



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **258 992 A1**4(51) C 07 K 15/06
F 26 B 3/08

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 K / 295 006 0
(31) P.3535536.0(22) 03.10.86
(32) 04.10.85(44) 10.08.88
(33) DE(71) Hormon-Chemie München GmbH, 8000 München, DE
(72) Klug, Otto, DE; Schlünken, Heinrich, Dr.-Chem., AT; Siegel, Dietmar, Dr., DE
(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur gleichzeitigen Gewinnung der Trockensubstanz aus wäßrigen Lösungen von Extraktstoffen aus enteweißtem Kälberblut und Herstellung eines Granulats

(55) Wirbelschichtverfahren, Trockensubstanz, Extraktstoffe, Kälberblut, Granulat, Bindemittel, Aufsprühen, Füll- und Trägerstoffe, Wassergehalt, Arzneiformen

(57) Die Erfindung betrifft ein Wirbelschichtverfahren zur gleichzeitigen Gewinnung der Trockensubstanz aus wäßrigen Lösungen von Extraktstoffen aus enteweißtem Kälberblut und Herstellung eines zu festen Arzneiformen verpreßbaren Granulats, das mindestens 50 Gew.-% Extraktstoffe bezogen auf das Gesamttrockengewicht des Granulats, ein Bindemittel und pharmazeutisch verträgliche Füll- und Trägerstoffe enthält, durch Aufsprühen einer wäßrigen Lösung der Extraktstoffe und des Bindemittels auf die Füll- und Trägerstoffe und Granulieren des Mischguts bei einem bestimmten Wassergehalt in der Wirbelschicht. Nach dem Trocknen erhält man ein preßfertiges Granulat, das zur Herstellung von festen Arzneiformen mit hoher Stabilität und konstanter Qualität verwendet wird.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur gleichzeitigen Gewinnung der Trockensubstanz aus wässrigen Lösungen von Extraktstoffen aus enteweißtem Kälberblut und Herstellung eines zu festen Arzneiformen verpreßbaren Granulats, das mindestens 50 Gew.-% Extraktstoffe bezogen auf das Gesamtrockengewicht des Granulats, ein Bindemittel und pharmazeutisch verträgliche Füll- und Trägerstoffe enthält, **dadurch gekennzeichnet**, daß man in einem kontinuierlichen Prozeß in einem Wirbelschichtgranulator auf eine vorgegebene Menge der Füll- und Trägerstoffe in fluidisiertem Zustand ein die gewünschte Extraktstoffmenge enthaltendes Volumen einer konzentrierten wässrigen Lösung, die auf 10 Gew.-Teile der Extraktstoffe zusätzlich 0,2 bis 2 Gew.-Teile des Bindemittels in gelöstem Zustand enthält, aufsprüht, wobei man während des Aufsprühens des gesamten Lösungsvolumens oder zumindest des größeren Teiles davon die Temperatur des einströmenden Fluidisierungsgases und die Sprühgeschwindigkeit so einstellt, daß bei einer Wirbelschichttemperatur von 25 bis 30°C und einem Wassergehalt des Wirbelschichtgutes von 15 bis 20 Gew.-% die eingesprühte und verdampfende Wassermenge einander etwa entsprechen, keine Formgebung stattfindet und das Wirbelschichtgut pulverförmig bleibt, zum Agglomerieren und Granulieren des so erhaltenen Mischguts noch während oder nach Beendigung des Aufsprühens der Extraktstoffe den Wassergehalt in der Wirbelschicht auf 35 bis 45 Gew.-% erhöht und anschließend das gebildete Granulat nach Erreichen der gewünschten Granulatgröße durch Erhöhen der Temperatur des einströmenden Fluidisierungsgases bei einer Wirbelschichttemperatur von 30 bis höchstens 45°C der Kurzzeittrocknung unterwirft.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 25 bis 45 Gew.-% an Füll- und Trägerstoffen, bezogen auf das Gesamtrockengewicht des Granulats, im Wirbelschichtgranulator vorlegt.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Füll- und Trägerstoff mikrokristalline Cellulose oder quervernetzte Natriumcarboxymethylcellulose verwendet.
4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Füll- und Trägerstoffe eine Mischung aus gleichen Gewichtsteilen an mikrokristalliner Cellulose und quervernetztem Polyvinylpyrrolidon verwendet.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Fluidisierungsgas Luft verwendet.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Lösung aufsprüht, die 15 bis 25 Gew.-% Extraktstoffe enthält.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Lösung aufsprüht, die auf 10 Gew.-Teile der Extraktstoffe 0,5 bis 1 Gew.-Teil des Bindemittels enthält.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Bindemittel Polymere des 1-Vinyl-2-pyrrolidon verwendet.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß man nach dem Aufsprühen des größeren Teils des Lösungsvolumens den Wassergehalt in der Wirbelschicht zum Agglomerieren und Granulieren durch Absenken der Temperatur des einströmenden Fluidisierungsgases und/oder Vergrößerung der Sprühgeschwindigkeit erhöht.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß man nach Beendigung des Aufsprühens der Extraktstoffe den Wassergehalt in der Wirbelschicht zum Agglomerieren und Granulieren durch Einsprühen von reinem Wasser erhöht.
11. Verfahren nach den Ansprüchen 9 oder 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß man den Wassergehalt in der Wirbelschicht auf 38 bis 40 Gew.-% erhöht.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, **dadurch gekennzeichnet**, daß man das Granulat bei einer Wirbelschichttemperatur von 30 bis 35°C trocknet und den Restwertgehalt durch kurzzeitige Erhöhung der Temperatur auf 40 bis 43°C entfernt.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, **dadurch gekennzeichnet**, daß man ein Granulat mit einem Extraktstoffgehalt von 53 bis 70 Gew.-% bezogen auf das Gesamttrockengewicht des Granulats herstellt.
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, **dadurch gekennzeichnet**, daß man ein Granulat mit einem Durchmesser im Bereich von 0,05 bis 1 mm herstellt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Wirbelschichtverfahren zur gleichzeitigen Gewinnung der Trockensubstanz aus wässrigen Lösungen von Extraktstoffen aus enteweißtem Kälberblut und Herstellung eines zu festen Arzneiformen verpreßbaren Granulats, welches mindestens 50 Gew.-% Extraktstoffe bezogen auf das Gesamttrockengewicht des Granulats enthält. Ein nach diesem Verfahren erhaltenes Granulat kann zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten, die Extraktstoffe aus enteweißtem Kälberblut als Wirksubstanz enthalten, verwendet werden.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, daß Extraktstoffe aus enteweißtem Blut junger Kälber, welche die niedermolekularen Bestandteile des Kälberblutes enthalten, bei der Behandlung schlecht heilender Wunden eine Verbesserung der Durchblutung des Gewebes bewirken und damit eine Abheilung der Wunde beschleunigen. Weiters finden die Extraktstoffe auch bei cerebralen Durchblutungs- und Stoffwechselstörungen Anwendung, vgl. Schnellen, Med. Welt, Bd. 19, S. 198 (1968). Pharmazeutische Präparate, die solche Extraktstoffe enthalten, sind unter dem Namen „Actovegin“ der Fa. Hormonchemie, München, oder unter der Bezeichnung „Actihaemyl“ der Fa. Solko, Basel, im Handel.

Die Extraktstoffe an enteweißtem Kälberblut sind als Trockensubstanz äußerst wärmeempfindlich. Bei längerer thermischer Belastung über 30°C entsteht eine braune Verfärbung, die wahrscheinlich durch eine Reaktion von Glucose mit Aminosäuren und Peptiden hervorgerufen wird (Maillard Reaktion), wobei sich ein Restwassergehalt in der Trockensubstanz von mehr als 4 Gew.-% besonders nachteilig auswirkt und zur Bildung einer braunen, zähe Masse führt.

Bei der Isolierung aus dem Kälberblut fallen die Extraktstoffe in wässrigen Lösungen unterschiedlicher Konzentration an. In der DE-PS-1.076.888 ist nur die Herstellung von injizierbaren Präparaten mit einer Konzentration von 30 bis 60 mg Trockensubstanz/ml Lösung durch Einengung von Lösungen der Extraktstoffe beschrieben. Für die Gewinnung der Trockensubstanz selbst zur Herstellung von festen Arzneiformen kommen wegen der großen Thermolabilität der Extraktstoffe nur schonende Trocknungsmethoden in Betracht. Aus der AT-PS-330.953 ist ein Verfahren zur Herstellung von Trockenpräparaten von Kälberblutextrakten bekannt, bei dem die Extraktstoffe mit einem Adsorbens, z. B. einem hochdispersem Siliciumdioxid, vermischt werden, worauf das entstehende thixotrope Gel im Vakuum getrocknet wird. Dieses Verfahren hat den Nachteil, daß der wässrigen Lösung der Extraktstoffe vor der Trocknung extraktfremde Begleitstoffe zugesetzt werden müssen, da ohne solche Zusatzstoffe die Herstellung einer einwandfreien Trockensubstanz auf diesem Weg undurchführbar ist.

Eine verbesserte Alternative zur Adsorption der Blutextraktwirkstoffe an feste Stoffe besteht gemäß der AT-PS-330.953 darin, daß man die Trockensubstanz durch Gefriertrocknung (Lyophilisation) von etwa 5 bis 10%igen wässrigen Lösungen der Extraktstoffe gewinnt. Neben dem Umstand, daß die Gefriertrocknung von größeren Volumina der wässrigen Lösungen sehr zeitraubend und energieaufwendig ist, hat die Gefriertrocknung den Nachteil, daß die anfallenden Lyophilisate ein sehr feines und stark hygroskopisches Pulver darstellen, welches für die Herstellung von festen Arzneiformen durch Direkttablettierung oder durch Trockengranulation und anschließendes Verpressen nicht geeignet ist.

Aus dem Lyophilisat wird ein für die Tablettierung geeignetes Granulat bisher durch nachträgliche Feuchtgranulierung mit Polyvinylpyrrolidon als Bindemittel und Carboxymethylstärke als Füllstoff hergestellt, wobei aber als Granulierflüssigkeit Wasser nicht verwendet werden kann, sondern auf organische Lösungsmittel, beispielsweise Isopropanol, zurückgegriffen werden muß. Organische Lösungen werden aber wegen ihrer Toxizität für die Herstellung von oral applizierbaren Arzneiformen nur ungern verwendet. Außerdem nimmt das hygroskopische Lyophilisat während des Granuliertvorganges Feuchtigkeit aus der Umgebungsluft auf, so daß entweder unter klimatisierten Bedingungen bei niedriger relativer Luftfeuchtigkeit gearbeitet werden, oder das fertige Granulat einem mehrstündigen Trocknungsprozeß bei etwa 40°C unterzogen werden muß, wobei die Extraktstoffe einer weiteren Temperaturbelastung ausgesetzt sind, die qualitätsmindernd wirkt und zur Verfärbung der fertigen Präparate während der Lagerung Anlaß gibt.

Ziel der Erfindung

Der Erfindung liegt daher die technische Aufgabe zugrunde, sowohl das Verfahren zur Gewinnung der Trockensubstanz aus den bei der Isolierung der Extraktstoffe anfallenden wässrigen Lösungen als auch die Herstellung eines zu festen Arzneiformen verpreßbaren Granulats unter Vermeidung der oben angeführten Nachteile zu verbessern, wobei neben wirtschaftlichen Vorteilen eine gleichmäßige, verbesserte Produktqualität eine entscheidende Forderung ist. Insbesondere soll die Trockensubstanz während des gesamten Herstellungsvorganges unter schonenden Bedingungen gewonnen und ein preßfertiges Granulat mit einem hohen Gewichtsanteil an Extraktstoffen hergestellt werden, welches sich zu festen Arzneiformen mit hoher Stabilität verarbeiten läßt, die auch bei längerer Lagerung bei Raumtemperaturen keine Verfärbung zeigen und eine verbesserte Konstanz der Qualitätsparameter aufweisen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe wird gemäß der Erfindung gelöst mit einem Verfahren zur gleichzeitigen Gewinnung der Trockensubstanz aus wässrigen Lösungen von Extraktstoffen aus enteiweißtem Kälberblut und Herstellung eines zu festen Arzneiformen verpreßbaren Granulats, das mindestens 50 Gew.-% Extraktstoffe bezogen auf das Gesamttrockengewicht des Granulats, ein Bindemittel und pharmazeutisch verträgliche Füll- und Trägerstoffe enthält, wobei das Verfahren dadurch gekennzeichnet ist, daß man in einem kontinuierlichen Prozeß in einem Wirbelschichtgranulator auf eine vorgegebene Menge der Füll- und Trägerstoffe in fluidisiertem Zustand ein die gewünschte Extraktstoffmenge enthaltendes Volumen einer konzentrierten wässrigen Lösung, die auf 10 Gew.-% Teile der Extraktstoffe zusätzlich 0,2 bis 2 Gew.-% Teile des Bindemittels in gelöstem Zustand enthält, aufsprüht, wobei man während des Aufsprühens des gesamten Lösungsvolumens oder zumindest des größeren Teiles davon die Temperatur des einströmenden Fluidisiergases und die Sprühgeschwindigkeit so einstellt, daß bei einer Wirbelschichttemperatur von 25 bis 30°C und einem Wassergehalt des Wirbelschichtgutes von 15 bis 20 Gew.-% die eingesprühete und verdampfende Wassermenge einander etwa entsprechen, keine Formgebung stattfindet und das Wirbelschichtgut pulverförmig bleibt, zum Agglomerieren und Granulieren des so erhaltenen Mischguts noch während oder nach Beendigung des Aufsprühens der Extraktstoffe den Wassergehalt in der Wirbelschicht auf 35 bis 45 Gew.-% erhöht und anschließend das gebildete Granulat nach Erreichen der gewünschten Granulatgröße durch Erhöhen der Temperatur des einströmenden Fluidisiergases bei einer Wirbelschichttemperatur von 30 bis höchstens 45°C der Kurzzeittrocknung unterwirft. Die Vorteile des erfindungsgemäßen Verfahrens liegen einerseits in der Erhöhung der Produktqualität des erhaltenen Granulats, welches sich nach dem Austrag aus dem Wirbelschichtgranulator entweder direkt oder nach Zusatz von weiteren pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen zu gut lagerungsfähigen festen Arzneiformen mit hoher Stabilität, großer Gewichtskonstanz und ausgezeichneten galenischen Eigenschaften verpressen läßt. Andererseits ermöglicht das erfindungsgemäße Verfahren sowohl die schonende Gewinnung der Trockensubstanz aus großen Volumina wässriger Lösungen von Extraktstoffen aus enteiweißtem Kälberblut als auch die Herstellung eines preßfertigen Granulats in einem einzigen kontinuierlichen Prozeß auf eine wesentlich einfachere und wirtschaftlichere Weise als es mit dem bekannten Verfahren bisher der Fall war.

Beschreibung der Erfindung

Für die Ausführung des erfindungsgemäßen Verfahrens eignen sich handelsübliche Wirbelschichtgranulatoren. Solche Wirbelschichtgranulatoren bestehen im wesentlichen aus einem Materialbehälter, in den das Fluidisiergas seitlich oder von unten einströmt, wobei sowohl die Strömungsgeschwindigkeit als auch die Temperatur des einströmenden Fluidisiergases regelbar ist. Weiters verfügen diese Geräte über einen oder mehrere Sprühköpfe in Form von Einstoff- oder Zweistoffdüsen, über die reine Flüssigkeiten und Lösungen mittels einer Pumpe mit einstellbarer Sprühgeschwindigkeit in den Materialbehälter eingesprüht werden können und die so angeordnet sind, daß die zerstäubte Flüssigkeit oder Lösung direkt in die Wirbelschicht hineinströmt. Ein mechanisches Rühr- oder Zerkackerwerk auf dem Behälterboden oder ein Rüttelwerk soll bei Bedarf für einen zusätzlichen Mischeffekt sorgen.

Zur praktischen Durchführung des Verfahrens wird eine vorgegebene Menge der Füll- und Trägerstoffe, die sich nach dem gewünschten Gewichtsanteil dieser Zusatzstoffe im fertigen Granulat richtet und beim erfindungsgemäßen Verfahren in jedem Fall weniger als 50 Gew.-%, bevorzugt 25 bis 45 Gew.-% bezogen auf das Gesamttrockengewicht des fertigen Granulats beträgt, im Materialbehälter vorgelegt und durch Einströmen des Fluidisiergases eine gleichmäßige Wirbelschicht gebildet. Für die Herstellung des erfindungsgemäßen Granulats eignen sich vor allem in der Galenik übliche Füll- und Trägerstoffe mit kleiner Teilchengröße, die gleichzeitig eine große Oberfläche besitzen und in Wasser unlöslich oder nur schwer löslich sind. Als geeignete Füll- und Trägerstoffe mit den oben beschriebenen Eigenschaften sind beispielsweise mikrokristalline Cellulose (im Handel z. B. unter dem Namen Avicel PH 101 erhältlich), quervernetzte Natrium-carboxymethylcellulose (im Handel z. B. unter dem Namen Ac-Di-Sol erhältlich), quervernetztes Polyvinylpyrrolidon (im Handel z. B. unter dem Namen Polyplasdone erhältlich) oder Gemische dieser Stoffe zu nennen, wobei die Mischungsverhältnisse in einem weiten Bereich beliebig gewählt werden können und hier wiederum Mischungen aus gleichen Gewichtsteilen dieser Stoffe bevorzugt sind. Ganz besonders bewährt haben sich für diesen Zweck mikrokristalline Cellulose oder quervernetzte Natriumcarboxymethylcellulose.

Als Fluidisiergas kann man in einfachster Weise ohne Nachteil für die Qualität und Beständigkeit der Extraktstoffe trockene Luft verwenden. Zur Bildung der Wirbelschicht eignen sich aber selbstverständlich auch andere Gase, die gegenüber den Extraktstoffen inert sind, wie beispielsweise Stickstoff. Der Gesamtdurchsatz an Fluidisiergas pro Stunde hängt von der Größe des Wirbelschichtgranulators ab und beträgt bei einem Nennvolumen des Materialbehälters von 60 Liter beispielsweise 500–3000 m³/h. Sobald sich infolge des Strömungsdruckes eine gleichmäßige Wirbelschicht gebildet hat, kann mit dem Aufsprühen der wässrigen Lösung der Extraktstoffe begonnen werden. Man verwendet hierzu vorteilhafterweise konzentrierte wässrige Lösungen, die bis zu 50 Gew.-%, vorzugsweise 15 bis 25 Gew.-%, an Extraktstoffen enthalten und deren Volumen so berechnet ist, daß die Gesamtmenge der aufgesprühenden Extraktstoffe mindestens 50 Gew.-%, vorzugsweise 55 bis 70 Gew.-% bezogen auf das Gesamttrockengewicht des fertigen Granulats beträgt.

Diese Lösungen enthalten auf 10 Gew.-% Teile der Extraktstoffe zusätzlich 0,2 bis 2 Gew.-% Teile eines wasserlöslichen Bindemittels, vorzugsweise 0,5 bis 1 Gew.-% Teile. Der Gewichtsanteil des Bindemittels im fertigen Granulat beträgt dann beispielsweise 1 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 2 bis 6 Gew.-%, bezogen auf das Gesamttrockengewicht des Granulats.

Als Bindemittel eignen sich für die Herstellung des erfindungsgemäßen Granulats in der Galenik übliche wasserlösliche Bindemittel, beispielsweise vorgelatinierte Stärke, wasserlösliche Cellulose, wie Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose oder andere wasserlösliche hochmolekulare Verbindungen wie Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon und dergleichen. Besonders bevorzugt werden als Bindemittel Polymere des 1-Vinyl-2-pyrrolidons, die beispielsweise unter dem Namen Kollidon K25 oder Kollidon 90 im Handel sind, verwendet.

Die Temperatur des einströmenden Fluidisiergases während des Spülvorganges und die Sprühgeschwindigkeit, mit der die wässrige Lösung der Extraktstoffe gemeinsam mit dem Bindemittel auf die fluidisierten Füll- und Trägerstoffe aufgesprüht wird, hängt von der vorgelegten Menge der Hilfsstoffe und dem Nennvolumen des Materialbehälters des

aufeinander abgestimmt, daß sich bei einer Wirbelschichttemperatur von 25 bis 30°C im Wirbelschichtgut ein stationärer Wassergehalt von 15 bis 20 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht, einstellt und die eingesprühte und verdampfende Wassermenge einander etwa entsprechen.

Hierzu sind je nach Menge der vorgelegten Füll- und Trägerstoffe und der Größe des Materialbehälters Fluidisiergastemperaturen von etwa 30 bis 80°C erforderlich.

Unter den angegebenen Bedingungen findet noch keine Formgebung statt. Die Füll- und Trägerstoffe bleiben aufnahmefähig für die Extraktstoffe, die in der Wirbelschicht vorteilhafterweise keiner wesentlichen Temperaturbelastung ausgesetzt sind, während der größte Teil des Wassers entfernt wird, und man erhält ein feines rieselfähiges Mischgut, welches in dieser ersten Phase des Verfahrens pulverförmig bleibt und kaum zur Agglomeration neigt.

Die Agglomeration des pulverförmigen Materials zum Aufbau des Granulats der gewünschten Größe wird beim erfindungsgemäßen Verfahren durch Erhöhung des Wassergehalts in der Wirbelschicht auf 35 bis 45 Gew.-%, vorzugsweise auf 38 bis 40 Gew.-%, erreicht. Dazu kann der Wassergehalt entweder noch während des Sprühvorgangs, wenn der größere Teil der gewünschten Menge an Extraktstoffen bereits aufgesprüht ist, oder nach Beendigung des Aufsprühens der Extraktstoffe erhöht werden. In einer besonders vorteilhaften Ausführungsform des Verfahrens wird der größere Teil der Lösung, die die Extraktstoffe und das Bindemittel enthält, beispielsweise je nach der Konzentration an Extraktstoffen 75 bis 85 Vol.-% des gesamten Volumens der aufzusprühenden Lösung, unter den oben angegebenen Bedingungen, die nicht zur Agglomeration des Mischguts führen, aufgesprüht, während beim Aufsprühen des restlichen Teils des Lösungsvolumens die Temperatur des einströmenden Fluidisiergases gesenkt und/oder Sprühgeschwindigkeit vergrößert wird, so daß eine größere Wassermenge eingesprüht wird als gleichzeitig verdampfen kann und in der Folge der Wassergehalt in der Wirbelschicht auf den zum Agglomerieren und Granulieren erforderlichen Wert ansteigt.

Es ist aber auch möglich, das gesamte Lösungsvolumen unter Bedingungen, die nicht zur Agglomeration führen, aufzusprühen und dann den Wassergehalt in der Wirbelschicht durch Einsprühen von reinem Wasser auf den zum Granulieren erforderlichen Wert zu erhöhen.

Sobald der Wassergehalt in der Wirbelschicht den Wert von etwa 35 Gew.-% überschreitet, setzt die Agglomeration ein und es wird ein gleichmäßiges, einheitliches Granulat gebildet.

Während des gesamten Granuliertvorganges wird im Wirbelschichtgut ein Wassergehalt innerhalb der oben angegebenen Grenzen aufrecht erhalten. Je nach Einstellung des Wassergehaltes kann man nach dem erfindungsgemäßen Verfahren in reproduzierbarer Weise Granulate erhalten, die einen Durchmesser im Bereich von 0,03 bis 2 mm, bevorzugt von 0,05 bis 1 mm besitzen.

Wenn sich das Granulat der gewünschten Größe gebildet hat, wird durch Erhöhung der Temperatur des Fluidisiergases die Trocknungsphase eingeleitet. Man wählt die Temperatur des Fluidisiergases dabei zweckmäßigerweise so, daß zur schonenden Behandlung der Extraktstoffe die Granulattemperatur in der Wirbelschicht 30 bis 32°C nicht überschreitet. Die Trocknung ist beendet, sobald die Granulattemperatur ansteigt. Zur Entfernung des Restwassers kann man die Temperatur des Granulats für kurze Zeit, beispielsweise 5 bis 15 Minuten, ohne Beeinträchtigung der Stabilität der Extraktstoffe und der Qualität des Granulats auf 40 bis 45°C, vorteilhafterweise 40 bis 43°C, ansteigen lassen. Auf diese Weise erhält man Granulate mit einem Höchstwassergehalt von etwa 1,5 bis 3 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist rationell, einfach und gut reproduzierbar. Zur Herstellung von 58 kg trockenem preßfertigem Granulat aus dem wässrigen Konzentrat der Extraktstoffe aus enteweißtem Kälberblut benötigt man bei kontinuierlicher Arbeitsweise beispielsweise nur etwa 7 Stunden, während allein die nach dem Stand der Technik durchgeführte Gefriertrocknung der gleichen Menge etwa 7 bis 9 Tage beansprucht.

Das erfindungsgemäß hergestellte Granulat hat einen hohen Gewichtsanteil an Extraktstoffen und verfügt bei einer gleichmäßigen Korngröße über eine ausgezeichnete Fließfähigkeit, die seine Verarbeitung zu festen Arzneiformen mit großer Gewichtskonstanz und hoher Stabilität ermöglichen. Ein vorteilhafter Anwendungszweck ist die Verwendung des erfindungsgemäßen Granulats zur Herstellung von festen Arzneiformen, die Extraktstoffe aus enteweißtem Kälberblut als Wirksubstanz enthalten. Vorzugsweise werden Preßlinge, wie Tabletten, Dragees, Drageekerne oder andere Komprimat beliebig Form und Größe hergestellt. Das erfindungsgemäß hergestellte Granulat kann dabei direkt oder nach Zumischung von weiteren in der Galenik bekannten Hilfsstoffen, wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tabletzensprengmitteln und dergleichen verpreßt werden. Die Art und Menge dieser Hilfsstoffe richtet sich nach der gewünschten mechanischen Festigkeit und Auflösungsgeschwindigkeit der Preßlinge.

Als solche Hilfsmittel zur Zumischung vor dem Verpressen eignen sich beispielsweise Stearate, wie Magnesiumstearat, Calciumstearat und dergleichen oder andere bei der Tablettenherstellung üblicherweise verwendete Gleitmittel, beispielsweise Talkum oder Glycerinester gesättigter natürlicher Fettsäuren, wie diese beispielsweise unter dem Namen Precirol im Handel sind, in einer Menge von 1 bis 10 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht des fertigen Präparats.

Die fertigen Präparate enthalten pro Doseinheit beispielsweise 150 bis 250 mg an Extraktstoffen bei einem Gesamtgewicht der Tablette oder des Drageekerns von 300 bis 500 mg.

Feste Arzneiformen, die unter Verwendung des erfindungsgemäßen Granulats hergestellt werden, zeigen auch bei längerer Lagerung bei Raumtemperatur keine Verfärbung und besitzen eine verbesserte Konstanz der Qualitätsparameter.

(Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher:)

Ausführungsbeispiele

a) Herstellung des Granulats:

Beispiel 1:

3000 g einer Mischung aus gleichen Gewichtsteilen Avicel PH 101 (mikrokristalline Cellulose) und Polyplasdone (quervernetztes Polyvinylpyrrolidon) werden im Materialbehälter eines Wirbelschichtgranulators mit einem Nennvolumen von 7 Litern vorgelegt und durch Einströmen von trockener Luft mit einer Strömungsgeschwindigkeit von 500 m³ pro Stunde und einer Temperatur von 80°C eine gleichmäßige Wirbelschicht gebildet.

20 Liter einer 20%igen wässrigen Lösung der Extraktstoffe werden mit 1 Liter einer 20% wässrigen Lösung von Kollidon K 25 (Polymer des 1-Vinyl-2-pyrrolidons) vermischt, mittels einer Schlauchpumpe einer Zweistoffdüse zugeführt und in die Wirbelschicht eingesprüht. Die Sprühgeschwindigkeit wurde so geregelt, daß sich im Wirbelschichtgranulator eine Wirbelschichttemperatur von 28 bis 30°C und ein stationärer Wassergehalt des Wirbelschichtgutes von etwa 15 Gew.-% einstellt, wobei sich die eingesprühte und verdampfende Wassermenge die Waage halten und keine Agglomeration zu beobachten ist. Zur Aufrechterhaltung dieser Bedingungen beträgt die mittlere Sprühgeschwindigkeit 70 g Lösung pro Minute. Nachdem etwa $\frac{3}{4}$ des gesamten Lösungsvolumens eingesprüht wurden, wurde die Temperatur der Zuluft auf 30°C gesenkt und der Rest des Lösungsvolumens bei gleichbleibender Sprühgeschwindigkeit eingesprüht. Der stationäre Wassergehalt in der Wirbelschicht steigt nun an und bei einem Wassergehalt von 38 bis 40 Gew.-% setzt die Agglomeration des Pulvers ein. Die Granulation wird bei diesem Wassergehalt solange fortgesetzt, bis sich aus der gesamten Pulvermenge ein Granulat mit einem Durchmesser von 0,06 mm bis 0,8 mm gebildet hat. Nach Beendigung des Einsprühens wird die Temperatur der Zuluft wieder auf 60 bis 80°C erhöht und damit die Trocknungsphase eingeleitet. Die Granulattemperatur beträgt während des Trocknens 30 bis 32°C. Die Trocknung ist beendet, wenn die Temperatur des Granulats ansteigt. Zur Entfernung des Restwassers wird die Temperatur des Granulats für 15 Minuten auf 43°C gehalten. Man erhält so 7 350 g eines Granulats mit folgenden Eigenschaften:

Gehalt an Extraktstoffen	544,2 mg/g Granulat
Kollidon K 25	27,3 mg/g Granulat
Avicel PH 101	204,0 mg/g Granulat
Polypylasdone	204,0 mg/g Granulat
Restwassergehalt	etwa 20 mg/g Granulat entsprechend etwa 2 %
Durchmesser	von 0,08 bis 0,8 mm

Beispiel 2:

Versuch 1 wird wiederholt, wobei als Füll- und Trägerstoff 3000 g mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101) verwendet werden und als Bindemittel der Lösung der Extraktstoffe 1 Liter einer 20%igen wässrigen Lösung des 1-Vinyl-2-pyrrolidonpolymers Kollidon 90 zugesetzt wurden.

Man erhält so ein Granulat mit folgenden Eigenschaften:

Gehalt an Extraktstoffen	544,2 mg/g Granulat
Kollidon 90	21,3 mg/g Granulat
Avicel PH 101	408,0 mg/g Granulat
Restwassergehalt	etwa 20 mg/g Granulat entsprechend etwa 2 %
Durchmesser	von 0,08 bis 0,8 mm

Beispiel 3:

15 000 g Avicel PH 101 (mikrokristalline Cellulose) und 10 000 g AC-DI-Sol (quervernetzte Natrium-carboxymethylcellulose) werden im Materialbehälter eines Wirbelschichtgranulators mit einem Nennvolumen von 60 Litern vorgelegt. Durch Zuluft mit einer Strömungsgeschwindigkeit von 800 m³/Stunde und einer Temperatur von 80°C wird eine gleichmäßige Wirbelschicht aufrecht erhalten. 166,6 Liter einer 20%igen wässrigen Lösung der Extraktstoffe werden mit einer Lösung von 1 660 g Kollidon K 25 in 16,6 Liter Wasser vermischt, mittels einer Schlauchpumpe (3 Düsen mit 1,2 mm Düsenöffnung) zugeführt und in die Wirbelschicht eingesprüht. Bei einer Sprühgeschwindigkeit von ca. 600 g Actovegin-Kollidon-Lösung/Minute stellt sich in der Wirbelschicht ein stationärer Wassergehalt von ca. 15 % und einer Temperatur von 30 bis 32°C ein.

Nachdem 140 Liter unter diesen Bedingungen eingesprüht sind, wird die Zulufttemperatur auf Raumtemperatur gesenkt und der Wassergehalt so erhöht und die Agglomerierphase eingeleitet. Nach Beendigung des Einsprühens wird das gebildete Granulat im Wirbelschichtgranulator bei einer Zulufttemperatur von 80°C getrocknet.

Das getrocknete Granulat hat folgende Eigenschaften:

Schüttdichte	0,53 g/cm ³
Stampfdichte	0,63 g/cm ³
Fließfähigkeit	12,30 g/cm ³ sec.
Wassergehalt	1,6 %
Korngröße	60–500 µm

Beispiel 4:

22 000 g mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101) werden im Materialbehälter eines Wirbelschichtgranulators mit einem Nennvolumen von 60 Litern vorgelegt. Durch Zuluft mit einer Strömungsgeschwindigkeit von 800 m³/Stunde und einer Temperatur von 70°C wird eine gleichmäßige Wirbelschicht aufrecht erhalten. 166,6 Liter einer 20%igen wässrigen Lösung von Actovegin (Extraktstoffe aus enteiweißtem Kälberblut) werden mit einer Lösung von 1 660 g Kollidon 90 (Polymer des 1-Vinyl-2-pyrrolidon) in 16,6 Liter Wasser vermischt, mit einer Schlauchpumpe (3 Düsen mit 1,2 mm Düsenöffnung) zugeführt und in die Wirbelschicht eingesprüht. Bei einer anfänglichen Sprühgeschwindigkeit von ca. 600 g Actovegin-Kollidon 90-Lösung/Minute stellt sich in der Wirbelschicht ein stationärer Wassergehalt von ca. 15 % und eine Temperatur von 30 bis 32°C ein. Nach 2,5 Stunden wird bei gleicher Zulufttemperatur die Sprühgeschwindigkeit auf 900 g/Minute erhöht und die Agglomerierphase verstärkt. Nach Beendigung des Einsprühens wird das gebildete Granulat im Wirbelschichtgranulator bei einer Zulufttemperatur von 70°C getrocknet.

Das getrocknete Granulat hat folgende Eigenschaften:

Schüttdichte	0,53 g/cm ³
Stampfdichte	0,63 g/cm ³
Fließfähigkeit	12,30 g/cm ³ sec.
Wassergehalt	1,6%
Korngröße	60–500 µm

b) Verwendung des Granulats zur Herstellung von festen Arzneiformen

Beispiel 5:

Dargeekerne

7200 g eines nach Beispiel 1 erhaltenen Granulats werden mit 60 g Magnesiumstearat und 40 g Talkum vermischt und in einem Rundläufer bei einem Preßdruck von 78,5 bis 150 N/mm² zu Drageekernen mit einem Gewicht von 365 mg verpreßt. Man erhält so Drageekerne, die folgende Eigenschaften aufweisen:

Kerneigenschaften:

Zusammensetzung:

Durchmesser	10,0 mm	Extraktstoffe	200 mg
Dicke	5,5 mm	Polyplasdone	75 mg
Bruchfestigkeit	115 N	Avicel PH 101	75 mg
Abrieb (4 min)	20,1 %	Kollidon K 25	10 mg
Zerfall	8–10 min	Talkum	2 mg
		Mg-Stearat	3 mg

Diese Drageekerne haben einen konstanten Gehalt an Extraktstoffen und zeigen bei Lagerung bei Raumtemperatur innerhalb von 24 Monaten keine Verschlechterung in der Qualität oder Verfärbung.

Beispiel 6:

Tabletten:

7200 g eines nach Beispiel 1 erhaltenen Granulats werden mit 60 g Magnesiumstearat und 40 g Talkum vermischt und in einem Rundläufer bei einem Preßdruck von 98,1 bis 196,2 N/mm² zu Tabletten mit einem Gewicht von 730 mg verpreßt. Man erhält so Tabletten, die folgende Eigenschaften aufweisen:

Tabletteneigenschaften:

Zusammensetzung:

Oblong-Tablette		Extraktstoffe	400 mg
Länge	18 mm	Polyplasdone	150 mg
Breite	7 mm	Avicel PH 101	150 mg
Dicke	6,7 mm	Kollidon K 25	20 mg
Bruchfestigkeit	180 N	Talkum	4 mg
Abrieb (4 min)	0,1 %	Mg-Stearat	6 mg
Zerfall	10 min		