

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

60197

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 19.VI.1967 (P 121 228)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 30.VI.1970

Kl. 30 h, 9/02

MPK ~~A-61 k, 27/14~~

UKD

A61j 3/10

Współtwórcy wynalazku: dr Zofia Sykulska, prof. dr Feliks Modrzejewski

Właściciel patentu: Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Przedsiębiorstwo Państwowe, Pabianice (Polska)

Sposób wytwarzania tabletek

1 Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania tabletek z substancji leczniczych metodą bezpośredniego tabletkowania bez wstępnej granulacji przy zastosowaniu jako substancji pomocniczej oczyszczonego miąższu buraczanego.

Dotychczas stosowany sposób wytwarzania tabletek polegał na mieszaniu środków leczniczych z substancjami pomocniczymi, granulacji i tłoczeniu tabletek.

W procesie granulacji środki lecznicze i substancje pomocnicze zostają zwilżone a następnie suszone. Procesy te mają ujemny wpływ i mogą wywołać częściowy rozkład bardziej wrażliwych substancji leczniczych.

Pominięcie etapu granulowania ma więc duże znaczenie zarówno dla skrócenia procesu technologicznego jak i podniesienia jakości leku. Niewiele jest jednak środków leczniczych, które można tabletkować bezpośrednio po wsypaniu suchej substancji do tabletkarki.

Możliwość otrzymywania metodą bezpośredniego tabletkowania tabletek na szerszą skalę uzależniona jest od wprowadzenia odpowiednich substancji pomocniczych wykazujących właściwości suchych środków wiążących. Środki te dodawane do środków leczniczych w postaci suchych proszków umożliwiają w czasie tabletkowania występowanie silnych wiązań międzycząsteczkowych, co pozwala na uzyskanie tabletek o odpowiedniej spoiwości i wytrzymałości mechanicznej.

2 Poza środkami wiążącymi konieczny jest dodatek środków poślizgowych nadających mieszaninie proszków przeznaczonych do tabletkowania odpowiednią płynność, niezbędną dla uzyskania równomiernego spływu do matrycy i równego dozowania leku.

5 W celu przyspieszenia rozpadu tabletek w wodzie i sokach trawiennych dodaje się do masy tabletkowej również środki rozsadzające. Poza tym jako środki pomocnicze stosuje się substancje wypełniające dodawane w przypadku małych dawek środków leczniczych. Przemysł farmaceutyczny dysponuje wprawdzie dużą ilością środków pomocniczych do tabletkowania, aby jednak dobrać odpowiedni ich zestaw dla określonej substancji leczniczej koniecznej jest każdorazowe przeprowadzanie wielostronnych badań. Problem ten może być w znacznym stopniu uproszczony przez wprowadzenie substancji pomocniczych pełniących jednocześnie rolę środków wiążących, rozsadzających, poślizgowych oraz wypełniających i nadających się do tabletkowania środków leczniczych o różnych właściwościach fizyko-chemicznych.

15 Z dotychczas opisanych środków pomocniczych do bezpośredniego tabletkowania najlepsze właściwości wykazuje mikrokrystaliczna celuloza Avicel. Jest to preparat celulozy o niskim stopniu polimeryzacji, otrzymany po częściowej hydrolizie i następnie specjalnym oczyszczaniu celulozy naturalnej. Produkt ten odznacza się dużą płynnością, wykazuje właściwości suchego środka wiążącego przy

bezpośrednim tabletkowaniu oraz działa jako środek rozsadzający po wrzuceniu tabletki do wody.

Będąca przedmiotem niniejszego wynalazku substancja pomocnicza do bezpośredniego tabletkowania otrzymana przez odpowiednie oczyszczenie miąższu buraków cukrowych lub pastewnych wykazuje również właściwości uniwersalnego środka pomocniczego do bezpośredniego tabletkowania. Może spełniać jednocześnie rolę suchego środka wiążącego, rozsadzającego, poślizgowego i wypełniającego. Wyniki prób przeprowadzonych z różnymi środkami leczniczymi wskazują, że oczyszczony miąższ buraczany jako substancja pomocnicza do bezpośredniego tabletkowania nie ustępuje mikrokryształicznej celulozie. Należy podkreślić, że preparat jest zupełnie nieszkodliwy dla organizmu ludzkiego, ponieważ występujące w nim substancje są stałymi składnikami naszego pożywienia. Preparat otrzymuje się przez usunięcie ze świeżego miąższu buraków cukrowych lub pastewnych wszystkich składników rozpuszczalnych drogą ekstrakcji wodą i metanolem w warunkach zabezpieczających przed enzymatycznymi procesami powodującymi tworzenie się substancji barwnych i następnie wysuszenie i rozdrobnienie nierozpuszczalnej pozostałości.

Głównymi składnikami oczyszczonego miąższu buraczanego są 4 polisacharydy: celuloza — około 25%, kwas poligalakturonowy — około 25%, araban — około 25% i galaktan — około 6%. Poza tym występują ciała białkowe, substancje mineralne i niewielkie ilości ligniny i tłuszczu.

Zastosowanie metody bezpośredniego tabletkowania bez wstępnej granulacji do naszego przemysłu farmaceutycznego jest związane z zapotrzebowaniem na odpowiednią substancję pomocniczą w ilości wielu ton rocznie. Dostępność surowców — buraki cukrowe i pastewne oraz prosta technika postępowania przy otrzymywaniu oczyszczonego miąższu buraczanego umożliwia produkcję tego preparatu w kraju w ilościach pokrywających zapotrzebowanie przemysłu.

Sposób wytwarzania tabletek według wynalazku polega na dokładnym zmieszaniu substancji leczniczej z oczyszczonym miąższem buraczanym w ilości od 10 do 35% w stosunku do masy tabletkowej i bezpośrednim tabletkowaniu na znanych tabletkarkach bez konieczności stosowania specjalnych lejów

nasypujących. Otrzymane w ten sposób tabletki odznaczają się dobrą wytrzymałością mechaniczną, niską ścieralnością oraz krótkim czasem rozpadu.

Zastosowanie oczyszczonego miąższu buraczanego jako substancji pomocniczej pozwala więc na skrócenie procesu technologicznego wytwarzania tabletek przez pominięcie etapu granulowania oraz upraszcza opracowywanie składu masy tabletkowej dla określonej substancji leczniczej — pominięcie konieczności każdorazowego doboru odpowiedniego zestawu środków pomocniczych.

Przytoczone przykłady ilustrują sposób postępowania przy tabletkowaniu bez wstępnej granulacji z zastosowaniem oczyszczonego miąższu buraczanego jako substancji pomocniczej.

Przykład I. Zmieszano 1-fenyl-2,3-dwumetylo-4-dwumetyloamino-pyrazolon-5 z oczyszczonym miąższem buraczanym w stosunku 7 : 3 i bezpośrednio tabletkowano na tabletkarce rotacyjnej. Otrzymane tabletki wykazywały dobrą wytrzymałość mechaniczną: twardość oznaczona przyrządem Stokesa średnio 7,5 kg, ścieralność — 0,3%. Czas rozpadu wynosił 35—45 sek.

Przykład II. Zmieszano adypinian dwumetyleno-dwuaminy z oczyszczonym miąższem buraczanym w stosunku 7 : 3 i tabletkowano analogicznie jak w przykładzie 1. Otrzymane tabletki wykazywały twardość średnio 7 kg, ścieralność — 0,16%. Czas rozpadu wynosił 20—25 sek.

Przykład III. Zmieszano p-etoksyacetanilid z oczyszczonym miąższem buraczanym w stosunku 7 : 3 i tabletkowano analogicznie jak w przykładzie I. Otrzymane tabletki wykazywały twardość średnio 7 kg, ścieralność — 0,3%. Czas rozpadu wynosił 20—25 sek.

Przykład IV. Zmieszano kwas acetylosalicylowy z oczyszczonym miąższem buraczanym w stosunku 9 : 1 i tabletkowano analogicznie jak w przykładzie 1. Otrzymane tabletki wykazywały twardość średnio 9 kg, ścieralność — 0,3%. Czas rozpadu wynosił 20 sek.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania tabletek **znamienny tym**, że jako środek pomocniczy wiążąco-rozsadzający stosuje się oczyszczony miąższ buraczany w ilości 10 do 35% wagowych w stosunku do masy tabletkowej.