

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

49843

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 14. III. 1964 (P 104 016)

Pierwszeństwo: _____

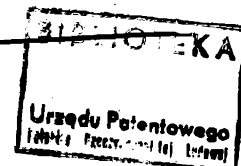
Opublikowano: 20. VII. 1965

Kl. 30 h, 9/02

MKP

UKD

1661
3/10



Twórca wynalazku: mgr Wacław Chrzaszcz

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania tabletek o przedłużonym działaniu

1

Tabletki o przedłużonym działaniu ułatwiają utrzymanie w organizmie stałego poziomu środka działającego leczniczo przez okres kuracji. Stanowią one formę stosowania leku wygodną zarówno dla chorych jak i dla personelu medycznego.

Przedłużenie uwalniania leku z tabletki osiąga się różnymi środkami: adsorbuje się lek na jonitach, tworzy się kompleksy leku z substancjami wielocząsteczkowymi lub rozprowadza się go w materiale opóźniającym jego uwalnianie lub też lek pokrywa się powłoczką, która opóźnia jego uwalnianie.

Przedmiotem wynalazku jest sposób polegający na wprowadzeniu do masy tabletkowej substancji opóźniającej uwalnianie leku. Znanie jest stosowanie do tego celu substancji lipidowych jak wosk pszczeli, wosk karnauba, kwas stearynowy, kwas palmitynowy, alkohol stearylowy, alkohol cetylowy, monostearynian gliceryny i utwardzony olej rybcowy. Również znane jest stosowanie substancji nielipidowych jak kwas polimetakrylowy, kopolimery metakrylanów i akrylanów, chlorek i octan poliwinylu, poliwinylpyrrolidon, polietylen, polistyren, octan celulozy, etyloceluloza, formaldehydomocznik i formaldehydomelamina. Działanie jednych z nich nie jest zadawalające, inne są zbyt drogie lub nie ma co do nich pewności, że są bezpieczne dla organizmu.

Wśród substancji stosowanych przy wytwarzaniu leków tabletkowanych znana jest zeina. Stosuje się

2

ją w roztworze wodnoalkoholowym jako jępiszcze, do sklejanie masy tabletkowej, i w różnych zestawach do wytwarzania powłoczek na tabletkach. Również stosuje się ją w proszku jako składnik masy tabletkowej lub masy do wytwarzania granulatu. Specyficzne stosowanie zeiny polega według opisu patentowego nr 45717 na modyfikowaniu właściwości innego znanego środka do powlekania tabletek, którym jest ftalan acetylocelulozy. Osiąga się tą drogą powłoczki na tabletkach zabezpieczające tabletki przed rozpuszczeniem w soku żołądkowym, a rozpadające się szybko w warunkach panujących w jelitach. Wytwarzanie takich tabletek stanowi zagadnienie całkowicie odmienne od wytwarzania tabletek o przedłużonym działaniu.

W celu wytwarzania tabletek o przedłużonym działaniu stosuje się według opisu patentowego austriackiego nr 228.937 granulaty, do których wchodzi oprócz substancji aktywnych substancja nierozpuszczalna, substancja hydrofobna i środek wiążący, a zarazem powodujący pęcznienie i stopniowe uwalnianie substancji aktywnej. Przy tym jako środek wiążący — spęczniający stosuje się zeinę w obecności acetylocelulozy. Wytwarzanie tabletek o przedłużonym działaniem wymienionym sposobem jest nader skomplikowane i pracochłonne.

Istotę wynalazku stanowi zastosowanie mieszaniny zeiny z dekstranem jako substancji opóźniającej uwalnianie leków. Zestawienie tych dwóch

substancji zeina — dekstran, jak się okazało, całkowicie spełnia zadanie opóźniania rozpuszczania tabletki i stopniowego uwalniania z niej leku bez potrzeby dalszych dodatków i bez komplikowania składu tabletki. Jedynie w przypadkach gdy substancja aktywna sama przez się jest trudno rozpuszczalna, efekt opóźniania wywołany przez zeinę i dekstran, może się okazać zbyt duży i w takim przypadku pożądanym jest dodatek środka ułatwiającego rozpuszczanie, zwłaszcza laktozy. Dodatkiem tym można osiągnąć z góry założony okres oddawania leku.

Zastosowanie według wynalazku zeiny z dekstranem ma tę przewagę nad wieloma środkami o znanym stosowaniu do danego celu, że zarówno zeina jak i dekstran są to produkty naturalne całkowicie nietoksyczne, co do których nie zachodzi obawa, że w ilościach użytych w tabletkach mogą mieć jakikolwiek szkodliwy wpływ na organizm. Ponadto są to produkty bardzo tanie, a ich stosowanie jest proste i nie powoduje komplikacji ani w procesach wytwarzania leku tabletkowanego ani w składzie tabletki.

Według wynalazku około 40% zeiny w stosunku do ciężaru masy do tabletkowania i około 6% dekstranu miesza się dokładnie, dodaje się substancji czynnej czyli właściwego leku, zwilża wodą i granuluje. Po zgranulowaniu masę suszy się, dodaje się do niej skrobię w ilości około 1% i stearynian magnezu w ilości około 1,5%, po czym

miesza się i tabletkuje. Równomierne uwalnianie z nich leku ma miejsce w ciągu 8—12 godzin, przy czym po 24 godzinach nie następuje jeszcze ich całkowite rozpuszczenie w wodzie ani w sztucznych sokach trawiennych.

Przykład wytwarzania tabletek pentrytu. 280 g zeiny zmieszano z 40 g dekstranu 68000 i dodano 80 g pentrytu i 270 g laktozy. Po zmieszaniu zwilżono wodą i zgranulowano, a następnie wysuszono. Po wysuszeniu dodano po około 8 g skrobi i talku oraz około 10 g stearynianu magnezowego, wymieszano i stabletkowano. Próby w sztucznym soku żołądkowym wykazały oddawanie pentrytu dostatecznie równomierne w ciągu 11 godzin.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania tabletek o przedłużonym działaniu leku przez wprowadzenie do masy tabletkowej substancji opóźniającej uwalnianie leku, **znamienny tym**, że jako substancję opóźniającą uwalnianie leku wprowadza się mieszaninę zeiny z dekstranem.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że na 100 części wagowych masy tabletkowej stosuje się około 40 części zeiny i około 6 części dekstranu.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że do masy tabletkowej wprowadza się **dodatek** laktozy.