



Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 30 h, 9/02

Zgłoszono: 16.IV.1966 (P 114 058)

Pierwszeństwo:

MKP A 61

j 3/00

Opublikowano: 10.XII.1968

UKD

Współtwórcy wynalazku: mgr Zbigniew Pawlak, mgr Kazimierz Michal-
ski, mgr Jerzy Surowiecki

Właściciel patentu: Krakowskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfar”, Kra-
ków (Polska)

**Sposób wytwarzania rdzeni do leków w postaci drobnych,
kulistych ziarn**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarza-
nia rdzeni do leków w postaci drobnych, kulis-
tych ziarn.

Obok postaci leków do podawania doustnego,
jak tabletki lub drażetki, stosuje się formę leku
w postaci drobnych kulistych ziarn zwanych
„spansulami”, które pakowane są w kapsułki że-
latynowe. Ta postać leku ma przewagę nad sto-
sowanymi formami doustnymi z dwu względów.

Jest ona bardziej wygodna dla pacjenta jak
również personelu medycznego. Ponadto jako for-
ma o przedłużonym działaniu, zapewnia długo-
trwałe działanie farmakologiczne, przez stopnio-
we wymywanie leku. Pierwsza dawka terapeutycz-
na oddawana jest w żołądku, następne dawki
podtrzymujące w jelicie cienkim i grubym. Zna-
ne są różne sposoby nadawania lekom postaci drob-
nych kuleczek. Jeden ze sposobów polega na ob-
róbce kryształu cukru w drażerach przez zwilża-
nie kryształu i zaabsorbowaniu na jego wilgot-
nej powierzchni mieszaniny drobno zmielonego
proszku, który zawiera substancję leczniczą. Na
drodze ciągłej rotacji wilgotny kryształ cukru
przesypywany mieszaniną proszków i zwilżamy na-
biera kształtu kulistego.

Granulat powstający przez związanie miesza-
ny proszków środkiem wiążącym jak na przykład
roztworem żelatyny, można także otrzymać w
formie kulistej na drodze rotacji.

2

Innym znanym sposobem uzyskiwania kuleczek
jest wykorzystanie koagulacji sproszkowanego
białka w temperaturze podwyższonej opisane w
opisie patentowym nr 565. Sposób ten polega na
strząsaniu surowca białkowego w postaci prosz-
kowej na ukośną ogrzaną płytę, przy czym su-
rowiec przy zetknięciu się z płytą koaguluje, two-
rząc drobne kuleczki. Doświadczenia wykazują
jednak, że największą trudność sprawia uzyska-
nie ściśle kulistej formy o możliwie jednakowej
średnicy.

Przedmiotem wynalazku jest łatwy sposób wy-
twarzania rdzeni do leków o postaci drobnych
kulistych ziarn dość równomiernej wielkości z
cukrów, jak na przykład glukoza lub d-mannit.
Kuleczki te nadają się jako rdzenie do dalszego
powlekania. Wykorzystano w tym celu cukry
takie jak glukoza, d-mannit, które stopione we
właściwej dla danego cukru temperaturze topnie-
nia przechodzą z fazy stałej w fazę ciekłą. Faza
ciekła cukru posiada dużą lepkość. W celu jej
zmniejszenia wskazany jest dodatek niewielkiej
ilości wody.

Według wynalazku stopiony cukier taki jak glu-
koza, d-mannit, zawierający wodę w ilości do 2%
wagowych w stosunku do ilości cukru wykrapla
się na powierzchnię, korzystnie na płytę meta-
lową ogrzaną do temperatury 350°C—450°C z wy-
sokości 0,5—1,5 m, ustalonej w zależności od ro-
dzaju i temperatury stopu.

Kropla rozbija się na płycie na drobne kropelki, które nie stykają się bezpośrednio z powierzchnią płyty dzięki izolacji parą wodną. Jest to tak zwane zjawisko Leidenfrost. Kropelki stopionej masy odbijają się od płyty i spadają do umieszczonego na ich drodze odbieralnika, w którym wytracają resztę ciepła i ulegają ostatecznemu zestaleniu.

Wysokość, z jakiej winny spadać krople, dobiera się doświadczalnie dla danego stopu. Korzystne okazało się odbieranie kulek do odbieralnika, w którym znajduje się warstwa obojętnego pulchnego proszku, na przykład stearynianu magnezowego, do którego wprowadzony jest nadmuch zimnego powietrza.

Cząsteczki proszku będącego w ciągłym ruchu stanowią środowisko zapewniające całkowite wystudzenie kuleczek oraz zapobiegają ich odkształceniu.

Jeżeli środek leczniczy jest termostabilny i wytrzymuje temperaturę stopu cukru, można go wprowadzić, rozpuszczając lub zawieszając w stopie, dzięki czemu otrzymuje się rdzenie zawierające środek farmalogicznie czynny.

Przykład. W naczyniu szklanym stopiono masę o składzie 525 g glikozy i 10 g wody. Stop wkraplało z wysokości około 1 m na powierzchnię ogrzaną do temperatury około 450°C. Odbite od gorącej powierzchni kuleczki spadały do odbie-

ralnika w którym znajdował się sproszkowany stearynian magnezowy. Po odsianiu kuleczek od proszku wykonano analizę sitową. Produkt właściwy, to jest kuleczki o średnicy 1—1,5 mm, stanowił 70% wagowych całej ilości badanej, 17% wagowych stanowiły kuleczki o średnicy poniżej 1 mm i 13% wagowych kuleczki o średnicy powyżej 1,5 mm.

Otrzymane kuleczki były twarde, miały postać doskonale kulistą i nadawały się do dalszego pokrywania różnymi substancjami przy zastosowaniu znanych sposobów.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania rdzeni do leków w postaci drobnych, kulistych ziarn, **znamienny tym**, że stopiony cukier taki, jak glukoza lub d-mannit zawierający wodę w ilości do 2% wagowych w stosunku do ilości cukru, wykrapla się na powierzchnię, korzystnie na pochylą płytę, ogrzaną do temperatury od 350—450°C, z wysokości 0,5—1,5 m, ustalonej w zależności od rodzaju i temperatury stopu przy czym spadające krople po zetknięciu się z ogrzaną powierzchnią, rozbiciu na drobne kropelki i odbiciu się od tej powierzchni opadają do umieszczonego na ich drodze odbieralnika, wypełnionego obojętną sproszkowaną substancją, taką, jak stearynian magnezowy, w którym ulegają ostatecznemu zestaleniu.