



Nederland

⑫ A **Terinzagelegging** ⑪ **8600731**

⑲ NL

⑤4 **Verbeterde gesproeidroogde lactose en werkwijze ter bereiding ervan.**

⑤1 Int.Cl⁴: C13K 5/00, A61K 47/00, F26B 3/12.

⑦1 Aanvrager: DMV-Campina B.V. te Veghel.

⑦4 Gem.: Ir. Th.A.H.J. Smulders c.s.
Vereenigde Octroobureaux
Nieuwe Parklaan 107
2587 BP 's-Gravenhage.

②1 Aanvraag Nr. 8600731.

②2 Ingediend 21 maart 1986.

③2 --

③3 --

③1 --

⑥2 --

④3 Ter inzage gelegd 16 oktober 1987.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

VERBETERDE GESPROEIDROOGDE LACTOSE EN WERKWIJZE TER BEREIDING
ERVAN

- 5 De uitvinding betreft gesproeidroogde lactose produkten met verbeterde eigenschappen voor het maken van tabletten en een werkwijze ter bereiding van zulke produkten. In het Amerikaanse Octrooi nr. 3,639,170 wordt de bereiding van door sproeidroging verkregen lactoseprodukten beschreven, waarbij een suspensie van
- 10 lactose-kristallen in een oplossing van lactose in een sproeidroger verstoven wordt. De suspensie van kristallen kan daarbij bereid worden door kristallisatie van een geconcentreerde lactose-oplossing, welke een temperatuur van 80-65°C heeft en gekoeld wordt tot 45-30°C onder toevoeging van ongeveer 1 gewichts%
- 15 lactose ent-kristallen met een gemiddelde afmeting van 5 micrometer.

Het grootste deel van de daarbij ontstane kristallen hebben afmetingen tussen 50 en 100 micrometer, bij voorkeur heeft minstens 60% van de lactose in de suspensie deze vorm. In de praktijk

20 wordt een suspensie met 75-85% van de lactose in kristallijne vorm gesproeidroogd. Een alternatieve bereidingswijze gaat uit van gemalen lactose die in water gesuspendeerd wordt, zodat een deel ervan in oplossing gaat, maar waarbij toch nog altijd 80-90% van de aanwezige lactose in de vorm van bovengenoemde kristallen

25 van merendeels 50-100 micrometer resteert tijdens het sproeidrogen. Het sproeidrogen levert vervolgens een produkt bestaande uit overwegend bolvormige deeltjes van 80-250 micrometer. In die

deeltjes bevindt de lactose zich overwegend in de vorm van kristallen van 50-100 micrometer, omgeven en bijeen gehouden door lactose in de amorfe vorm.

- Als bijzondere voordelen van deze vorm van lactose wordt de
- 5 betere oplosbaarheid genoemd alsmede de gunstigere loopeigenschappen. Met betrekking tot het maken van tabletten op machines met een hoge tabletteersnelheid is het sneller vullen van de tabletmatrijzen een voordeel bij dit granulair bolvormige lactoseprodukt.
- 10 De tabletten die uit dit in Amerikaanse Octrooi 3,639,170 beschreven lactoseprodukt gemaakt kunnen worden onderscheiden zich verder niet in eigenschappen van tabletten die met andere gesproeidroogde of door directe kristallisatie verkregen lactoseprodukten gemaakt zijn.
- 15 Met gebruikelijke testmethoden meet men een breukvastheid van meestal 4-6 kilogram bij tabletten met 13 mm doorsnede van 500 mg geslagen bij een compressiekracht van 1 ton, die uit deze bekende sproeigedroogde lactoseprodukten gemaakt zijn.
- Gevonden werd nu dat men tabletten op basis van lactose, met toe-
- 20 voeging van farmaceutisch actieve stoffen of andere in tabletten gebruikelijke stoffen, met een breukvastheid van 6 tot 20 kilogram kan maken als men uitgaat van sproeigedroogde lactose waarin ten hoogste 50% in de amorfe vorm verkeert en waarin van het kristallijne deel van de lactose ten minste 50% uit deeltjes
- 25 kleiner dan 50 micrometer bestaat. Meer in het bijzonder kunnen tabletten met een breukvastheid van 10 - 20 kilogram verkregen worden indien het kristallijne deel van de lactose voor 50% of

meer uit kristallen die voor minstens 50 gewichts% kleiner zijn dan 16 micrometer bestaat.

Gevonden werd dat binnen het genoemde gebied de breukvastheid van tabletten bereid uit gesproeidroogde lactose met een constant
5 gehalte aan amorfe lactose hoger is naarmate de primaire kristallijne deeltjes in de bolvormige gesproeidroogde deeltjes kleiner zijn.

Bij bekende werkwijzen ter bereiding van gesproeidroogde lactose verkrijgt men in het algemeen een dergelijke fijnheid van de
10 primaire kristallijne deeltjes in de gesproeidroogde bolvormige deeltjes niet. Gaat men namelijk uit van een geconcentreerde lactose oplossing, waaraan men bijvoorbeeld ongeveer 1 gewichts% entlactose-kristal met een afmeting van gemiddeld 5 micrometer toevoegt en waarin vervolgens door afkoeling kristallisatie
15 plaats vindt, dan groeien de kristallen merendeels uit tot afmetingen die vele malen groter zijn dan die van het entmateriaal, en dus ook aanmerkelijk groter dan gewenst voor de voor de uitvinding benodigde primaire deeltjes. Gaat men alternatief uit van een fijn gemalen lactose produkt dat op
20 bekende wijze in water gesuspendeerd wordt dan zullen vooral de meest fijne deeltjes het eerst in oplossing gaan, zodat juist de grofste deeltjes in de suspensie overblijven. Bij het sproeidrogen van een dergelijke suspensie stijgt de lactoseconcentratie in de drogende versproeide druppels snel en
25 ook daarna is er weinig gelegenheid voor de lactose, die in de suspensie in opgeloste toestand verkeert, over te gaan in de kristallijne toestand.

In het sproeigedroogde produkt zal daardoor het gehalte aan kris-

tallijne lactose in eerste benadering overeenstemmen met de hoeveelheid kristal in de suspensie voor het drogen en het opgeloste deel van de suspensie zal voor een aanzienlijk deel als amorfe lactose in het sproeigedroogde produkt te vinden zijn. Daardoor
5 zijn de primaire kristallen in de gesproeidroogde deeltjes nagenoeg altijd even groot als of groter dan de kristallen in de suspensie.

Voor bereiding van lactoseprodukten volgens de uitvinding is het derhalve nodig zowel de verhouding tussen opgeloste en kristal-
10 lijne lactose als de afmetingen van de kristallen in de suspensie op het moment van versproeien in te stellen op waarden die corresponderen met de waarde die in het droge produkt vereist worden.

De vereiste afmetingen van de kristallen in de te sproeidrogen
15 suspensie volgens de uitvinding verkrijgt men op bekende wijze door hetzij uit grove kristallen door maling en/of zeving een fijne fractie te winnen met afmetingen kleiner of gelijk aan de vereiste afmetingen van de primaire kristallijne deeltjes in het beoogde produkt, hetzij op eveneens bekende wijze door een oplos-
20 sing tot een dergelijk fijn kristal te laten kristalliseren en de moederloog af te scheiden.

De vereiste verhouding tussen amorfe en kristallijne lactose verkrijgt men vervolgens door deze kristallen met bekende afmetingen te suspenderen in een verzadigde of nagenoeg verzadigde lactose-
25 oplossing bij een temperatuur tussen 0°C en 90°C en deze temperatuur tot aan het moment van sproeidrogen zo constant te houden dat geen noemenswaardige kristallisatie of in oplossing gaan mo-

gelijk is. De keuze van de verhouding tussen de hoeveelheden kristallijn materiaal en opgeloste lactose in de suspensie bepaalt de verhouding tussen de hoeveelheden kristallijne en amorfe lactose in het gesproeidroogde produkt.

- 5 Door op deze wijze een gesproeidroogd lactoseprodukt te bereiden met een gecontroleerde verhouding tussen amorfe en kristallijne lactose en een gecontroleerde deeltjesgrootte van de primaire kristallijne deeltjes verkrijgt men een produkt dat de reeds bekende eigenschappen van een snellere oplosbaarheid en betere
- 10 loopeigenschappen combineert met nieuwe gunstige eigenschappen bij het maken van tabletten.

- Een bijzonder voordeel van de uitvinding is dat aldus steviger tabletten, bijvoorbeeld voor toepassing in de farmaceutische wereld, gemaakt kunnen worden zonder dat wijziging van receptuur
- 15 nodig is. De verbeterde eigenschappen zijn immers verkregen met een stof met de zelfde chemische samenstelling als voorheen toegepast werd, en met dezelfde fysische eigenschappen in allerlei relevante opzichten, zoals poeder-loop-eigenschappen. De receptuur van het farmaceutische produkt behoeft geen aanpassing, ter-
- 20 wijl toch minder breuk van tabletten verkregen wordt.

De uitvinding wordt verder toegelicht met de volgende voorbeelden.

VOORBEELD 1

Van een fijn vermalen alfalactose-hydraat werden fracties van verschillende afmetingen verkregen door ziften. De ziftfracties
5 van 1-8 μm , 8-16 μm , 16-24 μm , 24-32 μm , 32-45 μm werden gesuspenseerd in verzadigde lactose oplossingen. De hoeveelheid oplossing in verhouding tot de hoeveelheid kristal werd zodanig gevarieerd dat na droging ca. 15-21%, resp. ca. 30%, resp. ca. 50% amorfe lactose verkregen werd in het droge produkt. De aldus
10 na sproeidrogen verkregen produkten werden op verschillende manieren tot tabletten geperst. Zonder toevoeging van smeermiddelen of actieve componenten en zonder voorgranulatie konden met een compressiekracht van 1 ton tabletten à 500 mg lactose met een diameter van 13 mm geperst worden, die met behulp van een breuk-
15 vastheidstester, fabrikaat Schleuniger Model 2E, op breukvastheid getest werden. Tabel 1 vermeldt de resultaten.

Naarmate een fijnere ziftfractie gekozen is des te hoger zijn de gemeten breukvastheden.

Ook het gehalte aan amorfe lactose in het produkt dat getablet-
20 teerd wordt blijkt van belang voor de stevigheid van het verkregen tablet. Door een bepaalde keuze van het uitgangsmateriaal blijkt de stevigheid van de verkregen tabletten aanmerkelijk sterker gevarieerd te kunnen worden dan met de tot nu toe gebruikelijke vormen van gesproeidroogde lactose mogelijk was.

TABEL 1

	Gehalte amorf	Ziftfractie	BVH kilogram
5	15%	1- 8 μm	15,6
	15%	8-16 μm	10,9
	15%	16-24 μm	8,5
	15%	24-32 μm	6,8
10	15%	32-45 μm	6,5
	30%	1- 8 μm	18,2
	30%	8-16 μm	11,6
	30%	16-24 μm	9,2
15	30%	24-32 μm	7,8
	30%	32-45 μm	6,5
	50%	1- 8 μm	16
	50%	8-16 μm	10,0
20	50%	16-24 μm	9,4
	50%	24-32 μm	7,2
	50%	32-45 μm	6,5

25 VOORBEELD 2

Een gefiltreerde ontkleurde lactoseoplossing met 59% droge stof-
gehalte van 90°C werd gekoeld waarbij de temperatuur in 2 uur tot
28°C verlaagd werd. Fijngemalen lactose-kristal in een

30 hoeveelheid van 0,4% werd als entmateriaal toegevoegd. Toen de
refractie geen verdere daling door kristallisatie vertoonde werd
de massa gesproeidroogd, waarbij een produkt verkregen werd dat
blijkens analyse 4,2% kristalwater en 0,7% anderszins gebonden
water bevatte.

35

Het produkt bevatte derhalve ongeveer 84 gewichts% kristallijn materiaal en 16 gewichts% amorfe lactose, waarin 5,3 gewichts% bètalactose. De kristallen in de sproeigedroogde deeltjes bleken bij microscopisch onderzoek afmetingen in de grootteorde van 20 5 μm te vertonen.

Van dit produkt werden 13 mm tabletten van 500 mg geperst bij een druk van 1 ton. In een breukvastheidstester werd een breukvastheid van 9,0 kilo gemeten.

10

VOORBEELD 3

Een op handels-maat "500 mesh" (30 μm en kleiner) gemalen kwaliteit farmaceutische lactose werd gesuspenderd in lactose-oplossingen met opklimmende lactosegehalten en corresponderende 15 temperaturen. De korrelgrootte-verdeling van het uitgangsmateriaal en van de suspensies werd met behulp van een Coulter Counter vastgesteld. De suspensies werden bij zorgvuldig constant houden van de temperatuur gesproeidroogd.

20 In de gedroogde produkten werd het gehalte aan kristalwater en anderszins gebonden water alsmede de verhouding tussen de verschillende lactosevormen bepaald. Tevens werden bij 1 ton druk tabletten met diameter 13 mm à 500 mg lactose geperst, waarna de breukvastheid gemeten werd. Onderstaande tabel vermeldt de

25 resultaten. Blijkens microscopische controle hadden de kristallen in de sproeigedroogde deeltjes afmetingen van omstreeks 16 à 20 μm gemiddeld.

TABEL 2.

5		Uitgangs- materiaal	Sproeigedroogde produkten		
			S-1	S-2	S-3
	% Kristallijn	100	82	70	60
	% Amorf	-	18	30	40
	% Bètalactose	-	9,8	16,7	26,1
10	Korrelgrootte				
	% Kleiner dan 12,6 μm	38,0	31,5	23,0	17,0
	% Kleiner dan 15,9 μm	52,0	48,0	34,0	30,0
	% Kleiner dan 20 μm	73,0	70,0	49,0	52,0
15	% Kleiner dan 25,2 μm	92,5	90,0	70,0	80,5
	Breuksterkte kg (van tablet 500 mg, diam. 13 mm, 1 ton)	-	11,8	12,4	11,3
20					

CONCLUSIES

1. Gesproeidroogde lactoseprodukten verkregen door een
5 suspensie van kristallijn alfalactosehydraat in een
verzadigde lactose-oplossing naar een sproeidrooginrichting
te voeren en te drogen met het kenmerk dat ten hoogste 50
gewichts% van de lactose in amorfe vorm verkeert en dat van
het kristallijne deel ten minste 50 gewichts% uit deeltjes
10 kleiner dan 50 micrometer bestaat.
2. Gesproeidroogde lactoseprodukten volgens conclusie 1 met het
kenmerk dat van het kristallijne deel tenminste 50 gewichts%
uit deeltjes kleiner dan 16 micrometer bestaat.
- 15 3. Tabletten, in hoofdzaak bestaande uit lactose, met een
breukvastheid groter dan 6 kilogram met het kenmerk dat ze
bereid zijn uit lactose-produkten volgens conclusie 1.
- 20 4. Tabletten, in hoofdzaak bestaande uit lactose, met een
breukvastheid groter dan 10 kilogram met het kenmerk dat ze
bereid zijn uit lactose-produkten volgens conclusie 2.

5. Werkwijze ter bereiding van gesproeidroogde lactose-produkten door een suspensie van kristallijn alfalactosehydraat in verzadigde lactoseoplossing naar een sproeidroger te voeren en te drogen met het kenmerk dat men kristallijn alfalactosehydraat, dat voor ten minste 50 gewichts% bestaat uit kristallen kleiner dan 50 micrometer, suspendeert in een verzadigde lactose-oplossing, die ten hoogste evenveel lactose bevat als er aan kristallijn materiaal aan toegevoegd wordt, bij een temperatuur tussen 0°C en 90°C en dat men de temperatuur tot aan het moment van sproeidrogen zo constant houdt dat geen noemenswaardige kristallisatie of in oplossing gaan mogelijk is.
6. Werkwijze ter bereiding van gesproeidroogde lactose-producten volgens conclusie 5 met het kenmerk dat men een suspensie maakt van kristallijn alfalactosehydraat dat voor ten minste 50 gewichts% bestaat uit kristallen kleiner dan 16 micrometer.