

POLSKA  
RZECZPOSPOLITA  
LUDOWA



URZĄD  
PATENTOWY  
PRL

# OPIS PATENTOWY

# 66155

Patent dodatkowy  
do patentu \_\_\_\_\_

Kl. 30h,9/02

Zgłoszono: 27.V.1969 · (P 133 834)

Pierwszeństwo: \_\_\_\_\_

MKP A61j 3/10

Opublikowano: 15.VIII 1972

UKD

**Współtwórcy wynalazku:** Kazimierz Michalski, Barbara Chodkowska-Granicka, Jerzy Surowiecki, Teofil Smażyński, Jan Drabina

**Właściciel patentu:** Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

## Sposób wytwarzania tabletek o przedłużonym działaniu na zasadzie nierozpuszczalnej matrycy zawierających jako substancję aktywną chlorowcowodorek N<sup>1</sup>-β-fenyloetylobiguanidu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania tabletek o przedłużonym działaniu na zasadzie nierozpuszczalnej matrycy zawierających jako substancję aktywną chlorowcowodorek N<sup>1</sup>-β-fenyloetylobiguanidu.

Jedną z zasad otrzymywania tabletek o przedłużonym działaniu zawierających substancję aktywną rozpuszczającą się w wodzie jest wprowadzenie tej substancji do nierozpuszczalnej matrycy, która może być sporządzona z tworzywa sztucznego. Tabletki takie nie ulegają rozpadowi w przewodzie pokarmowym i zachowują swój pierwotny kształt. Substancja lecznicza uwalnia się z nich w sposób ciągły przez wymywanie.

Najwięcej leku uwalnia się w pierwszej godzinie po podaniu tabletki, potem uwalnianie zmniejsza się i zależy od ilości cieczy wnikaющей przez pory do wnętrza matrycy. Z kolei ilość przenikającej cieczy zależy od szybkości rozpuszczania substancji leczniczej, od stosunku ilościowego nierozpuszczalnej wymywanej substancji i nierozpuszczalnej stanowiącej szkielet, jak również ilości powstających kapilar. Tworzywo matrycy nie może być toksyczne, nie może ulegać w przewodzie pokarmowym strawieniu, pęcznieniu, bądź stopnieniu. Jako podstawowe składniki matrycy stosuje się sproszkowany polichlorek winylu, kopolimer polichloroku winylu z octanem winylu, polietylen, polimetyloacetal metylu, formaldehydo-

2

mocznik, octan celulozy, octan poliwinylu, oraz inne syntetyczne żywice.

Na czas uwalniania substancji czynnej z tabletek na zasadzie nierozpuszczalnej matrycy wywiera wpływ zarówno skład tabletki, jak również sposób ich przygotowania. Decydującą rolę odgrywa odpowiednie dobranie substancji wiążących masę tabletkową, dzięki którym otrzymuje się wymaganą spójność szkieletu, odpornego na działania mechaniczne. Spośród substancji wiążących najczęściej stosowane są kalafonia, zeina, etyloceluloza. Opisane środki wiążące stosowane do matrycy okazały się niewłaściwe, ponieważ tabletki ulegały deformacji i rozpadowi, a całkowite uwalnianie substancji leczniczej następowało zbyt szybko, a mianowicie już w czasie 1—6 godzin.

Wynalazek polega na spostrzeżeniu, że efekt przedłużonego działania rozpuszczalnego w wodzie chlorowcowodoru N<sup>1</sup>-β-fenyloetylobiguanidu w formie nierozpuszczalnych tabletek można uzyskać stosując jako substancje wiążące kalafonię estryfikowaną gliceryną i sproszkowany dekstran, które to substancje nie były dotąd stosowane do wytwarzania tabletek o przedłużonym działaniu na zasadzie nierozpuszczalnej matrycy, wraz z substancjami nierozpuszczalnymi, używanymi do leków o przedłużonym działaniu w postaci tabletek, takimi jak polichlorek winylu i szelak. Czas stopniowego uwalniania chlorowodoru N<sup>1</sup>-β-fenylo-

etylobiguanidu z tabletek otrzymanych według wynalazku wynosi około 12 godzin.

Według wynalazku chlorowcowodorek N<sup>1</sup>-β-feniloetylobiguanidu miesza się z częścią sproszkowanego polichloroku winylu, mieszaninę granuluje alkoholowym roztworem estru kalafonii i gliceryny i suszy, po czym stosunek wagowy chlorowcowodoru N<sup>1</sup>-β-feniloetylobiguanidu, polichloroku winylu i estru kalafonii i gliceryny wynosi jak 1:1,2—3,6:0,047—0,14, a następnie pozostała część sproszkowanego polichloroku winylu miesza się z dekstranem, mieszaninę granuluje alkoholowym roztworem szelaku, do którego dodano estru kalafonii i gliceryny i suszy, przy czym stosunek wagowy polichloroku winylu, dekstranu, szelaku oraz estru kalafonii i gliceryny wynosi jak 1:0,053—0,16:0,16—0,48. Następnie łączy się oba granulaty w stosunku wagowym 1:2—3, dodaje znacznego środka poślizgowego takiego jak talk lub stearynian magnezowy, a następnie chlorku sodowego, po czym mieszaninę tabletkuje się.

Jako dekstran stosuje się dekstran o masie cząsteczkowej 40.000—75.000. Jako alkohol stosuje się niższe alkohole alifatyczne, takie jak etanol, metanol, izopropanol.

Przykład. 50 g chlorowodoru N<sup>1</sup>-β-feniloetylobiguanidu i 60 g sproszkowanego polichloroku winylu PCV-D gatunek I zmieszano i zgranulowano 5% roztworem etanolowym estru kalafonii i gliceryny. Osobno zmieszano 190 g sproszkowanego polichloroku winylu z 10 g suchego dekstranu o masie cząsteczkowej 60.000 i granulowano roztworem szelaku w bezwodnym etanolu (1:1) i dodatkiem 10% estru kalafonii z gliceryną. Po wysuszeniu do mieszaniny obu granulatów dodano

7 g białego talku, 20 g chlorku sodowego oraz 3 g stearynianu magnezowego. Masę tabletkowano tak, aby jedna tabletkę zawierała 0,05 g substancji aktywnej.

#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania tabletek o przedłużonym działaniu na zasadzie nierozpuszczalnej matrycy, zawierających jako substancję aktywną chlorowcowodorek N<sup>1</sup>-β-feniloetylobiguanidu, przy użyciu polichloroku winylu, szelaku, środka poślizgowego i chlorku sodowego, **znamienny tym**, że chlorowcowodorek N<sup>1</sup>-β-feniloetylobiguanidu miesza się z częścią sproszkowanego polichloroku winylu, mieszaninę granuluje się alkoholowym roztworem estru kalafonii i gliceryny i suszy, przy czym stosunek wagowy chlorowcowodoru N<sup>1</sup>-β-feniloetylobiguanidu, polichloroku winylu i estru kalafonii i gliceryny wynosi jak 1:1,2—3,6:0,047—0,14, a następnie pozostała część sproszkowanego polichloroku winylu miesza się z dekstranem, mieszaninę granuluje alkoholowym roztworem szelaku, do którego dodano estru kalafonii i gliceryny i suszy, przy czym stosunek wagowy polichloroku winylu, dekstranu, szelaku i estru kalafonii i gliceryny wynosi jak 1:0,053—0,16:0,16—0,48, po czym łączy się oba granulaty w stosunku wagowym 1:2—3, dodaje środka poślizgowego oraz chlorku sodowego i mieszaninę tabletkuje się.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako dekstran stosuje się dekstran o masie cząsteczkowej 40.000—75.000.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako alkohol stosuje się niższy alkohol alifatyczny, taki jak etanol, metanol, izopropanol.

#### ERRATA

Na 1 stronie jest:

Zgłoszono: 27.V.1969 (P 133 834)

powinno być:

Zgłoszono: 27.V.1969 (P 133 843)