



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

219163

(11)

(B1)

(22) Prihlášené 13 02 81

(21) (PV 1031-81)

(40) Zverejnené 30 07 82

(45) Vydané 01 06 85

(51) Int. Cl.³

A 61 K 31/615

C 07 C 65/10

(75)

Autor vynálezu

MINCZINGER ŠTEFAN RNDr., SENEČ, FRIMM RICHARD doc. ing.
CSc., BRATISLAVA, JOZEFÍNI LUBOR abs. farm., ZVOLEN,
TRNAVSKÝ KAREL doc. MUDr. DrSc., PIEŠŤANY, KUBEC
FRANTIŠEK RNDr., HLOHOVEC

(54) Farmaceutický prípravok na báze kyseliny acetylsalicylovej, aminokyselín a uhličitanov kovov alkalických zemín

Vynález sa týka farmaceutického prípravku s vysokou stabilitou, ktorý obsahuje 1 diel hmot. kyseliny acetylsalicylovej odizolovanej škrobom od ostatných súčastí prípravku, ktoré sú tvorené ekvivalentným množstvom uhličitanu kovu alkalických zemín a 0,1 až 2 dielmi hmot. aminokyseliny v tuhej liekovej forme.

Lieková forma môže byť použitá ako málo dráždivé analgetikum alebo antipyretikum a ďalej pri chronickom reumatizme.

Vynález sa týka farmaceutického prípravku s obsahom kyseliny acetylsalicylovej, aminokyseliny a uhličitanu kovu alkalických zemín, v ktorom kyselina acetylsalicylová je odizolovaná od ostatných súčastí tuhej liekovej formy. Lieková forma môže byť použitá ako nedráždivé analgetikum alebo antipyretikum, ďalej pri chronickom reumatizme.

Ako je dobre známe, kyselina acetylsalicylová je účinné antipyretikum a analgetikum s nízkou toxicitou. Avšak i terapeutické dávky kyseliny acetylsalicylovej môžu vyvolávať gastrointestinálne ťažkosti, pretože má iritačné účinky na žalúdočnú a črevnú sliznicu. Pretože je málo rozpustná, dochádza k zvýšeniu lokálnej koncentrácie a k poškodeniu žalúdočnej sliznice s nasledujúcim okultným krvácaním a často k vyvinutiu chronického žalúdočného a intestinálneho vredu. Ťažkosti nastávajú hlavne keď sa liek aplikuje dlhší čas, alebo vo vyšších dávkach, ako pri reumatizme, pri ochoreniach z nachladnutia a pod. (Cooke, A. R. and J. N. Hunt, 1970, *Am. J. Dig. Dis.*, **15**, 95).

Na zníženie nežiadúcich účinkov kyseliny acetylsalicylovej sa používajú látky zo skupiny antacid (látky zvyšujúce žalúdočnú pH) a perorálne pevná lieková forma sa označuje ako pufrovaná. Na zníženie kyslosti žalúdočnej šťavy sa používajú uhličitan a hydrogénuhličitan alkalických kovov a kovov alkalických zemín, soli hliníka ako i sušené mlieko. Medzi najčastejšie používané patria uhličitan vápenatý a horečnatý. Okrem zníženia kyslosti žalúdočnej šťavy tvoria dobre rozpustné soli s kyselinou acetylsalicylovou, ktoré sú dobre a rýchlo absorbované z gastrointestinálneho traktu (zvyší sa najmä plocha absorpcie) (Martin, B. K. in *Advances in Pharmaceutical Sciences* Volume 3, *The Formulation of Aspirin*, Page 130, Academic Press, London and New York, 1971).

Aminokyseliny so svojimi amfotérnymi vlastnosťami sú veľmi vhodné na udržiavanie hodnoty pH žalúdočnej šťavy na euacidnej hladine. Uplatňuje sa aj ich kladný vplyv na rýchlosť rozpúšťania kyseliny acetylsalicylovej (Britský patent č. 749 285), (Rapsen, H. D. C. et al. *J. Pharmacol. Suppl.*, **11**, 2105/1959). Najnovšie klinické skúsenosti preukázali preventívny inhibičný účinok aminokyselín na žalúdočné poškodenie kyselinou acetylsalicylovou (Okabe, S. et al., *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)*, **26**, 534/1976). Použitie aminokyselín na prípravu tuhej perorálnej liekovej formy s kyselinou acetylsalicylovou s neulcerogénnymi vlastnosťami je vecou patentu NSR č. 2 426 106. Na prípravu 1 tablety s obsahom 150 mg kyseliny acetylsalicylovej sa použije 600 mg glutamínu. Pomer kyseliny acetylsalicylovej ku glutamínu je nepriaznivý vzhľadom na to, že 150 mg kyseliny acetylsalicylovej je oveľa nižšia dávka ako je terapeutická dávka pre dospelého človeka (Aci-

dum acetylosalicylicum, Československý lékopis, vyd. 3, zv. 2, s. 380, Avicenum, Praha 1970).

Monoglycín acetylsalicylát vápenatý sa pripravuje podľa USA patentu č. 3 284 489 z monohydrátu acetylsalicylátu vápenatého a glycínu. Získa sa rozpustná a stabilná zmesná soľ, ale jej príprava je náročná, pretože sa musí pracovať v absolútne bezvodnom prostredí. Uvedený vynález rieši popísané nedostatky opísaných metód pre prípravu nedráždivej formy kyseliny acetylsalicylovej v tom zmysle, že jej príprava spočíva v jednoduchom fyzikálnom zmiešaní účinnej a pomocných látok. Za obvyčajných podmienok to nie je možné, nakoľko kyselina acetylsalicylová v tuhej liekovej forme reaguje s uhličitanmi kovov alkalických zemín za rozkladu na kyselinu salicylovú a octovú. Izolácia kryštálov kyseliny acetylsalicylovej pomocou hydrofóbných pomocných látok, ako sú napr. parafínový olej, resp. vosky, sa neosvedčila, nakoľko rozpustnosť týchto látok je v žalúdočnej šťave takmer nulová a dochádzalo k predčasnej reakcii uhličitanov kovov alkalických zemín so žalúdočnou kyselinou a nie s kyselinou acetylsalicylovou.

Farmaceutický prípravok podľa vynálezu obsahuje 1 diel hmot. kyseliny acetylsalicylovej izolovanej škrobom od ostatných súčastí prípravku, ktoré sú tvorené ekvivalentným množstvom uhličitanu kovu alkalických zemín a 0,1 až 2 dielmi hmot. aminokyseliny v tuhej liekovej forme. Kukuríčný i zemiakový škrob má vysokú adhéznú schopnosť ku kryštálom kyseliny acetylsalicylovej, ktoré sú týmto spôsobom dokonale obalené a chemicky neatakovateľné. V gastrointestinálnom trakte je škrob ako hydrofilný polysacharid okamžite z povrchu kryštálov odplavený, resp. enzymaticky štiepený na glukózové jednotky.

Jednoznačná výhoda prípravy oproti ďalším spôsobom prípravy napr. oproti USA patentu č. 3 284 489 spočíva v tom, že príprava je energetickejšia, nenáročná, nevyžaduje chemickú prípravu substancií a je veľmi jednoduchá. Stabilita prípravku pripravená podľa uvedeného spôsobu je mimoriadne vysoká najmä v porovnaní s liekovými formami, kde kyselina acetylsalicylová nebola izolovaná, resp. izolácia sa previedla hydrofóbnymi pomocnými látkami.

V tab. 1 sa uvádzajú stabilitné skúšky, ktoré boli prevedené v klimatizačných skrinách pri rôznych teplotách u rôznych prípravkov. Určoval sa obsah rozkladného produktu – kyseliny salicylovej. Meranie sa prevádzalo spektrometricky. Prípravok č. 1 bol pripravovaný podľa vynálezu (izolácia so škrobom), v prípravku č. 2 bola kyselina acetylsalicylová izolovaná parafínovým olejom, v č. 3 neizolovaná. Všetky prípravky obsahovali 400 mg kyseliny acetylsalicylovej a 111 mg CaCO_3 , prípravok č. 1 navyše 100 mg glycínu/tabl.

Čas	Podmienka (teplota)	Obsah kyseliny salicylovej (%)		
		1	2	3
0 týždeň	teplota miestnosti 37 °C 5 °C	0,10	2,50	3,05
		0,10	2,60	3,10
		0,10	2,50	3,05
6 týždňov	teplota miestnosti 37 °C 5 °C	0,15	3,00	3,25
		0,30	4,00	4,70
		0,15	3,00	3,30
8 mesiacov	teplota miestnosti 37 °C 5 °C	0,25	3,25	3,30
		0,35	4,90	5,50
		0,15	3,30	3,50

Najvyšší povolený obsah kyseliny salicylovej v pufrovaných prípravkoch je podľa amerického liekopisu (USP XX) 3,0 %.

V ďalšom je predmet vynálezu objasnený na 2 príkladoch bez toho, aby sa na tieto výlučne obmedzoval.

PREDMET VYNÁLEZU

Farmaceutický prípravok na báze kyseliny acetylsalicylovej, aminokyselín a uhličitanov kovov alkalických zemín, v ktorom kyselina acetylsalicylová je odizolovaná od ostatných súčastí, vyznačujúci sa tým, že obsahuje 1 diel hmot. kyseliny acetylsalicylovej izolovanej škrobom od ostatných

Príklad 1

400 g kryštalickej kyseliny acetylsalicylovej a 32,5 g kukuričného škrobu presitované cez vhodné sito sa homogenizuje 15 minút v miešacej kocke. K tejto zmesi sa pridá 111 g uhličitanu vápenatého, 100 g glycínu a 6,5 g mastenca presitovaných cez vhodné sito a homogenizuje sa ďalších 15 minút. Takto pripravená tabletovina sa lisuje na rotačnej tabletovačke s núteným plnením na tablety s priemerom 13 mm a hmotnosťou 650 mg.

Príklad 2

300 g kryštalickej kyseliny acetylsalicylovej a 103 g zemiakového škrobu sa najprv samostatne homogenizuje 15 minút v miešacej kocke. K tejto zmesi sa pridá 84 g bázičného uhličitanu horečnatého, 150 g chloridu L-lyzínu a 13 g stearínu a homogenizuje sa 15 minút. Takto pripravovaná tabletovina sa lisuje na rotačnej tabletovačke s núteným plnením na tablety s priemerom 13 mm a hmotnosťou 650 mg.

súčastí prípravku, ktoré sú tvorené ekvivalentným množstvom uhličitanov kovov alkalických zemín, s výhodou uhličitanu vápenatého, a 0,1 až 2 dielmi hmot. aminokyseliny, s výhodou glycínu, v tuhej liekovej forme.