



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 30.01.75 (P. 177698)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 20.11.76

Opis patentowy opublikowano: 14.10.1978

MKP A61k 9/00

Int. Cl.² A61K 9/28

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Bożena Furmańska, Anna Metzger, Tadeusz Żaba

Uprawniony z patentu: Wrocławskie Zakłady Zielarskie „Herbapol”,
Wrocław (Polska)

**Sposób wytwarzania drażetek
zawierających olejki eteryczne
i substancje farmakologicznie czynne
wrażliwe na działanie wody w czasie drażowania**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania preparatów farmaceutycznych, umożliwiający uzyskiwanie drażetek, zawierających obok siebie olejek eteryczny i inne substancje farmakologicznie czynne, wrażliwe na działanie wody w czasie drażowania.

Sposób według wynalazku eliminuje niezgodności recepturowe między stosowanymi substancjami czynnymi i pozwala na uzyskiwanie drażetek o wymaganej trwałości.

Jest rzeczą znaną, że łączenie substancji w formę leku, jaką jest drażetka, wymaga niejednokrotnie specjalnych metod postępowania ze względu na własności fizyczne i chemiczne tych substancji i związaną z tym możliwość niezgodności recepturowej. Również produkcja drażetek, zawierających olejki eteryczne, nastręcza trudności i wymaga zastosowania specjalnych metod. Trudności te potęgują się, gdy w skład drażetki oprócz olejku eterycznego wchodzi również inne aktywne farmakologicznie substancje o własnościach fizyko-chemicznych, utrudniających proces drażowania. Sytuacja ma miejsce również, gdy chodzi o wytworzenie drażetek, zawierających jednocześnie olejek eteryczny i substancje, ulegające rozkładowi pod wpływem wody w warunkach drażowania.

Zachodzące w trakcie nanoszenia powlekających roztworów wodnych procesy uniemożliwiają uformowanie jednolitej otoczki drażowej i uwalnianie się olejku eterycznego prowadzi do powstawania na powierzchni drażetki plam, powiększających się in-

2

tensywnie już po krótkim okresie składowania, co zarówno ze względu na skład i wygląd drażetki uniemożliwia podjęcie produkcji preparatu omawianego typu.

5 Celem związania olejku eterycznego polecane jest (F. Gstirner, Einführung in die Arzneibereitung, Stuttgart 1968, 196, L. Krówczyński, Technologia postaci leków, Warszawa 1969, 345) dodawanie do masy tabletkowej substancji adsorbujących.

10 Jednakże zastosowanie jedynie dodatku adsorbenta, nawet w maksymalnej dopuszczalnej ilości jest niewystarczające, gdy w skład tabletki, przeznaczonej do drażowania, wchodzi równocześnie olejek eteryczny i substancje wrażliwe na działanie wody w warunkach drażowania. Takie zastosowania ad-
15 sorbenta nie zapobiega dostatecznie dyfuzji olejku do powłoki drażowej i nie zapewnia uzyskania preparatu o składzie, przewidzianym recepturą i wyglądzie, odpowiadającym stawianym wymaganiom.

20 Z kolei celem zabezpieczenia tabletki jako takiej przed kontaktem z wodą polecane jest nałożenie na jej powierzchnię warstwy polimeru lub innej substancji odpornej na działanie wody (J. F. Pickard i J. E. Rees, Pharmazeutische Industrie 1972, nr 11, s. 833, Aptecznoje Deno 1962, nr 5, s. 75).

25 Zastosowana do powlekania substancja jest zwykle rozpryskiwana jako roztwór, sporządzony przy użyciu odpowiedniego rozpuszczalnika. Możliwe jest także nakładanie powłoczek ochronnych

przy zastosowaniu wodnych zawiesin odpowiednich polimerów.

Jednakże, gdy chodzi o powleczenie tabletki, zawierającej substancje wrażliwe na działanie wody w warunkach drażowania i nasyconej olejkami eterycznymi, to nakładanie warstw izolujących wymienionego typu na całą tabletkę ani nie chroni przed kontaktem z wodą w dalszym ciągu procesu drażowania, ani nie zabezpiecza drażetki przed utratą olejku eterycznego, co spowodowane jest zdolnością mieszania się olejków eterycznych z rozpuszczalnikami, używanymi do sporządzenia roztworów powlekających i w rezultacie uniemożliwia wytworzenie odpowiedniej warstwy ochronnej. Nałożenie takiej otoczki ochronnej w sposób wykluczający użycie rozpuszczalników organicznych przez zastosowanie zawiesziny polimeru w wodzie jest również niemożliwe ze względu na stosowaną w tego typu procesie technikę suszenia i związane z tym ułatnianie się olejku eterycznego.

A zatem, gdy konieczne jest uzyskanie drażetki o rozpatrywanym tutaj składzie, to dodatek adsorbentów i nakładanie warstw izolujących na całą powierzchnię tabletki nie prowadzi do uzyskania w rezultacie końcowym drażetki o składzie, przewidzianym recepturą i o wyglądzie, odpowiadającym wymaganiom, stawianym preparatom farmaceutycznym.

Zastosowanie w omawianej sytuacji jako formy leku tabletki niepowlekanej jest niewskazane, gdy w jej skład wchodzi równocześnie oprócz związków omawianego typu również substancje wrażliwe na działanie światła lub gdy ze względu na własności smakowo-zapachowe preparatu nieodzowne jest uzyskanie drażetki. Poza tym powłoka drażowa winna chronić rdzeń tabletkowy przed utratą olejku eterycznego.

Z kolei powlekanie tabletek jednolitą warstwą żelatyny wymaga kosztownej aparatury (A. C. Dargan, Biuletyn Informacyjny Instytutu farmaceutycznego, 1963, s. 55) i nie zawsze może być zastosowane ze względu na możliwości wchodzenia żelatyny w reakcję z innymi składnikami tabletki. Z tych samych względów może nie być celowe sporządzanie mikrokapsulek lub kapsulek żelatynowych zamykanych.

Istota wynalazku polega na drażowaniu tabletek, przygotowanych przez stabletkowanie dwóch granulatów, przy czym jeden z tych granulatów zawiera pozostające w zgodności recepturowej substancje czynne farmakologicznie, charakteryzujące się wrażliwością na działanie wody oraz konieczne wypełniacze i jest powleczony warstwą substancji odpornej na działanie wody. Drugi granulát zawiera pozostałe substancje czynne przewidziane recepturą, konieczne wypełniacze oraz dodatek adsorbenta olejku eterycznego i jest przed tabletkowaniem nasycony tym olejkami.

Inne substancje czynne, których własności nie odgrywają roli w procesie drażowania, jeżeli są przewidziane recepturą i pozostają w zgodności recepturowej ze składem całej tabletki, mogą wchodzić w skład jednego lub drugiego granulatu, zależnie od uznania producenta. W ten sposób uzyskuje się w obrębie tabletki izolację substancji,

wrażliwych na działanie wody w warunkach drażowania roztworami wodnymi, od towarzyszących olejków eterycznych, co umożliwia w dalszym ciągu procesu uzyskanie skutecznie chroniącej tabletkę otoczki drażowej.

Uzyskane sposobem według wynalazku granulaty mieszają się ze sobą w ilościach, przewidzianych recepturą i po dodaniu odpowiednich ilości środków poślizgowych tabletkuje się na tabletki. Otrzymane tabletki powleka się znanym sposobem ochronną otoczką, otrzymując w końcu drażetki, wykazujące ustaloną zawartość olejku eterycznego i innych substancji farmakologicznie czynnych i odznaczające się wymaganą trwałością.

Istotę wynalazku wyjaśnia bliżej, nie ograniczając jego zakresu następujący przykład:

Przykład. Przygotowanie granulatu I, którego głównym składnikiem jest ferilamid (amid kwasu ferulowego), związek ulegający hydrolizie zarówno w środowisku kwaśnym, jak i alkalicznym, który należy zabezpieczyć przed kontaktem z wodą w procesie drażowania.

W mieszarce — ugniatarce miesza się przesiane przez sito o średnicy oczek 0,2 mm 3,0 kg ferulamidu, 2,82 kg laktozy, 0,53 kg sacharozy. Do tej mieszaniny dodaje się kleiku z gumy arabskiej o składzie 0,08 kg gumy arabskiej i 0,08 kg wody destylowanej i ugniata, dodając wody, aż do uzyskania ciastowatej masy, którą następnie przeciera się w granulatorze sitowym o średnicy oczek 1,5 mm i suszy w temperaturze 40°C. Tak przygotowany granulát powleka się warstwą ochronną przez rozpryskiwanie roztworu 0,1 kg etylocelulozy w 2,7 kg 95% etanolu. Powleczony granulát pozostawia się na wolnym powietrzu przez okres kilku godzin.

Przygotowanie granulatu II, zawierającego olejek miętowy. W mieszarce — ugniatarce miesza się przesiane przez sito o średnicy oczek 0,2 mm 10,0 kg wyciągu z czarnej rzodkwi, 0,34 kg zespołu alkaloidów z ziela siwca żółtego, 2,66 kg talku, 0,66 kg skrobi ziemniaczanej, a następnie dodaje się 2,0 kg etanolu i 1,1 kg wody destylowanej. Całość ugniata się na ciastowatą masę, którą następnie przeciera się w granulatorze sitowym o średnicy oczek 2,0 mm i suszy w temperaturze 40°C. Tak przygotowany granulát zrasza się olejkami miętowymi w ilości 1,0 kg i pozostawia w ciągu 7 godzin w szczelnie zamkniętym pojemniku. Granulát I w ilości 6,54 kg i granulát II w ilości 14,67 kg mieszają się i po dodaniu środków poślizgowych tabletkuje w zwykły sposób, a otrzymane tabletki powleka się znanym sposobem ochronną otoczką, otrzymując drażetki o dowolnym zabarwieniu.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania drażetek, zawierających olejki eteryczne i substancje farmakologicznie czynne wrażliwe na działanie wody w czasie drażowania, **znamienny tym**, że jako rdzeń drażetki formuje się tabletkę z dwóch granulatów, przy czym jeden granulát, zawierający substancje farmakologicznie czynne wrażliwe na działanie wody w warunkach drażowania i powleczony substancją odporną na

działanie wody, miesza się w stosunku, zależnym od wymaganego składu drażetki, z drugim granuletem, zawierającym pozostałe substancje farmakologicznie czynne oraz olejek eteryczny, zaadsorbowa-

ny przez substancję adsorbującą, po czym zmieszane granulaty tabletkuje się w znany sposób, a uzyskane tabletki powleka się ochronną otoczką otrzymując drażetki o dowolnym zabarwieniu.