



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 22.IV.1966 (P 114 194)

Pierwszeństwo:

Opublikowano: 20.IV.1968

Kl. 30 h, 9/02

MKP

UKD

Współtwórcy wynalazku: mgr Łucja Chwiałkowska, mgr Jerzy Suro-
wiecki, mgr inż. Jan Zbigniew Mioduszewski,
mgr inż. Mieczysława Mioduszewska

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania granulatów do tabletkowania leków

1 Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarza-
nia granulatów stanowiących produkt przejściowy
przy wytwarzaniu tabletek zawierających lek.

W procesie tabletkowania przeważnie w stadium
wytwarzania granulatu stosuje się różne substan-
cje wiążące. Właściwości substancji wiążącej ma-
ją wybitny wpływ zarówno na przebieg wytwarza-
nia granulatów i przebieg dalszego tabletkowania
jak również na właściwości gotowych tabletek jak
twardość, ścieralność, czas rozpadu w wodzie i so-
kach trawiennych itp.

Znany jest szereg substancji wiążących stoso-
wanych przy wytwarzaniu granulatów do tabletko-
wania jak guma arabska, tragakanta, skrobia
ziemniaczana, karboksymetyloceluloza, ultraamilo-
pektyna itp.

Okazało się, że sól sodowa karboksymetylodek-
stranu nadaje się doskonale do zastosowania jako
substancja wiążąca masę tabletkową. Sól sodowa
karboksymetylodekstranu jest nietoksyczna, łatwo
rozpuszczalna w wodzie i tworzy koloidalne roz-
twory o wysokiej lepkości uzależnionej nie tylko
od stężenia ale również od ciężaru cząsteczkowego
karboksymetylodekstranu i od stopnia podstawie-
nia dekstranu grupami karboksymetylowymi.

Roztwory te są klarowne, bezbarwne, bez sma-
ku i zapachu i nie zmieniają barwy masy tabletko-
wej, a w zależności od stopnia zobojętnienia
grup karboksylowych wykazują różne wartości pH.
Granulaty uzyskane przy zastosowaniu soli sodo-

2
wej karboksymetylodekstranu jako środka wiążą-
cego nie przyklejają się do stempli w czasie tabletko-
wania, a wytworzone z nich tabletki wykazują
doskonałą wytrzymałość mechaniczną oraz normal-
ny czas rozpadu w wodzie i sokach trawiennych.

Do zastosowania jako środek wiążący nadaje się
sól sodowa karboksymetylodekstranu otrzymana
przez działanie na dekstran w roztworach alkaliów
czynnikami karboksymetylującymi jak np. chloro-
octan sodowy. Może być do tego celu stosowany
dekstran wysokocząsteczkowy o ciężarze cząstecz-
kowym rzędu wielu milionów jak również dek-
stran częściowo hydrolizowany o ciężarze cząstecz-
kowym 60000 — 1000000. Korzystny stopień pod-
stawienia grupami karboksymetylowymi wynosi
0,3 — 1,5 grupy karboksymetylowej na cząsteczkę
anhydroglikozy w łańcuchu dekstranowym.

Produkt wydzielony z mieszaniny poreakcyjnej
po przeprowadzeniu karboksymetylowania i oczy-
szczenia można w dalszym ciągu działaniem kwasu
lub wymienniczą jonowego doprowadzić do z góry
założonej wartości pH w granicach 4 — 7,3. Umo-
żliwia to dostosowanie pH substancji wiążącej do
wymagań wynikających z właściwości danego leku.

Według wynalazku rozpuszcza się w wodzie sól
sodową karboksymetylodekstranu w celu uzyska-
nia roztworu o stężeniu zwłaszcza 0,5 — 2% i roz-
tworem tym zarabia się masę tabletkową. Następ-
nie masę granuluje się i suszy, zwłaszcza w tem-
peraturze około 40°C. Po czym po dodaniu zna-

ných substancji poślizgowych poddaje się granulację tabletkowani.

Przykład. 1 g soli sodowej karboksymetylodekstranu otrzymanej z dekstranu wysokocząsteczkowego będącego oczyszczonym lecz nie hydrolizowanym produktem biosyntezy o stopniu podstawienia grupami karboksymetyłowymi 0,54 rozpuszczono w 99 g wody destylowanej. Roztworem tym zarobiono masę tabletkową składającą się z 50 g glukonianu wapniowego i 7,8 skrobi ziemniaczanej. Po zgranulowaniu granulaty wysuszono w temperaturze 40°C. Następnie dodano, jako środków poślizgowych, talku i stearynianu magnezowego i sporządzono w znany sposób tabletki po około 0,6 g. Tabletki te wykazywały doskonałe właściwości mechaniczne oraz łatwo rozpadały się w wodzie.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania granulatów do tabletkowania leków, **znamienny tym**, że jako substancję wiążącą stosuje się sól sodową karboksymetylodekstranu w postaci wodnego roztworu, którym zarabia się masę przeznaczoną do granulowania.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako sól sodową karboksymetylodekstranu stosuje się sól produktu podstawienia dekstranu grupami karboksymetyłowymi w ilości 0,3 — 1,5 grupy karboksymetylowej na 1 cząsteczkę, anhydroglikozy w łańcuchu dekstranowym.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środek wiążący stosuje się sól sodową karboksymetylodekstranu obojętną lub kwaśną o wartości $\text{pH} = 7,3 - 4$.