



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

229 985

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavná priorita
(22) Prihlásené 27 10 82
(21) PV 7611-82

(51) Int. Cl.
A 61 K 9/16

(40) Zverejnené 29 07 83

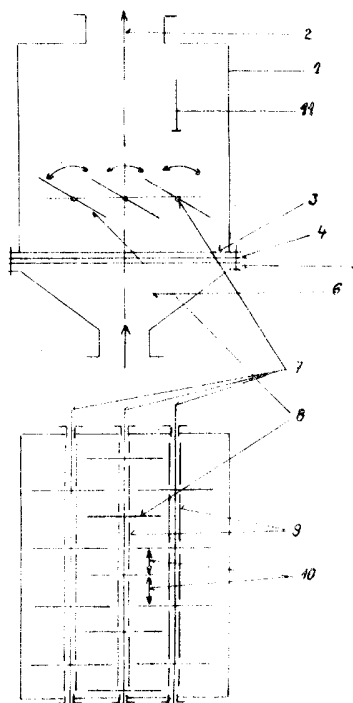
(45) Vydané 01 02 86

(75)
Autor vynálezu

BALÚCH JOZEF RNDr.,
MARTINOVICH KAROL,
CHALABALA MILAN prof. RNDr. DRSc.,
ZATLOUKALOVÁ VIERA, BRATISLAVA

(54) Spôsob prípravy mikropeliet, peliet a mikrodražé
a zariadenie pre vykonávanie tohto spôsobu

Vynález sa týka spôsobu prípravy mikropeliet, peliet, mikrodražé a iných tuhých nosičov liečiv pri ktorom sa postupuje tak, že liečivo sa v prúde vzduchu teploty 30 až 120 °C obdokuje obalovacou látkou za súčasného mechanického oddelovania častíc pri 300 až 1500 obrátok .min⁻¹. Zariadenie s reguláciou teploty pozostáva zo skrine s kolmými stenami prierezu kruhového alebo pravidelného štvoruholníka, v ktorej hornej časti je otvor pre odvod média a v dolnej časti je v ploche prierezu umiestnená prietoková priehradka, tvorená sieťovinou z nerezu a rámom pre upevnenie pričom skriňa sa kónicky zužuje do komory pre prívod média a sú v nej umiestnené hriadele s miešadlami polohovanými tak, že sa v jednom mieste vzájomne prekrývajú. Na hriadeľoch sú upevnené nastaviteľné peletizéry, ktoré sú oddelené výstuhami pre dodržanie dimenzie.



229 985

Vynález sa týka spôsobu prípravy mikropeliet, peliet, mikrodražé a iných tuhých nosičov liečiv a zariadenie pre vykonávanie tohto spôsobu.

Tuhé a tekuté liečivá sa v zmysle súčasných technologických trendov spracovávajú do liekových mikroforiem, ktoré spolu s indiferentnými látkami majú rozmery niekoľko mikrometrov až milimetrov. Tieto prípravky majú význam najmä pri regulovaní biofarmaceutickej dostupnosti liečiv, ako aj pre prípravu ďalších liekových foriem.

Doteraz používané fyzikálne spôsoby - najmä fluidný, pri ktorom sú častice uvádzané do pohybu fluidizačnou rýchlosťou média, nezabezpečuje spoľahlivú reguláciu narastaním častíc. Príprava mikropeliet je nevyhovujúca, obdobne i formovanie v dražiarenských kotloch je nevýhodné.

Uvedené nedostatky sú odstránené u spôsobu prípravy mikropeliet, peliet, mikrodražé a iných tuhých nosičov liečiv, ktorého podstatou je, že základná látka tvorená liečivom sa v prúde vzduchu o teplote 30 až 120 °C obdukuje obalovacou pomocnou látkou za súčasného mechanického oddelovania častíc pri 300 až 1500 obrátkach hriadeľa za minútu.

Podstatou zariadenia na vykonávanie spôsobu prípravy mikropeliet, peliet a mikrodražé a iných foriem liečiv je, že pozostáva zo skrine s kolmými stenami prierezu kruhového

alebo pravidelného štvoruholníka, kde v hornej časti je otvor pre odvod plynného média a v spodnej časti sa nachádza konicky sa zužujúca komora pre prívod plynného média. V dolnej časti je v ploche celého prierezu umiestnená prietočná priehradka tvorená sieťovinou z nerez a vystužená rámom. Nad prietočnou priehradkou sú uložené hriadele prechádzajúce stenami skrine, ktoré sú opatrené pohonom s meniteľnou rýchlosťou otáčania, na ktorých sú v pravidelných vzdialenostiach umiestnené peletizéry s kruhovým alebo obdĺžnikovým prierezom, polohované tak, že sa v jednom mieste vzájomne prekrývajú. Medzi jednotlivými peletizérmi sú umiestnené výstuhy pre nastavenie ich vzdialenosti.

Spôsoby prípravy mikropeliet, peliet, mikrodražé a iných tuhých nosičov liečiv podľa vynálezu rieši problém prípravy liekových a iných mikroforiem v kontinuálne prefukovanej nefluidizovanej vrstve ohriatym vzduchom, respektíve plynom, vhodným nanášaním vlhčiva alebo obalovacej pomocnej látky v kombinácii s mechanickým vysokoúčinným oddeľovaním častíc v priebehu procesu od seba a konečným dosušením produktu.

Zariadenie je zobrazené na obr. 1a, 1b, kde sa znázorňuje bočný rez zariadením so znázornením funkcie zariadenia a 1b znázorňuje rez zariadením pri pohľade zhora.

Na obrázku 1a je skriňa 1 v jej hornej časti je otvor 2 pre odvod plynného média a v dolnej časti je v celej ploche prierezu umiestnená prietočná priehradka 3 tvorená sieťovinou 4 z nerez a rámom 5 pre upevnenie. Skriňa 1 sa v spodnej časti konicky zužuje do komory 6 pre prívod plynného média. Prúd ohriateho plynného média prechádzajúci vrstvou základnej látky - liečivom navrstveným na prietočnej priehradke 3 unáša častice medzi tri otáčavé hriadele okolo horizontálnej osi v oboch smeroch a sú vo vhodných vzdialenostiach opatrené peletizérmi 8 ktoré sa pri otáčaní navzájom v jednom mieste prekrývajú. Hriadele 7 uložené v spodnej časti skrine 1 prechádzajú jej stenami a sú opatrené pohonom s meniteľnou rýchlosťou otáčania

v rozsahu 300 až 1500 obrátok za minútu. Medzi peletizérmi, ktorých prierez je kruhový alebo v tvare obdlžnika sú umiestnené výstupy 9 pre nastavenie ich vzdialenosti čím sa regulujú funkčné plochy peletizérov. V hornej časti skrine je umiestnený teplomer 11, na sledovanie teploty plynného média.

Na obr. 1b je zobrazený pohľad zhora na hriadele 7 a peletizéry 8 a výstupy 9 pre dodržiavanie dimenzie.

Výhodou spôsobu a zariadenia podľa vynálezu je, že sa získajú častice liečiva obdukované obalovacou látkou a v požadovanej veľkostnej triede je 89 až 92 % častíc. Zariadenie sa dá využiť na výrobu instantných výrobkov v granulovanej forme a všade tam, kde technologický proces na výstupe požaduje tvarované častice určitej veľkostnej triedy.

Príklady praktického použitia peletizačného zariadenia možno interpretovať na spracovávaní rôznych liečiv do požadovanej veľkostnej triedy mikropeliet, peliet až granulátov tak, ako je uvedené v nasledovnom.

Príklad 1

Kyselina acetylsalicylová v styku so zažívacími štavami sa rozkladá a dráždi žalúdočnú sliznicu. Z týchto dôvodov je žiadúce potiahnuť jej častice napríklad 1,5 % hmotnostných acetylftalylcelulózy. Častice budú naďalej lisované do formy tabliet, preto sa požaduje ich výstupná veľkosť maximálne 0,9 mm.

Na prietoknú priehradku 3 sa vloží kyselina acetylsalicylová pretriedená sitom o dĺžke steny oka 0,5 mm. Pracovné plochy 10 peletizérov 8 sa pomocou dimenzných výstuh 9 nastaví na 2,5 mm. Z komory 6 cez priehradku 3 prúdi vzduch ohriaty na 80 °C postupne v množstve 1,6 až 2,5 l.min⁻¹. Frekvencia otáčania hriadeľov 7 sa nareguluje na 360 - 380 ot.min⁻¹. Do prefukovanej vrstvy cez dvojzložkovú trysku atomizujeme 2 % hmotnostné roztoku acetylftalyl-

celulózy v zmesi chloroform - alkohol. Po zádržnej dobe 20 až 25 min. sa zníži frekvencia otáčania hriadeľov 7 na 300 až 310 a na častice sa ďalej atomizuje 0,5 % hmotnostných želatíny z vodného roztoku. Celková zádržná doba je 40 minút. Teplota peliet na výstupe neprekročí 35 °C. V požadovanej veľkostnej triede je zastúpených 88 až 91 % častíc.

Príklad 2

Za účelom retardácie je potrebné obaliť uhličitan lítny s 1,2 % bieleného vosku rozpusteného v organickom rozpúšťadle. Veľkosť častíc na výstupe nesmie byť väčšia ako 250 mikrometrov. Po nastavení pracovných plôch 10 peletizérov 8 na 1,5 mm vyregulovaní prietoku sušiacoho média na 0,2 až 0,9 l.min⁻¹, nastavení otáčok hriadeľov 7 na 500 až 540 za minútu, prebehne proces po 50 až 55 minútach a v požadovanej veľkostnej triede sa nachádza 89 až 92 % častíc.

Príklad 3

Za účelom stabilizácie a zlepšenia sypkých vlastností liečiva je požiadavok vyrobiť na výstupe obalené častice veľkosti 60 až 100 mikrometrov. Ako obdukcčná látka sa použije vo vode nerozpustný alebo rozpustný derivát celulózy. Technologický postup je zhodný s príkladmi 1 a 2. Na peletizačnom zariadení sa nastaví peletizéry 8 na vzdialenosť 1,2 mm, počet otáčok hriadeľov 7 na 830 až 860 za minútu. Výsledné zloženie peliet je v priemere uvedené v tabuľke:

veľkosť častíc v % na site

mm	0,05	0,06	0,08	0,10
vstup	23	36	32	9
výstup	9	42	37	12

Príklad 4

229 985

Príprava peletizačných nosičov pre liečivá z neutrálnych, vo vode rozpustných látok o priemernej veľkosti častíc na príklad 0,5 mm je tiež možná. Na priehradku 3 sa vloží práškovaná sacharóza pretriedená cez sito o strane oka 0,4 mm. Množstvo vzduchu ohriateho na 90 °C sa postupne reguluje v rozmedzí 6 až 21 l.min⁻¹. Pracovné plochy 10 peletizérov 8 sa nastaví na hodnotu 2,9 mm. Frekvencia hriadeľov 7 má hodnoty cca 500 ot.min⁻¹. Na vlhčenie sacharózy a jej formovanie sa použije suspenzia nasledovného zloženia - hydroxyetylcelulóza 0,5 % hmotnostných, sacharóza 7,0 % hmotnostných, mastenec 1,5 % hmotnostných, makrogol 4000 1 % hmotnostných vo vode. Suspenzia sa atomizuje pomocou dvojzložkovej trysky do pohybujúcej sa vrstvy. Teplota vrstvy sa v priebehu procesu reguluje na základe hodnot teplomera 11 v rozhraní 30 až 35 °C. Na sformovanie častíc do pravidelných tvarov sa spravidla spotrebuje jedna tretina suspenzie vzhľadom na hmotnosť vsádzky základného materiálu. Zádržná doba je 50 až 70 minút. V požadovanej veľkostnej triede je 87 až 84 % častíc.

Zariadenie sa dá obdobne využiť v potravinárskom priemysle na výrobu inštalovaných výrobkov v granulovanej forme a všade tam, kde technologický proces na výstupe požaduje tvarované častice určitej veľkostnej triedy.

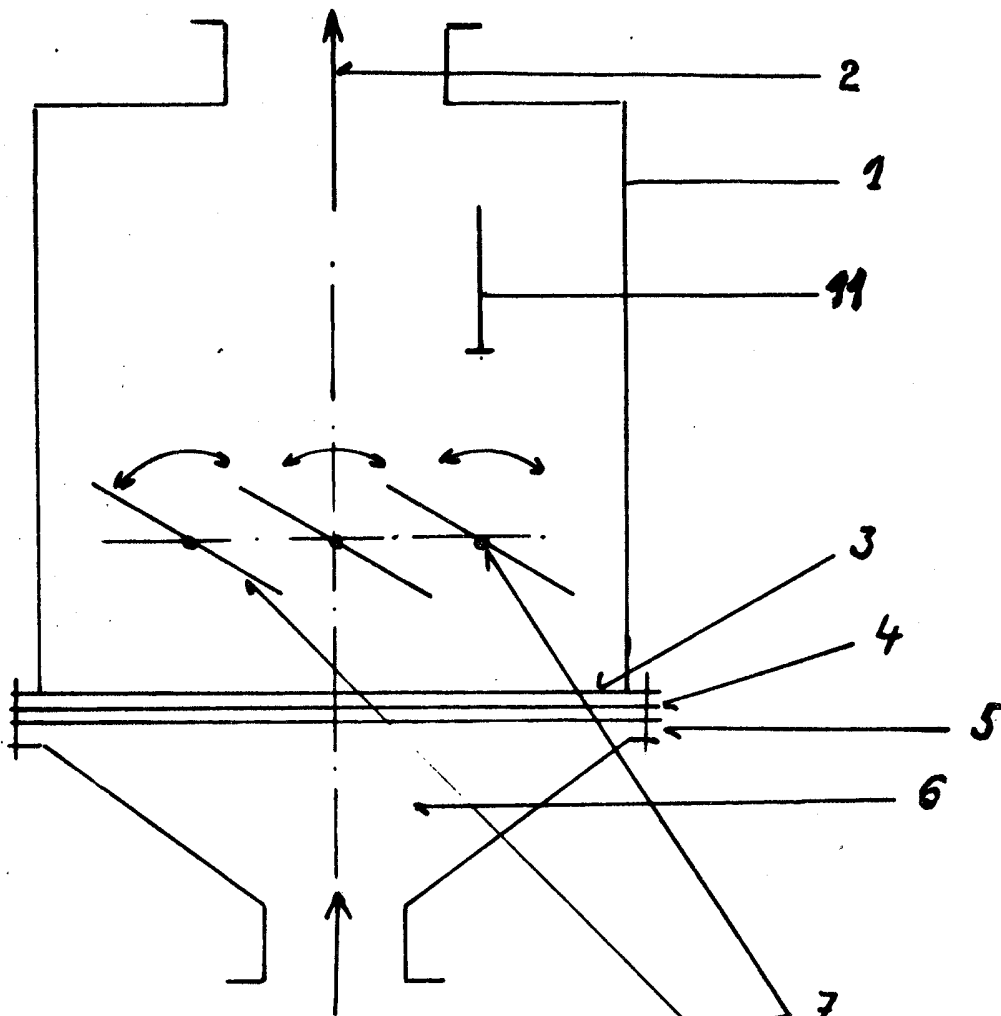
P R E D M E T V Y N Á L E Z U

229 985

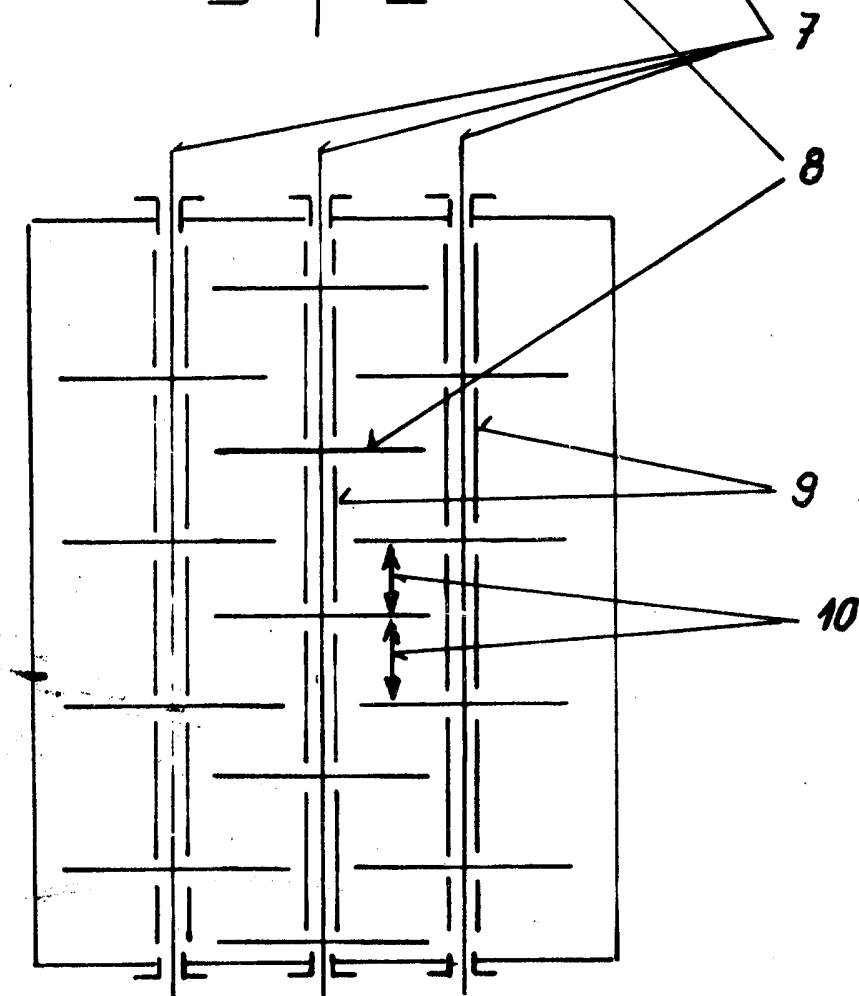
1. Spôsob prípravy mikropeliet, peliet a mikrodražé a iných tuhých nosičov liečiv vyznačujúci sa tým, že základná látka tvorená liečivom sa v prúde vzduchu o teplote 30 až 120 °C obdukuje obalovacou pomocnou látkou za súčasného mechanického oddelovania častíc pri 300 až 1500 obrátkach hriadeľa za minútu.

2. Zariadenie na vykonávanie spôsobu podľa bodu 1, vyznačujúce sa tým, že pozostáva zo skrine /1/ s kolmými stenami prierezu kruhového alebo pravidelného štvoruholníka, kde v hornej časti je otvor /2/ pre odvod plynného média a v dolnej časti je v ploche celého prierezu umiestnená prietočná priehradka /3/ tvorená sieťovinou /4/ z nerez a vystužená rámom /5/ nad prietočnou priehradkou /3/ sú uložené hriadele /7/ prechádzajúce stenami skrine /1/ ktoré sú opatrené pohonom s meniteľnou rýchlosťou otáčania, na ktorých v pravidelných vzdialenostiach sú umiestnené peletizéry /8/ s kruhovým alebo obdĺžnikovým prierezom, ktoré sú polohované tak, že sa v jednom mieste vzájomne prekrývajú a medzi jednotlivými peletizérmi sú umiestnené výstupy /9/ pre nastavenie ich vzdialenosti a pod prietočnou priehradkou sa nachádza konický sa zužujúca komora /6/ pre prívod plynného média.

1 výkres



Obr. 1



Obr. 1 b