

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVEDČENÍU

267 935

(21) PV 6111-87 W
(22) Prihlášené 20 08 87

(40) Zverejnené 12 07 89
(45) Vydané 02 07 90

(11)

(13) 81

(51) Int. Cl.⁴
A 61 K 31/52

(75)
Autor vynálezu

MINCZINGER ŠTEFAN RNDr., SENEC
JOZEFÍNI ĽUBOR, HLOHOVEC

(54)

Liečivý prípravok obsahujúci teofylín

(57) Rieši sa liečivý prípravok z indikačnej skupiny antiastmatických liekov. Riešenie liekovej formy obchádza zložité chemické cesty prípravy zvýšenia rozpustnosti teofylínu - účinnej látky - ktoré sú potrebné k dosiahnutiu programovanej liekovej formy. Táto forma je výhodná pre dlhodobé liečenie astmatikov. Technické riešenie je z výrobného hľadiska jednoduché, nie sú potrebné ani zložité galenické operácie k dosiahnutiu žiadaného účinku. Potrebný efekt je dosiahnutý konkrétnym zložením prípravku podľa predmetu vynálezu, teda pomeru teofylínu a ostatné pomocné látky, resp. vzájomným pomerom pomocných látok.

Vynález sa týka perorálneho kusového prípravku s obsahom teofylínu, z ktorého sa uvedená liečivá látka postupne počas niekoľkých hodín uvoľňuje. Riadené uvoľňovanie je umožnené fyzikálnou zmesou zmesou kyseliny aminosoctovej /glycínu/ s teofylínom v liekovej forme.

Teofylín je vo vode pomerne ťažko rozpustný /1 : 120/, preto patrí medzi látky, ktoré sa pomerne ťažko spracovávajú do časovo riadenej liekovej formy. Skupina liečivých látok so zníženou rozpustnosťou vo vode vykazuje nízke hladiny účinnej látky v krvi a často dochádza ku kolísaniu hladín - najmä následkom veľkosti kryštálu - v krvnej plazme.

Z uvedeného dôvodu snahou je to aby liečivá látka bola čím vodorozpustnejšia a ľahko ovládateľná z hľadiska uvoľňovania ďalšími pomocnými látkami napr. voskami, akrylátmi alebo inými živcami s definovanou riadiacou schopnosťou odovzdávania aktívnej látky a liekovej formy.

Konkrétne v prípade teofylínu jestvuje pomerne veľký počet organických solí, ktoré zabezpečujú jeho vyššiu rozpustnosť vo vode. Najznámejšie sú etylendiamínová, cholinová a glycínová soľ teofylínu.

Nevýhodou týchto chemickou cestou pripravených solí je nízky obsah teofylínu v chemickej substancii, relatívne komplikovaná výroba a v prípade najviac používanej soli - etylendiamínátu teofylínu - toxický efekt organickej bázy /Petrozzi J. E., Shore R. N. /1976/ Generalized exfoliative dermatitis from etylendiamine 112, 525, Arch. Dermatol./.

Nedráždivé, chemickou cestou vzniknuté soli ako napr. teofylínát sodnej soli glycínu obsahuje len 46 % hmot. účinnej látky, preto nie je vhodný pre prípravu liekových foriem s vysokým obsahom teofylínu v tabletovej forme.

Uvedené nepriaznivé efekty rieši predložený vynález tým spôsobom, že využíva zvýšenú rozpustnosť teofylínu s kyselinou aminosoctovou v prostredí tráviacich štiav. Zmes je jednoduchá, fyzikálna, bez použitia syntetických metód.

Podstatou vynálezu je to, že xantínové deriváty v prostredí tráviacich štiav v zmesi s kyselinou aminosoctovou v hmotnostnom pomere teofylín - glycín 2 až 3:1 už natoľko zvyšujú svoju rozpustnosť - z 1:120 na 1:40 až 60; že prídavkom regulujúcich pomocných látok ako napr. syntetických akrylátov sú vhodné k vyhotoveniu liekovej formy s riadnym uvoľňovaním.

Postup je nasledovný: teofylín, kyselina aminosoctová, práškované akryláty, plnivo napr. manitol, mastenec a stearan kovu alkalického zeme sa zmieša a bez ďalšej úpravy sa priamo tabletuje.

Výhodou uvedeného postupu je nenáročná technológia, nízke energetické nároky z dôvodu vynechania granulačnej a sušiackej fázy, vysoký obsah účinnej látky v kusovej liekovej forme.

V ďalšom je predmet vynálezu objasnený na dvoch príkladoch bez toho, že by sa na tieto výlučne obmedzoval.

Príklad 1

Zloženie tablety: Teofylín bezvodý	0,2500 g
Kyselina aminosoctová	0,2000 g
Manitol	0,0630 g
Kopolimerizát kyseliny /met-/akrylovej	0,0300 g
Stearan vápenatý	0,0060 g

Oxid kremičitý koll.	0,0010 g
----------------------	----------

Příklad 2

Zloženie tablety: Teofylín bezvodý	0,1000 g
Kyselina aminooctová	0,0800 g
Manitol	0,0252 g
Kopolimerizát kyseliny /met-/akrylovej	0,0120 g
Stearan vápenatý	0,0024 g
Oxid kremičitý koll.	0,0004 g

P R E D M E T V Y N Á L E Z U

1. Liečivý prípravok obsahujúci teofylín, vyznačujúci sa tým, že riadené uvoľňovanie aktívnej látky teofylínu je dosiahnuté zložením pevnej kusovej pomere teofylín - kyselina aminooctová 25 : 20, teofylín - manitol 25 : 6,3, teofylín - kopolimerizát kyseliny /met-/akrylovej 25 : 3, teofylín - koloïdný kysličník kremičitý 25 : 0,1, teofylín - kalcium alebo magnezium stearát 25 : 0,6.
2. Liečivý prípravok podľa bodu 1 vyznačujúci sa tým, že vzájomný pomer kyseliny aminooctovej a manitolu je 20 : 6,3.
3. Liečivý prípravok podľa bodov 1 a 2 vyznačujúci sa tým, že vzájomný pomer kyseliny aminooctovej a kopolimerizátu kyseliny /met-/akrylovej je 20 : 3.
4. Liečivý prípravok podľa bodov 1, 2 a 3 vyznačujúci sa tým, že vzájomný pomer manitolu a kopolimerizátu kyseliny /met-/akrylovej je 6,3 : 3.