



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 15.III.1966 (P 113 523)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 24.II.1968

Kl. 30 h, 9/02

MKP A 61 j, 3/06

UKD

Twórca wynalazku: mgr Wacław Ignacy Chrząszcz

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania na tabletkach zawierających leki powłoczki rozpadającej się w soku żołądkowym

1 Niektóre leki stosowane w leczeniu doustnie w postaci tabletek posiadają nieprzyjemny smak, wręcz uniemożliwiający pacjentowi przyjmowanie leku. Z tego względu tabletki, zawierające leki o nieprzyjemnym smaku, pokrywa się powłóczką chroniącą tabletkę przed rozpuszczeniem w czasie przechodzenia przez jamę ustną. Jest to zazwyczaj powłoczka cukrowa, niekiedy z dodatkiem substancji pomocniczych jak: guma arabska, żelatyna itp. Wytwarzanie powłoczki cukrowej polega na zwilżaniu tabletek syropem cukrowym, co powoduje wchłanianie wody przez lek.

W przypadku substancji leczniczych wrażliwych na działanie wilgoci może nastąpić rozkład leku. Wadą powłoczek cukrowych jest również czasochłonność ich nakładania: tak zwane drażowanie jednej partii tabletek trwa zazwyczaj przeciętnie 3 dni. Ponadto powłoczki cukrowe są wrażliwe na warunki atmosferyczne, dlatego w krajach o gorącym, wilgotnym klimacie stosowanie ich jest ograniczone i nie wskazane. Tabletki z powłóczką cukrową, czyli drażetki, pod wpływem temperatury i wilgoci zlepiają się i pokrywają pleśnią. Z tych powodów na tabletki przeznaczone do krajów tropikalnych nakłada się powłoczki odporne na działanie temperatury i wilgoci.

Do wytwarzania takich powłoczek znane jest stosowanie zeiny, poliwinylpirolidonu, polioctanu winylu, polimerów poliwinylodwuetyloaminoacetalu, poliwinylbenzyloaminoacetalu i ich kopolime-

2 rów, polimerów i kopolimerów 2-winylopirydyny, jak również glikoli polietylenowych wraz z ftalanem acetylocelulozy. Stosowanie zeiny jest trudne ze względu na dużą lepkość tej substancji oraz niemożność rozpuszczania jej w bardziej lotnych rozpuszczalnikach.

5 Polioctan winylu natomiast tworzy powłoczki, które bardzo trudno lub wcale nie rozpadają się w soku żołądkowym, ponadto ze względu na lepkość roztworów technologia nakładania powłoczki jest bardzo trudna. Powłoczki z glikoli polietylenowych i ftalanu acetylocelulozy nie tworzą gładkich powierzchni, wymagają ponadto znacznej grubości powłoczki, a tym samym większego zużycia surowców.

15 Niektóre z wymienionych substancji są kosztowne, stosowanie ich podraża produkcję tego rodzaju tabletek.

20 Szczególnie korzystny, znany sposób wytwarzania na tabletkach powłoczki, szczególnie zamykającej lek i rozpadającej się w soku żołądkowym polega na łącznym stosowaniu etylocelulozy, wosku pszczelego i kauczuku w rozpuszczalniku organicznym, (opis patentowy nr 51225).

25 Powłoczki te, w wielu przypadkach całkowicie zadowalające ustępują pod względem mechanicznym, jak również pod względem łatwości pokrywania tabletek, powłoczkom wykonanym z ftalanu acetylocelulozy, który się stosuje w celu uzyskania tabletek nierozpuszczalnych w soku żołądko-

wym lecz rozpuszczających się w soku jelitowym. Powłoczki z ftalanu acetylocelulozy cechuje szczególnie ładny wygląd i równa gładka powierzchnia. Wytwarzanie tych powłoczek jest proste, gdyż ftalan acetylocelulozy rozpuszczony w organicznym rozpuszczalniku z chwilą odparowania traci lepkość, wobec czego tabletki nie ulegają zlepianiu się w czasie nakładania powłoczki. Te zalety ftalanu acetylocelulozy skłoniły do poszukiwania sposobu wytwarzania z tego tworzywa powłoczek, które by się rozpadały w soku żołądkowym.

Stwierdzono, że powłoczka z ftalanu acetylocelulozy znana z odporności na kwas żołądkowy traci tę odporność, jeżeli do jej wytworzenia użyto łącznie z ftalanem acetylocelulozy kwas abietynowy zobojętniony dwuetyloaminą. Dodatek abietynianu, radykalnie zmieniający zachowanie się powłoczki w stosunku do soku żołądkowego, nie zmienia innych korzystnych właściwości powłoczki z ftalanu acetylocelulozy. Powłoczka ta jest równie gładka i estetyczna oraz wytrzymała mechanicznie, jak powłoczka uzyskana z samego ftalanu acetylocelulozy.

Według wynalazku sporządza się roztwór ftalanu acetylocelulozy w rozpuszczalniku organicznym zwłaszcza w acetonie lub w mieszaninie acetonu z etanolem i dodaje niewielką ilość substancji plastyfikującej w rodzaju oleju rycynowego. Oddzielnie sporządza się roztwór kwasu abietynowego w rozpuszczalniku organicznym, zwłaszcza w etanolu i wprowadza się do tego roztworu mniej

więcej równoważną ilość dwuetyloaminy w celu zobojętnienia kwasu. Zamiast czystego kwasu abietynowego wydzielonego z kalafonii można również posługiwać się surową kalafonią, która zawiera około 70% tego kwasu. Po zmieszaniu roztworów otrzymuje się płyn, który nanosi się na tabletki w drażownicy. Jednorazowe powleczenie tabletki wystarcza do uzyskania doskonałej powłoczki.

Przykład. 9 g ftalanu acetylocelulozy rozpuszczono w 59,4 g acetonu, dodano 0,9 g oleju rycynowego i 20,7 g etanolu 95%. Oddzielnie rozpuszczono 2 g kwasu abietynowego w 7,68 g tegoż etanolu i dodano 0,32 g dwuetyloaminy w celu zobojętnienia kwasu abietynowego. Oba roztwory zmieszano i użyto do powlekania tabletek Alinaminy. Pomimo, że lek ten odznacza się nieprzyjemnym smakiem oraz zapachem czosnku, otrzymano tabletki, których powłoczka całkowicie maskowała nieprzyjemny smak i zapach. Tabletki te rozpadały się w sztucznym soku żołądkowym przeciętnie w ciągu 15 minut.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania na tabletkach zawierających leki powłoczki rozpadającej się w soku żołądkowym, **znamienny tym**, że na tabletki nanosi się roztwór ftalanu acetylocelulozy i kwasu abietynowego zobojętnionego dwuetyloaminą w rozpuszczalniku organicznym.