



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 14.I.1966 (P 112 459)

Pierwszeństwo:

Opublikowano: 25.II.1967

Kl. 30 h. 9/02

MKP A 61 8 3/06

UKD

Współtwórcy wynalazku: mgr Kazimierz Michalski, mgr Jerzy Suro-
wiecki, mgr inż. Jan Zbigniew Mioduszeński,
mgr Tamara Mirecka

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania powłoczek nierozpuszczalnych w soku żołądkowym, na tabletkach lub granulatach leków

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarza-
nia na tabletkach zawierających leki lub na ziarnach granulatów leków służących do tabletkowa-
nia, powłoczek, które chronią lek przed działaniem
soku żołądkowego, natomiast łatwo rozpuszczają
się i nie utrudniają rozpuszczania i rozpadu table-
tki w soku jelitowym.

Zagadnienie wytwarzania powłoczki nierozpu-
szczalnej w soku żołądkowym, a rozpuszczalnej
w soku jelitowym, jest bardzo ważne, gdyż istnie-
ją leki, których doustne podawanie bez zabezpie-
czenia tego rodzaju powłózką mija się z celem.
Są to albo substancje ulegające rozkładowi lub
degradacji w kwaśnym środowisku, albo drażnią-
ce błonę śluzową żołądka.

Znane są różne sposoby wytwarzania takich po-
włoczek, które na ogół nie są doskonałe. Na przy-
kład według opisu patentowego nr 45717 sposób
najkorzystniejszy polega na łącznym stosowaniu
ftalanu acetylocelulozy i zeiny do wytworzenia
powłoczki. W tym opisie patentowym znajduje się
przegląd wcześniejszej literatury dotyczącej dane-
go zagadnienia. Próby stosowania powłoczki wed-
ług wymienionego opisu patentowego do różnych
leków wykazały, że niektóre z nich wpływają na
obniżenie wartości powłoczki i wymagają według
opisu patentowego dodatkowego nr 45792 stosowa-
nia warstwy pośredniej oddzielającej lek od po-
włoczki, co proces wytwarzania tabletek znacznie
komplikuje.

2

Wynalazek polega na stosowaniu karboksymetylo-
benzylodekstranu do wytwarzania powłoczek
na tabletkach i granulatach. Karboksymetylo-ben-
zylodekstran stanowi produkt kolejnego karboksy-
metylowania i benzylowania polisaharydu dekstra-
nu.

Znane jest stosowanie karboksymetylo-benzylodek-
stranu przy tabletkowaniu w celu uzyskania
tabletek o przedłużonym działaniu. Stosowanie to
polega na tworzeniu połączeń kompleksowych kar-
boksymetylo-benzylodekstranu z lekami mającymi
funkcję zasadową jak np. amfetamina lub na two-
rzeniu homogennej mieszaniny karboksymetylo-
benzylodekstranu z lekiem przez rozpuszczenie
obu substancji we wspólnym rozpuszczalniku i od-
parowaniu rozpuszczalnika. Tak dokonane obciążenie
leku karboksymetylo-benzylodekstranem
wpływa utrudniając na rozpuszczenie leku, a przez
to przedłuża działanie tabletki. Przy sposobności
tego zastosowania został stwierdzony brak toksycz-
ności karboksymetylo-benzylodekstranu i jego cał-
kowita obojętność dla organizmu. Zastosowanie
karboksymetylo-benzylodekstranu do wytwarzania
powłoczek na tabletkach lub granulatach do ta-
bletkowania nie jest dotychczas znane.

Okazało się, że karboksymetylo-benzylodekstran
tworzy doskonale szczelne powłoczki odporne na
kwas żołądkowy, których odporność wyrażająca
się czasem trwania nienaruszonej tabletki w soku
żołądkowym może być dowolnie zmieniana zarów-

no przez dobór powłoczki jak i przez dobór wielkości makromolekuły karboksymetylo-benzylodekstranu oraz dobór jego stopnia podstawienia wyrażający się ilością grup karboksymetylowych i benzytowych przypadających średnio na jedną cząsteczkę anhydroglikozy, z których zbudowana jest makromolekuła dekstranu. Szczególnie korzystne okazało się stosowanie karboksymetylo-benzylodekstranu o stopniu podstawienia 0,1—0,25 grupą karboksymetylową oraz 1—2,5 grupą benzylową na cząsteczkę anhydroglikozy.

Według wynalazku powłoczki na tabletkach sporządza się w jednej operacji przez nanoszenie karboksymetylo-benzylodekstranu rozpuszczonego w lotnym organicznym rozpuszczalniku na powierzchnię tabletek lub granulek. Najkorzystniej wykonuje się to przez natryskiwanie tabletek lub granulek znajdujących się w ruchu na drażownicy. Ewentualny dodatek znanych plastyfikatorów jak np. oleinianu polioksyetylenosorbitanu, jakkolwiek niekonieczny może w pewnych przypadkach być korzystny gdyż zwiększa elastyczność, a przez to i odporność mechaniczną powłoczki.

Powłoczki uzyskane sposobem według wynalazku zachowują się równie dobrze na różnych lekach i nie znaleziono dotychczas leku, który by wpływał na ich degradację i wymagał podbudowy powłoczki warstwą ochronną.

Przykład. Tabletki siarczanu chininy o ciężarze 0,5 g, obustronnie wypukłe, o średnicy 12 mm, natryskiwano za pomocą pistoletu natryskowego w drażownicy w czasie rolowania, 8 procentowym roztworem acetonowym karboksymetylo-benzylodekstranu z dodatkiem 1% plastyfikatora oleinianu polioksyetylenosorbitanu (Tween 80). Tabletki powlekano aż ciężar tabletki wzrósł o około 50 mg. Tabletki nie rozpuszczały się w sztucznym soku żołądkowym w ciągu 3 godzin. Przeniesione do sztucznego soku jelitowego rozpuszczały się w ciągu 8 minut.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania powłoczek nierozpuszczalnych w soku żołądkowym, na tabletkach lub granulatach leków, **znamienny tym**, że na powierzchnię tabletek lub granulatów nanosi się karboksymetylo-benzylodekstran w roztworze lotnego rozpuszczalnika organicznego.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się karboksymetylo-benzylodekstran o stopniu podstawienia 0,1—0,25 grupą karboksymetylową oraz 1—2,5 grupą benzylową na cząsteczkę anhydroglikozy.