



Patentdirektoratet  
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 3614/88

(51) Int.Cl.5

B 01 J 2/30

(22) Indleveringsdag: 30 jun 1988

A 61 K 9/50

(41) Alm. tilgængelig: 02 jan 1989

B 01 J 2/14

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 05 sep 1994

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 01 jul 1987 DE 3721721

(73) Patenthaver: \*Hoechst Aktiengesellschaft; Brueningstrasse 45; D-W-6230 Frankfurt/Main 80, DE

(72) Opfinder: Gerhard \*Ahrens; DE

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Co. A/S

(54) Fremgangsmåde til omhyllning af granulater

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

3614-88

Ved en fremgangsmåde til indhylling af afrundede eller ikke-afrundede på konventionel måde fremstillede granulater, der har et indhold af voksagtige materialer, i et apparatur med en i en vertikal anordnet beholder hurtigt roterende horisontal anordnet skive med ét eller flere voksagtige materialer eller en blanding af ét eller flere voksagtige materialer opvarmes granulaterne til blødgøring af det voksagtige materiale, og de voksagtige materialer påstres i pulverform.

Opfindelsen angår en fremgangsmåde til omhylning af granulater med udelukkende pulverformige materialer. Granulaterne finder især anvendelse inden for lægemiddelsektoren.

5 Omhylningen af sfæriske granulater, der som oftest foretages med det formål at regulere frigivelsen af den aktive forbindelse eller til camouflering af en ufordelagtig smag eller til opnåelse af resistens mod fordøjelsesvæsker eller til stabilisering mod omgivelsernes indflydelse,  
10 sker overvejende ved påhældning eller påsprøjtning af opløsninger, suspensioner, emulsioner eller smeltemasser af omhylningsmaterialerne.

Ved den opbygningsgranulering, ved hvilken der gås ud fra et startkorn, og som ligeledes kan betragtes som om-  
15 hylning af granulater, sker tilsætningen af det til granuleringen bestemte materiale ganske vist i pulverform, men det er dog også her nødvendigt med et flydende medium som bindemiddel eller bærestof for et bindemiddel.

Påføringen af flydende medier ved omhylning af granu-  
20 later sker ved påhældning eller påsprøjtning, fordelagtigt dog ved påsprøjtning. Til påsprøjtning er i det mindste i tilfælde af smeltemasser kostbare aggregater nødvendige. Påføres der opløsninger, suspensioner eller emulsioner, skal flydende hjælpestoffer igen under stort tidsforbrug  
25 fjernes og i mange tilfælde bortskaffes med store omkostninger på grund af de anvendte stoffers miljøfarlige egenskaber. Således kræves især ved aktive forbindelser med god vandopløselighed større mængder organisk opløsningsmiddel ved påføring af ydermembranen. Påføringen af omhylningsmaterialer på granulater udelukkende på pulverform uden anvendelse  
30 af flydende hjælpestoffer, hvorved de ovenfor nævnte ulemper kan undgås, er hidtil ikke beskrevet. Ganske vist har den elektrostatiske pulverlakering længe været kendt, og den er vidt udbredt, dog mangler udviklingen til en praktisk anvendelig fremgangsmåde til omhylning af granulater.  
35

Anvendelsen af som rotorgranulator (K.H. Bauer, Pharm.

Ind. 41, 973 (1979)) eller centrifugalgranulator (Y. Funakoshi, Powder Technol. 27, 13, (1980)) betegnede anordninger til omhylning af granulater er velkendte. De nævnte anordninger består i det væsentlige af en vertikalt anordnet rund  
5 beholder, i hvilken der befinder sig en horisontalt anbragt skive, ved hjælp af hvilken granulatet roteres, mens beholderen ikke er i bevægelse. Den smalle spalte mellem den roterende skive og beholdervæggen gennemstrømmes af luft, der for det første hindrer materialet i at falde igennem  
10 og for det andet også fører påsprøjtet opløsningsmiddel bort. Sfæroniseringsapparater såsom "Marumerizer<sup>®</sup>" (Reynolds A.D., Manufacturing Chemist. 41, 40, (1970)) ud fra hvilke rotorgranulatorerne er udviklet, har ingen indretninger til til- og fraføring af større mængder tørringsluft. De blev  
15 udviklet til afrunding af partikler af plastiske masser.

Anvendelsen af voksagtige materialer til omhylning af granulater (jf. f.eks. JP patentansøgning nr. 53.062.821, DE offentliggørelsesskrift nr. 2.651.176 (= GB patentskrift nr. 1.560.841), US patentskrift nr. 3.119.742 og GB patentskrift nr. 1.044.572) har ligeledes været kendt længe, hvorved man dog ikke har kunnet give afkald på flydende tilberedninger af omhylningsmaterialerne.

Der har nu overraskende vist sig, at granulater kan omhylles under anvendelse af udelukkende pulverformige materialer.  
25

Forudsætningen for enhver påføring af pulverformigt materiale på formede genstande er, at der sørges for en tilstrækkelig hæftning til den overflade, der skal overtrækkes. Ved opbygningsgranuleringen anvendes som førnævnt en flydende  
30 bindemiddeltilberedning. Problemet løses på meget elegant måde ved hjælp af den foreliggende opfindelse, idet der i det granulat, der skal overtrækkes, inkorporeres et voksagtigt materiale, og granulatet bevæges på den roterende skive under varmetilførsel. Ved blødgøringen af det voksagtige  
35 hjælpestof i det granulat, der skal overtrækkes, bliver overfladen heraf klæbrig og er klar til optagelse af de

pulverformige omhylningsmaterialer uden tilføjelse af væske og uden, at det kommer til indbyrdes sammenklæbning af partiklerne.

Opfindelsen angår således en fremgangsmåde til omhylning af afrundede eller ikke-afrundede, på konventionel måde fremstillede granulater, der har et indhold af voksagtige materialer, i et apparat med en i en vertikalt anordnet beholder hurtigt roterende, horisontalt anordnet skive med ét eller flere voksagtige materialer eller en blanding af ét eller flere voksagtige materialer, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at der på granulaterne, der er opvarmet til blødgøring af det voksagtige materiale, udstrøses de voksagtige materialer på pulverform.

De voksagtige materialer kan eventuelt udstrøses i blanding med én eller flere aktive forbindelser og eventuelt ét eller flere ikke-voksagtige hjælpestoffer under rotation af skiven.

Fremgangsmåden gennemføres fortrinsvis i et sfæroniseringsapparat (f.eks. en "Marumerizer<sup>®</sup>"), en rotor- eller centrifugal-granulator. Til opvarmningen anvendes f.eks. en varmluftstrøm eller et infrarødt bestrålingsorgan.

I det foranstående og i det følgende forstås der ved voksagtige materialer naturlige, halvsyntetiske og syntetiske vokser. De har hydrofobe eller hydrofile egenskaber. Ved indholdet af voksagtigt materiale eller en blanding af voksagtige materialer i granulatet eller i omhylningen påvirkes frigørelsen af den aktive forbindelse; den kan forhales ved hjælp af egnede materialer. I betragtning som voksagtige omhylningsmaterialer kommer især fedtalkoholer og derivater heraf, fedtsyrer og derivater heraf, carbonhydrider, vokser og polyethylenglycoler og derivater heraf med et smeltepunkt på over 20°C.

Det på konventionel måde fremstillede granulat er f.eks. et smeltegranulat, et tørgranulat, et vådgranulat, eller der er tale om små strenglegemer, der dannes ved ekstrudering.

Det granulat, der skal omhylles, indeholder foruden det voksagtige hjælpestof også den eller de aktive forbindelse(r). Også det pulverformige voksagtige omhylningsmateriale kan indeholde én eller flere aktive forbindelser.

5 Omhylning og granulat kan indeholde ens eller forskellige aktive forbindelser. Fremgangsmåden ifølge opfindelsen egner sig især til omhylning af granulater af i vand let opløselige aktive forbindelser.

Såvel granulat som omhylningsmateriale kan yderligere  
10 indeholde alment gængse, ikke-voksagtige hjælpestoffer, der er vandopløselige eller vanduopløselige. De kan også være i vand opkvædelige forbindelser.

Ved gennemførelsen af fremgangsmåden er det hensigtsmæssigt, at de granulatpartikler, der skal omhylles, før  
15 omhylningstrinnet ved længere tids rotation og opvarmning under plastisk formning bringes på en sfærisk form. Dette er især hensigtsmæssigt, når der ønskes en ensartet lagtykkelse af omhylningen.

En yderligere forudsætning for et heldigt udfald af  
20 pulverpåføringen er en meget hurtigt fordeling af omhylningsmaterialerne over den samlede overflade, der skal overtrækkes, hvilken opgave ved den foreliggende fremgangsmåde løses ved anvendelsen af den roterende skive. Der kan således ikke forekomme selv-agglomerering af det pulver, der udstrøs,  
25 hvilket er tilfældet i en langsomt roterende kedel.

Det på granulatet løst påførte pulverlag skal, især når det skal overtage en membranfunktion, overføres i et tæt sammenhængende lag. Endvidere skal det efterfølgende pulverlag finde vedhæftning.

30 Begge problemer løses ved inkorporeringen af voksagtigt materiale i blandingen af omhylningsmaterialer. Varmetilførsel fører til blødgøring af voksandelen, der under rotation sammensintrer til en tæt omhylning, og som også frembyder vedhæftning for det næste lag.

35 Når den ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen påførte omhylning tjener til regulering af frigørelsen af aktiv

forbindelse fra granulatet eller til camouflering af en ufordelagtig smag eller til opnåelse af resistens mod fordøjelsesvæsker eller til stabilisering mod omgivelsernes indflydelse, er det ofte ønskværdigt, at det ikke-omhyllede granulat

5     latkorn udviser en ikke-forhalet frigivelse af aktiv forbindelse. Det til gennemførelsen af processen nødvendige voksagtige materiale i det indre af granulatet bør derfor i sådanne tilfælde ikke virke frigivelsesforhalende. Polyethylenglycoler, der i denne henseende kan komme i betragtning,

10    egner sig ikke dertil alene, da dermed fremstillede granulater ikke lader sig afrunde ved plastisk formning på den roterende skive under varmpåvirkning uden sammenklæbning. Desuden hæfter blandingen af omhylningsmaterialer, der til opnåelse af de ovennævnte formål indeholder hydrofobe voks-

15    agtige materialer, ikke til overfladen af sådanne granulater. Det har nu vist sig, at der opnås granulater, der for det første er særdeles egnede til fremgangsmåden, og som for det andet ikke har nogen forhalet frigivelse af aktiv forbindelse, når der inkorporeres såvel polyethylengly-

20    coler som hydrofile voksagtige materialer som hydrofobe voksagtige materialer, således som de er indeholdt i blandingen af omhylningsmaterialer, i granulatet.

Fremgangsmådeforløbet foregår i enkeltheder f.eks. således, at det til omhyllningen bestemte granulat, der er

25    fremstillet på gængs måde, roteres i et apparat af type som et sfæroniseringsapparat, og derved opvarmes ved hjælp af en varmluftstrøm eller ved bestråling med en infrarød lampe til begyndende blødgøring. Dette tidspunkt kan i almindelighed erkendes ved en formændring af det roterende lag rå-

30    materiale. Det antager derved en slangeformig form. Den yderligere opvarmning foretages meget forsigtigt for at hindre en sammenklæbning af partiklerne. Hvis det er nødvendigt, fortsættes rotationen under veldoseret varmetilførsel, indtil den ønskede afrundingstilstand er opnået.

35    På det ikke-afrundede eller som ovenfor på det afrundede granulat, der er opvarmet til begyndende blødgøring,

påføres der et pulver af rent voksagtigt materiale, eller af rene voksagtige materialer, eller en pulverblanding af aktive forbindelser og voksagtigt materiale eller en pulverblanding af voksagtigt materiale og ikke-voksagtige hjælpestoffer og eventuelt aktive forbindelser. Ved alternerende udstrøning og opvarmning eller samtidig udstrøning og opvarmning, hvor varme- og pulvertilførslen har adskilt placering, kan de til enhver tid forekommende lag opbygges til den ønskede tykkelse.

10

Eksempel 1.

Et smeltegranulat (fraktion 0,75-1,25 mm) af  
100 g Furosemid  
100 g hård paraffin (specialvoks 4900) og  
15 100 g hydroxypropyl-methylcellulose ("Methocel® K15M")  
roteres i et sfæroniseringsapparat med en skivediameter på  
ca. 22 cm og med ca. 250 o/min., og med en handelsgængs varm-  
luftpistol opvarmes der, indtil der sker en begyndende blød-  
gøring af materialet, hvilket kan erkendes ved materialets  
20 ændrede løbeforhold. Derefter forhøjes omdrejningshastig-  
heden til ca. 800 o/min., og der udstrøs en delmængde af en  
pulverblanding af  
200 g Furosemid  
200 g hård paraffin (specialvoks 4900)  
25 200 g hydroxypropyl-methylcellulose ("Methocel® K15M")  
og  
30 g natriumdihydrogenphosphat  
så længe, at granulatkornenes letklæbende egenskaber er op-  
hørt, hvilket kan erkendes ved de særlige løbeforhold for  
30 materialet. Der opvarmes derefter på ny til begyndende klæb-  
ning af partiklerne, og der udstrøs atter pulverblanding.  
Processen fortsættes til påføring af den samlede pulver-  
mængde.  
35 Sigtefraktionen på 1,0-1,25 mm undersøges i et røre-  
apparat ifølge USP XXI for frigørelse af aktiv forbindelse:

Indhold: 184,5 mg sfærisk granulat

Omrøringshastighed: 50 o/min.

Opløsningsmedium: fosfatpuffer pH 5,0.

Der frigives kumulativt Furosemid:

5	1. Time	7,0%
	2. Time	20,9%
	3. Time	36,0%
	4. Time	48,6%
	5. Time	61,6%
10	6. Time	71,9%.

### Eksempel 2.

Et smeltegranulat (fraktion 0,75-1,25 mm) af

225 g Metamizol

15 39,6 g Hård paraffin (specialvoks 4900) og

34,4 g Polyethylenglycol 6000

opvarmes under samme betingelser som i eksempel 1 under rotation, og en første pulverblanding af

45 g Metamizol

20 7,05 g Hård paraffin (specialvoks 4900) og

7,95 g polyethylenglycol 600

påføres.

Herefter påføres atter under samme betingelser en anden pulverblanding af

25 75 g Hård paraffin (specialvoks 4900)

24 g mikroniseret lactose og

1 g jernoxidrødt.

Sigtefraktionen 1,0-1,25 mm undersøges i et kurvapparat ifølge USP XXI for frigørelse af aktiv forbindelse:

30 Indhold: 127,77 mg sfærisk granulat

Omrøringshastighed: 100 o/min.

Opløsningsmedium: kunstig mavesaft pH 1,2

Der frigives kumulativt metamizol:

	1. Time	8,0%
35	2. Time	17,2%
	3. Time	28,8%

4. Time	40,9%
5. Time	52,1%
6. Time	61,3%.

5 Eksempel 3.

Der gås frem som til påføringen af den første pulverblanding i eksempel 2, og derefter påføres under samme betingelser som i eksempel 2 en anden pulverblanding af

	50	g Hård paraffin (specialvoks 4900)
10	16	g mikroniseret lactose og
	0,66	g jernoxidrødt.

Frigivelsen af aktiv forbindelse bestemmes under samme betingelser som i eksempel 2:

	Indhold:	118,52 g sfærisk granulat
15	1. Time	17,7%
	2. Time	34,6%
	3. Time	49,3%
	4. Time	64,0%
	5. Time	74,1%
20	6. Time	79,0%.

P a t e n t k r a v .

1. Fremgangsmåde til omhylning af afrundede eller ikke-afrundede, på konventionel måde fremstillede granulater, der har et indhold af voksagtige materialer, i et apparat med en i en vertikalt anordnet beholder hurtigt roterende, horisontalt anordnet skive med ét eller flere voksagtige materialer eller en blanding af ét eller flere voksagtige materialer, k e n d e t e g n e t ved, at der på granulatene, der er opvarmet til blødgøring af det voksagtige materiale, udstrøs de voksagtige materialer i pulverform.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at de voksagtige substanser udstrøs i blanding med én eller flere aktive forbindelser og eventuelt ét eller flere ikke-voksagtige hjælpestoffer på pulverform.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at granulatene før omhylningen ved længere tids rotation og opvarmning under plastisk formgivning bringes på en sfærisk form.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at de granulater, der skal omhylles, indeholder et hydrofobt voksagtigt materiale eller en blanding af hydrofile og hydrofobe voksagtige materialer.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at der som voksagtigt materiale anvendes fedt-alkoholer eller derivater heraf, fedtsyrer eller derivater heraf, carbonhydrider, vokser eller polyethylenglycoler og derivater heraf med et smeltepunkt på over 20°C.