



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **250 463 A1**

4(51) A 61 K 9/16

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP A 61 K / 291 877 6

(22) 30.06.86

(44) 14.10.87

(71) VEB Zementanlagenbau Dessau, Brauereistraße 13, Dessau, 4500, DD

(72) Hausmann, Hans-Georg, Dipl.-Ing.; Schmidt, Jörg, Dipl.-Ing.; Wendler, Uwe, Dipl.-Ing.; Caspers, Gerald, Dipl.-Ing.; Knoche, Christel, Dipl.-Chem.; Neupert, Frank, Dipl.-Ing., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere die Herstellung von Gastropharm-Produkten zur Verwendung in der pharmazeutischen Industrie. Ziel und Aufgabe der Erfindung ist es, ein Gastropharmprodukt mit besseren Gebrauchswerteigenschaften herzustellen. Dabei soll in einem kontinuierlichen Prozeß bei entsprechender Reinheit des Produktes eine über einen längeren Zeitraum dosierte Abgabe von Wirkstoffen erreicht werden. Gleichzeitig soll die Rieselfähigkeit und Lagerstabilität verbessert sowie der Einsatz an Energie und Transportkosten gesenkt werden. Erfindungsgemäß wird dieses dadurch erreicht, daß Gastropharmtrockenmasse mit Wasser und Sojaöl angemischt und Kristallzucker zugegeben wird; so daß sich eine verzuckerte Gastropharmlösung ergibt. Diese Lösung wird durch Versprühen mit gleichzeitiger Zugabe von arteigenem agglomerisierbarem Produkt auf fluidisierte Granulate, bei gleichzeitiger Granulationstrocknung und Agglomeration, in eine Wirbelschicht mit nachfolgender Klassierung aufgegeben. Die Herstellungsbedingungen sind im Ausführungsbeispiel dargestellt.

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere von Gastropharmprodukten, zur Verwendung in der pharmazeutischen Industrie unter Verwendung von Gastropharmtrockenmasse, Kristallzucker, Sojaöl und Wasser, **gekennzeichnet dadurch**, daß aus diesen Komponenten eine Gastropharmlösung gebildet wird mit einem Trockensubstanzanteil von vorzugsweise 5 bis 30%, die in einem kontinuierlichen Prozeß gleichmäßig in eine mit arteigenen Agglomeraten angereicherte Wirbelschicht eingedüst wird und das gleichzeitig zugeführte, gekühlte und zerkleinerte Fertigprodukt bis zu 80% bei einer Wirbelschichttemperatur von 370 K maximal 50 min im Wirbelbett verbleibt und als Fertigprodukt bei einem mittleren Korndurchmesser von 2 bis 6 mm, mit einem Feuchtigkeitsgehalt von 5 bis 10 Ma.-% und einer Temperatur von 340 bis 370 K aus der Wirbelschicht ausgetragen und bis auf 313 K gekühlt wird.
2. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß der aus dem Prozeß abgeschiedene Staub als Agglomerationsstoff der Wirbelschicht zugeführt wird.
3. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß der mittlere Korndurchmesser vorzugsweise 3 mm beträgt.
4. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß das Fertigprodukt mit einem Feuchtigkeitsgehalt von vorzugsweise 7,5 Ma.-% aus der Wirbelschicht ausgetragen wird.
5. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Wirbelschichttemperatur vorzugsweise 353 K beträgt.
6. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Austragstemperatur des Fertigproduktes aus der Wirbelschicht vorzugsweise 343 K beträgt.
7. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß das Fertigprodukt auf vorzugsweise 308 K gekühlt wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere die Herstellung von Gastropharm-Produkten zur Verwendung in der pharmazeutischen Industrie.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, rieselfähiges Feuchtgut in der Wirbelschicht zu trocknen, um eine gleichmäßige Temperaturverteilung auf der gesamten Oberfläche der einzelnen Produktteilchen zu erreichen.

Es ist weiterhin bekannt, Ausgangsprodukte von feinkörniger Beschaffenheit in ein einheitliches grobkörnigeres Granulat im Wirbelbett umzuwandeln. Dazu wird auf die in der Schwebelage gehaltenen Produktteilchen eine Flüssigkeit, beispielsweise ein Bindemittel, gesprüht, die ein Agglomerieren der Partikel bewirkt.

Für Pharmaprodukte wird beispielsweise das zerkleinerte oder gemischte Produkt in einer Wirbelschicht getrocknet und nach der Trocknung mit entsprechenden Beimischungen einer Tablettier- oder Pelletiereinrichtung zugeführt. Ein wesentlicher Nachteil besteht jedoch darin, daß die Behandlung in mehreren getrennten Stufen und diskontinuierlich erfolgt.

Bei der Einnahme der Präparate kommt es schnell zu Zerfallserscheinungen, die eine Kurzzeitwirkung des Präparates zur Folge haben. Um eine kontinuierliche, über einen längeren Zeitraum dosierte Abgabe der Wirkstoffe zu erreichen, ist der Einsatz von entsprechenden Bindemitteln notwendig. Dabei können nachteilige Nebenerscheinungen nicht ausgeschlossen werden.

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht darin, Arzneimittel, insbesondere Gastropharmgranulat, mit verbesserten Gebrauchswerteigenschaften, wie Rieselfähigkeit, guter Lagerstabilität, herzustellen, den Einsatz an Energie sowie die Kosten für den Transport zu senken und gleichzeitig die therapeutische Wirkung wesentlich zu verbessern.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Erfindung stellt sich die Aufgabe, ein Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere eines granulierten

Gastropharmproduktes aus verzuckerter Gastropharmlösung zu entwickeln, bei dem das Produkt in einem kontinuierlichen Prozeß mit wahlweise einstellbarem Korngrößenspektrum hergestellt wird. Dabei soll außerdem bei entsprechender Reinheit des Produktes eine kontinuierliche, über einen längeren Zeitraum dosierte Abgabe von Wirkstoffen erreicht werden. Erfindungsgemäß wurde die Aufgabe dadurch gelöst, daß Gastropharmtrockenmasse mit Wasser und Sojaöl angemischt und Kristallzucker zugegeben wird, so daß sich eine verzuckerte Gastropharmlösung ergibt. Diese Lösung wird durch Versprühen mit gleichzeitiger Zugabe von arteigenem agglomerierbarem Produkt auf fluidisierte Granulate, bei gleichzeitiger Granulationstrocknung und Agglomeration, in eine Wirbelschicht mit nachfolgender Klassierung aufgegeben. Die verzuckerte Gastropharmlösung wird mit einem Trockensubstanzanteil von 5–30% kontinuierlich und gleichmäßig auf die Wirbelschicht eingedüst. Die Agglomerate verbleiben bei einer Wirbelschichttemperatur 370K maximal 50 min in der Wirbelschicht und verlassen über einen klassierenden Abzug mit einer Temperatur von 340K bis 370K, vorzugsweise 343K, die Wirbelschicht. Der mittlere Korndurchmesser beträgt dabei 2 bis 6 mm mit einem Feuchtigkeitsgehalt von 5 bis 10 Ma.-%. Anschließend werden sie bis auf 313K, vorzugsweise 308K, gekühlt und als staubfreies granuliertes Fertigprodukt der Verwendung oder Lagerung zugeführt. Überraschend zeigt sich, daß durch die bei der Granulierung erreichte Kugelform des Präparates bei der Einnahme die Wirkzeit um ein Vielfaches verlängert wurde.

Ausführungsbeispiel

Die erfindungsgemäße Lösung wird nachstehend anhand eines Ausführungsbeispiels näher erläutert. Zur Mischung werden 6 kg/h Gastropharmtrockenmasse, 4 kg/h Kristallzucker, 0,5 kg/h Sojaöl mit 58 kg/h Wasser angemischt und verrührt. Die so hergestellte Gastropharmlösung wird kontinuierlich mittels einer Dosierpumpe aus einem Behälter über eine Rohrleitung einer Zweistoffdüse zugeführt, die in einem Wirbelschichtgranulierapparat angeordnet ist. Die Lösung wird in diesem Apparat auf die fluidisierenden Granulate gedüst, wobei diese anwachsen. Die Feststofftemperatur in der Wirbelschicht beträgt ca. 353K. Zur Aufrechterhaltung des Granuliertrocknungsprozesses werden der Wirbelschicht 20 kg/h arteigene Granulate mit einem Durchmesser von 0,5–1,5 mm und einem Feuchtigkeitsgehalt von 7,5 Ma.-% über eine Zellenradschleuse zugeführt. Nachdem die Granulate in der Wirbelschicht einen Durchmesser von ca. 3 mm erreicht haben, verlassen sie über einen klassierenden Abzug staubfrei die Schicht. Die Granulattemperatur beträgt 343K mit einer Trockenmasse von 92,5%. Die Granulate werden über eine Zellenradschleuse in einen Fließbettkühler gefördert, in dem eine Abkühlung der Granulate auf 308K durch die angesaugte Umgebungsluft erfolgt. Der Mengenstrom von 30 kg/h wird in zwei Produktströme aufgeteilt, wobei 10 kg/h als Endprodukt mit einem Wassergehalt von 7,5 Ma.-% und einem Durchmesser von 3 mm zur Lagerung gefördert werden. Der restliche Produktstrom von 20 kg/h wird in einer Zerkleinerungsmaschine auf einen Korndurchmesser von 0,5 bis 1,5 mm zerkleinert und zur Aufrechterhaltung des Granulierprozesses über eine Zellenradschleuse der Wirbelschicht zugeführt. Das aus der Zyklonabscheidung anfallende staubförmige Fertigprodukt wird der Wirbelschicht wieder zugeführt. Durch die erreichte Kugelform des Präparates entsteht ein Produkt mit der geringsten möglichen Oberfläche. Die langsame Aufgranulierung läßt außerdem keine Lufteinschlüsse zu. Damit wurden Kapillarscheinungen im Granulat, die eine Zersetzung fördern, weitgehend vermieden.