



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

261 586

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 27. 11. 86
(21) PV 8709-86.K

(51) Int. Cl.⁴
A 61 K 9/02

(40) Zveřejněno 15. 07. 88
(45) Vydáno 2. 1. 1990

(75)
Autor vynálezu

VYHNÁNEK KAREL RNDr. PhMr.,
GRIMOVÁ JAROSLAVA MUDr. CSc.,
SECHSEROVÁ MARCELA dr. pharm. CSc., PRAHA

(54)

Spasmoanalgetické čípky

Řešení se týká spasmoanalgetických čípků s obsahem metamizolu, chloridu pitofenonia a bromidu fempiverinia, určených pro rektální aplikaci, které vedle čípkového základu tvořeného směsí mono-, di- a triglyceridů mastných kyselin s 12 až 18 atomy uhlíku a tekutého parafinu obsahují jako urychlovač uvolňování léčivých látek sojový lecithin a ethylenoxidovaný ester kyseliny stearové s glycerolem, obsahující 25 až 30 mol ethylenoxidu ve vzájemném procentuálním hmotnostním poměru 0,46 až 0,51 : 1,7 až 1,75.

261 586

Vynález se týká spasmoanalgetických čípků s obsahem metamizolu, chloridu pitofenonia a bromidu fempiverinia, určených pro rektální aplikaci.

Je známo, že většina rektálních čípků obsahuje léčivé látky, které mají vyvolat systémový účinek. Jsou to analgetika, antipyretika, spasmolytika, bronchodilatancia, látky dilatující koronární cévy, diuretika, kardiotonika a neuroleptika. Rektální systémová léčba má některé výhody v porovnání s perorální aplikací. Nezatěžuje se trávicí ústrojí, chuť a zápach léčivé látky neznepříjemňuje aplikaci, čípek se může aplikovat i při ztrátě vědomí. Při rektálním podání nenastávají změny léčivých látek, které způsobují trávicí šťávy gastrointestinálního traktu.

Při absorpci léčivé látky z rekta se léčivá látka musí uvolnit z čípku, rozpustit v rektální kapalině a proniknout sliznicí do krve, aby se dostala k místu účinku. Uvolnění účinné látky začíná táním čípkového základu, rozpuštění ovlivňují různé faktory. Rektální absorpce závisí pak na vlastnostech účinné látky a čípkového základu. U účinné látky jde hlavně o velikost částic, stupeň ionizace, rozdělovací koeficient lipidy/voda, rozpustnost. U čípkových základů je důležitá hydrofilie a lipofilie, u lipofilních teplota tání. Z čípkového základu se hůře uvolňují látky v něm rozpuštěné než suspendované; obecně je možné konstatovat, že látky ve vodě rozpustné se lépe uvolňují a vstřebávají z tukových základů. Absorpci ovlivňují i technologicky potřebné pomocné látky - tenzidy - a látky zvyšující a snižující viskozitu. Tenzidy mohou absorpci ovlivnit různým způsobem: interakcí s biologickými membránami, změnami propustnosti membrány,

interakcemi s léčivými látkami. Podpora absorpce se vysvětluje zvýšením rozprostíratelnosti čípkového základu a zlepšením smáčivosti; absorpce se může zpomalit, je-li tenzid použit v množství překračujícím kritickou micelární koncentraci. Experimentálně dokázaný jednotný názor však dosud chybí.

Dominujícím představitelem lipofilních čípkových základů pro rektální aplikaci je neutrální tuk, směs mono-, di- a triglyceridů nasycených mastných kyselin s 12 až 18 atomy uhlíku, výhodně mastných kyselin s malým počtem atomů uhlíku. V odborné literatuře lze nalézt velké množství prací, které uvádějí použití čípkového základu tohoto typu při rektální aplikaci léčivých látek a sledování jejich uvolňování (Ontscharov se sp., *Pharmazie* 26, 693, 1971; Fadel H. M. se sp., *Pharm. Ind.* 41, 91, 1979; Zaremba A., *Acta polon. pharm.* 31, 775, 1974; Bornschein M. se sp., *Pharmazie* 35, 772, 1980; Minkov E. se sp., *Pharmazie* 40, 257, 1985).

Rozdělení suspendované léčivé látky v čípkovém základu napomáhají tenzidy (například sojový lecithin, sorbitanové estery mastných kyselin, ethylenoxidované sorbitanové estery mastných kyselin, polyoxylethery vyšších alifatických alkoholů, ethylenoxidované estery vyšších mastných kyselin, polyoxyllderiváty ricinového oleje). Tyto látky mají vliv i na uvolňování a rozprostírání léčivé látky na místě aplikace. Na toto téma je rovněž řada prací (Mezey G. a sp., *Acta pharm. hung.* 41, 193, 1971 a 41, 121, 1971; Chadžaj J. a sp., *Farmacija* (Moskva) 21, 16, 1972; Plaxco J. M. a sp., *J. Pharm. Sci.* 56, 809, 1967; Bočej B. a sp., *Farmacija* (Sofia) 28, 16, 1978; Kassem A., *Pharmazie* 30, 472, 1975).

Léčivými látkami spasmooanalgetických čípků rektálně aplikovaných jsou běžně užívané metamizol, chlorid pitofenonia a bromid fempiverinia. Analgetikum metamizol potencuje spasmolytický účinek chloridu pitofenonia, který působí na hladké svalstvo. Anticholinergní látka bromid fempiverinia zesiluje

spasmolytický efekt dvěma mechanismy, a to anticholinergním účinkem, působícím na parasympatická zakončení a slabým ganglioplegickým účinkem, působícím na nervový přenos v synapsích ganglií vegetativního nervového systému. Díky dvojitému místu zásahu této komponenty tlumí všechny tři léčivé látky výrazně parasympatikus s působí silně spasmolyticky

Při vypracování optimálního složení čípkového základu jako nosiče rektálně aplikovaného metamizolu, chloridu pitofenonia a bromidu fempiverinia bylo cílem sladění fyzikálně chemických vlastností čípků především stability, teploty změknutí a tání, doby úplné deformace a pevnosti s potřebnými vlastnostmi fyziologickými jako je absorpce, snášenlivost, nedráždivost apod. Byla přitom nalezena výhodná kombinace sojového lecithinu a neionogenního tenzidu - ethylenoxydovaného esteru kyseliny stearové s glycerolem - v poměru 0,46 až 0,51 : 1,7 až 1,75 % hmotnostních, při níž se významně zrychlí uvolňování léčivých látek z čípku. Uvolňování metamizolu se sledovalo metodou rotačních košíčků podle USP XXI in vitro a bylo zjištěno, že již po 40 minutách dojde ke 95 až 100 procentnímu uvolnění metamizolu, zatímco z čípkového základu bez sojového lecithinu a uvedeného tenzidu se po 40 minutách uvolní jen 25 procent metamizolu.

Tyto dosavadní nevýhody odstraňují spasmooanalgetické čípky pro rektální aplikaci s obsahem metamizolu, chloridu pitofenonia a bromidu fempiverinia na bázi směsi mono-, di- a triglyceridů mastných kyselin s 12 až 18 atomy uhlíku a tekutého parafinu podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že obsahují jako urychlovač uvolňování léčivých látek sojový lecithin a ethylenoxidovaný ester kyseliny stearové s glycerolem se 30 mol ethylenoxidu ve vzájemném procentuelním hmotnostním poměru 0,46 až 0,51 : 1,7 až 1,75.

Dlouhodobé klinické testy prokázaly dobrou snášenlivost a nedráždivost čípků podle vynálezu a dobrý léčebný účinek. Při srovnávání současně vyráběných čípků a čípků podle vyná-

lezu bylo potvrzeno, že nástup účinku léčivých látek u čípků podle vynálezu je rychlejší.

Rovněž testy stability čípků připravených z čípkového základu podle vynálezu provedené dlouhodobě při skladovacích teplotách + 5, + 25 a + 30 °C prokázaly stálost léčivých látek a fyzikálních vlastností čípků.

V následujícím příkladu provedení je ilustrováno složení spasmopalgetických čípků s použitím čípkového základu podle vynálezu.

Spasmopalgetické čípky

Metamizol	1,0	g
Chlorid pitofenonia	0,010	g
Bromid fempiverinia	0,0001	g
Sojový lecithin	0,0133 až 0,0148	g
Ethylenoxidovaný ester kyseliny stearové s glycerolem s 25 až 30 mol ethylenoxidu	0,049 až 0,051	g
Tekutý parafin	0,1	g
Směs mono-, di- a triglyceridů nasycených mastných kyselin se 12 až 18 atomy uhlíku	1,7276 až 1,7241	g
Celkem	2,9	g

Pracovní postup: do taveniny čípkového základu s tekutým parafinem, sojovým lecithinem a ethylenoxidovaným esterem kyseliny stearové s glycerolem se vmíchá při teplotě 40 až 50 °C předem zhomogenizovaná směs metamizolu, chloridu pitofenonia a bromidu fempiverinia. Tato směs se zhomogenizuje na vysokoobrátkovém homogenizačním zařízení a homogenní čípkovina se vylévá při teplotě 40 až 45 °C do forem na čípky předem vychlazených při teplotě 5 až 10 °C.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

261 586

Spasmoanalgetické čípky pro rektální aplikaci s obsahem metamazolu, chloridu pitofenonia a bromidu fempiverinia na bázi směsi mono-, di- a triglyceridů mastných kyselin se 12 až 18 atomy uhlíku a tekutého parafinu, se vyznačují tím, že obsahují jako urychlovač uvolňování léčivých látek sojový lecithin a ethylenoxidovaný ester kyseliny stearové s glycerolem obsahující 25 až 30 mol ethylenoxidu ve vzájemném procentuelním hmotnostním poměru 0,46 až 0,51 : 1,7 až 1,75.