



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 08.III.1965 (P 107 815)

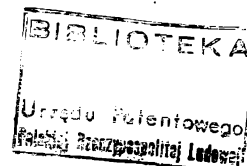
Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 28.VI.1966

Kl. 30 h, 9/02

MKP A 61 k_j 3/10

UKD



Współtwórcy wynalazku: mgr Wacław Chrzęszcz, mgr Łucja Chwiałkowska, mgr inż. Zygmunt Grabowiecki, mgr Jerzy Surowiecki

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania bezwodnego roztworu zeiny do zastosowania przy sporządzaniu leków tabletkowanych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania bezwodnego roztworu zeiny do wielostronnego zastosowania przy sporządzaniu tabletek zawierających leki szczególnie wrażliwe na działanie wilgoci.

Znane jest stosowanie zeiny przy sporządzaniu tabletek. Zeina stosowana w różny sposób w różnych zestawach, pozwala na osiągnięcie wielu wymaganych, nader rozmaitych cech tabletek. Zeinę w proszku stosuje się zgodnie z opisem patentowym nr 49843 łącznie z dekstranem w celu uzyskania tabletek o przedłużonym działaniu. Przy stosowaniu zeiny z dekstranem masę tabletkową zwilża się wodą podczas wytwarzania granulatu. Również w celu uzyskania tabletek o przedłużonym działaniu stosuje się według opisu patentowego austriackiego nr 228.937 zeinę w proszku łącznie z acetylocelulozą.

Zeina nie rozpuszcza się ani w wodzie ani w organicznych rozpuszczalnikach, natomiast rozpuszcza się w środowiskach wodno-alkoholowych. Przy sporządzaniu tabletek znane jest stosowanie zeiny w roztworach w etanolu lub w izopropanolu zawierających co najmniej 10% H_2O , a przeważnie bardziej rozcieńczonych wodą. Zeinę w roztworze rozcieńczonego alkoholu stosuje się jako lepiszcze przy tabletkowaniu lub sporządzaniu granulatu do tabletkowania. W różnych zestawach stosuje się wodnoalkoholowy roztwór zeiny do wytwarzania powłoczek na tabletkach. Całkowicie specyficzne zastosowanie zeiny w roztworze wodno-alkoholowym polega na modyfikowaniu zeiną właściwości innego środka uży-

2

wanego przy powlekanii tabletek, którym jest ftalan acetylocelulozy. Według opisu patentowego nr 45717 uzyskuje się tą drogą tabletki nierozpuszczalne w soku żołądkowym, natomiast łatwo rozpuszczalne w soku jelitowym.

Zeiny w roztworze nie stosuje się do wytwarzania tabletek zawierających leki szczególnie wrażliwe na wilgoć, ponieważ roztwory zeiny uzyskane znanymi sposobami nie są bezwodne.

Wynalazek polega na niespodziewanym stwierdzeniu, że zeina rozpuszcza się w bezwodnym alkoholu benzylovym pod warunkiem obecności szelaku lub żywicy sandarakowej lub innej tego rodzaju żywicy. Tak otrzymany roztwór w alkoholu benzylovym aczkolwiek bezwodny, nie odpowiada wymaganiom. Od roztworów stosowanych przy sporządzaniu tabletek wymaga się łatwego wysychania, np. w trakcie suszenia granulatu przy zastosowaniu nie wysokiej temperatury. Alkohol benzylovym, którego temperatura wrzenia wynosi około 200°, jest zbyt mało lotny.

Dalej stwierdzono, że jeżeli do alkoholu benzylovego wprowadzi się etanol, mieszanina ta jest dostatecznie lotna, gdyż parowanie etanolu ułatwia parowanie alkoholu benzylovego, przypuszczalnie na skutek tworzenia się azeotropu. Ponadto okazało się, że dodatek etanolu nie wytrąca zeiny z roztworu w alkoholu benzylovym w obecności wymienionych żywic.

Według wynalazku sporządza się roztwór 0,5—5,0%

szelaku, żywicy sandarakowej lub podobnej żywicy w bezwodnym alkoholu benzylovym. Do tego roztworu wprowadza się zeinę i ogrzewa do temperatury około 100° do całkowitego rozpuszczenia. Do uzyskanego w ten sposób gorącego roztworu dodaje się co najmniej dwukrotną objętość bezwodnego etanolu i miesza chroniąc przed dostępem wilgoci z powietrza. Tak uzyskany bezwodny roztwór zeiny ma wszelkie właściwości wymagane do stosowania go przy sporządzaniu tabletek.

Roztwór zeiny uzyskany w sposób według wynalazku nadaje się doskonale do sporządzania tabletek zawierających leki szczególnie wrażliwe na wilgoć. Może być on stosowany do wszelkich zabiegów, do których w przypadku leków mniej wrażliwych na wilgoć znane jest zastosowanie wodno-alkoholowego roztworu zeiny, np. do nadawania lepkości substancjom trudnoklejącym się przy tabletkowaniu, do sporządzania granulatów do tabletkowania, do powlekania już sporządzonych granulatów w celu wytworzenia na nich powłoczki izolacyjnej przy sporządzaniu tabletek z substancjami, których wzajemnej reakcji należy unikać w tabletkach, do wytwarzania powłoczek na tabletkach, do uzyskiwania tabletek o przedłużonym działaniu itp.

Zwłaszcza przy wytwarzaniu granulatów przez wprowadzanie do bezwodnej masy tabletkowej bezwodnego roztworu zeiny otrzymanego w sposób według wynalazku, uzyskuje się po wysuszeniu gra-

nulaty o dostatecznej sypkości dające doskonałe wyniki przy tabletkowaniu. Tabletki, których granulaty zostały związane przy tabletkowaniu bezwodnym roztworem zeiny otrzymanym według wynalazku, są bardzo odporne na czynniki mechaniczne i szybko rozpadają się w wodzie i sokach trawiennych.

Przykład. W 20 częściach wagowych bezwodnego alkoholu benzylovego rozpuszczono 0,5 części wagowych szelaku, po czym dodano 10 części wagowych zeiny i grzewano do uzyskania jednorodnej masy, którą po ochłodzeniu do 60° zadano 70 częściami wagowymi bezwodnego etanolu o temperaturze około 50°. Po wymieszaniu przy zabezpieczeniu przed dostępem wilgoci z otoczenia, uzyskano bezwodny roztwór zawierający około 10% zeiny. 2,5 g rezerpiny zmieszano z 950 g laktozy i 950 g skrobi i zarobiono roztworem zeiny uzyskanym jak wyżej w ilości 150 ml. Po zgranulowaniu granulaty wysuszono w temperaturze 40°. Następnie dodano talku i sterynianu magnezu i sporządzono w znany sposób tabletki po około 0,2 g.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania bezwodnego roztworu zeiny do zastosowania przy sporządzaniu leków tabletkowanych, **znamienny tym**, że zeinę rozpuszcza się w bezwodnym alkoholu benzylovym w obecności szelaku lub żywicy sandarakowej, a następnie roztwór rozcieńcza bezwodnym etanolem.