



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

233217

(11)

(B1)

(22) Prihlášené 22 02 83
(21) (PV 1180-83)

(40) Zverejnené 17 07 84

(45) Vydané 17 04 87

(51) Int. Cl.³

A 61 K 31/60

(75)
Autor vynálezu

MINCZINGER ŠTEFAN RNDr., SENEC, FRIMM RICHARD doc. ing. CSc.,
GATTNAR ONDŘEJ ing. CSc., BRATISLAVA

(54) Analgetický prípravok so zvýšenou rozpustnosťou

- Vynález sa týka analgetického prípravku so zvýšenou rozpustnosťou, ktorý pozostáva z kyseliny acetylosalicylovej, paracetamolu a kofeínu vo váhovom pomere 5:4:1 a kde k zvýšeniu rozpustnosti dochádza po prídavku amfotérnej aminokyseliny glycínu v pomere analgetická zmes - glycín 25:1 až 5:3,5. Súčasťou analgetickej zmesi môže byť aj kodeín v pomere analgetická zmes - kodeín 1:25 až 1:100.

Vynález sa týka analgetického prípravku so zvýšenou rozpustnosťou, ktorý pozostáva z kyseliny acetylosalicylovej, paracetamolu, kofeinu a látky, ktorá napomáha k zvýšeniu rozpustnosti jednotlivých zložiek. Uvedený efekt môže byť využitý pre terapeutické účely ako liečivo s rýchlym nástupom analgetickej účinnosti.

Je všeobecne známe (Zathurecký a kol. Biofarmácia a farmakokinetika, Osveta 1980), že absorpcia aktívnych látok v organizme v značnej miere závisí od rozpustnosti v tráviacich tekutinách. Nerozpustné látky nielen, že sa nevstrebávajú, ale ak majú charakter slabšej kyseliny (napr. kyselina acetylosalicylová) v silne kyslej žalúdočnej šťave ostanú nedisociované a dráždia sliznicu žalúdočnej steny.

Niekoľko spôsobov jestvuje na zvýšenie rozpustnosti liečivých látok v tuhých orálnych formách. Napríklad zvyšovanie povrchu mletím a mikronizáciou, čo je však energeticky náročné a vyžaduje nákladné zariadenia (mlyny, mikronizéry). Mleté alebo mikronizované substancie sú technologicky obtiažnejšie spracovateľné ako kryštalické, nakoľko dochádza k lepeniu častíc na razidlá tabletovacieho stroja a k tzv. lístkovaniu tabliet, ktorého príčinou je väčšie množstvo vzduchu vo voluminóznom prachu (W. A. Ritschel: Die Tablette, Cantor KG, Aulendorf 1966).

Druhým spôsobom je vytváranie tzv. tuhých disperzií; aktívna látka spolu so solubilizérom, ktorý je obyčajne polymér sa rozpustí v rozpúšťadle a následne je atomizovaný alebo rozpúšťadlo sa odparí za vakuu. Vzniknutý roztok "tuhý roztok" sa pretriedi a tabletuje. Uvedený spôsob je takisto energeticky náročný a vyžaduje špeciálne zariadenie (atomizér, vakuová odparka).

Další spôsob - riadená kryštalizácia k vytváraniu rozpustných polymorfov je náročný na obyčajne vzácne rozpúšťadlá, ktoré sa používajú ako kryštalizačné médium.

Predkladaný vynález rieši úlohu zvýšiť rozpustnosť analgetickej zmesi kyselina acetylosalicylová - paracetamol - kofein (pomer 5:4:1), ktorá je v praxi bežne známa (Rote liste 1982 až 1983, Cantor) a to prídavkom amfotérnej aminokyseliny glycínu v pomere analgetická zmes - glycín 25:1 až 5:3,5, priamo do tabletoviny, čím sa dosiahne veľké zvýšenie rozpustnosti analgetickej zmesi. Zvýšenie a rýchlosť rozpúšťania uvedenej analgetickej zmesi s glycínom je asi o 80 % vyššia ako zvýšenie rozpustnosti jednotlivých zložiek zmiešaných s glycínom v takom istom pomere.

Literárne údaje (Anonym, Brit, pat. č. 749285/1957) síce udávajú zvýšenie rozpustnosti kyseliny acetylosalicylovej po prídavku glycínu alebo metylxanténov napr. teofylínu v zmesi s aminokyselinou. Zvýšenie rozpustnosti analgetickej zmesi kyselina acetylosalicylová - paracetamol - kofein uvedeným spôsobom však popísaný nebol a môže byť terapeuticky využiteľný nakoľko pri podávaní analgetík sa vyžaduje zvyčajne rýchly nástup účinku. Druhou výhodou môže byť zníženie žalúdočnej dráždivosti analgetickej zmesi po podaní per. os. K zvýšeniu rozpustnosti dochádzalo i vtedy, keď k analgetickej zmesi bol pridaný kodeín v pomere analgetická zmes (kyselina acetylosalicylová - paracetamol - kofein 5:4:1) - glycín - kodeín 5:1:0,2 až 5:1:0,05.

Pre ilustráciu uvádzame rozpúšťacie charakteristiky dvoch tuhých liekových foriem v časovej závislosti, kde vzorka A obsahuje kyselinu acetylosalicylovú, paracetamol, kofein v pomere 5:4:1 a je lisovaná s bežnými tabletovacími prísadami (mliečny cukor, želatína, mastenec), a kde vzorka B obsahuje aktívne látky v rovnakom pomere ako v predchádzajúcom prípade, a pomocné prísady, ktoré sú v rovnakom pomere ako v predchádzajúcom prípade a aj aminokyselina glycín v množstve analgetická zmes - glycín 5:1. V oboch prípadoch sa tablety vyhotovili rovnakou technológiou (suchá granulácia). V tabuľke sa uvádzajú percentá uvoľnenej analgetickej zmesi.

Čas/min	1	5	10	15	30	60	120
A	5,4	13,0	30,0	48,0	70,0	98,0	
B	30,3	82,0	99,8				

Ďalej sa skúšali rozúštiace charakteristiky tuhých liekových foriem obsahujúcich okrem analgetickú zmes kyseliny acetylosalicylovej - paracetamol - kofein (pomer 5:4:1) - glycín - kodeín v pomere 5:1:0,1 (vzorka C) resp. bez glycínu (vzorka D) v tom istom pomere aktívnych a pomocných látok tou istou technológiou (suchá granulácia). Ako pomocné látky sme volili bežné tabletovalacie prísady, mliečny cukor, mastenec, želatina. Pre jednoduchšie vyhodnotenie sme u každej vzorky (A, B, C, D) použili iba jeden typ rozvolňovača a to kukuričný škrob. V tabulke sa uvádzajú percentá uvolnenej zmesi:

Čas/min	1	5	10	15	30	60	120
C	34,5	87,5	100,0				
D	6,7	19,0	38,0	49,0	75,0	89,0	100,0

V ďalšom je predmet vynálezu objasnený na troch príkladoch bez toho, aby sa na ne obmedzoval.

Pr í k l a d 1

250,0 g kyseliny acetylosalicylovej sa zmieša s 50,0 g kukuričného škrobu a suchou cestou sa zgranuluje. K tejto zmesi sa pridá paracetamol (200,00 g), kofein (50,0 g) a glycín (200,0 g) ktoré sú vopred granulované liehovým roztokom hydroxypropylmetylcelulózy (3,0 g). Spojený granulát sa pretriedi cez sito 5 ϕ k/cm² a po prídavku mastenca (15,0 g) sa tabletuje.

Pr í k l a d 2

250,0 g kyseliny acetylosalicylovej sa zmieša s 50,0 g kukuričného škrobu a suchou cestou sa zgranuluje. 200,0 g paracetamolu, 50,0 g kofeinu, 10,0 g glycínu a 200,0 g mikrokryštalickéj celulózy sa zvlášť granuluje suchou cestou. Prvá a druhá časť suchého granulátu sa spojí, pretriedi cez sito ako v príklade 1 a tabletuje.

Pr í k l a d 3

250,0 g kyseliny acetylosalicylovej sa zmieša so 100,0 g zemiakového škrobu s suchou cestou sa zgranuluje. 200,0 g paracetamolu, 50,0 g kofeinu, 15,0 g kodeín fosfátu a 50,0 g glycínu sa zmieša a granuluje s vodnoalkoholickým roztokom polyvinyl-pyrrolidónu (3,5 g). Granulát sa vysuší, pretriedi cez sito 4 ϕ k/cm², spojí sa s prvým granulátom a spracuje sa ako v príklade 1 a 2.

P R E D M E T V Ý N Á L E Z U

1. Analgetický prípravok so zvýšenou rozpustnosťou, obsahujúci analgetickú zmes o zložení kyselina acetylsalicylová, paracetamol a kofeín, s výhodou vo vzájomnom pomere 5:4:1, vyznačujúci sa tým, že obsahuje aminokyselinu glycín, pričom hmotnostný pomer analgetickej zmesi ku glycínu je 25:1 až 5:3,5.

2. Analgetický prípravok podľa bodu 1, vyznačujúci sa tým, že hmotnostný pomer analgetickej zmesi ku glycínu je 5:1.

3. Analgetický prípravok podľa bodu 1 a 2, vyznačujúci sa tým, že obsahuje navyše kodeín pričom jeho hmotnostný pomer ku zmesi acetylsalicylová kyselina, paracetamol, kofeín je 1:25 až 1:100.