

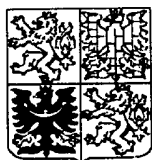
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

284 802

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2277-93**

(22) Přihlášeno: **26. 10. 93**

(30) Právo přednosti:
25. 11. 92 US 92/981639

(40) Zveřejněno: **15. 06. 94**
(Věstník č. 6/94)

(47) Uděleno: **12. 01. 99**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **17. 03. 99**
(Věstník č. 3/99)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 9/26

A 61 K 31/19

A 61 K 51/00

B 02 C 19/12

(73) Majitel patentu:

NanoSystems L.L.C., Collegeville, PA, US;

(72) Původce vynálezu:

Bruno Joseph A., Blue Bell, PA, US;

Doty Brian D., Phoenixville, PA, US;

Gustow Evan, Ardmore, PA, US;

Illig Kathleen J., Phoenixville, PA, US;

Rajagopalan Natarajan, Phoenixville, PA, US;

Sarpotdar Pramod P., Malvern, PA, US;

(74) Zástupce:

Koreček Ivan JUDr., Na baště sv. Jiří 9,
Praha 6, 16000;

(54) Název vynálezu:

**Použití polymerní pryskyřice k mletí
léčivé látky nebo diagnostického činidla**

(57) Anotace:

Popisuje se použití polymerní pryskyřice, zvláště polystyrenu zesíteného divinylbenzenem nebo polykarbonátu, ve formě kulovitých částic nebo povlaku kulovitých částic o průměru 0,1 až 3 mm a o hustotě 0,8 až 3,0 g/cm³ k mletí léčivé látky nebo diagnostického činidla za mokra nebo za sucha na submikrometrovou velikost.

CZ 284 802 B6

Použití polymerní pryskyřice k mletí léčivé látky nebo diagnostického činidla

Oblast techniky

5

Tento vynález se týká použití polymerní pryskyřice k mletí léčivé látky nebo diagnostického činidla za mokra nebo za sucha na submikrometrovou velikost.

10

Dosavadní stav techniky

Vzhledem k tomu, že se rychlost rozpouštění částic může zvýšit se zvýšením plochy povrchu, to znamená s poklesem velikosti částic, bylo vyvinuto úsilí řídit velikost a rozmezí velikosti částic léčivé látky ve farmaceutických prostředcích různými způsoby, včetně různých technických postupů mletí, jako mletí vzduchovou tryskou a mletí na mokro. Avšak projevuje se sklon odchytil se ve farmaceutické oblasti od technických postupů mletí, zvláště mletí na mokro, z důvodů, které jsou spojeny s kontaminací. Například při výrobě farmaceutických prostředků pro orální a parenterální aplikace, je žádoucí dosáhnout celkovou kontaminaci, například těžkými kovy, pod přibližně 10 dílů na milion. Potřeba řídit a minimalizovat kontaminaci je zvláště kritická při mletí parenterálně podávaných produktů v důsledku potenciálního zabezpečení souvisejícího s injekcí látky způsobující kontaminaci.

V různých mlecích zařízeních, stejně jako v mlecím prostředí pro mleté materiály, se obecně používají různá mlecí prostředí, jako je nerezavějící ocel, orthokřemičitan zirkoničitý, oxid zirkoničitý, sklo a podobně, obvykle ve formě sférických kuliček. Avšak použití prostředí obsahujícího nerezavějící ocel může mít za výsledek zavedení železa, chromu a/nebo niklu jako nečistot do mletého produktu, které je spojeno se změnou zabarvení produktu. Prostředí vyráběna z obvyklých materiálů, jako jsou orthokřemičitany zirkoničité a oxidy zirkoničité často obsahují zirkonium, křemík, baryum, olovo, hafnium, yttrium, thorium a uran. Všechny tyto kovy mohou vstupovat do produktu během mletí, co vede ke vzniku potenciálního nebezpečí. Prostředí obsahující sklo může obsahovat různé oxidy alkalických kovů, které jsou často nepříjemným zdrojem kontaminace. Kromě toho většina komerčně dostupných prostředí obsahujících sklo pro jemné mletí je typu sodnovápenatokřemičitého skla, které není dost vhodné pro mletí produktů citlivých na hodnotu pH, v důsledku vysoké alkaličnosti, která může nastat během mletí.

35

Liversidge a kol. v US patentu č. 5 145 684 a publikované evropské patentové přihlášce č. 0 498 492A popisují dispergovatelné částice obsahující léčivou látku, kterou může být kontrastní činidlo pro rentgenové záření, obsahující povrchový modifikátor adsorbovaný na svém povrchu, v množství dostačujícím k dosažení účinné průměrné velikosti částic menší než přibližně 400 nm. Částice se připravují dispergováním léčivé látky v kapalném dispergačním prostředí a mletím na mokro v přítomnosti tuhého mlecího prostředí. Tímto způsobem se vyrábějí částice zbavené nepříjemné kontaminace.

Přesto však je žádoucí další snížení úrovně kontaminace. To se požaduje zvláště v případě, kdy 1) léčivá látka, kterou může být zobrazující činidlo, se má mlít v mlýně s vysokou energií mletí, kde sklony ke kontaminaci jsou zvláště problematické a/nebo 2) léčivá látka je určena pro parenterální použití, přičemž v tomto případě riziko spojené s kontaminovaným produktem může být zvláště vážné.

50

Podstata vynálezu

Původci tohoto vynálezu objevili, že jemné částice léčivých látek se mohou vyrobit se sníženou kontaminací mletím v přítomnosti mlecího prostředí, které obsahuje polymerní pryskyřici.

Předmětem tohoto vynálezu je použití polymerní pryskyřice, zvláště polystyrenu zesítěného divinylbenzenem nebo polykarbonátu, ve formě kulovitých částic nebo povlaku kulovitých částic o průměru 0,1 až 3 mm a o hustotě 0,8 až 3,0 g/cm³ k mletí léčivé látky nebo diagnostického činidla za mokra nebo za sucha na submikrometrovou velikost.

Toto použití je obzvláště vhodné k mletí naproxenu nebo k mletí prostředku pro zobrazování jakožto diagnostického činidla. Takovým diagnostickým činidlem je s výhodou ethyl-3,5-bisacetamido-2,4,6-trijodbenzoát.

Mlecí látka se zde označuje také jako mlecí prostředí.

Pokud se zde a v celém popisu používá výrazu "léčivá látka", do svého rozsahu kromě terapeutického přípravku zahrnuje také organické diagnostické činidlo.

Zvláště výhodným znakem použití tohoto vynálezu je, že poskytuje způsob výroby jemných částic léčivé látky, jak je zde vymezena, které mají sníženou kontaminaci a/nebo změnu zabarvení.

Výhodným znakem tohoto vynálezu je, že použití vede ke způsobu jemného mletí léčivé látky, jak je zde vymezena, při kterém se produkuje menší teplo a snižují se potenciální problémy spojené s teplem, jako s chemickou nestabilitou a kontaminací.

Jiným výhodným znakem tohoto vynálezu je, že použití umožňuje způsob jemného mletí léčivé látky, jak je zde vymezena, se zlepšeným řízením hodnoty pH.

Další výhodné znaky budou zřejmé v souvislosti s následujícím popisem výhodných provedení.

Popis výhodných provedení

Tento vynález je částečně založen na neočekávaném zjištění, že léčivé látky, mezi které se mohou zahrnovat kontrastní činidla způsobující zobrazení, se mohou vyrobit ve formě mimořádně jemných částic se sníženou hladinou kontaminace mletím v přítomnosti mlecího prostředí, které obsahuje polymerní pryskyřici. I když tento vynález je zde popsán v souvislosti s výhodnými provedeními, to znamená s ohledem na léčivé látky pro použití ve farmaceutických prostředcích a činidlech pro zobrazení, které se používají v kontrastních prostředcích pro rentgenové záření, také se věří, že bude vhodný i při jiných aplikacích, jako při mletí částic pro kosmetické a fotografické prostředky, kterých se může týkat kontaminace.

Léčivá látka se připravuje ve formě částic mletím léčivé látky v přítomnosti mlecího prostředí, ve kterém se podle vynálezu používá polymerní pryskyřice.

Mlecí prostředí může obsahovat částice, výhodně v podstatě sférického tvaru, například kuličky, které sestávají v podstatě z polymerní pryskyřice. Podle jiného provedení mlecí prostředí může zahrnovat částice sestávající z jádra, které má na sobě ulpělý obal z polymerní pryskyřice.

Z obecného hlediska polymerní pryskyřice vhodné pro použití podle tohoto vynálezu jsou chemicky a fyzikálně inertní, v podstatě neobsahují kovy, rozpouštědlo a monomery, a mají dostatečnou tvrdost a vhodnou drobitost, která umožňuje vyhnout se během mletí odštipování nebo rozdrčení. Mezi výhodné polymerní pryskyřice se z obecného hlediska zahrnují zesítěné polystyreny, jako je polystyren zesítěný divinylbenzenem, kopolymery styrenu, polykarbonáty, polyacetyly, jako je DelrinTM, vinylchloridové polymery a kopolymery, polyurethany, polyamidy, poly(tetrafluorethyleny), například TeflonTM a jiné fluorované polymery, polyethyleny o vysoké hustotě, polypropyleny, ethery a estery celulózy, jako je acetát celulózy, polyhydroxymetha-

- krylát, polyhydroxyethylakrylát, polymery obsahující křemík, jako jsou polysiloxany a podobně. Polymer může být biodegradovatelný. Příklady biodegradovatelných polymerů zahrnují poly-(laktidy), poly(glykolidy), kopolymery laktidů a glykolidu, polyanhydridy, poly(hydroxyethylmethakryláty), poly(iminokarbonáty), poly-(N-acylhydroxyprolin)estery, poly-(N-palmitoylhydroxyprolin)estery, kopolymery vinylacetátu s ethylenem, poly(orthoestery), poly(kaprolaktony) a poly(fosfaziny). V případě biodegradovatelných polymerů, kontaminace ze samotného prostředí se s výhodou může metabolizovat in vivo na biologicky přijatelné látky, které se mohou vylučovat z těla.
- 10 Polymerní pryskyřice může mít specifickou hmotnost od 0,8 do 3,0 g/cm³. Vyšší specifické hmotnosti pryskyřice jsou výhodné vzhledem k tomu, že se věří, že povedou k účinnějšímu snížení velikosti částic.
- 15 Prostedí může mít rozmezí velikosti od přibližně 0,1 do 3 mm. Pro jemné mletí se výhodně používá částic o velikosti od 0,2 do 2 mm, výhodněji od 0,25 do 1 mm.
- 20 Materiál jádra se může výhodně vybrat z materiálů, o kterých je známo, že jsou vhodné jako mlecí prostředí, pokud se připraví ve formě kuliček nebo částic. Vhodné materiály pro jádra zahrnují oxidy zirkoničité (jako oxid zirkoničitý stabilizovaný hořčíkem nebo yttriem), orthokřemičitan zirkoničitý, sklo, nerezavějící ocel, oxid titaničitý, oxid hlinitý, ferit a podobně. Výhodné materiály jádra mají specifickou hmotnost větší než přibližně 2,5 g/cm³. Při volbě materiálů jádra o vysoké hmotnosti se věří, že usnadní účinné snížení velikosti částic.
- 25 Za vhodnou tloušťku polymerního povlaku na jádru se považuje rozmezí od přibližně 1 do zhruba 500 μm, ačkoli při některých aplikacích mohou být výhodné jiné tloušťky, mimo toto rozmezí. Tloušťka polymerního povlaku je výhodně menší než průměr jádra.
- 30 Jádra se mohou povlékat polymerní pryskyřicí technickým postupem známým v oboru. Vhodné technické postupy zahrnují povlékání postřikem, povlékání v lóži ve vzosu a povlékání taveninou. Vrstvy napomáhající ulpění neboli vázání mohou popřípadě přispět ke zlepšení přilnavosti mezi materiálem jádra a pryskyřičným povlakem. Ulpění polymerního povlaku povlékajícího materiál jádra se může zvýšit zpracováním materiálu jádra způsoby napomáhajícími přilnutí, jako tím, že se povrch jádra zdrsní, působí se koronárním výbojem a podobně.
- 35 Způsob mletí může být proveden jako suchý proces, například způsobem mletí na suchých válkách, nebo jako mletí na mokro, například mletím v kapalném prostředí. Při výhodném provedení se tento vynález uskutečňuje v souladu se způsobem mletí na mokro, který je popsán v US patentu č. 5 145 684 a v publikované evropské patentové přihlášce č. 0 498 482A. Tak se způsob mletí na mokro může provádět ve spojení s kapalným dispergačním prostředím
- 40 a povrchovým modifikátorem, jak popsáno v uvedených publikacích. Mezi vhodná kapalná dispergační prostředí se zahrnuje voda, vodné roztoky solí, ethanol, butanol, hexan, glykol a podobně. Povrchový modifikátor může být vybrán ze známých organických nebo anorganických farmaceutických pomocných látek, jako jsou popsány v US patentu č. 5 145 684 a může být přítomen v množství od 0,1 do 90 % hmotnostních, výhodně od 1 do 80 %
- 45 hmotnostních, vztaženo na celkovou hmotnost suchých částic.
- 50 Při výhodném provedení se léčivá látka může připravit ve formě částic o submikronové neboli nanopartikulární velikosti, to znamená menších než asi 500 nm. Majitel tohoto vynálezu doložil, že se mohou připravit částice, které mají průměrnou velikost menší než přibližně 400 nm. Při určitých provedeních se podle tohoto vynálezu připravují částice, které mají průměrnou velikost menší než 300 nm. Zvláště překvapující a neočekávané je, že se mohou připravit tak jemné částice s tak malou úrovní kontaminace.

Mletí se může provádět v libovolném mlecím zařízení. Vhodné mlýny zahrnují mlýn se vzduchovou tryskou, válcový mlýn, kulový mlýn, roztírací mlýn, vibrační mlýn, planetový mlýn, pískový mlýn a kuličkový mlýn. Mlýn s vysokou energií prostředí je výhodný, pokud mlecí prostředí sestává v podstatě z polymerní pryskyřice. Mlýn může obsahovat rotující hřídel.

5

Výhodné poměry mlecího prostředí, léčivé látky, případného kapalného dispergačního prostředí a povrchového modifikátoru, které jsou přítomny v mlecí nádobě, se mohou měnit v širokém rozmezí a závisí například na zvláštní zvolené léčivé látce, pokud je určena pro terapeutické nebo diagnostické použití, velikosti a specifické hmotnosti mlecího prostředí, typu zvoleného mlýna a podobně. Způsob se může provádět kontinuálním, násadovým nebo polonásadovým způsobem. V mlýnech s vysokou energií prostředí může být žádoucí naplnit 70 až 90 % objemu mlecí komory mlecím prostředím. Naproti tomu ve válcových mlýnech, je často žádoucí ponechat mlecí nádobu až do poloviny naplněnou vzduchem, přičemž zbývající objem obsahuje mlecí prostředí a kapalně disperzní prostředí, pokud je přítomno. To umožňuje kaskádový účinek, při kterém je nádoba na válcích, co dovoluje účinné mletí. Avšak pokud jsou problémy s tvorbou pěny během mletí na mokro, nádoba se může úplně naplnit kapalným disperzním prostředím.

20

Doba roztírání se může široce měnit a závisí především na jednotlivé léčivé látce, mechanickém zařízení a zvolených podmínkách setrvání, počáteční a žádoucí konečné velikosti částic a tak dále. Pro válcové mlýny může být žádoucí doba zpracování od několika dnů do několika týdnů. Naproti tomu doba setrvání menší než přibližně 8 hodin je obecně žádoucí při použití mlýnů s vysokou energií prostředí.

25

Poté co je roztírání ukončeno, mlecí prostředí se oddělí od rozemletých částic produktu (buď v suché formě, nebo ve formě kapalně disperze) za použití běžných technických postupů pro oddělování, jako je filtrace, sítování za použití síta a podobně.

Využitelnost

30

Vynález se provádí s široce různorodými léčivými látkami, jak terapeutickými přípravky, tak diagnostickými činidly pro zobrazování. V případě suchého mletí léčivé látky musejí být schopny vytvořit tuhé částice. V případě mletí na mokro léčivé látky musejí být omezeně rozpustné a dispergovatelné v alespoň jednom kapalném prostředí. Výrazem "omezeně rozpustné" se rozumí, že léčivá látka má rozpustnost v kapalném disperzním prostředí, například ve vodě, která je menší než asi 10 mg/ml a výhodně menší než přibližně 1 mg/ml. Výhodné kapalně disperzní prostředí je voda. Kromě toho se vynález může provádět s jinými kapalnými prostředími.

35

Vhodné terapeutické léčivé látky a skupiny léčivých látek jsou popsány v US patentu č. 5 145 684 a zahrnují Danazol, $5\alpha,17\alpha,1'$ -(methylsulfonyl)- $1'H$ -pregn-20-ino[3,2-c]-pyrazol-17-ol, camptothecin, pivosulfam, pivosulfan a naproxen. Mezi jiné vhodné léčivé látky se zahrnuje NSAIDs, který je popsán v US patentové přihlášce č. 897 193 a přípravky působící proti rakovině, popsané v US patentové přihlášce č. 908 125.

40

Vhodná diagnostická činidla pro zobrazování zahrnují ethyl-3,5-bisacetamido-2,4,6-trijodbenzoát, ethyl-3,5-bis(acetylamino)-2,4,6-trijodbenzoyloxy/acetát, ethyl-2-bis(acetylamino)-2,4,6-trijodbenzoyloxy/butyrate a 6-ethoxy-6-oxohexyl-3,5-bis(acetylamino)-2,4,6-trijodbenzoát. Jiná vhodná činidla pro zobrazení jsou popsána v publikovaném evropském patentovém spise č. 0 498 482A.

45

50

Příklady provedení vynálezu

Vynález nyní bude popsán v souvislosti s dále uvedenými příklady, které v žádném případě nejsou míněny jako jeho omezení.

5

Příklad 1

Způsob přípravy částic ethyl-3,5-bisacetamido-2,4,6-trijodbenzoátu za použití polykarbonátových kuliček jako mlecího prostředí

10

Připraví se 500 ml disperze tím, že se uvede do styku 30 % (hmotnost/objem) (150 g) ethyl-3,5-bisacetamido-2,4,6-trijodbenzoátu, 7 % (35 g) Tetronic™-908, co je tetrafunkční blokový kopolymer získaný postupnou adicí propylenoxidu a ethylenoxidu na ethylendiamin, dostupný u firmy BASF, a voda. Do mlecí komory o objemu 300 ml (jakost 316, nerezavějící ocel) zařízení DYNO^R-MILL (model KDL, výrobce Willy A. Bachoffen AG Maschinenfabrik) se vnese 250 ml polykarbonátových kuliček o průměrné velikosti částic 0,3 mm. Disperze se recirkuluje mlýnem za použití objemového čerpadla s rychlostí průtoku 150 ml/min. Doba setrvání disperze v mlecí komoře činí 60 minut. Hřídel v plášti mlecí komory se otáčí s frekvencí otáček 4200 za minutu (obvodová rychlost 14 m/s). Teplota pláště komory se řídí tak, že je pod přibližně 30 °C, za použití lázně s recirkulující ledovou vodou. Dynamická mezera separátoru se upraví na tloušťku mezery přibližně 0,1 mm, takže mlecí prostředí se udržuje v komoře, dokud se disperze recirkuluje. Výsledné částice o průměrné velikosti částic 200 nm nemají znatelnou změnu zbarvení, co ukazuje na minimální roztírání nerezavějící oceli v produktu. Pokud se provádí podobný způsob za použití mlecího prostředí vyrobeného z orthokřemičitanu zirkoničitého na skleněných kuličkách, výsledný produkt projevuje znatelnou změnu zbarvení.

15

20

25

Příklady 2 až 4

30

Způsob výroby částic ethyl-3,5-bisacetamido-2,4,6-trijodbenzoátu za použití polystyrenových kuliček jako mlecího prostředí

Připraví se 500 ml disperze tím, že se uvede do styku 30 % (hmotnost/objem) (150 g) ethyl-3,5-bisacetamido-2,4,6-trijodbenzoátu, 7 % (35 g) Tetronic™-908 a voda. Do mlecí komory o objemu 300 ml zařízení DYNO^R-MILL se vnese 250 ml polystyrenových kuliček o průměrné velikosti částic 0,5 mm, s rozmezím od 0,3 do 0,6 mm. Polystyren obsahuje divinylbenzen jako zesilující prostředek. Disperze se recirkuluje mlýnem s rychlostí průtoku 150 ml/min po vypočtenou dobu setrvání 70 minut. Hřídel v mlecí komoře se otáčí při frekvenci otáček 4200 za minutu a teplota pláště komory se řídí pod přibližně 30 °C. Výsledný produkt o průměrné velikosti částic 180 nm neprojevuje znatelnou změnu zbarvení, co ukazuje na minimálně přítomnou kontaminaci produktu, způsobenou nerezavějící ocelí.

35

40

V příkladu 3 se připraví 500 ml disperze tím, že se uvede do styku 30 % (hmotnost/objem) (150 g) ethyl-3,5-bisacetamido-2,4,6-trijodbenzoátu, 7 % (35 g) Tetronic™-908 a voda. Do mlecí komory o objemu 300 ml zařízení DYNO^R-MILL se vnese 250 ml polystyrenových kuliček o průměrné velikosti částic 0,355 mm. Disperze se recirkuluje mlýnem s rychlostí průtoku 150 ml/min po dobu setrvání 70 minut. Hřídel v mlecí komoře se otáčí při frekvenci otáček 3200 za minutu a teplota pláště komory se řídí pod přibližně 30 °C. Výsledný produkt o průměrné velikosti částic 190 nm neprojevuje znatelnou změnu zbarvení, co ukazuje na minimálně přítomnou kontaminaci produktu, způsobenou nerezavějící ocelí.

45

50

V příkladu 4 se v podstatě zopakuje způsob popsáný v příkladech 2 a 3 s tím rozdílem, že hřídel v mlecí komoře se otáčí při frekvenci otáčení 2500 za minutu a vypočtené době setrvání disperze v komoře 140 minut. Výsledná velikost částic činí 200 nm, bez znatelné změny zbarvení.

5

Příklad 5

Měření snížené kontaminace pomocí ICP-MS a ICP-AES

- 10 Přípraví se 500 ml disperze tím, že se uvede do styku 30 % (hmotnost/objem) (150 g) ethyl-3,5-bisacetamido-2,4,6-trijodbenzoátu, 7 % (35 g) TetronicTM-908 a voda. Do mlecí komory o objemu 300 ml zařízení DYNO^R-MILL se vnese 250 ml polystyrenových kuliček o velikosti částic od 0,3 do 0,5 mm. Disperze se recirkuluje mlýnem s rychlostí průtoku 150 ml/min a dobou setrvání 70 minut. Hřídel v mlecí komoře se otáčí při frekvenci otáček 3200 za minutu
- 15 (obvodová rychlost 10,5 m/s) a teplota pláště komory se řídí pod přibližně 30 °C. Výsledný produkt o průměrné velikosti částic 225 nm projevuje velmi nízkou kontaminací (jak je uvedeno v tabulce dále), když se zkouší ICP-MS (hmotnostní spektroskopií na základě induktivně vázané plazmy) a ICP-AES (atomovou emisní spektroskopií na základě indukčně vázané plazmy).

20 Kontaminace (ppm)

	Zr	Si	Fe	Ba	Cr	Ni
příklad 4	0,7	3	1	-	1	-
srovnávací příklad A	0,5	210	12	43	2	2
srovnávací příklad B	250	220	17	-	4	3

- označuje kontaminaci pod stanovitelnou úrovní

- 25 Ve srovnávacím příkladu A se podobná disperze mele na velikost částic 194 nm za použití skleněných kuliček o velikosti částic 0,5 mm. Hřídel v mlecí komoře se otáčí při frekvenci otáček 3200 za minutu (obvodová rychlost 10,5 m/s). Produkt má podstatně vyšší úroveň křemíku, železa, barya, chromu a niklu.
- 30 Ve srovnávacím příkladu B se podobná disperze mele na velikost částic 195 nm za použití koncentráту orthokřemičitanu zirkoničitého ZrSiO₂ o velikosti částic 0,75 mm. Hřídel v mlecí komoře se otáčí při frekvenci otáček 3200 za minutu (obvodová rychlost 10,5 m/s). Produkt obsahuje podstatně vyšší úroveň zirkonia, křemíku, železa, chromu a niklu.

35

Příklad 6

Příprava nanoparticulárního naproxenu za použití polykarbonátových kuliček v planetárním mlýnu

40

- 6 ml polykarbonátových kuliček, o průměrné velikosti částic 0,3 mm, se vnese do achátové misky o objemu 12 ml planetárního mlýna (model #LC-107 Fritsch P-7 Planetary micro mill, dostupného u firmy Gilson Inc.). Do misky se přidá 150 mg naproxenu, 90 mg PluronicTM F-68, blokového kopolymeru ethylenoxidu a propylenoxidu dostupného u firmy BASF, a 2,7 ml vody
- 45 pro injekce, aby se dosáhla konečná hmotnostně objemová koncentrace 5 % naproxenu a 3 % povrchového modifikátoru. Druhá achátová miska obsahuje 6 ml prostředí jako protizávaží. Disperze se mele s rychlostí prostředí 2,5, nastaveno na číselníku pro řízení rychlosti, po dobu 2,5 dne. Změří se tato velikost částic naproxenu v různých časových intervalech:

Doba	Velikost částic (nm)
3 hodiny	24 200
18 hodin	316
36 hodin	288
5 60 hodin	348

Výsledný mléčně zbarvený bílý produkt neprojevuje znatelnou změnu zbarvení a neobsahuje částice kontaminujících látek.

10

PATENTOVÉ NÁROKY

15

1. Použití polymerní pryskyřice, zvláště polystyrenu zesítěného divinylbenzenem nebo polykarbonátu ve formě kulovitých částic nebo povlaku kulovitých částic o průměru 0,1 až 3 mm a o hustotě 0,8 až 3,0 g/cm³ k mletí léčivé látky nebo diagnostického činidla za mokra nebo za sucha na submikrometrovou velikost.

20

2. Použití podle nároku 1 k mletí naproxenu.

3. Použití podle nároku 1 k mletí prostředku pro zobrazování jakožto diagnostického činidla.

25

4. Použití podle nároku 1 k mletí ethyl-3,5-bisacetamido-2,4,6-trijodbenzoátu jakožto diagnostického činidla.

30

Konec dokumentu
