



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

248772

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.⁴

A 61 K 9/16

(22) Přihlášeno 25 04 85

(21) PV 3044-85

(40) Zveřejněno 17 07 86

(45) Vydáno 15 12 87

(75)

Autor vynálezu

MINNCZINGER ŠTEFAN RNDr., SENEC, LUKÁČ JURAJ ing.,
PAVLOVSKÁ ELIŠKA ing., POSPÍŠIL ARNOŠT RNDr., WERNER JIŘÍ RNDr., PRAHA

(54) Způsob přípravy granulátu pro výrobu pevných kusových lékových forem

Řešení se týká způsobu přípravy granulátu pro výrobu pevných kusových lékových forem, například tablet nebo tobolek, a to tak, že se nejprve zhomogenizuje zasucha směs všech složek, tj. účinných a pomocných látek s pojivem, homogenizát se zvlhčí minimálním množstvím takového organického rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel, která rozpouštějí pouze pojivo, nejčastěji dichlormethanem, ethanolem nebo jejich směsí, načež se po homogenizaci vzniklá hmota rozdrobí, síťováním upraví na požadovanou velikost částic a získaný granulát se zpracuje lisováním na tablety nebo se plní do tobolek. Způsob podle vynálezu je velmi rychlý, ekonomický a zdravotně nezávadný.

Vynález se týká způsobu přípravy granulátu pro výrobu pevných kusových lékových forem, např. tablet nebo tobolek.

Jak je známo, jsou pevné kusové lékové formy určené pro perorální aplikaci velmi oblíbené a farmaceutický průmysl je vyrábí ve velikých množstvích. Většinou to jsou tablety, potahované tablety, dražé, granuláty buď samotné, nebo plněné do želatinových tobolek.

Základním meziproduktem výroby uvedených lékových forem je tzv. granulát, zrněný prášek, který se buď lisuje nebo plní do tobolek. Většinu substancí, účinných či pomocných, nelze totiž pro jejich fyzikálně mechanické a/nebo krystalografické vlastnosti přímo lisovat do tvarovaných výlisků či plnit do tobolek, je nutno nejprve vyrobit granulát a ten teprve po přidání přísad, jako jsou kluzné látky a rozvolňovadla dále zpracovávat.

K výrobě granulátů se používá jako pomocných látek tzv. pojiv, látek fyziologicky netečných, které jsou schopny díky svým lepivým vlastnostem stmelit jednotlivé částice zpracovávané směsi účinných a pomocných látek do formy granulí (zrn).

Jako pojiva mohou sloužit jednak látky přírodního původu, jako želatina a škrob, jednak látky polosyntetické, jako deriváty celulózy či látky syntetické, zejména polymerní, jako polyakryláty nebo polyethylenglykoly.

Granulaci je možno realizovat podle staršího způsobu hnětením nebo podle novějšího způsobu metodou fluidní. V obou případech se však pracuje s poměrně velkými objemy roztoků pojiv ve vhodných rozpouštědlech.

Při granulaci hnětením se směs účinných a pomocných látek nejprve zasucha zhomogenizuje, pak se ovlhčí roztokem pojiva a důkladně prohněte. Vznikne těstovitá hmota, granulovina, která se rozdrobní a zbaví těkavých podílů, většinou odpařením (sušením) ve vhodných zařízeních. Pracuje-li se se syntetickými či polosyntetickými polymery, je nutno k rozpouštění používat organická rozpouštědla.

Při novější, ekonomicky i provozně výhodné metodě fluidní se uvádí směs účinných a pomocných látek proudem vzduchu do vlnosky a do vzniklého fluidního lože se nastříkují tryskou roztok pojiva ve formě kapének. Na kapénky se postupně nalepují částice směsi, přičemž se současně rozpouštědlo odpařuje. Každá kapénka roztoku pojiva se tak stane zárodkem zrna, granule.

Tento způsob výroby granulátů, ač velmi produktivní, má však svá omezení. Používají-li se jako pojiva syntetické či polosyntetické polymery, je třeba je rozpouštět v organických rozpouštědlech. Čím drobnější jsou částice účinných a pomocných látek, tím zředěnější roztok pojiv je nutno používat a tím i pomalejší musí být nástřik. V praxi proto často nastane situace, že výroba trvá mnoho hodin, což je provozně neúnosné, a vzniklý granulát bývá až příliš jemný, prachový, velmi nesnadno lisovatelný a mnohdy vůbec nezpracovatelný. Do ovzduší při tom unikají bez užítu všechna rozpouštědla, což představuje velké ekonomické ztráty, nehledě na znehodnocování životního prostředí. Při granulaci hnětením takto pracovat vůbec nelze, neboť velké objemy rozpouštědel ohrožují zdraví pracovníků.

Úkolem vynálezu bylo odstranění jmenovaných obtíží a vypracování takového způsobu granulace, kterým by bylo možno zkrátit, zjednodušit a zekonomizovat celý proces, omezit množství používaných organických rozpouštědel na nejmenší možnou míru a zásadně zlepšit kvalitu granulátu.

Bylo zjištěno, že ve vhodném mísicím zařízení lze při dokonalé homogenizaci všech pevných složek ve formě prachu či mikrokrytalů po přidání extrémně malého množství rozpouštědla vyrobit kvalitní granulát. Vzhledem k tomu, že stačí jen malé množství rozpouštědel, proběhne sušení granulátu velmi rychle, lze pracovat v klasických zařízeních, opatřených jednoduchými

odtahy bez zdravotního ohrožení obsluhy. Předpokladem je, že se musí používat takových rozpouštědel, která rozpouštějí pouze pojivo, nikoliv však účinné a pomocné látky.

Pokud jde o velikost částic použitých surovin, bylo zjištěno, že poměr jejich průměrné velikosti je nejvýhodnější 2:1 až 1:2; lze ale vyrábět kvalitní granuláty i tehdy, je-li tento poměr 4:1 až 1:4. Velikost částic však nesmí překročit 0,5 mm.

Vynález se tedy týká způsobu přípravy granulátu pro výrobu pevných kusových lékových forem, např. tablet nebo tobolek, homogenizací jedné nebo více účinných látek a látek pomocných s pojivem rozpustnými v organických rozpouštědlech a ne ve vodě ve formě prachu, jako např. polymery kyseliny akrylové a/nebo polyethylenglykolem a/nebo deriváty celulózy, vyznačující se tím, že se nejprve zasucha zhomogenizuje směs účinné látky s látkami pomocnými a vzniklá prachová směs se znovu homogenizuje s pojivem ve formě prachu ve hmotnostním poměru 20:1 až 2:1, při velikosti částic všech složek nejvýše 0,5 mm a vzájemném poměru průměrné velikosti částic účinné a pomocné složky k průměrné velikosti částic pojiva 4:1 až 1:4, homogenizace získané směsi se dokončí po přidavku rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel, rozpouštějících pouze pojivo, typu chlorovaného alkanu nebo alkenu s 1 až 3 atomy uhlíku, například dichlormethanu a/nebo alkanolu s 1 až 3 atomy uhlíku, například ethanolu a/nebo isopropylalkoholu, ve hmotnostním poměru 10:1 až 4:1, načež se těkavé podíly odstraní.

V případě potřeby lze homogenizaci všech suchých složek provádět s přísadou 1 až 10 % hmot. kluzných látek, například mastku a/nebo stearanu vápenatého a/nebo hořečnatého a/nebo koloidního oxidu křemičitého.

Způsob výroby podle vynálezu není vhodný pro přípravky, u nichž je pojivo rozpustné ve vodě.

Při výrobě běžných granulátů v obvyklém množství se v jedné násadě používá 50-150 l organických rozpouštědel, která se po nástřiku pojiva na prachový materiál postupně odpařují do ovzduší. To při velkých objemech výroby způsobuje vysoké ekonomické ztráty a dochází přitom ve značné míře ke znečišťování ovzduší. Navíc příprava roztoku pojiva v organických rozpouštědlech vyžaduje uzavřené nerezové zařízení opatřené míchadlem. Při způsobu výroby podle vynálezu se spotřeba rozpouštědel sníží na 5-15 % oproti fluidní granulaci.

Z hlediska produktivity práce bylo zjištěno, že způsobem podle vynálezu se za 1 hodinu vyrobí zhruba 150 kg granulátu, zatímco běžnou fluidní technikou pouze asi 50 kg. Způsob výroby podle vynálezu je tedy ve srovnání s fluidním způsobem asi 3x produktivnější.

Při provedení způsobu podle vynálezu se účelně používá výkonných homogenizátorů, kde se nejprve všechny suché pevné složky důkladně zhomogenizují, pak se přidá stanovené množství rozpouštědla, nejčastěji dichlormethanu, dichlorethanu, ethanolu, isopropylalkoholu nebo jejich směsi, vzniklá hmota se po rychlé homogenizaci rozdrobní, zbaví se rozpouštědel, nejlépe fluidně; získaný granulát se upraví prosátím na požadovanou velikost částic a plní do tobolek nebo se po přidání tabletovacích přísad lisuje do tablet.

Způsobem podle vynálezu je možno vyrábět kvalitní, lehce zpracovatelný granulát požadovaných vlastností rychle a produktivně, s použitím minimálního množství organických rozpouštědel, a to i ze substancí se značným obsahem prachového podílu, bez nutnosti jakékoliv předběžné úpravy.

Pro ilustraci způsobu podle vynálezu je dále uvedeno několik příkladů provedení, které však nevyčerpávají všechny možnosti a nijak vynález neomezuje.

P ř í k l a d 1

V mísicím zařízení (Diosna) se zasucha za 2 minuty zhomogenizuje 3 283 g síranu želez-

tého s obsahem 1 až 2 mol krystalové vody, 269 g laktózy, 180 g koloidního oxidu křemičitého, 3 g polyethylenglykolu o průměrné molekulové hmotnosti 6 000 a 645 g akrylátového kopolymeru (obchodní označení Eudragit RS-PM) v prachové formě. Velikost částic síranu železnatého se pohybuje v rozmezí 0,02 až 0,1 mm, průměrná velikost částic akrylátového kopolymeru se pohybuje v rozmezí 0,12 až 0,25 mm. Vzniklá homogenní prachová směs se ovlhčí směsí 180 ml dichlormethanu a 90 ml ethanolu. Po rychlém prohnětení po dobu asi 3 min se hmota rozdrobní, granulát se usuší ve fluidním zařízení a upraví prosítováním přes síto o velikosti ok 1,2 mm.

Po přidání 120 g stearanu hořečnatého a opětovné homogenizaci se z granulátu lisují tablety čočkovitého tvaru o průměru 9 mm a hmotnosti 450 mg. Tablety vyhovují požadavkům ČSN 66 4031, ČsL 3 a příslušné technické podmínce.

P ř í k l a d 2

V mísicím zařízení (Diosna) se zasucha zhomogenizuje 3 000 g xantanol nikotinátu, jehož velikost částic nepřesahuje 0,5 mm, s 360 g akrylátového kopolymeru (obchodní označení Eudragit RS-PM) ve formě prachu o průměrné velikosti částic 0,12 až 0,25 mm a 2,25 mm polyethylenglykolu o průměrné molekulové hmotnosti 6 000. Homogenizace trvá 2 minuty. Vzniklá homogenní prachová směs se ovlhčí směsí 200 g dichlormethanu a 450 g ethanolu. Po rychlém prohnětení, které trvá asi 3 minuty, se hmota rozdrobní, usuší ve fluidním zařízení a prosítuje přes síto o velikosti ok 1,5 mm.

Po přidání 117,75 g stearátu vápenatého a opětovné homogenizaci se z granulátu lisují tablety čočkovitého tvaru o průměru 10,5 mm a hmotnosti 580 mg. Tablety svými parametry vyhovují ČSN 66 4031, ČsL 3 a příslušné technické podmínce.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob přípravy granulátu pro výrobu pevných kusových lékových forem, například tablet nebo tobolek, homogenizací jedné nebo více účinných látek a látek pomocných s pojivem rozpustnými v organických rozpouštědlech a ne ve vodě, ve formě prachu, jako například polymery kyseliny akrylové a/nebo polyethylenglykolem a/nebo deriváty celulózy, vyznačující se tím, že se nejprve zasucha zhomogenizuje směs účinné látky s látkami pomocnými a vzniklá prachová směs se znovu homogenizuje s pojivem ve formě prachu v hmotnostním poměru 20:1 až 2:1, při velikosti částic všech složek nejvýše 0,5 mm a vzájemném poměru průměrné velikosti částic účinné a pomocné složky k průměrné velikosti částic pojiva 4:1 až 1:4, homogenizace získané směsi se dokončí po přidavku rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel, rozpouštějících pouze pojivo, typu chlorovaného alkanu nebo alkenu s 1 až 3 atomy uhlíku, například dichlormethanu a/nebo alkanolu s 1 až 3 atomy uhlíku, například ethanolu a/nebo isopropylalkoholu, ve hmotnostním poměru 10:1 až 4:1, načež se těžké podíly odstraní.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se homogenizace všech suchých složek provádí s přísadou 1 až 10 % hmot. kluzných látek, například mastku a/nebo stearanu vápenatého a/nebo hořečnatého a/nebo koloidního oxidu křemičitého.