

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

O P I S P A T E N T O W Y P A T E N T U T Y M C Z A S O W E G O

76 084

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 23.08.1972 (P. 157427)

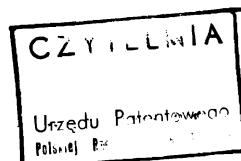
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 19.05.1975

Kl. 30h, 2/36

MKP A61k 27/00



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 doustnych preparatów farmaceutycznych zawierających sole 10-/3-dwumetyloaminopropylo/-fenotiazyny

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania trwałych doustnych preparatów farmaceutycznych zawierających sole 10-/3-dwumetyloaminopropylo/-fenotiazyny.

Promazyna czyli 10-/3-dwumetyloaminopropylo/-fenotiazyna zaliczana jest ze względu na swe działanie farmakologiczne do grupy środków psychotropowych.

Opracowanie promazyny w postaciach farmaceutycznych natrafia na duże trudności, ponieważ należy ona do bardzo wrażliwych związków. Promazyna przy dostępie tlenu atmosferycznego, środków utleniających i pod wpływem naświetlania podlega reakcjom, w wyniku których powstają semichinoidowe wolne rodniki, podlegające dysproporcjonowaniu do 5-sulfotlenków, a w drodze dalszych przemian do związków fenolowych włącznie.

W celu przedłużenia trwałości związków w preparatach farmaceutycznych, szczególnie w roztworach wodnych, stosuje się typowe przeciwutleniacze, jak również środki działające na bliżej nieokreślonej zasadzie takie jak: kwas cytrynowy, cytrynian sodowy, siarczany heptyloaminy bądź kwasy pirydynokarboksylowe i ich amidy. Zastosowanie jednego z powyższych związków, względnie ich mieszanin do utrwalenia promazyny w roztworze jest mało skuteczne, nawet w przypadku prowadzenia procesu technologicznego bez dostępu powietrza atmosferycznego.

Celem wynalazku jest usunięcie tych wad, a zadaniem technicznym opracowanie sposobu, za pomocą którego jest możliwe uzyskanie trwałych preparatów farmaceutycznych z zawartością wyżej wymienionego związku, przez otrzymanie trwałych soli promazyny.

Zgodnie z rozwiązaniem postawionego zadania technicznego trwałą sól promazyny można uzyskać poprzez działanie gentyzyny sodowej względnie kwasu gentyzynowego na chlorowodrek promazyny w stosunku molowym od 1:1 do 1,1:1 w roztworach hydrofilnych najkorzystniej w wodzie i w obecności wodorosiarczyny sodowej w stężeniu 0,1–0,2%. Reakcja zachodzi korzystnie w obecności farmaceutycznych środków pomocniczych: zapachowych, smakowych, zawieszających itp. co wykorzystano w technologii otrzymywania preparatu w postaci zawiesiny. Celem uzyskania odpowiedniego pH w preparacie farmaceutycznym w postaci zawiesiny dodaje się 0,1–0,2% kwasu cytrynowego.

Wytworzony tym sposobem gentyzynian promazyny na obniżoną reaktywność chemiczną w tym również na światło i działanie środków utleniających. Powstałe połączenie nierozpuszczalne w wodzie podlega reakcji

odwracalnej w środowisku kwaśnym i zasadowym z powstaniem rozpuszczalnej w wodzie soli promazyny w pH poniżej 3 i wolnej zasady w pH powyżej 7,8. Takie zachowanie się związku w kontekście odczynu panującego w warunkach żołądkowo-jelitowych nie budzi zastrzeżeń odnośnie resorpcji. Sposób otrzymywania trwałego preparatu z zawartością promazyny ilustrują poniższe przykłady.

Przykład I. 880 g syropu z sacharozy, papkę weegumową zawierającą 15 g weegum oraz roztwór, zawierający w 50 cm³ wody: 30 g polisorbatu 80, 6,03 g gentyzyny sodowego, 10 g benzoesu sodowego, miesza się na jednorodną zawiesinę.

W 50 cm³ rozpuszcza się kolejno: kwas cytrynowy w ilości potrzebnej do uzyskania zawiesiny o pH w granicach 5–6, 2 g siarczynu sodowego i 10 g chlorowodoru promazyny. Tak przygotowany roztwór wśród ciągłego mieszania, wprowadza się cienkim strumieniem do przygotowanej na wstępie zawiesiny weegumowej w syropie z sacharozy. Pod koniec procesu dodaje się środki zapachowe, uzupełnia do 1000 cm³ wodą dobrze miesza i homogenizuje. Przygotowaną zawiesinę rozlewa się do opakowań.

W powyższym przykładzie gentyzynian promazyny tworzy się w trakcie wytwarzania zawiesiny. Sposób jest technologicznie prosty i korzystny ze względu na dobre rozdrobnienie substancji czynnej.

Przykład II. 0,1 mol gentyzyny sodowego i 0,1 mol chlorowodoru promazyny rozpuszcza się oddzielnie każdy w 300 cm³ wody destylowanej. W wodzie przeznaczonej do rozpuszczenia chlorowodoru promazyny uprzednio rozpuszcza się wodorosiarczyn sodowy w ilości 0,2%. Otrzymane roztwory przesącza się i następnie wśród mieszania jednego z nich wprowadza się drugi cienkim strumieniem. Po wprowadzeniu całości odstawia się na okres 3 godzin. Wydzielony osad oddziela się przemywa kilkakrotnie wodą destylowaną i suszy.

Tak otrzymany gentyzynian promazyny stosuje się do wytwarzania stałych postaci leku, jak drażetki, tabletki itp. Gentyzynian promazyny w poszczególnych postaciach farmaceutycznych jest bardzo trwały.

Badania przeprowadzone metodą naturalnego i przyspieszonego starzenia wykazały, że trwałość tego preparatu wynosi powyżej 3 lat.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania trwałych doustnych preparatów farmaceutycznych, zawierających sole 10-/3-dwumetyloaminopropylo-/fenotiazyny, znamienny tym, że chlorowodorek 10-/3-dwumetyloaminopropylo-/fenotiazyny poddaje się działaniu gentyzyny sodowego względnie kwasu gentyzynowego w stosunku molowym od 1:1 do 1:1,1 w roztworach hydrofilnych, korzystnie w wodzie, po czym ewentualnie z otrzymanej zawiesiny oddziela się powstały osad, przemywa kilkakrotnie wodą destylowaną i suszy.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że reakcję działania składników prowadzi się najkorzystniej w obecności wodorosiarczynu sodowego w stężeniu od 0,1% do 0,2%.

3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że w przypadku wytwarzania zawiesin reakcję prowadzi się w obecności farmaceutycznych środków pomocniczych.

