

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2002-978**
(22) Přihlášeno: **25.07.2001**
(30) Právo přednosti: **27.07.2000 EP 0042159**
(40) Zveřejněno: **12.06.2002**
(**Věstník č. 6/2002**)
(47) Uděleno: **23.01.2013**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **06.03.2013**
(**Věstník č. 10/2013**)
(86) PCT číslo: **PCT/FR2001/002432**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/009673**

(11) Číslo dokumentu:

303 682

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
C08J 3/12 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
GB 833458; GB 2093052 A; DE 4400295 A1.

(73) Majitel patentu:
ROQUETTE FRERES, Lestrem, FR
(72) Původce:
Luhn Oliver, Wasserburg, DE
(74) Zástupce:
Ing. Jiří Malůšek, Mendlovo nám. 1a, Brno, 60300

(54) Název vynálezu:
Granule na bázi laktózy a škrobu a způsob jejich výroby

(57) Anotace:
Granule na bázi laktózy a škrobu, kde je poměr laktózy/škrobu mezi 90/10 a 25/75 % hmotn., přičemž granule mají drobivost nižší nebo rovnající se 80 % podle testu A spočívajícího v podrobení granulí mechanickému působení v měřiči drobivost vybaveném abrazivním bubnem otáčejícím se rovnoměrnou rychlostí 25 otáček/minutu po dobu 5 minut, do kterého se vloží 5 stejných ocelových kuliček s průměrem 17 mm a hmotností 18,87 a 15 g granulí majících velikost částic mezi 100 až 200 mikrometry, přičemž hodnota drobivosti odpovídá procentu prášku, který propadne sítem s velikostí ok 100 mikrometrů, přičemž uvedené granule mají při pohledu pod mikroskopem sférický tvar. Způsob přípravy granulí složených z laktózy a škrobu obsahuje krok současné atomizace a sušení společného vodného roztoku laktózy a škrobu, přičemž poměr laktózy/škrobu se pohybuje mezi 90/10 a 25/75 % hmotn.

CZ 303682 B6

Granule na bázi laktózy a škrobu a způsob jejich výroby

Oblast techniky

5

Předmětem vynálezu jsou granule na bázi laktózy a škrobu a způsob, kterým se tyto granule vyrábějí. Dalším předmětem vynálezu je způsob výroby těchto granulí využitelných zejména jako nosiče ve farmaceutickém nebo potravinářském průmyslu nebo jako aditivum nebo nosič v potravinářském nebo chemickém průmyslu.

10

Dosavadní stav techniky

15 Farmaceutický průmysl spotřebovává značná množství laktózy a škrobu. Používají se zejména jako nosiče pro suché formy jako je např. prášek pro plnění kapslí, rozpustné prášky, práškové výživné přípravky a tabletky.

Potravinářský průmysl využívá tento typ nosiče zejména pro rozpustné potraviny nebo nápoje.

20 Pokud jde o oblast, o kterou se v tomto vynálezu zvláště zajímáme, totiž farmaceutický nebo potravinářský nosič, existují granule vyráběné z prášků granulací za vlhka ze směsí škrobu a laktózy, s přídavkem pojiv nebo povrchově aktivních látek. Tyto prášky mají obvykle málo uspokojivé vlastnosti pro přímé lisování.

25 Nejvýznamnějšími vlastnostmi pro ohodnocení vhodnosti pro přímé lisování prášku jsou sypkost, která je důležitá pro pravidelné zásobování lisovací komory ze zásobníku, odolnost vůči tření, nebo-li malá drobivost, a soudržnost částic po slisování, která podmiňuje tvrdost tablety. Vyrobené tablety musí být dostatečně tvrdé, aby se nelámaly, ale současně se musí dobře rozpouštět, jsou-li v zažívacím traktu.

30

Jako nejčastější nosiče používané při slisování můžeme uvést celulózu, škrob, laktózu nebo fosfát vápenatý.

35 Mikrokrystalická celulóza splňuje všechny podmínky očekávané od nosiče, ale složitě se vyrábí a je poměrně nákladná. Navíc má nevýhodu, že snižuje tvrdost tablet po jejich vyluhování v průběhu skladování. Navíc způsobuje nepříjemnou chuť v ústech.

40 Laktóza je rozpouštědlo často používané v technologii výroby tablet. Má dvě hlavní formy: krystalickou nebo atomizovanou. Krystalická laktóza existuje ve třech různých krystalických formách: bezvodá alfa-laktóza (neprodává se), bezvodá beta-laktóza (obvykle nazývaná bezvodá laktóza) a alfa-laktóza monohydrát. Bezvodá laktóza má tu nevýhodu, že je hygroskopická, což působí problémy se stálostí v čase. Alfa-laktóza monohydrát je stabilní, ale její lisovatelnost a doba rozpuštění jsou omezené. Aby se zlepšily její vlastnosti při kompresi, upravuje se laktóza atomizací a aglomerací.

45

Atomizovaná laktóza je vysoce lisovatelná a kruhovitost jejích částic jí dodává uspokojivou sypkost. Je méně stabilní a její doba skladování je kratší než u krystalické laktózy. Kromě toho nemá vlastnosti rozkladu. Tablety vyrobené z atomizované laktózy získávají při skladování silnější nažloutlý odstín než odstín u monohydrátu laktózy.

50

Aglomerovaná laktóza je stabilní prášek, který je sypký, ale hůře se lisuje než atomizovaná laktóza.

55 Lisovatelnost laktózy je nedostatečná a lze ji zlepšit přidáním pojiva nebo rozpouštědla s lepší lisovatelností jako je mikrokrystalická celulóza. Tyto směsi se snadno lisují, přidá-li se do nich

mazivo. Mikrokryсталické celulózy mají však nevýhody spočívající ve vysoké ceně a ve snížené tvrdosti tablet pro natažení vlhkosti.

- 5 Pokud jde o škrob, má malé částice a nízkou hustotu, z čehož plyne nevýhoda špatné sypkosti. Velká pružnost granulí způsobuje velmi špatnou lisovatelnost, která neumožňuje výrobu tablet s uspokojivou tvrdostí. Má však dobré vlastnosti rozkladu díky své rozpínavosti ve vodě. Škrob může sloužit rovněž jako pojivo a ředidlo a dokonce jako látka zlepšující sypkost.

- 10 Přihlašovatel navrhl spojit laktózu a škrob granulací za vlhka (Bode-Tunji M.O., Jaiyeoba K. T., Labo-Pharma – probl. Tech. – 32, č. 340, březen 1984, (Bode-Tunji M. O., Jaiyeoba K. T., Labo-Pharma – probl. Tech. – 32, č. 340, březen 1984, str. 190 až 192). Bylo však dokázáno, že přidání škrobu do laktózy zmenšuje průměrnou velikost granulí a zvyšuje jejich křehkost, což se kompenzuje přidáním povrchové aktivní látky.

- 15 Také bylo navrženo granulovat laktózu a škrob za použití syntetického polymeru jako pojiva (Wan L., Lim K. S., S.T.P. Pharma Sciences 1 (5) 285 až 293, 1991). Získané sloučeniny mají přijatelnou sypkost, avšak relativně nízké hustoty.

- 20 Kromě toho jsou známy postupy přípravy atomizací lisovaných vehikul tak, jak jsou popsány v patentu US 5 006 345, obsahujících laktózu, pojivo jako polyvinylpyrrolidon nebo hydroxypropylmethylcelulóza a dezintegrátor jako zejména zesíťená karboxymethylcelulóza nebo karboxymetylický škrob.

- 25 Ve spisech GB 833458 a GB 2 093 052 jsou představeny granule, které byly získány mokrou granulací. Mokrá granulace vede ke granulím, jejichž fyzikální vlastnosti, jako je drobivost nejsou dostačující. Podle DE 4 400 295 byly granule získány granulačním procesem na fluidním loži. Ani tyto granule zcela nevyhovují požadavkům na drobivost.

- 30 Zbývá tedy ještě neuspokojená potřeba týkající se složení granulí škrobu a laktózy se sníženou lámavostí, dobrou drobivostí, dobrou lisovatelností a uspokojivými vlastnostmi rozkladu, přitom mírně hygroskopické a cílem vynálezu je vyhovět výše uvedené potřebě.

Podstata vynálezu

- 35 Výše uvedené nedostatky odstraňuje do značné míry granule na bázi laktózy a škrobu podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že poměr laktózy/škrobu je mezi 90/10 a 25/75 % hmotn., přičemž granule mají drobivost nižší nebo rovnající se 80 % podle testu A. Pokud jde o získání takových granulí, zjistilo se, že proti všemu očekávání je vhodné použít směs laktózy a granulovaného škrobu a upravit jejich fyzikální vlastnosti za použití vhodného postupu tak, aby se současně dosáhlo nízké lámavosti, uspokojivé lisovatelnosti a dobré drobivosti a uchovaly se vlastnosti rozkladu. Zmíněný test A spočívá v tom, že se granule podrobí mechanickému účinku v přístroji zvaném měřič drobivosti. Používá se k tomu přístroj značky ERWEKA TA, vyrobený společností ERWEKA (SRN – 63150 Heusenstamm), který pracuje při stejnoměrné otáčivé rychlosti 25 otáček/minutu, a je vybavený abrazivním bubnem, do kterého se vloží 5 stejných ocelových kuliček o průměru 17 mm a hmotnosti 18,87 g. Pro provedení testu A se do abrazivního bubnu vsune měřič drobivosti, 15 g přípravku o granulometrii mezi 100 a 200 mikrometry, a pak se přístroj nechá po 5 minut otáčet.

- 50 Na konci pokusu se stanoví váhový podíl zbytku zachyceného na sítu o velikosti oček 100 μ m.

Hodnota drobivosti odpovídá procentu prášku, který propadne výše definovaným sítem. Drobivost je tím větší, čím je větší procentuální podíl prášku propadlého sítem.

Granule podle tohoto vynálezu mají podle testu A nízkou drobitost, tzn. nižší nebo rovnající se 80 %, a nejlépe nižší nebo rovnající se 60 %.

5 Ve výhodném provedení mají granule sférický tvar, pozorují-li se elektronovým mikroskopem. Tento zvláštní tvar je znázorněn na obrázcích 1, 1' a 2, 2', které dokumentují dokonalou kulovitost získaných granulí. Díky této kulovité struktuře mají granule podle vynálezu zcela uspokojivou drobitost.

10 V jiném výhodném provedení mají granule podíl laktózy a škrobu mezi 85/15 a 50/50 % hmotn. V zásadě lze poměry laktózy a škrobu v granulích podle vynálezu libovolně měnit podle požadovaného použití.

15 Laktózou rozumíme monohydrát laktózy tak, jak je definovaný evropskou farmakopéou, 1997, 0187 – str. 1111 až 1112. Škrobem se rozumí škroby jakéhokoliv původu, přírodní nebo hybridní, granulovitého typu. Nejlepší je používat čistý kukuřičný škrob, a zejména bílý kukuřičný škrob, který předkládající firma prodává pod názvem „extra bílý škrob“, díky němuž můžeme vyrobit granule zcela uspokojivé bílé barvy.

20 Pokud granule obsahují více než 90 % hmotn. laktózy vzhledem ke škrobu, zjistilo se, že tyto granule nemají uspokojivé vlastnosti rozkladu. Pod 25 % hmotn. laktózy, tedy je-li v granulích více než 75 % hmotn. škrobu, již se dobře nelisují kvůli pružným vlastnostem škrobu a také tvárnost není uspokojivá.

25 Podle jiného výhodného provedení granule obsahují jakékoliv vhodné aditivum, pokud neškodí požadovaným vlastnostem konečných granulí, mezi něž patří zejména aroma, barviva, stabilizátory, rozkládající látky, pojiva, maziva, konzervační látky. Může se také jednat o farmaceutické nebo fytosanitární účinné látky nebo čisticí prostředky.

30 V jiném výhodném provedení mají granule lisovatelnost stanovenou při testu B, vyšší nebo rovnající se 70 N a nejlépe 80 N pro hustotu tablet 1,3 g/ml a/nebo vyšší nebo rovnou 170 N, a nejlépe 180 N, pro hustotu tablet 1,4 g/ml. Test B spočívá v měření sil, vyjádřených v Newtonech, které jsou reprezentativní pro lisovatelnost sloučeniny sledovaných granulí, uvedené dvěma různými hodnotami hustoty tablet. Tyto síly vyjadřují odolnost vůči rozdrčení tablet, které jsou válcové s vypouklými stranami (poloměr zakřivení 14 mm), o průměru 13 mm, o tloušťce 6 mm a objemových hmotnostech od 1,3 do 1,4 g/ml. Tato lisovatelnost vyjádřená při těchto hustotách tablet dobře dokazuje výhodné vlastnosti granulí podle tohoto vynálezu z hlediska přímého lisování.

40 Pro provedení testu B připravíme tablety z granulí podle tohoto vynálezu, do kterých přidáme nejprve 0,5 % hmotn. stearanu hořčíku jako maziva.

Lisování se provádí lisem FROGERAIS typu AM. Tento lis je vybaven kulatými lisovnicí s vydutými stranami o průměru 13 mm.

45 Na lisu nastavíme zasazení horního lisovnicku a objem plnění matrice tak, aby se měnila hustota tablet, a stanoví se příslušná tvrdost tablet za použití tvrdoměru ERWEKA typu TBH 30 GMD.

50 Granule podle tohoto vynálezu, jejichž poměr laktózy a škrobu se pohybuje mezi 90/10 a 50/50 % hmotn. mají obdivuhodnou lisovatelnost, větší než u výrobků podle starých výrobních postupů, což se projevuje tvrdostí tablet vyšší než 70 N a nejlépe vyšší než 80 N při hustotě 1,3 g/ml, a/nebo vyšší než 170 N a nejlépe vyšší než 180 N při hustotě 1,4 g/ml.

55 V jiném výhodném provedení jsou granule vyrobeny s vnějším úhlem ukládání prášku o 45°, s výhodou s úhlem 40°. Stanovení úhlu ukládání prášku je jednou z nejčastěji používaných metod pro ohodnocení vlastností drobitosti. Jde o změření výšky kužele vytvořeného z prášku, který se

prosype válcem známého objemu, z čehož se odvodí úhel vytvořený tímto kuzelem podle poloměru použitého válce. Čím je vytvořený úhel větší, tím je horší drobivost prášku. Jako příklad můžeme uvést úhly nejčastěji používaných vehikul pro přímé lisování, které se pohybují mezi 35 a 67°, přičemž nejvyšší hodnoty jsou zjištěny u celulózy a nejnižší u granulovitých výrobků jako je sorbitol nebo upravený fosfát dvojmochného kalcia. Atomizovaná laktóza má obvykle úhel kolem 46° (podle Stamm A. a Mathis C., Labo-Pharma – Problèmes et techniques – č. 252, březen 1976). Pokud jde o škrob, ten se v podstatě nesype.

Granule podle tohoto vynálezu s výše uvedenými vlastnostmi mohou být vyrobeny v četných variantách, ale zejména postupem provedeným tak, že obsahuje etapu atomizace roztoku laktózy a škrobu. Předkladatel nečekaně a překvapivě zjistil, že atomizace použitá na roztok laktózy a čistého škrobu umožnila vyrobit kulové granule s nízkou drobivostí, dobrou stlačitelností a drobivostí, které si uchovávají vlastnost rozkladu. Tohoto cíle dosud nebylo dosaženo postupy známými lidem z oboru a použitelnými současně pro laktózu i škrob. Škrob má tu nevýhodu, že když se používají tepelné postupy ve vodném prostředí, uvaří se a tím ztratí schopnost granulace, a tedy i schopnost rozkladu.

Chceme-li provádět atomizaci, připravíme si roztok škrobu ve studené vodě, do kterého přidáme monohydrát laktózy. Směs, která má obvykle teplotu mezi 15 a 25 °C, se pak atomizuje v klasickém atomizéru známém lidem z oboru, přičemž se zvolí vstupní teplota kolem 160 °C a takový průtok, aby teplota vzduchu a atomizovaného přípravku byla na výstupu kolem 65 °C. Obvykle se používá vodný roztok se škrobem o 20 % hmotn. Směs může také obsahovat jiné látky než laktóza a škrob, pokud nepodléhají tepelné degradaci. Pokud jde o obsah vody v roztoku laktózy a škrobu, většinou se pohybujeme u poměru sušiny 40 až 50 %. Vhodný je jakýkoliv granulovitý škrob. Nejvhodnější je kukuřičný škrob, a nejlépe kukuřičný škrob zvaný „extra-bílý“, který předkládající firma pod tímto názvem prodává. Atomizovaný prášek se může přímo používat. Má formu dokonale kulatých granulí obsahujících atomizovanou laktózu a škrob, a dá se tedy používat jako vehikulum, nosič aditiv nebo látka dodávající texturu v potravinářském a farmaceutickém průmyslu. Jsou možná i další použití granulí podle tohoto vynálezu díky výhodným funkčním vlastnostem, které mají, a to zvláště pro veterinární, fytosanitární, zemědělské použití nebo v pro čistících prostředcích.

Přehled obrázků na výkresech

Vynález bude dále přiblížen pomocí výkresů, na kterých obr. 1 znázorňuje fotografii granulí podle vynálezu pod elektronovým mikroskopem, u nichž je podíl laktózy a škrobu 75/25 % hmotn. při zvětšení 85 krát, obr. 1' znázorňuje fotografii granulí podle vynálezu pod elektronovým mikroskopem, u nichž je podíl laktózy a škrobu 75/25 % hmotn. při zvětšení 225 krát, obr. 2 znázorňuje fotografii granule podle vynálezu pořízenou pod elektronovým mikroskopem, kde poměr laktózy a škrobu je 85/15 % hmotn. při zvětšení 85 krát a obr. 2' znázorňuje fotografii granulí podle vynálezu pod elektronovým mikroskopem, u nichž je podíl laktózy a škrobu 75/25 % hmotn. při zvětšení 225 krát.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1: Výroba granulí podle vynálezu a fyzikální vlastnosti

Podle vynálezu vyrábíme společnou atomizaci různé sloučeniny granulí skládajících se z laktózy a škrobu v poměrech 85/15, 75/25, 50/50 a 25/75 % hmotn. Používáme monohydrát laktózy a „extra-bílý“ kukuřičný škrob.

Hlavní fyzikální vlastnosti vyrobených sloučenin jsou uvedeny v následující tabulce, ve srovnání s výrobky podle starých postupů.

	25/75	50/50	75/25	85/15	Čistý kukuřičný škrob	Směs standardního kuk. škrobu a monohydrátu laktózy
Průměrný průměr (mikrometr)	215	182	171	183	14	41
Sypná objemová hmotnost (g/l)	0,60	0,60	0,58	0,59	0,43	0,44
Objemová hmotnost po napěchování (g/l)	0,65	0,65	0,69	0,70	0,74	0,82
Doba přesypání (s)	3,7	3,8	4	5	Nekoneč ná	Nekoneč ná
Úhel (°)	30	28	33	38	55	52

5

Průměrný průměr se měří pomocí laserového granulometru LS značky COULTER stanovením objemového rozdělení ve velikosti granulí.

10

Sypná objemová hmotnost se měří farmakokinetickou metodou 2.9.15 Evropské farmakopey, 3. vydání.

Doba sypání se měří farmakokinetickou metodou 2.9.16 Evropské farmakopey, 3. vydání.

15

Úhel se měří na přístroji POWDER TESTER prodáváném společností HOSOKAWA podle metody vyvinuté Carrem.

Granule podle tohoto vynálezu mají formu hustého prášku, což je u atomizovaných sloučenin nečekané. Tyto prášky mají obdivuhodnou drobivost.

20

Granule se poměrem 75/25 a 85/15 % hmotn. tak, jak jsou vyrobené v příkladu 1, se pozorují rozkladovým elektronovým mikroskopem a mají charakteristický kulovitý tvar. Při jejich sesypání do tvaru konusu je úhel tohoto konusu vůči horizontální základně do 45° s výhodou 40°. Je to tedy úhel, kdy je hromada ve tvaru konusu stabilní.

25

Příklad 2: Stanovení profilů lisování granulí podle vynálezu.

30

U granulí s poměrem 50/50, 75/25 a 85/15 % hmotn. a u sloučeniny laktózy atomizované starým způsobem se provádí profil lisování takto:

Připraví se tablety na lisu Frogerais typu AM, vybaveném vypouklým lisovníkem o průměru 13 mm z prášku složeného z 99,5 % hmotn. ze sloučeniny granulí podle vynálezu a 0,5 % hmotn. stearanu hořčíku.

35

Získáme tablety o tloušťce 6 mm, u nichž určíme hustotu a tvrdost na tvrdoměru ERWEKA. Stanovíme také dobu rozkladu tablet metodou evropské farmakopey, 3. vydání. Dosažené výsledky jsou shrnuty v následující tabulce:

Složení	Hustota	Průměrná tvrdost (N)	Doba rozkladu (s)
50/50	1,215	55	
	1,268	71	
	1,312	117	
	1,349	131	180
	1,395	191	220
75/25	1,156	22	67
	1,235	55	
	1,309	124	83
	1,378	217	
	1,454		
85/15	1,142	28	56
	1,220	47	
	1,292	96	83
	1,363	180	
	1,437	431	321
Atomizovaná laktóza	1,100	33	60
	1,253	101	
	1,333	181	261
	1,403	313	
	1,481	463	1302

Když načrtneme křivky tvrdosti tablet podle jejich hustoty, můžeme stanovit dosažené tvrdosti při hustotách 1,3 a 1,4 podle testu B:

5

	Tvrdost		
Hustota	50/50	75/25	85/15
1,3	104	116	105
1,4	197	259	244

Tyto výsledky dokazují obdivuhodné vlastnosti lisovatelnosti granulí podle tohoto vynálezu.

10

Příklad 3: Studie stability při skladování

15

Chceme-li hodnotit stabilitu tablet vyrobených z granulí podle vynálezu, připravíme tablety s předešlými granulemi o poměrech: 25/75, 50/50, 75/25 % hmotn. za stejných podmínek jako u příkladu 2.

Změříme hmotnost a hustotu tablet a pak znovu změříme parametry po skladování tablet po dobu 2 měsíců při okolní teplotě.

20

Vývoj hmotnosti, vyjádřený v procentech, je údajem o hydroskopičnosti.

Vývoj tvrdosti je údajem o stabilitě tablet.

Dosáhneme těchto výsledků:

Granule s poměrem 25/75 % hmotn.

Počáteční údaje		Vývoj po dvou měsících skladování			
Hmotnost (mg)	Tvrdost (N)	Hmotnost	Vývoj	Tvrdost	Vývoj
786	78	787	0	77	0

Granule s poměrem 50/50

Počáteční údaje		Vývoj po dvou měsících skladování			
Hmotnost (mg)	Tvrdost (N)	Hmotnost	Vývoj	Tvrdost	Vývoj
564	75	580	+ 2,8%	83	+11

Granule s poměrem 75/25 % hmotn.

Počáteční údaje		Vývoj po dvou měsících skladování			
Hmotnost (mg)	Tvrdost (N)	Hmotnost	Vývoj	Tvrdost	Vývoj
729	81	734	Pod 1%	72	-11%

5

Příklad 4: Srovnání drobivosti granulí podle vynálezu a granulí vyrobených známým způsobem

Granulace laktózy a škrobu se provádí na fluidizovaném vzduchovém loži pracovním postupem, který popsal Wan L. C. a Lim K. S., STP Pharma Sciences 4 (560 až 570), 1988.

10

Směs 50/50 % hmotn. podle vynálezu se granuluje pulverizací čisté vody 1, roztoku laktózy 2, roztoku polyvinylpyrrolidonu 3, který slouží jako pojivo nejčastěji používané ve farmacii, po 5 g na 100 g sloučeniny podle vynálezu.

15

Podle testu A popsaného výše se stanoví drobivost u tří typů granulí a u granulované laktózy prodávané pod názvem TABLETTOSE 80.

Výsledky jsou shrnuty v této tabulce:

Sloučenina	Drobivost (test A) %
1 granulace vodou	100 (*)
2 granulace laktózy	100 (*)
3 granulace PVP	53
25/75	26
50/50	24
75/25	48
85/15	52
Tablettose 80	56

20

(*) prášek je tak drolivý, že většina granulí se zničí během etapy předběžného prosívání mezi 100 a 200 mikrometry.

Je překvapivé, že přidání škrobu, o kterém je známo, že zvyšuje křehkost granulí na bázi laktózy, má opačný účinek ve sloučeninách podle vynálezu. Křehkost je tak malá jako u granulí vyrobených postupem klasické granulace, ale s přidáním 5 % pojiva.

5

Příklad 5: Studie stability ve stříhu granulí podle vynálezu

Granule s poměrem 75/25 a 85/15 % hmotn. připravené podle příkladu 1 se smísí v přístroji se dvěma šneky typu RUBERG HM-50. Rychlost mísiče je nastavena na úroveň 5. Objem plnění je 30 % pro směs 75/25 a 15 % pro směs 85/15. Velikost částic testovaných sloučenin se měří prosíváním postupně na sítích 32, 63, 100, 160, 250 a 315 mikrometrů, před a po mísení pod dobu 2, 5, 10, 15 a 25 minut.

15 Výsledky jsou shrnuty v této tabulce:

poměr 75/25							
Velikost částic	% granule podle doby mísení (minut)						
	0	2	5	10	15	20	25
Pod 32μm	2,6	2,9	3	3,7	3	4	3,3
Pod 63 μm	6,1	6	6,2	6,9	7,9	6,6	6,6
Pod 100 μm	10,4	10,6	11,6	10,7	12,3	11,2	10,4
Pod 160 μm	23	23,4	24,7	23,5	24,7	23,7	22
Pod 250 μm	65,3	66,4	66,6	65,7	67,6	65,5	64,7
Pod 315 μm	91,1	90,8	91,4	91,6	93,2	91	90,4
Pod 400 μm	99,5	99,2	99,7	99,8	99,6	99,9	99,9

poměr 85/15							
Velikost částic	% granul podle doby mísení (minut)						
	0	2	5	10	15	20	25
Pod 32μm	7	6,5	7,2	6,9	7,3	7,3	7,7
Pod 63 μm	14,2	13,2	14,5	14	13,3	13,9	13,9
Pod 100 μm	26,6	21,2	22,6	21,9	21,7	22,2	21,5
Pod 160 μm	48,5	42	43,7	43,4	42,7	43,9	43,7
Pod 250 μm	89	87,3	88,2	88	88	88,2	88,6
Pod 315 μm	99,2	99,1	99,1	99	99,1	99,1	99,1

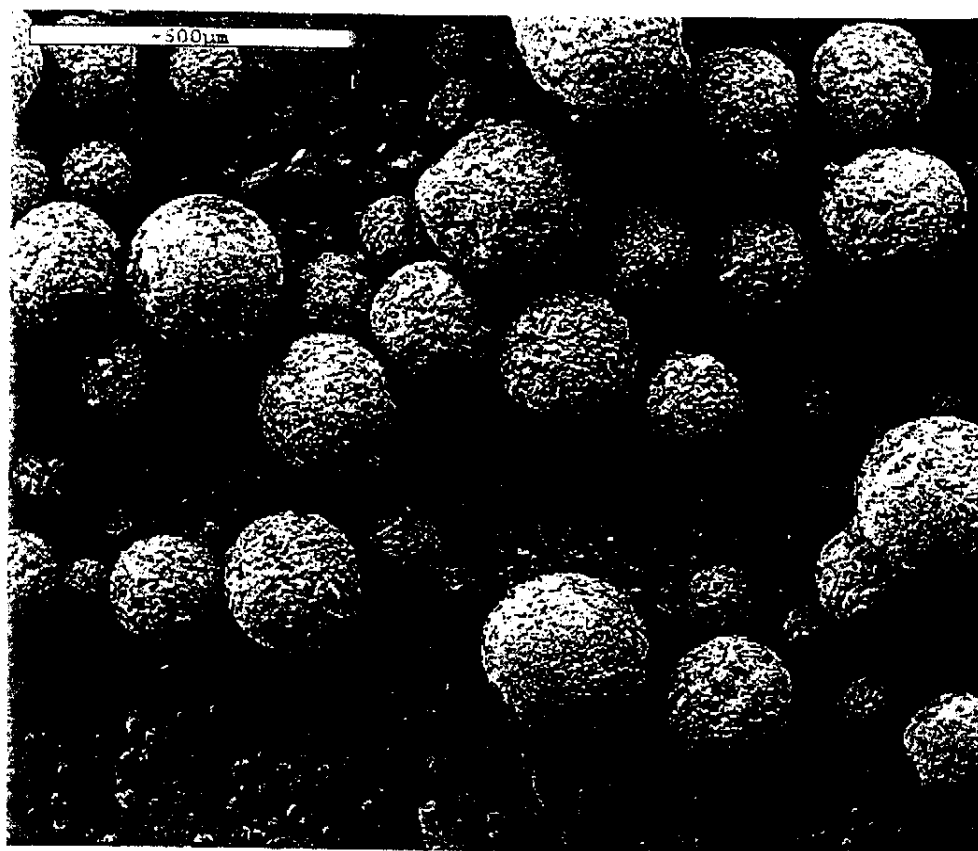
20 Při mísení se nezmění granulometrie granulí. Dva šneky mísičního zařízení nerozbíjejí prášek, protože se netvoří jemná zrnka. To potvrzuje malou drobivost granulí podle vynálezu, ilustrovanou dobrou stálostí ve stříhu.

PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 1. Granule na bázi laktózy a škrobu, **vyznačující se tím**, že poměr laktózy/škrobu je mezi 90/10 a 25/75 % hmotn., přičemž granule mají drobivost nižší nebo rovnající se 80 % podle testu A spočívajícího v podrobení granulí mechanickému působení v měřiči drobivosti, vybaveného abrazivním bubnem otáčejícím se rovnoměrnou rychlostí 25 otáček/minutu po dobu 5 minut, do kterého se vloží 5 stejných ocelových kuliček s průměrem 17 mm a hmotností 18,87
- 10 a 15 g granulí majících velikost částic mezi 100 až 200 mikrometry, přičemž hodnota drobivosti odpovídá procentu prášku, který propadne sítím s velikostí ok 100 mikrometrů, přičemž uvedené granule mají při pohledu pod mikroskopem sférický tvar.
- 15 2. Granule podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že při jejich sesypání do tvaru konusu je úhel tohoto konusu vůči horizontální základně do 45° s výhodou 40°.
3. Granule podle nároku 1 nebo 2 s poměrem laktózy/škrobu je mezi 50/50 a 90/10 % hmotn. s lisovatelností vyšší nebo rovnající se 70 N pro hustotu tablet 1,3 g/ml a/nebo vyšší nebo rovnu 170 N, pro hustotu tablet 1,4 g/ml zjištěnou podle testu B, který spočívá v měření sil, které jsou
- 20 určující pro pevnost v tlaku tablet připravených z uvedených granulí, ke kterým se předem přidalo 0,5 % hmotnostních stearanu hořčíku jako maziva, přičemž tablety jsou válcové s vypouknutými čelními stranami s poloměrem zakřivení 14 mm, s průměrem 13 mm, tloušťkou 6 mm a objemovou hmotností 1,3 a 1,4 g/ml, jsou tabletovány v lisu vybaveným kulatými a dovnitř vydutými lisovnicemi o průměru 13 mm, přičemž délka pracovního zdvihu horního lisovnicku a
- 25 objem plnění matrice se nastaví tak, že hustota tablet je nestejnomořná a tvrdost tablet se měří tvrdoměrem.
4. Způsob přípravy granulí složených z laktózy a škrobu, **vyznačující se tím**, že obsahuje krok současné atomizace a sušení společného vodného roztoku laktózy a škrobu, přičemž poměr laktózy/škrobu se pohybuje mezi 90/10 a 25/75 % hmotn.
- 30

35

4 výkresy



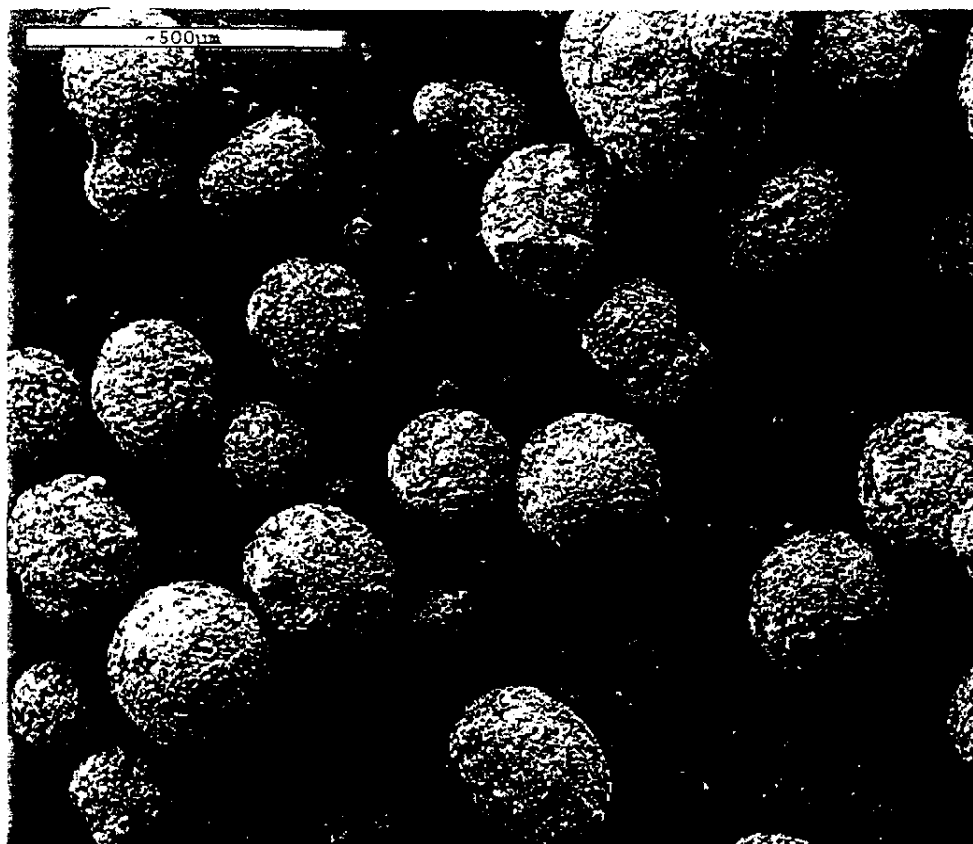
Obr. 1 poměr laktóza/ škrob - 75/25

Zvětšení: 85 krát



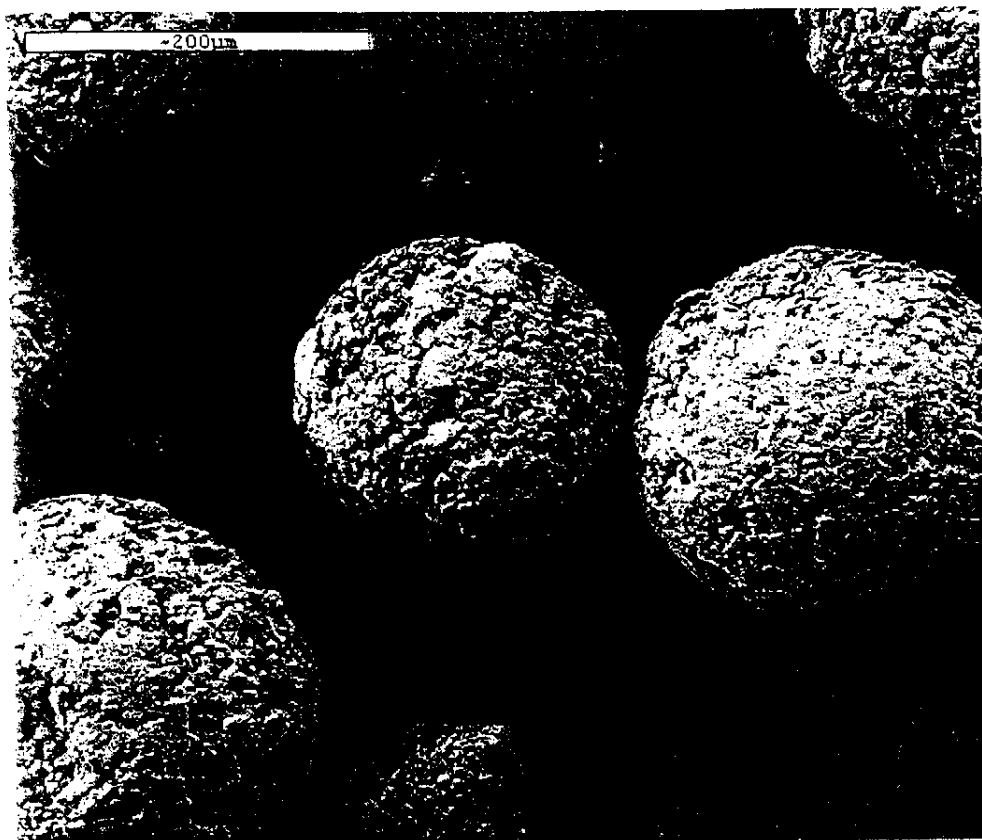
Obr. 1' poměr laktóza/ škrob - 75/25

Zvětšení: 225 krát



Obr.2 poměr laktóza/ škrob - 85/15

Zvětšení: 85 krát



Obr.2' poměr laktóza/ škrob - 85/15

Zvětšení: 225 krát

Konec dokumentu
