



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

233 696

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 24 02 83
(21) (PV 1275-83)

(51) Int. Cl.³ A 61 K 31/135,
C 07 C 87/452

(40) Zveřejněno 13 08 84
(45) Vydáno 01 07 86

(75)
Autor vynálezu

ELIS JIŘÍ doc. MUDr. CSc.,
FOUSKOVÁ HELENA MUDr.,
KRŠIAK MILOSLAV MUDr., DrSc.,

LÍKAŘOVÁ EVA PhMr.,
SAJVERA JIŘÍ RNDr.,
TOMAŠÍKOVÁ ZUZANA RNDr. CSc., PRAHA

(54) Způsob výroby kompozitních analgetik na bázi p-acetylaminofenolu

Vynález se týká způsobu výroby kompozitních analgetik na bázi p-acetylaminofenolu v podobě tablet s rychlým nástupem účinku. Postup spočívá v tom, že se nejprve p-acetylaminofenol zpracuje s použitím pojiva na bázi derivátu celulosy v granulát, který se potom homogenizuje alespoň s jednou další účinnou látkou a/nebo granulátem alespoň jedné další účinné látky, připraveným stejně jako granulát p-acetylaminofenolu, načež se po přidavku tabletovacích přísad a homogenizaci získaná směs lisuje na tablety.

Vynález se týká způsobu výroby kompozitních analgetik na bázi p-acetylaminofenolu, v podobě tvarovaných výlisků, zejména tablet, s optimální biologickou dostupností účinných látek.

Jak známo, jsou analgetika přípravky, jejichž úkolem je tlumit vnímání bolesti. Obvykle používaná kompozitní analgetika obsahují dvě složky, z nichž jedna tlumí poznávací, algognostickou složku bolesti, druhá její emocionální, algethymní složku.

Na základě dosavadních poznatků o nežádoucích účincích hromadně a dlouhodobě užívaných analgetik s obsahem aminofenazonu, fenacetinu a barbiturátů /poruchy krvetvorby, toxikomanie/ vznikla naléhavá potřeba mít k dispozici taková kompozitní analgetika, která by neobsahovala zmíněné látky, která by potlačovala poznávací i emocionální složku bolesti a mohla být volně prodejná. Jednou z účinných látek, která má potřebné vlastnosti a tlumí poznávací složku bolesti, je p-acetylaminofenol.

Kompozitní analgetika se vyrábějí nejčastěji ve formě tablet, což zaručuje uživateli pohotovou a pohodlnou aplikaci. Je velmi důležité, aby účinné látky obsažené v tabletách byly rychle biologicky dostupné, aby žádoucí analgetický účinek nastoupil co nejdříve.

Tablety se vyrábějí lisováním na vysokovýkonných tabletovacích strojích. Ve většině případů je nutno suroviny před lisováním upravit do formy granulátů čili zrněných prášků. Jen tak je zaručeno, že bude možno tablety snadno lisovat, že budou mít zanedbatelnou hmotnostní proměnlivost a dobré fyzikální vlastnosti, zejména pevnost a rozpadavost.

Při výrobě granulátů se používají různé pomocné látky, z nichž nejdůležitější jsou plniva a pojiva. Plniva doplňují množství účinných látek a příznivě ovlivňují vlastnosti granu-

látů a hotových tablet, zejména tabletovatelnost a rozpadavost. Pojiva zajišťují svými lepivými vlastnostmi spojení jednotlivých prachových částic v granule. Jako běžné plnivo se při výrobě granulátů používá kukuřičný škrob a mléčný cukr, jako pojivo škrobový maz, želatina a některé vysokomolekulární syntetické látky, jako polyvinylpyrrolidon, hydroxypropylmethylcelulosa a akrylové polyméry.

Při pokusech o zpracování p-acetylaminofenolu běžnou technologií se vyskytla řada nepředvídaných těžkostí. Metodou diferenční termické analýzy bylo zjištěno, že lze předpokládat inkompatibility mezi p-acetylaminofenolem a škrobem a p-acetylaminofenolem a polyvinylpyrrolidonem. Tyto předpokládané inkompatibility byly potvrzeny experimentálně.

Pozornost byla tedy zaměřena na použití laktosy jakožto plniva a želatiny jako pojiva. Ukázalo se však, že granulát s obsahem laktosy silně lepí na razidla a že tabletování na výkonných excentrických tabletovacích strojích není vůbec možné. Lepivost se nepodařilo odstranit žádným známým způsobem. Želatina navíc zhoršovala rozpadavost, tablety neměly požadovanou pevnost a biologickou dostupnost, což je pro analgetika zcela neúnosné.

Systematickým studiem tohoto problému se podařilo zjistit, že proti všem předpokladům lze za určitých podmínek vyrobit vyhovující granulát pouze z hlavní účinné látky, tj. p-acetylaminofenolu, bez jakéhokoliv plniva a dalších účinných látek. Jako pojivo se osvědčila nejlépe hydroxypropylmethylcelulosa ve vodném ethanolu nebo ve směsi ethanolu s dichlormethanem. Vzniklý granulát má tak dobré vlastnosti, že jej lze kombinovat za sucha s dalšími účinnými látkami, popřípadě i s granulátem další účinné látky nebo látek, připraveným stejným způsobem, které by nebylo možné tabletovat samostatně. Granulát p-acetylaminofenolu, popřípadě směs granulátu p-acetylaminofenolu s dalšími účinnými látkami lze pak po přidání běžných tabletovacích přísad /mstek, stearan vápenatý, amylopektin apod./ bez potíží tabletovat na tablety, které mají výbornou rozpadavost, u nichž je zaručeno rychlé uvolňování účinných látek a tudíž i jejich dobrá biologická dostupnost. Také stabilita byla ověřena dlouhodobými stabilitními testy. Mechanická pevnost je vynikající. Nově nalezený způsob se ukázal jako mimořádně vhodný k výrobě kompozitních analgetik s obsahem p-acetylaminofenolu ve formě tablet.

Vynález se tedy týká způsobu výroby kompozitních analgetik na bázi p-acetylaminofenolu v podobě tvarovaných výlisků, zejména tablet, s optimální biologickou dostupností účinných látek. Podstata tohoto způsobu spočívá v tom, že se nejprve p-acetylaminofenol zpracuje s použitím 5 až 10% roztoku pojiva na bázi derivátu celulosy, zejména hydroxypropylmethylcelulosy, ve směsi ethanolu s vodou nebo chlorovaným alkanem s 1 až 3 atomy uhlíku, s výhodou dichlormethanem, v objemovém poměru 2:1 až 1:2, s výhodou 1:1, v granulát, obsahující 1 až 5 % hmot., s výhodou 3 až 4 % hmot. pojiva na bázi derivátu celulosy, zejména hydroxypropylmethylcelulosy, takto připravený granulát se homogenizuje alespoň s jednou další účinnou látkou a/nebo granulátem alespoň jedné další účinné látky, připraveným stejně jako granulát p-acetylaminofenolu, načež se po přidavku tabletovacích přísad lisuje na tvarované výlisky, zejména tablety.

Způsobem podle vynálezu se podařilo úspěšně vyřešit granulaci p-acetylaminofenolu jakožto základního stupně výroby kompozitních analgetik, s možností volby dalších účinných látek podle požadovaného terapeutického efektu.

Vzájemné interakce mezi účinnými a pomocnými látkami byly studovány metodou diferenční termické analýzy a výsledky byly ještě kontrolovány praktickými pokusy. Na základě těchto studií byly vybrány pomocné látky, u nichž nedochází k interakcím s látkami účinnými, a z těchto výsledků byla odvozena i technologie výroby přípravku, která je předmětem vynálezu. Také stabilitní testy, provedené podle ČSN 86 2002 /Stabilita léčiv - základní ustanovení/ dokazují, že přípravek je stabilní.

Biologická dostupnost a kinetika byla hodnocena podle průběhu analgetického účinku směsi 325 mg p-acetylaminofenolu, 20 mg kodeinu a 70 mg kofeinu v 1 tabletě /PKC/ a směsi 325 mg p-acetylaminofenolu a 30 mg kodeinu v tabletě /PK/ ve srovnání s odpovídající dávkou samotného p-acetylaminofenolu a kodeinu. Analgetický efekt byl měřen metodou intraperitoneálního dráždění u myší, látky byly podávány perorálně v dávkách, uvedených

v následující tabulce:

233 898

Aplikovaná látká	Dávka/kg	Dynamika analgetického účinku /v %/			
		30 min	1 hod	2 hod	4 hod
PKC	1,5 tabl.	50	83	33	17
PK	1,5 tabl.	33	66	33	17
p-acetylamino- fenol	475,5 mg	66	66	0	0
kodein	45,0 mg	66	33	33	0

Směsi byly připraveny z tablet a podávány perorálně v suspenzi s arabskou gumou. Každá dávka a každý interval byl testován u samostatné skupiny 12 myší /samic/. Výsledky svědčí pro to, že směsi mají optimální biologickou dostupnost. Ve srovnání se samotným p-acetylamino-fenolem /paracetamolem/ a kodeinem je sice nástup analgetického účinku směsí poněkud zpomalen /maximum za 1 hod oproti 30 min/, avšak trvání analgetického efektu je u směsí mnohem delší /4 hod oproti 1 až 2 hod/. Přitom v době maxima efektu byl analgetický účinek směsí větší než u samotného paracetamolu nebo kodeinu.

Bližší podrobnosti způsobu podle vynálezu vyplývají z následujících příkladů provedení, které tento způsob pouze ilustrují, ale nikterak neomezují.

Příklad 1

162,5 kg p-acetylamino-fenolu se zgranuluje roztokem 1,625 kg hydroxypropylmethylcelulosy ve směsi 12 litrů bezvodého ethanolu a 12 litrů vody. Dále se zgranuluje 65 kg 3-/2-methoxy-fenoxy/-1,2-propandiolu, 35 kg kofeinu a 1,625 kg koloidního oxidu křemičitého roztokem 1,425 kg hydroxypropylmethylcelulosy ve směsi 8 l bezvodého ethanolu a 8 litrů vody. Po usušení a prosátí se oba granuláty smíchají, přidá se 82,75 kg mikro-

krystalické celulosy, 19,5 kg karboxymethyletheru škrobu, 6,5 kg mastku a 6,5 kg stearanu vápenatého a tabletuje se na ploché půlené tablety o průměru 13 mm a hmotnosti 650 mg. Tablety se podle ČSN 66 4031 rozpadají do 10 minut, jejich pevnost stanovená oděrem je 98 až 99 %.

Příklad 2

32,5 kg p-acetylaminofenolu se zgranuluje roztokem 0,4 kg hydroxypropylmethylcelulosy ve směsi 8 litrů vody a 8 litrů bezvodého ethanolu. Odděleně se zgranuluje 20 kg 3-/2-methoxyfenoxy/-1,2-propandiolu a 0,325 kg koloidního oxidu křemičitého roztokem 0,250 kg hydroxypropylmethylcelulosy ve směsi 5 litrů vody a 5 litrů bezvodého ethanolu. Oba granuláty se po usušení a prosátování smíchají a po přidání 8,275 kg mikrokrystalické celulosy, 0,65 kg mastku, 0,65 kg stearanu vápenatého a 1,950 kg karboxymethyletheru škrobu se ze směsi lisují tablety o průměru 13 mm a hmotnosti 650 mg. Tablety se podle ČSN rozpadají do 10 min, pevnost stanovená oděrem je 98 až 99 %.

Příklad 3

32,5 kg p-acetylaminofenolu se zgranuluje roztokem 1 kg hydroxypropylmethylcelulosy v 15 litrech směsi vody a ethanolu /v objemovém poměru 1:1/. Suchý prosátý granulát se zhomogenizuje se směsí 3 kg kodeinu s 11,5 kg mikrokrystalické celulosy, pak se přidá 0,5 kg mastku, 0,5 kg stearanu vápenatého a 1 kg karboxymethyletheru škrobu. Ze vzniklé tabletoviny se lisují tablety o průměru 12 mm a hmotnosti 500 mg. Tablety se podle ČSN rozpadají do 2 min, jejich pevnost stanovená oděrem je 98 až 99 %.

Příklad 4

32,5 kg p-acetylaminofenolu se vpraví do komory fluidního granulovacího zařízení a zgranuluje se roztokem hydroxypropylmethylcelulosy, který byl připraven rozpuštěním 1 kg této látky ve směsi 8 litrů ethanolu a 8 litrů dichlormethanu. Vzniklý granulát se v témže zařízení zhomogenizuje s 3 kg jemně mletého kodeinu, 11,5 kg mikrokrystalické celulosy, 0,5 kg

mastku, 0,5 kg stearanu hořečnatého a 1 kg karboxymethyletheru škrobu. Ze vzniklé tabletoviny se lisují tablety o průměru 12 mm a hmotnosti 500 mg. Tablety se podle ČSN rozpadají do 5 min, pevnost stanovená oděrem je 98 až 99 %.

1. Způsob výroby kompozitních analgetik na bázi p-acetylaminofenolu v podobě tvarovaných výlisků, např. ^{tableť} tablet, s optimální biologickou dostupností účinných látek, vyznačující se tím, že se nejprve p-acetylaminofenol zpracuje s použitím 5 až 10% roztoku pojiva na bázi derivátu celulosy ve směsi ethanolu s vodou nebo chlorovaným alkanem s 1 až 3 atomy uhlíku v objemovém poměru 2:1 až 1:2 v granulát, obsahující 1 až 55 % hmot. pojiva na bázi derivátu celulosy a takto připravený granulát se homogenizuje alespoň s jednou další účinnou látkou a/nebo granulátem alespoň jedné další účinné látky, připraveným stejně jako granulát p-acetylaminofenolu, načež se po přidavku tabletovacích přísad a homogenizaci získaná směs lisuje na tvarované výlisky.

2. Způsob výroby podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako pojiva na bázi celulosy použije hydroxypropylmethyleelulosa.

3. Způsob výroby podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako chlorovaného alkanu s 1 až 3 atomy uhlíku ve směsi ethanolu s chlorovaným alkanem použije dichlormethan v objemovém poměru 1:1.

4. Způsob výroby podle bodu 1, vyznačující se tím, že se p-acetylaminofenol zpracuje v granulát, obsahující 3 až 4 % hmot. pojiva na bázi hydroxypropylmethyleelulosy.