

**KÖZZÉTÉTELI
FÉLDÁNY**

685/92

6706/92

55.578/BE

59589

KIVONAT

Eljárás hatóanyag-granulátumok simítására
Rhone-Poulenc Nutrition Animale, Commentry,
Franciaország

A bejelentés napja: 1991. 06. 28.

Elsőbbsége: 1990. 06. 29. (90 08279),
Franciaország

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/FR91/00523

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/00063

A találmány tárgya eljárás kérődző állatok táplálására vagy kezelésére szolgáló tápszer és/vagy gyógyszer hatóanyag granulátumainak simítására egy vagy több hatóanyag, kaucsuk és/vagy cukor oldatának nevezett granulátumokra porlasztása útján.

Nevezett, simított hatóanyagokat azután egy polimerrel vonják be, ami lehetővé teszi védelmüket a bendőn történő áthaladás folyamán.

*Mikul
Zsuzsanna Mikul*



685/92

55.578/BE

S. P. J. & K.
Budapesti Ügyvédi Iroda

59589

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

NS205
A 61 K 9/16

Eljárás hatóanyag-granulátumok simítására

Rhone-Poulenc Nutrition Animale, Commentry,
Franciaország

Feltalálók:

AUTANT Pierre, Commentry,
CARTILLIER André, Commentry,
Franciaország

A bejelentés napja: 1991. 06. 28.

Elsőbbsége: 1990. 06. 29. (90 08279),
Franciaország

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/FR91/00523

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/00063



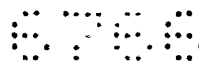
A jelen találmány tárgya eljárás hatóanyag-granulátumok előállítására. Közelebbi tárgya eljárás kérődző állatok táplálását és/vagy kezelését szolgáló hatóanyag-granulátumok simitására.

A 4 181 708, a 4 181 709 és a 4 181 710 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokból ismertes például olyan, kérődző állatoknak adagolandó granulátumok előállítása, amelyek egy hatóanyag-magból, valamint egy hidrofób anyagból és egy, a bendőnedv semleges pH-jának ellenálló, de az ojtógyomornedv savasabb pH-ján lebontható polimerből képezett bevonatból állnak.

E granulátumok hatóanyagból álló magja szemcsés formájú. E magot úgy állítják elő, hogy a hatóanyagot, a köztőanyagokat, az esetleges semlegesítőszereket és tömörítőszereket szárazon összekeverik, e keveréket megnedvesítik, pasztaszerű masszává alakítják, amelyet azután szobahőmérsékleten végzett extrudálással és gömböcskékké formázással granulálnak. A nedves granulátumokat szárítószekrényben vagy örvényágyban szárítják.

A kapott granulátumokat közvetlenül használják fel a polimerből, hidrofobizáló- és töltőanyagból álló keverékkel végzett bevonatolásra. Ezt a bevonószer-keveréket szerves oldószerben oldják, majd a granulátumokra porlasztják.

A hatóanyag jó védelmének elérése céljából 100 g granulált hatóanyagra legalább 20 g polimer-hidrofób anyagkeveréket kell porlasztani, és a bevonatréteg vastagsága körülbelül 150 μ m (lásd a 4 181 710 sz. amerikai



egyesült államokbeli szabadalmi leírás 1. példáját).

Minthogy a polimer egy költséges komponens, az iparban régen keresik annak módját, hogyan lehetne ennek tömeg%-át csökkenteni a granulátum-végtermékben úgy, hogy a hatóanyag védelme, annak bendőn történő áthaladása folyamán megmaradjon.

Ezt a célt úgy értük el, hogy a bevonatoláshoz olyan szemcsézett hatóanyag-magokat használunk fel, amelyeket egy további, simitó műveletnek vetettünk alá. "Simitási" művelet alatt olyan műveletet értünk, amely a felületi egyenetlenségek csökkentése útján a granulátumok fajlagos felületét csökkenti.

Ez a "simitott" granulátum ugyanarra a mennyiségű hatóanyagra számítva kisebb mennyiségű bevonószert tartalmaz, minthogy a jó védelemhez szükséges bevonószermennyiség a kiindulási szemcsés anyag fajlagos felületének függvénye.

A simitási műveletet a jelen találmány szerint úgy végezzük, hogy a hatóanyag szemcsékre egy hatóanyag-és/vagy cukor- és/vagy kaucsukoldatot viszünk fel. Előnyös a hatóanyag vizes oldatának, különösen lizin-klórhidrát oldatnak használata.

A simitási műveletnek alávetett kiindulási szemcsék lehetnek lizin-klórhidrát kristályok vagy készíthetők a 4 181 708 vagy a 4 181 710 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban leírt műveleti módszerekkel egy vagy több poralaku hatóanyag, valamely kötőanyag és

adott esetben valamely higitószer és/vagy töltőanyag összekeverése utján.

A hatóanyagok lehetnek aminosavak, mint metionin, lizin vagy ezek sói, fenil-alanin, hisztidin, arginin, tirozin; gyógyszerek, mint vitaminok, antibiotikumok, élősdiek elleni szerek, proteinek. Előnyös a lizin hatóanyag használata. Ily módon olyan homogén granulátumot kapunk, amely egy lizin magból és azt bevonó lizinhártyából áll. Higitószerként és töltőanyagként használhatók cukrok, cellulóz, szilícium-dioxid. Köttöanyagként alkalmasak a cellulóz-származékok, mint a metil-hidroxi-propil-cellulóz, kaucsukok, valamint az élelmiszeriparban ismert tabletták sűritésére vagy készítésére használt valamennyi anyag.

A különböző komponensek bármely, szakember számára ismert módszerrel granulálhatók, így például megnedvesítés után fuvókán keresztül végzett extruzióval, majd szárítással tömöríthetők, és őrlhetők is.

A kapott granulumokat szitán törjük át úgy, hogy szemcseméretük eloszlása 200 és 4000 μ m között legyen.

Ezek a granulumok szabálytalan felületűek és ahhoz, hogy a bendőn keresztüli áthaladásuk alatt védve legyenek, jelentős bevonószermennyiséget kell tartalmazniuk. A bevonatréteg vastagságának csökkentése érdekében a jelen találmány szerinti eljárással csökkentjük a granulumok felületi szabálytalanságát oly módon, hogy a granulumokat egy hatóanyag és/vagy cukor és/vagy kaucsukoldattal végzett kezeléssel simítjuk.

A simitási művelethez előnyösen egy lehetőleg minél koncentráltabb lizin-klórhidrát oldatot használunk. Nevezetesen e célra 100 g vízben 40-150 g lizin-klórhidrát koncentrációju oldatot alkalmazunk, amely 28-60 tömeg% lizint tartalmaz. Nyilvánvaló, hogy a jelen találmány szerinti eljárásnál ennél higabb oldatok is használhatók. De minden higitás azzal jár együtt, hogy a ráporlasztás hosszabb ideig tart. Az eljárás gazdaságosságának javítása érdekében előnyös minél koncentráltabb simitóoldat használata. A lizin oldékonysága a hőmérséklettel jelentősen nő és körülbelül 50 %-nál nagyobb koncentrációnál (vagyis ha 100 g víz legalább 100 g lizin-klórhidrátot tartalmaz) az oldatot 50°C és 70°C közötti hőmérsékleten kell tartani.

A simitóréteg tömege - különösen ha az egy hatóanyagból áll - tág határok között változhat. Így a simitóréteg tömege a kiindulási granulum 10-150 tömeg%-át teheti ki, de előnyösen annak 50-110 tömeg%-a, és abban az esetben, ha a mag kristályos lizin-klórhidrátból áll, akkor annak 70-100 tömeg%-a.

A simitóréteg vastagsága ugyanolyan simítószert tömeg% mellett a kiindulási granulum átmérőjével változik, és függ az átmérőtől, a szemcseméret-eloszlástól, valamint a granulumok alakjától. Előnyösen 20 és 200 μ m közötti vastagságu simitóréteget alkalmazunk.

A bendővel szembeni védőhatásu bevonatréteget azután a fentiekben említett amerikai szabadalmi leírásokban ismertetett módon ráporlasztjuk a granulumokra.



A bevonat legalább egy polimert, kopolimert vagy olyan bázikus anyagkeveréket tartalmaz, melynek nitrogéntartalma 2 és 14 % között van és molekulatömege 50000 és 500000 közötti. Polimerként és kopolimerként a jelen leírásban hivatkozott 4 181 710 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás 7. oszlopában szereplő anyagok alkalmasak. Előnyösen 50-80 tömeg% vinil-2-piridint és 20-50 tömeg% sztírolt tartalmazó sztírol/vinil-2-piridin kopolimert használunk.

A bevonóanyag egy hidrofób anyagot is tartalmaz, amely előnyösen valamely 12-32 szénatomos zsírsav. A hidrofób anyagokat a fentiekben hivatkozott 4 181 710 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás is leírja. A hidrofób anyagok közül előnyösen a sztearinsavat használjuk.

A találmány szerinti bevonóanyag összetétel előnyösen a következő:

10-30 tömeg% sztírol/vinil-2-piridin kopolimer.

70-30 tömeg% sztearinsav.

A kopolimert és a hidrofób anyagot tartalmazó bevonóanyagkeveréket valamely halogénezett oldószerben, alkoholban, éterben vagy ketonban vagy ezen oldószerek elegyében oldjuk. Előnyösen etanol/1,2-diklór-etán, etanol/metilén-klorid, etanol/aceton oldószerelegyet használunk. A bevonóanyagkeverék oldatát örvényágyban vagy bármilyen más porlasztóberendezéssel szórjuk fel a granulumokra. Előnyös a permetszóró (spray-coating) néven ismert, WURSTER tar-

tállyal felszerelt UNIGLATT berendezés használata.

A bevonóanyagok száraz anyagban kifejezett, a kiindulási granulumba vonatkoztatott mennyisége 10 és 30 % között, előnyösen 15 és 25 % között van, ami 500 μ m és 1400 μ m közötti átmérőjű granulumban esetében 20-70 μ m bevonatvastagságnak felel meg.

A bevonatolás után nyert granulátum a bendő semleges pH-jával szemben sokkal jobb stabilitást mutat, mint a korábbi gyakorlat szerint előállított, simitási műveleten át nem esett granulátumok.

A következő példák részletesebben írják le a tárlalmányt, de azt nem korlátozzák.

1. példa

Granulálás

Lizin-klórhidrát granulumban előállítása extruzióval és

drazsioszással

Berendezések:

50 literes keverőberendezés (planéta rendszerű)

PHARMEX 45 típusú extruder

SPHAEROMAT 400 típusú drazsioszó

örvényágyas szárító.

Alapanyagok:

FORPLEX örlőberendezéssel 400 μ m átmérőre őrölt lizin-
-klórhidrát

metil-hidroxi-propil-cellulóz

AVICEL mikrokristályos cellulóz.

Műveleti módszer:

a) Pasztázás

A keverőbe táplálunk

2550 g 400 μ m átmérőjű lizin-klórhidrátot

450 g mikrokristályos cellulózt.

A keveréket 1 percig szárazon homogenizáljuk. Ezután betápláljuk az előzetesen elkészített vizes kötőanyag oldatot, mely az alábbi komponensekből áll:

1227,9 g víz

92,1 g metil-hidroxi-propil-cellulóz.

A betáplálás befejezése után 1 óra 30 percen át keverjük.

b) Extrudálás

A nyert pasztát PHARMEX 45 típusu, 0,8 mm átmérőjű fuvókával ellátott extruderrel 90 ford./perc fordulatszámmal extrudáljuk.

c) Drazsirozás

Az egész extrudátumot az 1000 ford./perc fordulatszámmal forgó drazsirozódobba üritjük. A kezelési időtartam: 2 perc.

d) Örvényágyas szárítás

Levegőhőmérséklet: 60°C.

e) A kapott szemcsék (granulumok) szemcseméret-eloszlása:

átmérő \leq 0,5 mm	13,8 %
0,5 < átmérő \leq 0,63 mm	8,4 %
0,63 < átmérő \leq 0,8 mm	16,2 %
0,8 < átmérő \leq 1 mm	28,1 %

1	< átmérő	≤	1,25 mm	19,3 %
	1,25 < átmérő	≤	1,25 mm	14,2 % [*] .

* Ez, az 1,25 mm-nél nagyobb átmérőjű frakció a szárításból kikerült aglomerátumokat foglalja magában.

2. példa

Simitás

A simitási műveleti módszer

400 g kezelendő szemcsét (az 1. példa szerinti granulomot), melynek átmérője 0,63 és 0,80 mm közötti, az UNIGLATT berendezésbe táplálunk.

A fluidizálást megindítjuk és a simitószer oldatot bepermetezzük (beporlasztjuk).

A simitási művelet után a terméket összegyűjtjük. 350 g kiindulási szemcsére magát a bevonatot az alábbiakban leírt módon visszük fel.

A simitószer oldatok előállítása:

A kivánt mennyiségű (99,9 % tisztaságú) lizin-monoklór-hidrátot körülbelül 30°C-on desztillált vízben feloldjuk.

A lizin-klórhidrát tartalmát annak vizoldhatósága korlátozza.

A berendezés szabályozása:

Valamennyi simitási műveletet az alábbi körülmények között végeztük:

- betáplált granulom-mennyiség 400 g
- fluidizáló levegő mennyisége 100 m³/óra

- belépő levegő hőmérséklete 40°C
- a levegő porlasztónyomása 1,5 bar
- a simítószersz oldat porlasztási sebessége 14 ml/perc
- az oldat hőmérséklete 30°C.

3. példa

Bevonatolás

A bevonáshoz használt berendezés

GLATT típusu, WURSTER tartállyal előállított UNIGLATT spray-coat berendezés.

A bevonás műveleti módszere:

Bevonószer-oldat

100 g oldat összetétele:

- sztírol/vinil-2-piridin (30/70) kopolimer 1,93 g
- sztearinsav (tiszt) 7,74 g
- etanol 35,06 g
- 1,2-diklór-etán 55,26 g.

Az örvényágy szabályozása:

- betáplált, 0,63-0,80 mm átmérőjű szemcse mennyisége 350 g
- fluidizáló levegő sebessége 100 Nm³/óra
- belépő levegő hőmérséklete 30 °C
- a bevonószer-oldat porlasztási sebessége 11 ml/perc
- porlasztó levegő nyomása 1,5 bar
- bevonószer-oldat hőmérséklete 40 °C.

Műveleti módszer:

A bevonandó szemcséket az UNIGLATT berendezés tartályába tápláljuk. A fluidizálást megindítjuk és megkezdjük a bevonószer-oldat ráporlasztását. Egyenként körülbelül 10 g termékmintát veszünk ki:

362 g oldat beporlasztása után (ami 35 g bevonószernek felel meg, vagyis 10 %-os bevonószer-tartalomnak),

724 g oldat beporlasztása után (ami 70 g bevonószernek felel meg, vagyis 20 %-os bevonószer-tartalomnak),

1,086 g oldat beporlasztása után (ami 105 g bevonószernek felel meg, vagyis 30 %-os bevonószer-tartalomnak).

Bevonatmennyiség alatt a 100 g kiindulási granulátumra ráporlasztott száraz bevonószer mennyiségét értjük.

Minden mintánál meghatározzuk a hozzáadott lizin-klórhidrát tartalmat (lásd az I. táblázatot).

4. példa

Az 1., 2. és 3. példákhoz hasonlóan jártunk el a granulálás után az alábbi szemcseméret-eloszlású lizin-klórhidrátokból kiindulva:

0,5 - 0,63 mm

0,63 - 0,80 mm

0,80 - 1,0 mm

1,0 - 1,4 mm,

ugy, hogy 100 g granulátum simításához 40 g lizin-klór-hidrátot használtunk fel. A II. táblázat adatai azt mutatják, hogy a védelem elérése sokkal könnyebb ekvivalens bevonatmennyiség esetében és gyengébb (10 %) abban az esetben, ha a granulum nagyobb átmérőjű.

5. példa

A 4. példában leírtak szerint jártunk el, 10 % mennyiségű simítószer alkalmazása mellett úgy, hogy különböző vastagságu bevonatréteget vittünk fel. Az eredményeket a III. táblázat mutatja.

6. példa

A 2. és 3. példában leírtakat reprodukáltuk oly módon, hogy a lizin-klórhidrát, mikrokristályos cellulóz és metil-hidroxi-propil-cellulóz alapu granulumok helyett 0,63 és 0,80 mm közötti szemcseméretre szitált, osztályozott lizin-klórhidrátot használtunk fel. A simítást és a bevonást az ezekben a példákban leírt oldatokkal végeztük.

A IV. táblázat az I. táblázathoz hasonlóan a hozzáadott lizin-klórhidrát tartalmat tünteti fel.

II. T Á B L Á Z A T

A kezdeti szemcseméret-eloszlás hatása

A simítószersz oldat összetétele:

víz 100 g%g kiindulási
 lizin-klórhidrát 40 szemcse

kisér- let száma	kezdeti szemcse- méret-eloszlás, nm	átlagos átmérő simitás után, nm	bevonat- mennyi- ség [*]	bevonat- vastag- ság, um	hozzá- adott lizin-HCl tartalom pH 6/24 óra
1	0,5 - 0,63	0,63	10 20 30	12 23 33	84,9 6 4,3
2	0,63 - 0,8	0,8	10 20 30	15 29 42	40 0 0,8
3	0,8 - 1,0	1	10 20 30	19 36 52	44,4 4,6 2,3
4	1,0 - 1,4	1,34	10 20 30	25 48 70	21,7 6,3 6,7

* g bevonószersz g simított szemcsére



III. T Á B L Á Z A T

A kezdeti szemcseméret-eloszlás hatása

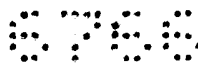
"Gyenge" simítás

A simítószersz oldat összetétele:

víz 50 g% kiindulási
 lizin-klórhidrát 10 szemcse

Kísér- let száma	kezdeti szemcse- méret-eloszlás, nm	átlagos átmérő simítás után, nm	bevonat- mennyi- ség ^x	bevonat- vastag- ság, /um	hozzá- adott lizin-HCl tartalom pH 6/24 óra
1	0,5 - 0,63	0,58	10 20 30	11 21 30	100 11,2 3,6
2	0,63 - 0,8	0,74	10 20 30	14 27 39	97,8 7,2 2,4
3	0,8 - 1,0	0,98	10 20 30	18 35 51	71,8 7,6 3,5
4	1,0 - 1,4	1,24	10 20 30	23 45 65	63,3 13,3 9,8

^x g bevonószersz % g simított szemcsőre



IV. T Á B L Á Z A T

Lizin szemcsék simítása lizin-klórhidrát oldattal

A bevonat minőségére gyakorolt hatás

Kísér- let száma	S i m i t á s		simítás utáni átmérő, /um	bevo- natmeny- nyiség, g/% magra /um	bevo- natvas- tagság, /um	hozzá- adott		hozzá- adott lizin-HCl tartalom, -HCl tartalom pH 6/5 óra, %
	ml viz/ /100 g mag	g lizin. .HCl/100 g mag				lizin-HCl tartalom, pH 6/24 óra, %	lizin- tartalom, pH 6/5 óra, %	
C1	50	0	715	10	14,4	100	100	94,9
1	25	10	738	10	27,9	20	37,8	16,9
2	25	20	760	30	40,2	20	19,1	7,5
3	12,5	10	738	10	14,9	20	98,8	43,9
4	50	20	760	20	28,8	30	19,7	8
5	31,2	25	770	30	41,7	10	12,1	4,7
6	62,5	50	818,5	10	15,4	20	100	33,8
7	93,7	75	861,6	20	29,6	30	22,6	5,8
				30	42,9	10	9,1	2,3
				10	14,9	20	96	44,6
				20	28,9	30	28,1	10,9
				30	41,7	10	16,1	4,9
				10	15,4	20	100	57,6
				20	29,6	30	29,6	12,8
				30	42,9	10	21,8	5
				10	15,6	20	78,9	18,9
				20	30	30	22,9	6,1
				30	43,5	10	9,1	2,1
				10	16,55	20	35,8	10,8
				20	31,9	30	13,9	2,3
				30	46,3	10	8,7	1,7
				10	17,4	20	21,5	6
				20	33,6	30	2,7	0
				30	48,7	10	0	0



SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás kérődző állatok táplálására vagy kezelésére szolgáló tápszer- és/vagy gyógyszer hatóanyag-granulátumnak simítására, azzal jellemezve, hogy nevezett granulátumokra egy vagy több hatóanyag, kaucsuk és/vagy cukor oldatát porlasztjuk.

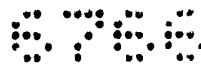
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy lizin és/vagy metionin granulátumra lizin-klórhidrát oldatot porlasztunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy lizin-klórhidrát kristályokra vizes lizin-klórhidrát oldatot porlasztunk.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy lizin és/vagy metionin granulátumra 100 g vizre számított 70 g és 150 g közötti mennyiségű lizin-klórhidrátot tartalmazó vizes oldatot porlasztunk.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy lizin és/vagy metionin granulátumra a 4. igénypont szerinti, 50°C és 70°C közötti hőmérsékletű, olyan oldatot porlasztunk, amely 100 ml oldatra számítva 100 g-nál nagyobb mennyiségű lizin-klórhidrátot tartalmaz.

6. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy lizin és/vagy metionin granulátumra a 4. vagy 5. igénypont szerinti oldatot permetezünk olyan mennyiségben, hogy a porlasztott lizin-klórhidrát szárazanyagban kifejezett mennyisége a kiindulási granulátumra



számítva 10 % és 150 % közötti, előnyösen 25 % és 110 % közötti legyen.

7. A 3. és 6. igénypontok szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a poralaku lizin-klórhidrát kiindulási granulátumra számított tömeg-mennyisége 70 % és 100 % között van.

8. Hatóanyag-granulátum, azzal jellemezve, hogy egy, az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti eljárással lizin-réteg bevonattal simított hatóanyag-magot tartalmaz.

9. A 8. igénypont szerinti granulátum, azzal jellemezve, hogy 50-90 tömeg% hatóanyagból és 10-50 tömeg% lizin-klórhidrátból áll.

10. Az előző igénypontok bármelyike szerinti granulátum, azzal jellemezve, hogy szemcséinek mérete 0,5 és 2,5 mm között van.

11. A 8-10. igénypontok bármelyike szerinti granulátumok felhasználása egy vagy több polimerrel vagy bázikus aminocsoport tartalmu kopolimerrel, adott esetben ezek hidrofób anyaggal képezett keverékével végzett bevonásra.

12. A 11. igénypont szerinti granulátumok felhasználása sztírol/vinil-piridin alapu kopolimer és sztearinsav keverékével végzett bevonásra.

13. A 12. igénypont szerint nyert granulátum, azzal jellemezve, hogy a bevonószer tömeg-mennyisége a 8-10. igénypontok szerinti granulátum tömeg-mennyiségéhez viszonyítva 10 és 30 % között van.



14. A 11-13. igénypontok szerint nyert granulátum,
azzal jellemezve, hogy a bevonóréteg vastagsága 10 és 70
µm között van.

Baldel + Baldel

[Handwritten signature]

A meghatalmazott

Beliczy István
szabadalmaztató
az S.B.G. & K. Budapesti Szabadalmaztató
Szakosztályánál
H-1061 Budapest, ... 10.
Telefon ...

[Handwritten signature]