

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY PATENTU TYMCZASOWEGO

77707

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 16.07.1971 (P. 149487)

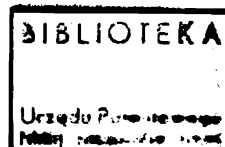
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 28.04.1975

Kl. 30h, 2/30

MKP A61k 27/10



Twórcy wynalazku: Longin Rafiński, Tadeusz Prządka, Stefania Perz,
Helena Stawińska, Barbara Franek

Uprawniony z patentu tymczasowego: Poznańskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”,
Poznań (Polska)

Sposób otrzymywania trwałych roztworów, zawierających chlorowoderek N-dwumetyloaminopropylofenotiazyny

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania trwałych roztworów, zawierających chlorowoderek N-dwumetyloaminopropylofenotiazyny (prometazynę) do stosowania w lecznictwie per os.

Roztwory zawierające prometazynę są cennymi lekami nie tylko ze względu na działanie przeciwhistaminowe, ale także dlatego, że są obdarzone dodatkowymi właściwościami przeciwwymiotnymi, uspokajającymi, spazmolitycznymi i antycholinergicznymi.

Ta postać farmaceutyczna jest trudna do wytworzenia ze względu na wrażliwość powyższego związku na światło i czynniki utleniające.

Zaletą tej postaci leku jest łatwość podania pacjentowi. Ponadto zapewnia ona dobrą resorpcję leku.

Najistotniejszym zagadnieniem przy wytwarzaniu roztworów jest zapewnienie dostatecznej trwałości, ponieważ szczególnie w roztworach ulega ona rozpadowi, tracąc przy tym działanie lecznicze.

Znane są sposoby utrwalania prometazyny poprzez dodawanie stabilizatorów, takich jak wodorosiarczyny sodowy, siarczyny sodowy, pirosiarczyny sodowy, kwas askorbowy, tiomocznik, kwas gentyzynowy. Stosuje się je oddzielnie lub w odpowiednim zestawieniu i stężeniu. W dotychczas stosowanych sposobach stabilizacji, trwałości prometazyny była niewystarczająca. Preparaty miały tendencję do mętnienia i wydzielania osadów.

Celem wynalazku jest usunięcie powyższych wad, a zadaniem technicznym – opracowanie sposobu za pomocą którego możliwe jest wytwarzanie trwałej postaci leku – poprzez zestaw odpowiednich stabilizatorów.

Zgodnie z wynalazkiem rozwiązanie tego zagadnienia, polega na wprowadzeniu do roztworu mieszaniny stabilizatorów, składających się z karmelu o stężeniu 0,1–2% wag. i kwasu gentyzynowego lub jego soli o stężeniu 0,01–0,2% wag. względnie samego karmelu w ilości 0,1–2% wag. chlorowodoru N-dwumetyloaminopropylofenotiazyny.

Roztwory stabilizatorów, jak i prometazyny sporządza się w znany sposób zachowując kolejność dodawania składników. Natomiast karmel musi odpowiadać wymogom National Formulary XIII.

Przykład I – w 20 g wody rozpuszcza się 0,3 g benzoesanu sodowego oraz 0,075 g gentyzynianu sodowego. Osobno rozpuszcza się 3,1 g kwasu cytrynowego, 0,025 g gentyzynianu sodowego oraz 1,0 g chlorowodoru prometazyny w 25 g wody. Otrzymane roztwory wprowadza się kolejno do około 1000 g 64% roztwo-

ru sacharozy, do którego uprzednio dodano 8 g karmelu (wg NF XIII). Następnie dodaje się esencji pomarańczowej i uzupełnia się 64% roztworem sacharozy do 1300 g. Całość dokładnie miesza się, cedzi i rozlewa do indywidualnych opakowań.

Przykład II — w 750 g wody rozpuszcza się 0,3 g benzoesu sodowego, 10 g karmelu (NF XIII) i po wstępnym wymieszaniu — do tego roztworu wprowadza się 1 g chlorowodoru prometazyny. Następnie dodaje się 200 g etanolu 95% i uzupełnia się wodą do 1000 g. Dokładnie miesza się i rozlewa do butelek.

Przykład III — rozpuszcza się w około 950 g wody kolejno 0,1 g gentyzynianu sodowego, 1,0 g karmelu i 1,0 g chlorowodoru prometazyny. Następnie dodaje się kwasu cytrynowego do odczynu kwaśnego i uzupełnia wodą do 1000 g.

Zastosowany w przykładzie kwas cytrynowy pozwala na ustalenie korzystnego pH roztworu. Dodatek esencji pomarańczowej poprawia smak i zapach preparatu.

Roztwory otrzymane w przykładach I–III cechuje duża trwałość. Na podstawie przeprowadzonych obserwacji zachowywania się roztworów w normalnym sezonowaniu, jak również w badaniach metodami przyspieszonego starzenia w podwyższonych temperaturach i obecności promieniowania nadfioletowego, wykazano całkowitą trwałość roztworów w okresie 3 letniej gwarancji, wymaganej dla preparatów farmaceutycznych.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania trwałych roztworów zawierających chlorowoderek N-dwumetyloaminopropylofenotiazyny do stosowania w lecznictwie per os, znamienny tym, że do mieszaniny składającej się z karmelu o stężeniu 0,1–2% wag. i kwasu gentyzynowego lub jego soli o stężeniu 0,01–0,2% wag. względnie samego karmelu w ilości 0,1–2% wag. wprowadza się chlorowoderek N-dwumetyloaminopropylofenotiazyny.

