

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

147 753

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 86 06 02 (P.259820)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 87 01 26

Opis patentowy opublikowano: 1990 01 31

Int. Cl.⁴ A61K 9/16
A61J 3/00

Twórcy wynalazku: Alfons Kubis, Krzysztof Dybek, Halina Krutul, Władysław Jadach

Uprawniony z patentu: Akademia Medyczna, Wrocław (Polska)

SPOSÓB GRANULOWANIA ANTYBIOTYKÓW, ZWŁASZCZA CHLOROWODORKU TETRACYKLINY

Przedmiotem wynalazku jest sposób granulowania antybiotyków, zwłaszcza chlorowodorku tetracykliny, znajdujący zastosowanie w technologii postaci leku.

Chlorowodorek tetracykliny ma postać drobnoziarnistego proszku. W celu sporządzenia roztworów z chlorowodorkiem tetracykliny bezpośrednio przed użyciem niezbędne jest nadanie mu postaci granulatu, gdyż umożliwia to przygotowanie małych jednorazowych dawek tej substancji. Bezpostaciowy proszek nie nadaje się do zmechanizowanego dozowania, a w czasie rozpuszczania zlepia się w duże agregaty ulegające rozpuszczaniu przy zastosowaniu energicznego mieszania.

Znany sposób granulowania tetracykliny polega na zmieszaniu chlorowodorku tetracykliny w ilości 100 części masowych z roztworem żelatyny jako lepiszczem w ilości 40 części masowych. Roztwór żelatyny sporządza się przez rozpuszczenie 5 części masowych żelatyny w mieszaninie 30 części masowych wody, 1,5 części masowych 2 molowego kwasu solnego i 63,5 części masowych 95% alkoholu etylowego. Po uzyskaniu kruchej, wilgotnej masy otrzymuje się z niej granulaty metodami mechanicznymi np. przez przeciskanie przez sita lub w granulatorze oscylacyjnym, a następnie granulaty te poddaje się suszeniu w temperaturze powyżej 333 K lub w suszarniach próżniowych w temperaturze 303 K.

Sposób ten charakteryzuje się tym, że granulaty zawierają oprócz chlorowodorku tetracykliny dodatek substancji balastowych w postaci żelatyny, wobec czego nie jest przydatny do sporządzania roztworów. Zastosowanie wody w procesie granulacji pociąga za sobą konieczność suszenia granulatów w podwyższonej temperaturze powyżej 333 K. Suszenie granu-

latów chlorowodoru tetracykliny w tych warunkach powoduje ubytek aktywności antybiotyku, co jest zjawiskiem niekorzystnym.

Wynalazek dotyczy sposobu granulowania antybiotyków, zwłaszcza chlorowodoru tetracykliny drogą wytwarzania z wilgotnej, kruchej masy granulatu metodami mechanicznymi i suszenia granulatów. Istota wynalazku polega na tym, że do antybiotyku w postaci proszku dodaje się jego rozpuszczalnika w ilości 10-20% masowych i ugniata na jednorodną wilgotną masę. Suszenie granulatu prowadzi się aż do całkowitego odparowania rozpuszczalnika. Przy granulowaniu chlorowodoru tetracykliny jako rozpuszczalnika używa się metanolu, etanolu lub acetonu. Granulat suszy się przez 2-3 godziny w temperaturze 298 K.

Podczas badań nad granulowaniem tetracykliny okazało się, że jeżeli do tej substancji w postaci proszku dodać dobranej ilości jej rozpuszczalnika, część chlorowodoru tetracykliny ulega rozpuszczeniu, tworząc nasycony roztwór. Roztwór ten spełnia rolę lepiszcza. Podczas mieszania uzyskuje się wilgotną jednorodną masę nadającą się do granulowania znanymi metodami mechanicznymi. W czasie suszenia następuje krystalizacja rozpuszczonej części chlorowodoru tetracykliny, a powstałe kryształy tworzą mostki łączące cząstki proszku, który nie uległ rozpuszczeniu, w większe aglomeraty. Wytworzony sposobem według wynalazku granulat nie zawiera substancji pomocniczych wchodzących w skład lepiszczy. Wpływa to korzystnie na trwałość chlorowodoru tetracykliny dzięki wyeliminowaniu możliwości oddziaływania na nią dodatkowych substancji. Dzięki sposobowi zgodnemu z wynalazkiem, następuje wyeliminowanie niekorzystnego dodatku wody, która przyspiesza proces rozkładu chlorowodoru tetracykliny, szczególnie w podwyższonej temperaturze, podczas procesu suszenia. Sposób według wynalazku zapewnia, że do wytwarzanych pochodnych takich jak tabletki i drażetki nie wprowadza się substancji balastowych mogących obciążać niekorzystnie chory organizm. Granulat otrzymany sposobem według wynalazku nadaje się szczególnie do otrzymywania roztworów. Otrzymane z granulatu klarowne roztwory, nie zawierające substancji balastowych mogą mieć różne zastosowanie, np. roztwory do iniekcji, roztwory do użytku zewnętrznego. Sposobem tym można granulować wszystkie antybiotyki w postaci zmikronizowanej.

Przedmiot wynalazku jest przedstawiony w 3 przykładach wykonania.

P r z y k ł a d I. Do 100 g chlorowodoru tetracykliny w postaci proszku dodaje się 20 g 95% etanolu i ugniata. Otrzymaną wilgotną kruchą masę przeciera się przez sito z tworzywa sztucznego o średnicy otworów 1,5 mm. Otrzymany wilgotny granulat suszy się w temperaturze 298 K przez 2-3 godziny. Uzyskuje się 100 g granulatu o ścieralności 5%, ciężarze nasypowym $45 \text{ g}/100 \text{ cm}^3$ i czasie całkowitego rozpuszczenia nie dłuższym niż 15 sekund.

P r z y k ł a d II. Do 100 g chlorowodoru tetracykliny w postaci proszku dodaje się 15 g acetonu. Otrzymaną wilgotną kruchą masę poddaje się granulacji w granulatorze wibracyjnym. Wytworzony wilgotny granulat suszy się przez 2 godziny w temperaturze 288-293 K. Uzyskuje się 100 g granulatu o ścieralności 4%, ciężarze nasypowym $40 \text{ g}/100 \text{ cm}^3$ i czasie całkowitego rozpuszczenia nie dłuższym niż 15 sekund.

P r z y k ł a d III. 100 g chlorowodoru tetracykliny w postaci proszku spryskuje się w granulatorze bębnowym 10 g metanolu.

W czasie obrotów bębna następuje aglomeracja cząstek chlorowodoru tetracykliny z wytworzeniem granulatu. Granulat suszy się w temperaturze 293 K przez 1 - 1,5 godziny. Uzyskuje się 100 g granulatu o ścieralności 5,5%, ciężarze nasypowym $44 \text{ g}/100 \text{ cm}^3$ i czasie całkowitego rozpuszczenia nie dłuższym niż 15 sekund.

Z a s t r z e ż e n i a p a t e n t o w e

1. Sposób granulowania antybiotyków, zwłaszcza chlorowodorku tetracykliny, drogą wytwarzania z wilgotnej kruchej masy granulek metodami mechanicznymi i suszenia granulatu, z n a m i e n n y t y m, że do antybiotyku w postaci proszku dodaje się jego rozpuszczalnika w ilości 10-20% masowych i ugniata na jednorodną wilgotną masę, natomiast suszenie granulatu prowadzi się aż do całkowitego odparowania rozpuszczalnika.

2. Sposób według zastrz.1, z n a m i e n n y t y m, że przy granulowaniu chlorowodorku tetracykliny jako rozpuszczalnika używa się metanolu, etanolu lub acetonu.

3. Sposób według zastrz.2, z n a m i e n n y t y m, że granulaty suszy się przez 2-3 godzin w temperaturze 298 K.