



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

195 013

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 10 01 77
(21) PV 151 - 77

(51) Int. Cl.³

A 61 K 9/42

(40) Zveřejněno 28 04 79
(45) Vydáno 01 2. 82

(75)

Autor vynálezu

ŠKOLAUDYOVÁ BLANKA RNDr., PRAHA

SKARNITZL RUDOLF PhDr., PRAHA

- (54) Způsob izolace výlisků, zejména dražovacích jader, obsahujících alespoň jedno léčivo, proti působení vnějších vlivů

1

Vynález se týká způsobu izolace výlisků, zejména dražovacích jader, obsahujících alespoň jedno léčivo, proti působení vnějších vlivů, například vlhkosti a/nebo světla. Jak je známo, realizuje se to obvykle tak, že se výlisky /jádra/ opatří cukrovou obdukcí, tj. že se dražují. Tím se také ve většině případů zakrývá nepříjemná chuť jádra. Výlisek /jádro/ je zpravidla formovaný výrobek tvaru čokovité tablety, vyrobený v lisovací/tabletovací/ stroji, který obsahuje jednu nebo více účinných látek, včetně látek pomocných. Dražování je technologický postup, používaný ve farmaceutickém a potravinářském průmyslu, spočívající v tom, že se jádra, umístěná v otáčivém zařízení, tzv. dražovací kotli, za stálé rotace opatřují bezbarvými nebo barevnými cukernými polevy, popřípadě s přísadou plniv /mastku, kysličníku titaničitého apod./, jež po vysušení vytvoří obdukcí vrstvu. Závěrečnou operací je leštění.

Při dražování se jednotlivé vrstvy přestupují a prolínají a navzájem spojují, protože ve většině případů jako rozpouštědlo cukru slouží voda. Ta však proniknutím do jádra může nepříznivě ovlivnit fyzikálně chemické vlastnosti jádra tím, že rozpouští vederezpustné látky, které potom mohou ve vodném prostředí disociovat a vzájemně reagovat. Důsledkem je snížení obsahu účinné složky, nestabilita, a posléze nepoužitelnost výrobku. Disociace není omezena pouze na vodné prostředí, může probíhat i v prostředí vodných i bezvodných alkoholů apod. Aby se zabránilo nežádoucímu prolínání vlhkosti do

195 013

jádra, a tak předešle zmíněným rozkladným pochodům, provádí se obecně izolace draževacích jader, zvláště tehdy, zpracovávají-li se účinné látky rozpustné ve vodě, například rostlinné extrakty, různé sole apod. Pod pojmem izolace jádra se rozumí nanášení zvláštního potahu /filmu/ na jádro, které má bránit pronikání vlhkosti do jádra. K tomuto účelu se používá různých materiálů, především takových, které pokud možno splňují všechny požadavky kladené na vlastnosti izolační vrstvy. Izolační vrstva má být souvislá a pevná, přitom pružná, aby dobře zaoblevala hrany jádra, má být přilnavá, aby dobře držela na jádře, nepropustná pro vodu, popřípadě pro jiná rozpouštědla, má mít stále fyzikální vlastnosti ihned po nanášení /nikoli dodatečně tvrdnout, smršťovat se apod./, nesmí reagovat se složkami jádra nebo s draževací vrstvou, nesmí být toxická a ohrožovat bezpečnost a hygienu práce.

V desavadní praxi se používá izolace jader nanášením filmů různých syntetických pryskyřic, rozpuštěných ve vhodném rozpouštědle. Běžný je například způsob polévání jader 10 až 20% roztokem polyvinylacetátu v ethanolu, který se odpaří a vytvořený polyvinylacetátový film má izolevat jádro před dražovací vlhkostí. Tento způsob izolace je však nevýhodný tím, že pracuje s rozpouštěcím médiem, které prolíná do jádra, dostává se tak do styku s účinnými látkami, umožňuje jejich vzájemné působení, popřípadě vynesou účinnou látku /v ethanolu rozpustnou/ do izolační vrstvy, která je-li zároveň vodorozpustná, může být vynesena až do vnějších vrstev, takže výsledkem je nestabilní dražé.

Uvedené nedostatky odstraňuje podle vynálezu způsob izolace výlisků, zejména dražovacích jader, obsahujících alespoň jedno léčivo, proti působení vnějších vlivů, například vlhkosti a/nebo světla. Podstata tohoto způsobu spočívá v tom, že se na výliscích vytváří alespoň jedna izolační vrstva nanášením 0,5 až 3,0 % hmot. disperze s teplotou 65 až 85 °C, obsahující 20 až 40 % hmot., fyziologicky neškodného přírodního vosku s bodem tání 50 až 90 °C, 10 až 30 % hmot. vosku z ovčí vlny, 40 až 60 % hmot. tekutého parafinu a 5 až 20 % hmot. amorfního kysličníku křemičitého a/nebo mastku.

S výhodou se nanáší disperze, která obsahuje 30 % hmot. fyziologicky neškodného přírodního vosku s teplotou tání 50 až 90 °C, 10 % hmot. vosku z ovčí vlny, 50 % hmot. tekutého parafinu a 10 % amorfního kysličníku křemičitého a/nebo mastku.

V případě potřeby lze na první izolační vrstvě vytvářet alespoň ještě jednu vrstvu nanášením disperze s teplotou 45 až 55 °C, obsahující 3 až 10 % hmot. želatiny, 45 až 65 % hmot. vody, 25 až 36 % hmot. sacharosu a 3 až 10 % hmot. amorfního kysličníku křemičitého.

Zásadní rozdíl při způsobu izolace podle vynálezu proti způsobům dřívějším je v tom, že se na jádro nanáší izolační vrstva roztavených látek bez rozpouštěcího média, takže nemůže docházet k disociačním jevům, a tím i k možnostem interakcí účinných látek. Vzniklá vrstva se svými vlastnostmi maximálně přibližuje požadavkům na všestranně dobrou izolační vrstvu: je dostatečně pevná, pružná a přilnavá a svým hydrofobním charakterem maximálně zamezuje prostup vlhkosti. Vosky i tekutý parafin jsou fyzikálně i chemicky naprosto stále a inertní, takže nehrozí nebezpečí poškození účinné složky nebo složek jádra.

Při provedení podle vynálezu se jádra před vlastním dražováním nejprve izolují tavenou voskovou disperzí, které se s teplotou kolem 70 °C nanáší buď v jedné vrstvě přímo na jádra, nebo po částečném zaoblení, nebo ve dvou vrstvách u zvlášť technologically obtížných přípravků. Druhá vrstva se nanáší až po zaoblení desazeném běžným způsobem dražování. K zabezpečení dokonalé adheze izolační vrstvy a k lepšímu nanášení dalších dražovacích vrstev jsou vhodné 1 až 2 polevy směsi cukerného roztoku se želatínou a amorfním kysličníkem křemičitým.

Při srovnávacích zkouškách, kdy byl sledován přírůstek vlhkosti v jádrech při relativní vlhkosti 43,75 a 92 %, kdy zkoušená jádra byla potažena 5 a 7,5 % hmot. polymethakrylové pryskyřice, 3 a 7,5 % hmot. pentaftalstearátu a 0,5 % hmot. izolační vrstvy podle vynálezu, bylo po 5 týdnech prokázáno, že vosková izolace v množství 0,5 % hmot. se ochranným účinkem vyrovná vrstvě vytvořené ze 7,5 % hmot. polymethakrylátové pryskyřice.

Dalším nevítaným zjevem, který je důsledkem pronikání vlhkosti do jádra a naopak difúze látek z jádra až na povrch draže, je změna v použitém barvivu, změna vzhledu draže, markantní příznak rozkladných pochodů probíhajících v celé hmotě jádra, resp. hotového draže. I těmto nežádoucím zjevům brání izolační vrstva podle vynálezu, jak bylo prokázáno při ověřovací zkoušce draže s jádrem, obsahujícím vitamíny skupiny B, s použitím několikasložkové hnědé barvy v dražovací vrstvě, aby hotová draže byla světlehnědě zbarvena. Při klimatických zkouškách ve ztíženém prostředí byla po 3 měsících porovnána draže s voskovou izolací podle vynálezu a draže s izolací polyvinylacetátovou a stearinovou, nanášenou v ethanolicím roztoku. S výjimkou extrémního prostředí střídavé teploty 25 až 40 °C a 60 °C, kdy barevné změny probíhají u jednotlivých složek barviva, které se za zvýšené teploty rozkládají, zůstala draže opatřená izolační vrstvou podle vynálezu ve všech podmínkách beze změny. Draže s izolací polyvinylacetátovou se stearinem měnila tón barvy do žluta.

Na základě kladných výsledků ověřovacích zkoušek byl způsob izolace podle vynálezu zaveden do provozu, kde se osvědčil.

Pedrobnosti způsobu podle vynálezu jsou patrné z následujících příkladů provedení. Příklady provedení

Příklad 1

Složení základní voskové izolace :

Karnaubský vosk	300 g
Vosk z ovčí vlny	100 g
Tekutý parafin	500 g
Mastek	100 g nebo
Amorfni kysličník křemičitý	50 g

Karnaubský vosk se roztaví ve vodní lázni při teplotě 85 °C, potom se přidá vosk z ovčí vlny a tekutý parafin a za stálého míchání se tavenina zhomogenizuje s mastkem nebo amorfni kysličníkem křemičitým. Směs se používá s teplotou 85 °C.

195 013

Reztek k vytváření mezivrstev:

Želatina	15 g /10 až 45 g/
Destilovaná voda	135 g
Sacharóza	100 g /75 až 150 g/
Destilovaná voda	50 g /až 235 g/
Amorfní kysličník křemičitý	15 g /10 až 50 g/

Želatina se rozpustí v destilované vodě při teplotě 80 °C, reztek se smíchá s roztokem sacharózy a dokonale zhomogenizuje s amorfním kysličníkem křemičitým. Pracovní teplota této směsi je 50 °C.

Násada 23 kg jader o průměru 5,5 mm a hmotnosti 60 mg s obsahem riboflavinu se v dražovacím kotli prolije 300 ml roztavené voskové izolace s mastkem /s teplotou 85 °C/ a nechá se 30 minut rotovat. Potem se prolévá v intervalech 30 minut 2x po 200 ml prostého sirupu, teplého 50 °C a zasypává se vždy 150 g mastku. Dále se pokračuje běžným dražovacím postupem. Výsledné dražé barevností a celkovým vzhledem vyhovují.

Příklad 2

Násada 23 g jader polyvitaminového přípravku o průměru 5,5 mm a hmotnosti 60 mg, resp. o průměru 9 mm a hmotnosti 250 mg /forte/, s obsahem thiaminu, riboflavinu, pyridoxinu a nikotinamidu, se v dražovacím kotli polije 300 ml roztavené voskové izolace s mastkem /s teplotou 70 °C/ a nechá se 30 minut rotovat. Potom se polije v intervalech 30 minut 2x po 200 ml roztoku k vytváření mezivrstev; teplého 50 °C a zasype se vždy směsí 100 g mastku a 50 g kysličníku titaničitého. Po zaoblení běžným dražovacím způsobem, tj. u prvního přípravku asi na hmotnost 75 až 80 mg a u přípravku forte asi na hmotnost 310 až 325 mg, se znovu izoluje 150 ml roztavené voskové izolace a jednou 200 ml roztokem k vytváření mezivrstev. Dále se pokračuje běžným dražovacím způsobem. Výsledná dražé svým vzhledem vyhovují.

Příklad 3

Násada 23 kg jader o průměru 12 mm a hmotnosti 460 g s obsahem efedrinu, chininu, fenacetinu a kyseliny askorbové se v dražovacím kotli polije jednou 300 ml voskové izolace /karnaubský vosk se nahradí voskem japonským/ s amorfním kysličníkem křemičitým /s teplotou 70 °C/ a nechá se 30 minut rotovat. Potom se polije v intervalech 30 minut 2x po 200 ml roztoku prostého sirupu s 10 % hmot. arabské klovatiny, teplého 50 °C a zasypává se vždy 150 g mastku, aby se vytvořila mezivrstva. Po zaoblení běžným dražovacím způsobem, tj. na hmotnost 550 až 560 mg se znovu polije 150 ml roztavené voskové izolace a jednou 300 ml roztoku k vytváření mezivrstev. Dále se pokračuje běžným dražovacím způsobem. Výsledná dražé vzhledem vyhovují.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob izolace výlisků, zejména dražovacích jader, obsahujících alespoň jedno léčivo, proti působení vnějších vlivů, například vlhkosti a/nebo světla, vyznačující se tím, že se na výliscích vytváří alespoň jedna izolační vrstva nanášením 0,5 až 3,0 % hmot. disperze s teplotou 65 až 85 °C, obsahující 20 až 40 % hmotn. fyziologicky neškodného přírodního vosku s teplotou tání 50 až 90 °C, 10 až 30 % hmot. vosku z ovčí vlny, 40 až 60 % hmot. tekutého parafinu a 5 až 20 % hmot. amorfního kysličníku křemičitého a/nebo mastku.
2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se nanáší disperze obsahující 30 % hmot. fyziologicky neškodného přírodního vosku s teplotou tání 50 až 90 °C, 10 % hmot. vosku z ovčí vlny, 50 % hmot. tekutého parafinu a 10 % hmot. amorfního kysličníku křemičitého a/nebo mastku.
3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se na první izolační vrstvě vytváří ještě alespoň jedna vrstva nanášením disperze s teplotou 45 až 55 °C, obsahující 3 až 10 % hmot. želatiny, 45 až 65 % hmot. vody, 25 až 35 % hmot. sacharezy a 3 až 10 % hmot. amorfního kysličníku křemičitého.