



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 05.03.73 (P. 161085)

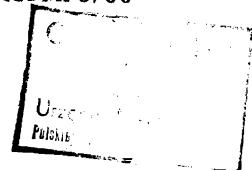
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.03.74

Opis patentowy opublikowano: 15.08.1977

MPK
A61k 9/00

Int. Cl.²
A61k 9/00



Twórcy wynalazku: Longin Rafiński, Stefania Perz, Zofia Tanaś

Uprawniony z patentu: Poznańskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”, Po-
znań (Polska)

Sposób wytwarzania podłoża nośnego do leków podawanych doustnie

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania podłoża nośnego do leków podawanych doustnie, o przyjemnym smaku i wyglądzie, podobnym do mas cukierniczych, jak na przykład mas irysowych.

Dla zamaskowania nieprzyjemnego smaku leków, przyjmowanych doustnie, stosuje się przeważnie wypełniacze i tak zwane korygenty, jak cukry, syropy, olejki, przy czym gotowy lek wytwarza się przez osadzenie go w nośnikach w postaci drażetek z lukrowaną nieprzepuszczalną powierzchnią okładującą lek, w przypadku mniej przykrych leków, lek z nośnikiem prasuje się w postaci pigułek lub tabletek, zaś dla leków szybkiego działania, a zwłaszcza nisko topliwych związków stosuje się gotową postać roz-
tworów do podawania w kroplach. Te sposoby wprowadzania leków do organizmu nadają się dobrze w przypadku szybkiego przebiegu leku poprzez jamę ustną i przewód pokarmowy do żołądka. Leki zaś przyjmowane w postaci kropeł są niezawsze dogodne w użyciu, raz ze względu na smak, jaki pozostawiają w jamie ustnej, a przede wszystkim z powodu kłopotliwego dawkowania przy wielokrotnym pobieraniu takiego leku w ciągu doby.

Jest to szczególnie niewygodne dla osób, zmuszonych przyjmować tego rodzaju leki, których zajęcia lub warunki życia zmuszają do częstszych zmian miejsca pobytu. Próbowano też podawać leki w postaci landrynek, lecz przy lekach o zbyt wyraźnym oddziaływaniu na smak w jamie ustnej, rozpuszczanie się bryły twardego cukru w jednym miejscu jamy ustnej powoduje niekorzystne podrażnienia błony śluzowej w miejscu, gdzie styka się ona z lekiem i nośnikiem w postaci landrynki, to też gorzki smak silnie

2

przebijają. Leki o silnie gorzkim smaku wymagają, jak dotąd, całkowitego zamaskowania lub w postaci tabletki czy pigułki i krótkiego przebywania w jamie ustnej oraz szybkiego doprowadzenia od razu do przewodu pokarmowego. Nośniki dla leków muszą wykazywać długą trwałość i stałość składników wobec leku i nie ulegać zmianom fizyko-chemicznym przez długi czas.

Okazało się obecnie, że leki, oddziałujące silnie swym smakiem na błony śluzowe, można podawać doustnie i to bez odczuwania przykrego skoncentrowanego gorzkiego smaku na małej powierzchni jamy ustnej, jeżeli stosuje się podłoże nośne maskujące i rozpliwające się w ustach, zachowujące się podobnie, jak znane masy irysowe, rozposzczętnione w cukiernictwie. Cukiernicze masy irysowe jako takie nie nadają się jednak do stosowania jako podłoże nośne do leków ze względu na zawartość w tej masie składników, ulegających łatwo i szybko zepsuciu przy przechowywaniu. Głównym składnikiem znanych mas irysowych jest cukier, mleko i tłuszcze jadalne, które jednak nie gwarantują stałości zachowania się względem leków przez dłuższy okres czasu, np. kilka miesięcy, podczas gdy według wymogów farmakopei gotowy lek, o ile nie preparowany recepturowo w aptece do szybkiego użytku, musi wykazywać trwałość pod względem niezmienności jego składników i dawać gwarancję stałości działania przez okres co najmniej trzech lat. To też stosowanie zwykłej masy irysowej nie może być w ogóle brane pod uwagę jako nośnik leków.

Nowe podłoże nośne nadaje się dla leków szczególnie nieprzyjemnych w zażywaniu, które i w dużych ilościach

używane, a korzystnie oddziałujących przy przyjmowaniu doustnym, jak kofeina, zwykle podawana w tabletkach lub pigułkach o nieprzyjemnym trwałym, gorzkim smaku, kardamid podawany przeważnie w kroplach, nieprzyjemne w smaku leki nasercowe itp.

Według wynalazku okazało się, że dla podobnych leków doskonałym nośnikiem dla doustnego podawania jest masa nośnikowa pod względem właściwości, konsystencji i rozpuszczalności, podobna do znanych mas irysowych, lecz o nieograniczonej trwałości i nie ulegającej zmianom przy składowaniu przez ponad 3 lata, jeżeli oprócz cukrów, jak sacharoza, glukoza, syrop ziemniaczany, mannoza itp. stosuje się jako plastyfikatory wysoko nasycone tłuszcze stałe w postaci mieszaniny estrów, jedno-dwu i trójglicerydów z wyższymi kwasami tłuszczowymi od kwasu undecylenowego do kwasu margarynowego, a więc estry tłuszczów od $C_{17}H_{33}COOH$ do $C_{17}H_{33}COOH$ grupy „adepts solidus”, przy czym do grupy tej należą tłuszcze nasycone o nazwach handlowych, jak Witepsol, Massa estarinum A, B, BB, BC i podobne.

Ponadto do masy tej dodaje się niejonowe substancje powierzchniowo czynne o wartości HLB w granicach 4–6 (liczba równowagi hydrofilno-lipofilnej), jak np. monooleinian sorbitanu, pod nazwą handlową Span, monodwuestarynian propyleno-glikolu pod nazwą handlową Tegin, mono-dwuestarynian glicerolu spotykany w handlu pod nazwą Tegacit i inne podobne, jak i domieszki wosku naturalnego lub stałej parafiny, cerezyny lub ich mieszanek.

Według wynalazku okazało się celowe stosować dla uzyskania sztucznej masy irysowej tłuszcze z grupy „adepts solidus” w ilościach około 10%, niejonowe zaś substancje powierzchniowo czynne w ilościach do około 1%, zaś naturalne woski lub parafinę względnie ich mieszaniny w ilościach około 0,3%. Resztę masy nośnej stanowią, jak w przypadku irysów naturalnych, glukoza, syrop ziemniaczany, sachroza itp. oraz środki smakowe, jak kwas cytrynowy, aromat cytrynowy, olejki eteryczne oraz stabilizatory układu, czyli antyutleniające, jak butylohydroksyanizol lub butylohydroksytolol, czyli BHA lub BHT.

Sposób wytwarzania podłoża nośnego według wynalazku do leków podawanych doustnie wyróżnia się tym, że do uzyskania irysopodobnej masy nośnej, mieszaninę składającą się z cukrów, jak sacharoza, glukoza, syrop ziemniaczany, stanowiącą masę podstawową zadaje się wysokonasyconymi tłuszczami grupy „adepts solidus”, stanowiącej mieszaninę estrów kwasów tłuszczowych $C_{17}H_{33}COOH$ do $C_{17}H_{33}COOH$, w ilościach około 10%, niejonowymi substancjami powierzchniowo czynnymi o liczbie równowagi hydrofilno-lipofilowej HLB 4–6 w ilości około 1% oraz dodatkami wosków naturalnych, parafiny, cerezyny lub ich mieszanin w ilości około 0,3%, którą to mieszaninę ogrzewa się do temperatury około 130–135°C, po czym, po obniżeniu temperatury do około 110–120°C, zadaje ją środkami czynnymi, stanowiącymi lek, oraz stabilizatorami, po czym tak utworzoną masę ugniata się w temperaturze około 70°C, wprowadzając substancje smakowe i aromatyczne, jak na przykład kwas cytrynowy i olejki eteryczne. Zaś po oziębieniu masy do około 50°C poddaje się ją formowaniu, rolowaniu, krojeniu i pakowaniu w odpowiednie opakowania.

Obecność w masie wyżej podanych składników, poza cukrem, czyni ją elastyczną, dającą się dobrze formować, a ponadto hamuje procesy, zdążające do zmian konsystencji masy w czasie leżakowania. Podłoże nośnikowe według

wynalazku dzięki zdolności tworzenia przez wymienione składniki powierzchniowej błony woskowo-tłuszczowej powoduje obniżenie wrażliwości podłoża na działanie warunków atmosferycznych, a szczególnie wilgoci, przez co ta postać leków w naszych klimatycznych warunkach zachowuje nadany uformowany kształt w procesie produkcyjnym, przy zachowaniu dla pojedynczych kostek, wytworzonych z tego podłoża, stałego ciężaru.

Okazało się ponadto, że tak ukonstytuowane podłoże w temperaturach od 35° – 40°C w obecności wody ulega łatwo rozpuszczeniu i rozpływaniu się masy, zwłaszcza na błonach śluzowych jamy ustnej. Zawartą w preparacie farmakologicznie czynną substancję wprowadza się do organizmu przy prawie całkowitym zamaskowaniu nieprzyjemnego smaku, w czym pomagają zawarte cukry, aromaty lub olejki eteryczne oraz inne substancje smakowe, oddziaływujące przyjemnie w tych warunkach przyjmowania leków.

Jak się okazało, takie podłoże nośne, wykonane według wynalazku, nie działa szkodliwie na skład leku, zachowuje niezmiennie swoje właściwości przy składowaniu w normalnych warunkach magazynowania aptecznego przez ponad 3 lata i dzięki możliwości kształtowania, nadaje się do podawania leków w ściśle określonych dawkach. Do wytwarzania podłoża nośnego według wynalazku stosuje się w produkcji urządzenia cukrownicze, a zwłaszcza wyparki, najlepiej wyparki Sollicha, stoły karmelkarskie chłodzące oraz agregaty do rolowania, krajania, kształtowania i zawijania.

Sposób otrzymywania podłoża nośnego do leków doustnych według wynalazku objaśniają najlepiej niżej przytoczone przykłady wykonania:

Przykład I. 1200 części wagowych glukozy, 1875 części wagowych syropu ziemniaczanego i 0,7492 części wagowych sacharozy, rozpuszczonych w 0,42 części wagowych wody zadaje się w wyparce 0,200 częściami wagowymi massa estarinum, 0,029679 cz. wag. Tegacitu i 0,00442 częściami wagowymi wosku pszczelego, po czym masę tą, mieszając, ogrzewa się do temperatury 132–134°C przy pomocy pary o ciśnieniu 6 atm. Tak otrzymaną masę stanowiącą podstawę, ogrzewa się do wyżej wymienionej temperatury przez około 25 minut, po czym jednolitą masę poddaje się lekkiemu ochłodzeniu, aż do temperatury 112–115°C i wprowadza się kofeiny benzoesan sodu w ilości 0,100 części wagowych, zmieszanych z 0,042 częściami wagowymi kakao. Po krótkim intensywnym wymieszaniu przez 5 minut, masę przeprowadza się do dolnej części aparatury wyparki, po czym przenosi się ją na stół karmelkarski z chłodzeniem. Czas chłodzenia masy jest różny i zależy od temperatury otoczenia i wody chłodzącej, przepływającej przez stół karmelkarski. Po ugnieceniu masę doprowadza się do temperatury 50°C i w tej temperaturze formuje się ją, roluje i kroi, po czym poddaje się zwiżaniu na dowolnych agregatach pakujących. Kostki o ciężarze średnim 4,2 zawierają przewidzianą czynną dawkę kofeiny.

Przykład II. 1,5 części wagowych glukozy, 1,575 części wagowych syropu ziemniaczanego, 0,02699 części wagowych sacharynianu sodu zadaje się wodą w ilości 0,42%, w której rozpuszczono sacharozę (0,6898 części wagowych) i tartrazynę G (0,001582 części wagowych). Po wymieszaniu dodaje się 0,004499 części wagowych wosku pszczelego, o 0,2069 części wagowych Witepsolu H₁ (należy do grupy „adepts solidus”) oraz Spanu 80 w ilości 0,02248

części wagowych. Mieszaninę tak utworzoną ogrzewa się w wyparce Sollicha w temperaturze do 132°C–134°C przez około 1/2 godziny, po czym chłodzi do temperatury 112–115°C i zadaje 0,125 częściami wagowymi kardiamidu, dodając stabilizatory BHT i BHA (po 0,02 części wagowych) i ponownie włącza mieszadło na 5 minut. Następnie mieszanie zatrzymuje się i masę spuszcza przez około minutę do dolnego zbiornika i następnie przenosi na stół karmelkarski do ochłodzenia. Masę na stole karmelkarskim posypuje się mieszaniną sproszkowanego kwasu cytrynowego (0,04499 części wagowych) i aromatu cytrynowego (0,003315 części wagowych), uprzednio przesianą przez sito o średnicy oczek 0,3 mm i poddaje się ugniataniu, aż do całkowitego rozrowadzenia substancji proszkowych. Po schłodzeniu masy do temperatury 50°C poddaje się ją dalszej obróbce formowania, rolowania i zwijania, jak w przykładzie I.

Przykład III. 1 część wagową glukozy, 1,075 części wagowych syropu ziemniaczanego zadaje się 0,6241 częściami wagowymi sacharozy, rozpuszczonej w wodzie, do której to mieszaniny wprowadza się 0,21167 części wagowych Witepsolu E₂ (grupa „adepts solidus”), zmieszanej z Teginem P w ilości 0,02 części wagowych, przy czym do masy dodaje się jeszcze 0,0022 części wagowe wosku pszczelego białego. Masę tą podgrzewa się przez około 1/2 godziny do temperatury 132–134°C przy pomocy pary o ciśnieniu 6 atm. Następnie masę schładza się do temperatury 114°C i wprowadza mieszaninę kardiamidu w ilości 0,125 części wagowych, kofeiny benzoesan sodu w ilości 0,100 części wagowych jako substancje czynne, zmieszane z kakao i stabilizatorami BHT i BHA, w ilościach po 0,2 części wagowych. Masę utrzymuje się w tej temperaturze przy dobrym mieszaniu przez około 5 minut, po czym spuszcza ją w tej temperaturze na stół karmelkarski, na którym ulega schłodzeniu do temperatury do około 70°C przez ugniatanie. Masę ugniata się, jak w przykładzie II,

z kwasem cytrynowym i aromatem w stanie sproszkowanym, aż do uzyskania jednolitej masy. Następnie schładzając tę masę dalej do temperatury około 50°C, poddaje się rolowaniu, formowaniu i obcinaniu, po czym przenosi się na agregaty pakujące, gdzie poszczególne kostki są opakowane.

Tak otrzymany lek jest łatwy do dawkowania i służy jako środek nasercowy i rozszerzający naczynia.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania podłoża nośnego do leków, podawanych doustnie, **znamienny tym**, że mieszaninę składającą się z cukrów takich, jak sacharoza, glukoza, syrop ziemniaczany, stanowiącą masę podstawową, zadaje się wysokonasyconymi tłuszczami grupy „adepts solidus”, stanowiącej mieszaninę estrów kwasów tłuszczowych $C_{17}H_{35}COOH$ do $C_{17}H_{35}COOH$ w ilościach około 10%, niejonowymi substancjami powierzchniowo-czynnymi o liczbie równowagi | hydrofilno-lipofilowej | HLB 4–6 w ilości około 1% oraz dodatkiem wosków naturalnych, parafiny, cerezyny lub ich mieszanin w ilości około 0,3%, którą to mieszaninę ogrzewa się do temperatury około 130–135°C, po czym po obniżeniu temperatury do około 110–120°C zadaje się ją środkami czynnymi, stanowiącymi lek, oraz stabilizatorami, po czym tak utworzoną masę ugniata się w temperaturze około 70°C, wprowadzając substancje smakowe i aromatyczne takie, jak kwas cytrynowy i olejki eteryczne, zaś po oziębieniu masy do około 50°C poddaje się ją formowaniu, rolowaniu, i krojeniu.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substancje powierzchniowo czynne niejonowe stosuje się emulgatory takie, jak monooleinian sorbitanu, monodwustearynian propyleno-glikolu, monodwustearynian glicerolu, zaś jako stabilizatory antyutleniacze takie, jak butylohydroksyanizol lub butylohydroksytoluol.