryskyřice ve směsi acetonu a ethanolu v objemovém poměru 1:1. Účinná látka z takto vzniklých částic se pak uvolňuje v závislosti na čase takto: za 1 h 5 až 30 %, za 3 h 20 až 60 %, za 6 h 50 až 100 %.

Příklad 8

Do dražovacího kotle se vnese 15 kg krupice o velikosti částic 0,3 až 0,5 mm, která se napustí roztokem solí oligobiogenních prvků. Po vysušení teplým vzduchem se krupice ovlhčí slunečnicovým olejem, zředěným dichlormethanem v objemovém poměru 2:1. Pak se hmota v dražovacím kotli zvlhčí prostým sirupem a zasype zásypem, obsahujícím škrob, práškový cukr a mastek v hmotnostním poměru 3:6:1. Po odsušení se tyto operace v uvedeném pořadí opakuji, celkem 15krát až 20krát. Celková spotřeba je 1 litr směsi slunečnicového oleje a dichlormethanu, 15 kg prostého sirupu a 7 kilogramů zásypu. Získané kulovité mikročástice mají velikost mezi 0,5 až 0,7 mm a sypnou hmotnost 950 až 1150 kg/m³. Tyto mikročástice se ještě opatří ochrannou vrstvou hydroxypropylmethylncelulosa o hmotnosti 5 %, vztaženo na hmotnost částic. Hydroxypropylmethylncelulosa se nanáší ze 4%ního roztoku ve směsi ethanolu a dichlormethanu v objemovém poměru 1:1, a to buď poléváním v dražovacím kotli, nebo nanášením fluidním způsobem. Vzniklé mik-

ročástice se musí rozpadat podle ČSN 66 4031 do 15 min. Jsou určeny jako přida-

vek do krmných směsí pro výživu hospodářských zvířat.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby sférických částic na bázi alespoň jedné farmakodynamicky indiferentní a/nebo účinné látky, určených zejména pro perorální aplikaci, vyznačující se tím, že se za stálého pohybu nejprve přidává alespoň k jedné farmakodynamicky indiferentní a/nebo účinné látce, o velikosti částic 0,3 až 1,5 mm, alespoň jedna fyziologicky neškodná minerální a/nebo organická kluzná látka a/nebo její roztok a/nebo její disperze, v množství 0,1 až 3 % hmotn., vztaženo na hmotnost násady, potom se tato směs zvlhčí rozpouštědlem nebo směsí rozpouštědel nebo roztokem pojiva a/nebo účinné látky, načež se přidává zásyp, tvořený farmakodynamicky indiferentním a/nebo účinným minerálním a/nebo organickým plnivem nebo směsí takového plniva alespoň s jednou účinnou látkou pevné či tekuté

konzistence nebo alespoň s jednou farmakodynamicky účinnou látkou, s velikostí částic od 10 do 100 μm , v množství od 1 do 10 % hmotn., vztaženo na hmotnost původní násady, přičemž sled těchto operací se opakuje až do dosažení požadované velikosti částic a/nebo požadovaného obsahu účinné složky, či účinných složek, za průběžného nebo závěrečného odstraňování těkavých podílů.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se částice v kterékoli fázi výroby opatřují alespoň jednou ochrannou vrstvou a/nebo vrstvou řídicí rychlost a/nebo způsob uvolňování účinné látky nebo látek.

3. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se přídavek kluzné látky k výchozím částicím a jejich zvlhčení provádí současně v jediné operaci.