



Patent dodatkowy
do patentu: _____

Zgłoszono: 16.VII.1965 (P 110 064)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 5.I.1967

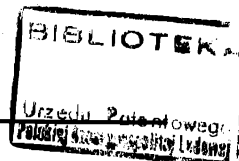
Kl. 30 h, 9/02

MKP A 61 3/10

UKD

Współtwórcy wynalazku: mgr Kazimierz Michalski, mgr Wacław
Chrzęszcz, mgr Stanisław Adamski

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)



Sposób wytwarzania tabletek wodoronadtlenku mocznika

1

Szczególnie wygodną postać nadtlenu wodoru do celów leczniczych stanowi tak zwana „sucha woda utleniona”. Jest to wodoronadtlenek mocznika stanowiący związek addycyjny mocznika z nadtlakiem wodoru. Związek ten jest białą kryształiczną substancją. Znane są tabletki wykonywane z tej kryształicznej substancji z dodatkiem stabilizatora. Jako stabilizatory używane są: pirofosforan sodowy, benzoesan sodowy, siarczany sodowy, kwas borowy, kwaśny fosforan sodowy, kwas cytrynowy i fenacetyna. Stabilizacja tego związku następcza trudności i wymienione stabilizatory nie zapewniają dostatecznej trwałości preparatu. Na przykład tabletki przechowywane w warunkach pokojowych po otwarciu opakowania oraz zamknięciu fiołki zwykłym korkiem, po upływie 10 tygodni zlepiły się, a po upływie 12 tygodni rozplęły, tracąc większą część nadtlenu wodoru. Tabletkowanie wodoronadtlenku mocznika przedstawia trudności polegające na tym, że substancja w postaci kryształów powoduje zlepianie i zbijanie się masy w czasie tabletkowania oraz niedokładne wypełnianie matrycy przez nierównomierny nasyp kryształów.

Sposób według wynalazku polega na zastosowaniu jako stabilizatora kwasu organicznego o wzorze ogólnym $\text{C}_n\text{O}_n\text{H}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, w którym n oznacza liczbę całkowitą 1-10, zwłaszcza kwasu adypinowego. Kwas wprowadza się w bezwodnym alkoholowym roztworze. Służy on równocześnie do

2

wytwarzania granulatu, który następnie po wysuszeniu poddaje się tabletkowaniu. Stwierdzono, że wymienione wyżej stabilizatory są bardziej skuteczne niż stabilizatory znane, a ponadto mają tę zaletę, że służą jako substancje wiążące przy granulowaniu masy tabletkowej. Granulowanie masy tabletkowej przed jej tabletkowaniem jest zabiegiem znanym i stosowanym w przypadkach różnych leków. W danym przypadku ma ono szczególnie korzystny wpływ, gdyż dzięki dokładnemu wypełnianiu matrycy, osiąga się spoiste tabletki nierozwarstwiające się.

Według wynalazku kryształiczną substancję, stanowiącą wodoronadtlenek mocznika, proszkuje się, a następnie granuluje przy pomocy 5 procentowego roztworu w bezwodnym etanolu jednego z kwasów o podanym powyżej wzorze ogólnym, a zwłaszcza kwasu adypinowego. Szczególnie korzystne okazało się stosowanie kwasu adypinowego w roztworze 5 procentowym, w ilości odpowiadającej około 220 częściom wagowym tego roztworu na 1000 części wagowych nadtlenu mocznika. Otrzymane granulki po wysuszeniu nie wykazują tendencji do zlepiania. Przygotowana w tej formie masa pozwala na równomierne nasypywanie do matrycy i nie powoduje zacierania stempli w matrycy ani pęknięcia tabletek w czasie tabletkowania.

Przykład. 100 g wodoronadtlenku mocznika sproszkowano i przetarto przez sito o średnicy

oczek 0,75 mm, następnie zwilżono 5 procentowym roztworem kwasu adypinowego w bezwodnym etanolu, stosując do tego celu około 22 ml roztworu. Zwilżoną i wymieszaną masę przetarto przez sito o średnicy oczek 0,75 mm, otrzymany granulat rozłożono w cienkich warstwach na tacach z blachy kwasoodpornej i suszono w temperaturze około 40° przez 2—3 godzin w suszarce elektrycznej. Po wysuszeniu granulat ponownie przetarto przez sito o średnicy oczek 0,75 mm i tabletkowano na stemplach płaskich ze ściętym obrzeżem o średnicy 14 mm, uzyskując tabletki o ciężarze 1 g. Zawartość H_2O_2 w jednej tabletkce wynosiła 0,34—0,36 g. Tabletki rozpuszczały się w wodzie o temperaturze 21° w ciągu 8—10 minut. Odpylone tabletki zapakowane do rurek szklanych, które były zamknięte zwykłymi korkami, przechowywano przez 1,5 roku w temperaturze pokojowej o względnej wilgotności 65—70%. Po tym okre-

sie czasu tabletki pozostały suche, a zawartość nadtlenu wodoru praktycznie nie uległa zmianie.

Zastrzeżenia patentowe

5

1. Sposób wytwarzania tabletek wodoronadtlenku mocznika z dodatkiem stabilizatora, **znamienny tym**, że wodoronadtlenek mocznika miesza się z bezwodnym roztworem alkoholowym stabilizatora w postaci kwasu o wzorze $COOH.(CH_2)_n.COOH$, w którym n oznacza liczbę całkowitą 1—10, zwłaszcza kwasu adypinowego, po czym otrzymany granulat suszy się, a następnie tabletkuje.

10

15

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że wodoronadtlenek mocznika miesza się z 5 procentowym roztworem kwasu adypinowego stosując na 1000 części wagowych nadtlenu mocznika około 220 części 5 procentowego roztworu kwasu adypinowego.

20