

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

88871

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

MKP A61k 9/00

Zgłoszono: 04.08.69 (P. 135222)

Int.Cl.² A61K 9/16

Pierwszeństwo: 05.08.68 Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 31.03.73

Opis patentowy opublikowano: 15.06.1977

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polski Związek Patentowy

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Ciba Geigy AG, Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania granulatu, zawierającego oleiste lub ciekłe, terapeutycznie stosowane glikofuranozydy

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania granulatu, zawierającego oleiste lub ciekłe, terapeutycznie stosowane glikofuranozydy o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub ewentualnie podstawiony alifatyczny rodnik węglowodorowy, R_2 oznacza rodnik organicznego kwasu karboksylowego lub atom wodoru, a każdy z symboli R_3 , R_5 i R_6 oznacza ewentualnie podstawiony rodnik węglowodorowy, przy czym jeden z symboli R_3 , R_5 i R_6 oznacza atom wodoru.

Ewentualnie podstawiony alifatyczny rodnik węglowodorowy stanowi zwłaszcza rodnik cykloalkilowy, benzylowy, niższy rodnik alkenylowy lub niższą grupę hydroksyalkilową, a korzystnie rodnik etylowy, grupę hydroksyetylową lub dwuoksypropylową, rodnik alilowy lub butylowy. Rodnik organicznego kwasu karboksylowego oznacza przede wszystkim niższy rodnik alkanoilowy.

Podstawnik R_3 oznacza korzystnie rodnik alifatyczny lub ewentualnie podstawiony w pierścieniu fenyłowym rodnik benzylowy, zwłaszcza rodnik alilowy lub niższy rodnik alkilowy, a przede wszystkim rodnik propylowy lub benzylowy.

Każdy z podstawników R_5 i R_6 oznacza ewentualnie podstawiony w pierścieniu fenyłowym rodnik benzylowy, zwłaszcza rodnik metylobenzylowy lub chlorowobenzylowy, a przede wszystkim rodnik benzylowy, p-metylobenzylowy lub p-chlorobenzylowy.

Glikofuranozydy te są przeważnie oleiste lub

2

ciekłe i mają nieprzyjemny smak, a ze względu na silne działanie po podaniu doustnym związki te, a zwłaszcza etylo-3,5,6-trój-0-benzyl-D-glikofuranozyd lub etylo-3-0-propylo-5,6-dwu-0-p-chlorobenzyl-D-glikofuranozyd, muszą być podawane w zamkniętych kapsułkach lub w postaci ciekłej. Podawanie w postaci ciekłej, jak i w postaci kapsulek ma wiele niedogodności. I tak dokładne dawkowanie postaci płynnej praktycznie nie jest możliwe, a sporządzenie kapsulek nastręcza wiele trudności. Ponieważ glikofuranozydy te wykazują świetne właściwości rozpuszczające i zmiękczone, a przy tym w większości ośrodków nie są trwałe, nie udało się dotychczas sporządzić innych stałych i długotrwale dających się przechowywać doustnych preparatów farmaceutycznych, które zapewniłyby jednocześnie dokładne dawkowanie.

Stwierdzono, że sypki granulatu, dający się bez trudu przetwarzać do stałych, doustnych postaci preparatów, można łatwo wytwarzać sposobem według wynalazku, który polega na tym, że 10 części wagowych glikofuranozydu o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, miesza się z 0,20—20 częściami wagowymi substancji błonotwórczej i z niższym alkanolem takim jak metanol, izopropanol lub zwłaszcza etanol, zarabia na plastyczną masę z 5—20 częściami wagowymi trójkrzemianu magnezu i ewentualnie z dodatkowym środkiem adsorpcyjnym takim, jak koloidalny kwas krzemowy, celuloza lub zwłaszcza

mikrokrystaliczna celuloza, a masę tę, susząc np. za pomocą gorącego powietrza, granuluje się.

Jako substancję błonotwórczą stosuje się korzystnie takie środki, które działają również jako lepiszcza, zwłaszcza szelak, pochodne poliakrylowe lub metakrylowe, a w szczególności ich estry, woski polioksyetylenowe, pochodne poliwinylowe, np. polioctany winylowe lub przede wszystkim poliwinylpirolidony takie, jak poliwinylpirolidon lub kopolimer poliwinylpirolidon-polioctan winylu. Jako substancje błonotwórcze stosuje się nadto rozpuszczalne w alkoholu lub w wodzie pochodne celulozy, zwłaszcza octano-ftalan celulozy, hydroksypropylo-metylocelulozę, etylocelulozę, etylo-hydroksy-etylocelulozę, hydroksypropylocelulozę lub karboksymetylocelulozę.

Sposób według wynalazku prowadzi się korzystnie tak, że substancję błonotwórczą rozpuszcza się w niższym alkanolu, glikofuranozyd miesza się z tym roztworem, a roztwór zarabia się na masę plastyczną z trójkrzemianem magnezu i ewentualnie z dodatkowym środkiem adsorpcyjnym, a masę tę w znany sposób suszy się i granuluje. Podczas zarabiania roztworu glikofuranozydu z trójkrzemianem magnezu adsorbuje się ten cukier na trójkrzemianie magnezu.

Substancję błonotwórczą wprowadza się korzystnie w ilości 1—5, a zwłaszcza w ilości 2—4 części wagowych na 10 części wagowych glikofuranozydu. Trójkrzemian magnezu wprowadza się korzystnie w ilości 8—15, a zwłaszcza w ilości około 10—12 części wagowych na 10 części wagowych glikofuranozydu. Dodatkowy środek adsorpcyjny wprowadza się w ilości 1—20, korzystnie w ilości 1—10, a zwłaszcza w ilości 4—6 części wagowych na 10 części wagowych glikofuranozydu.

Wytworzony sposobem według wynalazku granulat jest trwały także w podwyższonej temperaturze, np. w temperaturze 60°C, w ciągu dłuższego czasu i może być łatwo przetworzony w dowolną doustną postać preparatu farmaceutycznego.

Z granulatu, otrzymanego sposobem według wynalazku, można wytworzyć np. takie postacie preparatów, jak tabletki, kapsułki łączone lub zwłaszcza drażetki, które sporządza się z granulatu znanymi sposobami.

Podane niżej przykłady objaśniają bliżej sposób według wynalazku.

Przykład I. Skład granulatu: 10 części wagowych etylo-trój-0-benzyl-D-glikofuranozydu (Glyvenol R), 10 części wagowych trójkrzemianu magnezu, 5 części wagowych koloidalnej krzemionki, 2,5 części wagowych poliwinylpyrolidonu.

Sporządzanie granulatu: poliwinylpyrolidon rozpuszcza się w czterokrotnej ilości alkoholu i miesza z Glyvenolem R w odpowiedniej aparaturze, następnie zarabia roztwór trójkrzemianem magnezu na pastę i ugniata z koloidalną krzemionką na plastyczną masę, a następnie suszy i granuluje według ogólnie znanych sposobów.

Wytwarzanie drażetek: 5,45 części wagowych granulatu miesza się z 2,0 częściami wagowymi skrobi, 1,7 częściami wagowymi talku i 0,3 częściami wagowymi stearynianu magnezu i przetwarza do postaci tabletki o ciężarze 0,585 g, zawierającej

200 mg etylo-2,3,5-trój-0-benzyl-D-glikofuranozydu.

Dla zamaskowania przykrego smaku tabletkowaną masę po powleczeniu ochronną warstwą lakieru drażetkuje się z cukrem według ogólnie znanych sposobów.

Przykład II. Skład granulatu: 10 części wagowych preparatu etylo-3-0-propylo-5,6-dwu-0-p-chlorobenzylglikofuranozydu, 14 części wagowych trójkrzemianu magnezu, 5 części wagowych koloidalnej krzemionki, 2,5 części wagowych poliwinylpirolidonu.

Sporządzanie granulatu: poliwinylpyrolidon rozpuszcza się w czterokrotnej ilości alkoholu i miesza z furanozydem. W odpowiedniej aparaturze roztwór ten zarabia się na pastę z koloidalną krzemionką do konsystencji plastycznej masy, a następnie granuluje według ogólnie znanych sposobów.

Wytwarzanie drażetek: 31,5 części wagowych granulatu miesza się z 0,8 częściami skrobi, 1,55 częściami wagowymi mikrokrystalicznej celulozy, 1,05 częściami wagowymi talku i 0,15 częściami wagowymi stearynianu magnezu i przetwarza do postaci tabletki o ciężarze 350 mg, zawierającej 100 mg furanozydu. Następnie wytworzone rdzenie pokrywa się lakierem ochronnym według ogólnie znanego sposobu i drażetkuje z cukrem.

Przykład III. 10 części wagowych etylo-3,5,6-trój-0-benzyl-D-glikofuranozydu (Glyvenol R), 10 części wagowych trójkrzemianu magnezu, 5 części wagowych koloidalnej krzemionki, 0,5 części wagowych poliwinylpyrolidonu 2 części wagowe mikrokrystalicznej celulozy.

Wytwarzanie granulatu: poliwinylpyrolidon rozpuszcza się w czterokrotnej ilości alkoholu i miesza się z Glyvenolem R. W odpowiedniej aparaturze zarabia się roztwór trójkrzemianem magnezu na pastę i zagniata z koloidalną krzemionką na masę plastyczną, a następnie suszy i granuluje według ogólnie znanych sposobów.

Wytwarzanie drażetek: 5,45 części wagowych granulatu miesza się z 2,0 częściami wagowymi skrobi, 1,7 częściami wagowymi talku i 0,3 częściami wagowymi stearynianu magnezu i przerabia na tabletki o ciężarze 585 mg, zawierające 200 mg etylo-3,5,6-trój-0-benzyl-D-glikofuranozydu.

Dla zamaskowania przykrego smaku tabletkowaną masę po powleczeniu ochronnym lakierem drażetkuje się z cukrem według ogólnie znanego sposobu.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania granulatu, zawierającego oleiste lub ciekłe, terapeutycznie stosowane glikofuranozydy o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub ewentualnie podstawiony alifatyczny rodnik węglowodorowy, R_2 oznacza rodnik organicznego kwasu karboksylowego lub atom wodoru, a każdy z symboli R_3 , R_5 i R_6 oznacza ewentualnie podstawiony rodnik węglowodorowy, przy czym jeden z symboli R_3 , R_5 i R_6 oznacza atom wodoru, znamienny tym, że 10 części wagowych glikofuranozydu o wzorze 1, w którym wszystkie symbo-

le mają wyżej podane znaczenie, miesza się z 0,2—20 częściami wagowymi substancji błonotwórczej i z niższym alkoholem, zarabia na plastyczną masę z 5—20 częściami wagowymi trójkrzemianu magnezu i ewentualnie z dodatkowym środkiem adsorpcyjnym, i masę tę, susząc, granuluje się.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substancję błonotwórczą stosuje się szelak, pochodne poliakrylowe lub metakrylowe, woski polioksyetylenowe, pochodne poliwinylowe albo rozpuszczalne w alkoholu lub w wodzie pochodne celulozy.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako substancję błonotwórczą stosuje się poliwinylpirolidony.

4. Sposób według zastrz. 1 albo 2 albo 3, **znamienny tym**, że substancję błonotwórczą wprowadza się w ilości 1—5 części wagowych na 10 części wagowych glikofuranozydu.

5. Sposób według zastrz. 1 albo 2 albo 3, **znamienny tym**, że substancję błonotwórczą wprowadza się w ilości 2—4 części wagowych na 10 części wagowych glikofuranozydu.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że trójkrzemian magnezu wprowadza się w ilości 8—15 części wagowych na 10 części wagowych glikofuranozydu.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że trójkrzemian magnezu wprowadza się w ilości 10—12 części wagowych na 10 części wagowych glikofuranozydu.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako dodatkowy środek adsorpcyjny stosuje się koloidalny kwas krzemowy lub celulozę.

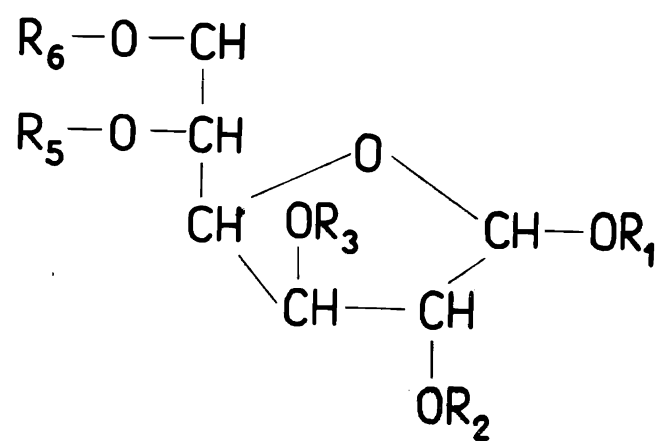
9. Sposób według zastrz. 8, **znamienny tym**, że dodatkowy środek adsorpcyjny wprowadza się w ilości 1—20 części wagowych na 10 części wagowych glikofuranozydu.

10. Sposób według zastrz. 8, **znamienny tym**, że dodatkowy środek adsorpcyjny wprowadza się w ilości 1—10 części wagowych na 10 części wagowych glikofuranozydu.

11. Sposób według zastrz. 8, **znamienny tym**, że dodatkowy środek adsorpcyjny wprowadza się w ilości 4—6 części wagowych na 10 części wagowych glikofuranozydu.

12. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako glikofuranozyd stosuje się etylo-3,5,6-trój-0-benzylo-D-glikofuranozyd.

13. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako glikofuranozyd stosuje się etylo-3-0-propylo-5,6-dwu-0-p-chlorobenzylo-D-glikofuranozyd.



Wzór 1