



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 218 565 A1

4(51) B 01 J 2/28

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP B 01 J / 252 514 1

(22) 29.06.83

(44) 13.02.85

(71) Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, 2200 Greifswald, Domstraße 11, DD

(72) Dittgen, Michael, Doz. Dr. sc. nat.; Stahlkopf, Winfried, Dr. rer. nat.; Geyer, Bernd, Dr. sc. nat. Dipl.-Chem.; Kludßweit, Horst, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Lang, Sieghard, Dr. agr. Dipl.-Landw., DD

(54) Verfahren zur Granulierung

(57) Es wird ein Verfahren zur Herstellung von Granulaten aus schwach kohäsiven Pulvermischungen vorgeschlagen, welches auf der Anwendung eines Bindemittels beruht, das aus Filmbildnern und Salzen schwacher Säuren besteht. Das Verfahren eignet sich besonders zur Granulierung von Pulvermischungen aus schwer wasserlöslichen Wirkstoffen und gut wasserlöslichen Hilfsstoffen, wobei die damit verbundene verbesserte Wasserlöslichkeit der Wirkstoffe nach der Granulierung bestehen bleibt oder noch verstärkt wird. Das erfindungsgemäße Bindemittel besteht aus Carboxylfunktionen tragenden Acryl- und/oder Methacryl- und/oder Cellulosederivaten und Salzen schwacher Säuren.

Verfahren zur Granulierung

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Granulierung, vorzugsweise zur Herstellung von Granulaten aus Wirkstoffen oder Wirkstoffgemischen mit schlechter Wasserlöslichkeit, das die Anwendung der üblichen Herstellungstechnologie gestattet. Das erfindungsgemäße Verfahren führt zu Granulaten, aus denen die inkorporierten Wirkstoffe oder Wirkstoffgemische in einem dem Anwendungszweck entsprechendem Maße löslich sind. Vorzugsweises Anwendungsgebiet des erfindungsgemäßen Verfahrens sind die Herstellung pharmazeutischer oder agrochemischer Granulate aus Substanzen geringer Kohäsion.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Zur Herstellung von Granulaten, die Wirkstoffe oder Wirkstoffmischungen mit schlechter Wasserlöslichkeit enthalten, werden üblicherweise diese Wirkstoffe oder Wirkstoffmischungen gemeinsam mit gut wasserlöslichen Hilfsstoffen, wie Harnstoff, Bernsteinsäure, Ammoniumchlorid usw. verarbeitet. Die gut wasserlöslichen Hilfsstoffe fördern die Benetzbarkeit des entstehenden Granulates und bewirken eine bessere Löslichkeit der inkorporierten Wirkstoffe oder Wirkstoffmischungen.

Der gleichzeitige Einsatz der Wirkstoffe und wasserlöslichen Hilfsstoffe mit den dargelegten Eigenschaften führt zu Pulvermischungen geringer Kohäsion, deren Granulierung schwierig ist. Diese Schwierigkeiten äußern sich vor allem dadurch, daß bei Zugabe der üblicherweise eingesetzten Bindemittellösungen oder -dispersionen Verklumpungen auftreten und/oder die entstehenden Granulate eine schlechte Wasserlöslichkeit aufweisen. Zwar wurde im DD-WP 143 213 ein Verfahren zur Granulierung beschrieben, welches durch den Einsatz spezifischer Bindemittel zu Granulaten und insbesondere Tabletten mit guter Zerfallbarkeit führt. Es hat sich jedoch gezeigt, daß dieses Verfahren für den vorgenannten Zweck nicht geeignet ist und hierbei die gleichen Schwierigkeiten wie bei den üblicherweise angewandten Granulativverfahren auftreten, insbesondere Verklumpungen bei der Zugabe der Bindemittellösung oder -dispersion, eine schlechte Benetzung der zu granulierenden Substanzmischung, eine ungleichmäßige Verteilung des Bindemittels, Verluste an Bindemittel infolge des Aufsprühens der Bindemittellösung oder -dispersion, ein schlechtes Trocknungsverhalten der frischen Granulate, Nachhärteeffekte bei den Granulaten, um nur die gravierenden Nachteile aufzuführen. Nach der allgemein anerkannten Auffassung über die Agglomeratbildung (z.B. Leuenberger, *Pharmac. Acta Helvetiae* 57, 72 (1982) , Dittgen u.a., *Pharmazie* 35, 237 (1980)) liegen die Hauptursachen für die meisten der genannten Schwierigkeiten in der mangelnden Benetzung der Pulvermischung durch die Bindemittellösung oder -dispersion. Köhler (Dissertation Nr. 4386 der ETH Zürich 1969, S. 160) fand, daß man diese Schwierigkeiten sehr gut dadurch vermeiden kann, indem Wasserdampf als Granulierflüssigkeit eingesetzt wird, der infolge seiner entspannten Oberfläche ein gutes Benetzungs- und Agglomerationsvermögen auch gegenüber schwach kohäsiven und komplizierten Pulvermisch-

ungen aufweist. Der Nachteil dieses prinzipiell gangbaren Granulierverfahrens besteht für den vorgenannten Anwendungszweck vor allem darin, daß infolge der hohen Temperatur des Wasserdampfes zwischen 370 und 400 K die in der Regel thermolabilen Wirkstoffe geschädigt werden.

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung ist ein Verfahren zur Granulierung schwach kohäsiver Pulvermischungen, das die dargelegten Nachteile der vorgenannten Verfahren nicht aufweist. Insbesondere soll das Verfahren geeignet sein die durch übliche Verfahren und Granulierbindemittel bedingten Nachteile bezüglich der Benetzung des zu granulierenden Pulvers, der Löslichkeit des fertigen Granulates sowie der Nachhärtung desselben zu vermeiden, wobei die angewandte Technologie keine thermische Belastung der enthaltenen Wirkstoffe bedingen darf.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Es wurde ein Verfahren zur Granulierung schwach kohäsiver Pulvermischungen entwickelt, welches auf der Anwendung eines Bindemittels aus einem Filmbildner und Salzen schwacher Säuren beruht. Bei dem Filmbildner handelt es sich um carboxyl- oder carboxyvinylhaltige Copolymerisate von Acrylaten und/oder Cellulosen, die bei einer Temperatur zwischen 275 und 380 K, vorzugsweise jedoch zwischen 290 und 320 K, mit einer zwischen 275 und 380 K, vorzugsweise zwischen 290 und 320 K, warmen wäßrigen Flüssigkeit quellfähig sind.

Die Quellfähigkeit des Bindemittels, die bei den verschiedensten praktischen Erfordernissen in unterschiedlicher Weise benötigt wird, für die Agglomeratbildung bei der Granulierung jedoch unbedingt erforderlich ist, kann eingestellt und in aus anwendungstechnischer Sicht vielfach gewünschter Weise verstärkt werden durch den Zusatz von Salzen schwacher Säuren.

Hierfür eignen sich Salze organischer Säuren, die sowohl physiologisch als auch in Bezug auf eine Umweltbelastung unbedenklich sind. Dabei handelt es sich um in wäßriger Lösung alkalisch reagierende Salze schwacher organischer Säuren, vorzugsweise die Alkali- und/oder Erdalkalisalze der Kohlen-, Wein- und Citronensäure. Zur Granulatformung sind verschiedene Geräte und Technologien bekannt. Am meisten verbreitet ist die Feuchtgranulierung, wobei eine geeignete Bindemittellösung oder -dispersion oder ein Lösungsmittel für einen in der zu granulierenden Pulvermischung enthaltenen Stoff zur Agglomeration der Pulverpartikel eingesetzt wird. Übliche Granulierverfahren sind beispielsweise das Knet-, Wirbelschichtsprüh-, Teller- und Schnellmischerverfahren. Es ist für das erfindungsgemäße Verfahren charakteristisch, daß sich diese üblichen Granulierverfahren beibehalten lassen, wenn das Bindemittel in fester, vorzugsweise feindisperser Form der zu granulierenden Pulvermischung zugefügt und dann mit einer wäßrigen Flüssigkeit granuliert wird.

Es ist weiterhin charakteristisch für das erfindungsgemäße Granulierverfahren, daß während des Granulierprozesses sowohl die Temperatur der Pulvermischung als auch die der Granulierflüssigkeit zwischen 275 und 380, vorzugsweise jedoch zwischen 290 und 320 K beträgt, wodurch die in der Pulvermischung enthaltenen Wirkstoffe thermisch nicht oder nur wenig belastet werden.

Auf diese Weise lassen sich insbesondere schwach kohäsive Pulvermischungen granulieren, die erhalten werden, wenn hydrophobe und schlecht wasserlösliche Wirkstoffe gemeinsam mit gut wasserlöslichen Hilfsstoffen, wie Harnstoff, Bernsteinsäure, Ammoniumchlorid usw. verarbeitet werden müssen, um die aus anwendungstechnischer Sicht erforderliche Löslichkeit des Wirkstoffes zu erreichen. Es ist für das erfindungsgemäße Verfahren charakteristisch, daß sich diesbezügliche Mischungen in einem weiten Mischungsver-

hältnis zwischen Wirk- und Hilfsstoffen granulieren lassen, daß aber in den Granulaten die beabsichtigte verbesserte Löslichkeit der Wirkstoffe weiterhin gegeben bzw. in vielen Fällen noch weiter verbessert ist.

Somit eignet sich das erfindungsgemäße Granuliertverfahren vorzugsweise auch dazu, die Löslichkeit der Wirkstoffe zu verbessern und gegebenenfalls auf einen bestimmten Anwendungszweck einzustellen.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung soll nachstehend an einigen Ausführungsbeispielen näher erläutert werden. Dazu werden die Kornvergrößerungseffekte und die Bruchfestigkeiten einiger nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellter Granulate angeführt.

Als Ausgangspulvermischung diente eine Mischung aus 2 Teilen hochdispersem Siliziumdioxid (Aerosil^R), 10 Teilen Aminophenazon und 88 Teilen Harnstoff in einer Teilchengröße kleiner als 0,5 mm.

Aus dieser Pulvermischung wurden auf einem Tellergranulator bei geeigneten Prozeßparametern (s.Tab.1) ohne Bindemittel (s.Tab.2, Ausführungsbeispiel 0) und mit Bindemittel (s.Tab. 2, Ausführungsbeispiele 2 bis 4) Granulate geformt.

Tabelle 1

Übersicht über die Prozeßparameter bei der Tellergranulierung

Teller:	Granulierzzone	Ø 40 cm
	Nachrollrand	Ø 60 cm
	Neigung	698 mrad
	Geschwindigkeit	0,37 Hz
	Pulvereinsatz	100..150 g
	Temperatur	310..320 K

Fortsetzung Tabelle 1

Sprühbedingungen	Zweistoffdüse
	Granulierflüssigkeit 40..100ml/ 100g
	Fördermenge 10 ml/min
	Sprühzone (im Teller) bei 3,5 h

Tabelle 2

Übersicht über die Ausführungsbeispiele

Ausführungs- beispiel	Bindemittel	Granulier- flüssigkeit (Wasser) ml/100g)
0	-	60
1	NaHCO ₃ /Eudragit ^R	40
2	NaHCO ₃ /Zellin ^R	30
3	CaCO ₃ /Eudragit ^R	40
4	CaCO ₃ /Zellin ^R	40

Die resultierenden Granulate lösten sich gut in Wasser. Zur Beurteilung des Granuliereffektes wurden eine Siebanalyse durchgeführt, der Kornvergrößerungseffekt berechnet und die Kornfestigkeit bestimmt.

Siebanalyse

100 ± 30 g des jeweiligen Granulates werden auf das obere von 5 Sieben mit den Maschenweiten entsprechend Tab. 3 gefüllt. Die Siebe werden 5 min auf einer Vibrations-Prüfsiebmaschine THYR bei stärkster Vibrationseinstellung geschüttelt. Danach werden die Rückstände auf jedem Sieb sowie das Pulver auf dem Bodenteller gewogen.

Der Vergleich der relativen Häufigkeiten y_H , wobei $y_H = S$ (Siebfraction in %)/ d_K (Klassenintervall in mm), läßt erkennen (s.Tab.3), daß bei einem Einsatz erfindungsgemäßer Bindemittel in jedem Falle die Hauptfraktion (in

Tab. 3 unterstrichen) eine Klasse über der Ausgangsfraktion liegt.

Tabelle 3

Ergebnisse der Siebanalyse (y_H)

Ausführungs- beispiel	..1,6	1,6..1,0	1,0..0,8	0,8..0,5	0,5..
0	6,5	25,8	42	81,3	<u>83,2</u>
1	22,1	43,8	<u>111</u>	42,3	9,2
2	10,6	22	<u>171</u>	96,7	14,2
3	2,6	28,8	<u>164,5</u>	118	20,8
4	1,8	18,8	<u>156,5</u>	120	40,8

Kornvergrößerungseffekt

Den Kornvergrößerungseffekt widerspiegelt sehr gut ein Quotient Q, der durch Division der relativen Häufigkeit der Fraktion 0,5..1,0 mm durch die relative Häufigkeit der Fraktion 0,5.. mm errechnet wird (s.Tab.4).

Kornfestigkeit

Als Maß für die Kornfestigkeit wurden die ERWERKA-Bruchfestigkeiten von jeweils 10 Einzelkörnern des jeweiligen Granulates ermittelt, deren Mittelwert in Tabelle 4 angegeben ist.

Tabelle 4

Kornvergrößerungseffekt und Bruchfestigkeit der Granulate

Ausführungs- beispiel	Bruchfestigkeit in N	Quotient Q
0	-	1,48
1	3,8	16,66
2	2,3	18,85
3	13	13,58
4	14	6,78

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von Granulaten aus schwach kohäsiven Pulvermischungen, die schwer wasserlösliche Wirkstoffe und gut wasserlösliche Hilfsstoffe enthalten, dadurch gekennzeichnet, daß als Bindemittel ein Gemisch aus Carboxylfunktionen tragenden Acryl- und/oder Methacryl- und/oder Cellulosederivaten und Salzen schwacher Säuren eingesetzt wird.
2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Salze schwacher Säuren Alkali- und/oder Erdalkalisalze der Kohlen-, Wein- und Citronensäure eingesetzt werden.
3. Verfahren nach Punkt 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil an Salzen schwacher Säuren $< 80 \%$, bezogen auf die Gesamtmasse des Bindemittels, beträgt.
4. Verfahren nach Punkt 1 - 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Bindemittel in Mengen von 0,5 bis 15 %, bezogen auf die Gesamtmasse der Pulvermischung, eingesetzt wird.