



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENÍU

263178

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.⁴

A 61 K 9/20

(22) Prihlášené 28 08 86

(21) PV 6264-86.0

(40) Zverejnené 16 09 88

(45) Vydané 14 07 89

(75)

Autor vynálezu

FIALA JOZEF, VRANOV nad Toplou, PEUTOVÁ MÁRIA, ing., POŠA,
LEŠKO ZOLTAN ing., VRANOV nad Toplou, BOROV MICHAL, NIŽNÝ HRABOVEC

(54) Spôsob prípravy inertného nosiča pre suché tabletovanie

Riešenie spadá do odboru chémie a síce do oblasti spracovania papiera a celulózy. Jeho podstata spočíva v tom, že sa buková sulfátová viskózoza buničina podrobí kyslej heterogénnej hydrolýze 0,55 až 0,69 molárnou kyselinou chlór- vodíkovou, pri pomere 1 diel pevnej fázy ku 7 až 10 hmotnostným dielom kvapal- nej fázy, pri teplote 95 až 105 °C a atmosferickom tlaku po dobu 70 až 100 minút. Predmet sa dá využívať vo farmaceutickom priemysle pri príprave tablet suchým tabletovaním.

Vynález sa týka spôsobu prípravy nosiča vhodného pri výrobe tabletových liekových foriem vo farmaceutickom priemysle tabletovaním za sucha.

Známy spôsob prípravy mikrokryštalickej celulózy /US pat. č. 2 978 446/ je založený na kyslej heterogénnej hydrolýze buničiny s minerálnymi kyselinami o koncentrácií od 1 do 2,5 M. Nevýhodou tohoto spôsobu prípravy je, že umožňuje vyrábať jemnú formu mikrokryštalickej celulózy o veľkosti častíc do 50 mikrometrov, tvar častíc je tyčinkovitý a sypná hmotnosť je cca 180 g.dm^{-3} . Ďalšou nevýhodou je vysoká koncentrácia kyseliny, čím dochádza k tvorbe nežiadúcich vedľajších degradačných produktov a k zvýšeniu nárokov na materiál reaktora.

Spôsob podľa AO 132 508, ktorý je založený na kyslej heterogénnej hydrolýze s 1,0 až 2,5 M kyselinou chlór vodíkovou pri teplote 80 až 95 °C po dobu 45 minút, ako i podľa AO 213 442, založeného na kyslej heterogénnej hydrolýze s 0,15 až 0,30 M kyselinou chlór vodíkovou pri teplote 80 až 95 °C po dobu 120 minút, majú tú nevýhodu, že takto pripravená mikrokryštalická celulóza sa pre svoj tyčinkovitý tvar, nízku sypnú hmotnosť a práškovú formu nedá používať pri tabletovaní suchou cestou.

Spôsob podľa SU 751 808 je založený na príprave mikrokryštalickej celulózy z hydrolyzného lignínu, pri koncentrácií kys. dusičnej 1 až 2 M, pri teplote 90 až 100 °C po dobu 4 až 5 hodín. Nevýhodou tohoto spôsobu je malá stálosť mikrokryštalickej celulózy, čím sa stáva nevhodnou pre farmaceutický priemysel.

Spôsob prípravy mikrokryštalickej celulózy kyslou heterogénnou hydrolýzou podľa AO 214 499 sa zakladá na úprave mikrokryštalickej celulózy pripravenej podľa AO 213 442 a síce mokrou defibráciou vo vode rýchloobrátkovom mixéri pri obrátkach 6 až 10 000 ot/min. po dobu 10 až 30 min. pri koncentrácií celulózy v rozmedzí 10 až 20 % hmot. V druhom stupni sa mikrokryštalická celulóza odfiltruje, vysuší pri teplote 80 až 100 °C a v treťom stupni sa vysušená mikrokryštalická celulóza defibruje na suchom defibrátore a triedi o veľkosti častíc v rozsahu 30 až 300.

Nevýhodou tohto spôsobu úpravy mikrokryštalickej celulózy je tyčinkovitý tvar častíc, prášková forma, veľkosť častíc 30 až 300 a sypná hmotnosť 150 až 300 g.dm^{-3} , čo je nevhodné pre aplikáciu pri príprave tabletových liekových foriem suchým tabletovaním na zariadeniach s vysokou rýchlosťou tabletovania.

Uvedené nevýhody odstraňuje predmetný vynález, ktorého podstata spočíva v tom, že buková viskózová buničina sa podrobí kyslej heterogénnej hydrolýze 0,55 až 0,69 molárnou kyselinou chlór vodíkovou, pri hydromodule 1 ku 7 až 10, teplote 95 až 105 °C a dobe 70 až 100 minút pri atmosférickom tlaku, na čo sa v ďalšom stupni premýva destilovanou vodou s etylalkoholom. Po odfiltrovaní etylalkoholom prechádza vlhký medziprodukt mokrým šnekovým granulátorom, zabezpečujúcim optimálny útvar pre následné sušenie v komorových sušiarňach a mletie na úderovom nosovom mlyne. Granulovaný produkt sa vysuší pri teplote 80 až 95 °C po suchej defigrácii na úderovom nosovom mlyne sa mikrokryštalická celulóza farmaceutická vytriedi na frakciu, ktorá poskytuje optimálne spracovateľské vlastnosti pri suchom tabletovaní o veľkosti častíc 60 až 500 mikrometrov a sypnej hmotnosti 450 až 450 g.dm^{-3} .

Hlavnou výhodou spôsobu podľa vynálezu je, že takto pripravená mikrokryštalická celulóza má granulovitý tvar, veľkosť častíc 60 až 500 a sypnú hmotnosť 350 až 450 g.dm^{-3} čím sa stáva svojimi reologickými vlastnosťami vhodným nosičom pri príprave liekov suchým tabletovaním. Ďalšou výhodou tohoto spôsobu je, že podiel frakcie s uvedenou veľkosťou častíc predstavuje okolo 87 %.

Vlhkosť pripravenej mikrokryštalickej celulózy je 2 až 4 %, obsah popola 0,12 %, pH 5 až 6,5, obsah ťažkých kovov 10 ppm, obsah vo vode rozpustných látok 0,12 % hmot, čo zodpovedá svetovým požiadavkám kvality látky pri používaní ako nosiča pre suché tabletovanie.

Vynález má široké uplatnenie vo farmaceutickom priemysle pri príprave tabliet suchou cestou, ďalej v potravinárskom priemysle a i. Je už realizovaný a využíva sa v Bukóza n.p. Vranov n/Topľou.

P r í k l a d 1

80 kg bukovej sulfátovej viskózovej buničiny sa poreže na stolovej rezačke na pásy široké 150 mm. Pred dávkovaním do reaktora sú pásy buničiny namočené vo vode a dávkované do reaktora v priebehu 15 minút k 800 litrom 0,60 molárnej kyseliny chlór vodíkovej, vyhriatej na 80 °C. Buničina sa podrobí kyslej heterogénnej hydrolýze pri teplote 100 °C a atmosférickom tlaku po dobu 90 minút. Získaný medziprodukt sa premýva destilovanou vodou a etylalkoholom. Po odsatí filtrátu vlhký medziprodukt sa granuluje na mokrom šnekovom granulátore s otvormi hubice o priemere 10 mm a suší v komorovej stacionárnej sušiarňi pri teplote 80 až 95 °C. Vysušená mikrokryštalická celulóza farmaceutická sa podrobí suchej defibrácii na úderovom nosovom mlyne a triedí na preosievacom zariadení s použitím sít 0,060 a 0,500 mm. Podiel frakcie s rozsahom 60 až 500 mikrometrov predstavuje 70 % z celkového množstva o sypnej hmotnosti 400 g.dm⁻³.

P r í k l a d 2

80 kg bukovej sulfátovej viskózovej buničiny sa poreže na stolovej rezačke na pásy o šírke 150 mm. Pred dávkovaním do reaktora sú pásy buničiny namočené vo vode a dávkované do reaktora v priebehu 15 minút k 800 l 0,55 molárnej kyseliny chlór vodíkovej, vyhriatej na 80 °C. Buničina sa podrobí kyslej heterogénnej hydrolýze pri teplote 95 °C a atmosférickom tlaku po dobu 100 minút. Získaný medziprodukt sa premýva destilovanou vodou s etylalkoholom. Po odsatí vlhký medziprodukt sa granuluje na mokrom šnekovom granulátore s otvormi hubice o priemere 10 mm a suší v kontinuálnej sušiarňi, pričom odpadá proces suchej defibrácie a po triedení na preosievacom zariadení s použitím sít 0,60 mm a 0,500 mm je podiel frakcie mikrokryštalickej celulózy farmaceutickej s rozsahom 60 až 500 mikrometrov 87 % a sypná hmotnosť 370 g.dm⁻³.

Vynález má široké uplatnenie vo farmaceutickom priemysle pri príprave tabliet suchou cestou, ďalej v potravinárskom priemysle a i.

P R E D M E T V Y N Á I. E Z U

Spôsob prípravy inertného nosiča pre suché tabletovanie mikrokryštalickej celulózy, vyznačený tým, že buková sulfátová viskózová buničina sa podrobí kyslej heterogénnej hydrolýze 0,55 až 0,69 M kyselinou chlór vodíkovou, pri pomere 1 diel pevnej fázy k 7 až 10 hmotnostným dielom kvapalnej fázy, pri teplote 95 až 105 °C a atmosférickom tlaku, po dobu 70 až 100 minút.