



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

214 499
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³ C 08 B 15/00

(61)

(23) Výstavná priorita

(22) Prihlášené 09 01 81

(21) PV 191-81

(40) Zverejnené 15 09 81

(45) Vydané 01 07 84

(75)

Autor vynálezu

KUNIAK ĽUDOVÍT ing. CSc., BRATISLAVA

ZEMEK JURAJ ing. CSc., LEDNICA

(54)

Spôsob prípravy farmaceutickej mikrokryštalickej celulózy

Vynález rieši spôsob prípravy mikrokryštalickej celulózy, ktorý má použitie vo farmaceutickom priemysle.

Podstata vynálezu spočíva v tom, že mikrokryštalická celulóza získaná kyslou heterogénnou hydrolýzou natívnych celulóz sa podrobí po hydrolýze mokrej defibrácii a v druhom stupni defibrovaná mikrokryštalická celulóza sa odfiltruje a vysuší a v treťom stupni sa vysušená mikrokryštalická celulóza defibruje a nakoniec sa defibrovaný produkt frakcionuje.

Vynález má použitie vo farmaceutickom priemysle pri suchom tabletovaní liekov a v potravinárskom priemysle pri príprave majonéz, pudíngov, zmrzlín a iných potravinárskych produktov.

Vynález sa týka spôsobu prípravy mikrokryštalickej celulózy vhodnej pre použitie vo farmaceutickom priemysle.

Mikrokryštalická celulóza, ktorá sa pripravuje známymi postupmi kyslou heterogénnou hydrolýzou natívnych celulóz (USA pat. č. 2,978.446, Čsl. pat. č. 132508, PV 8253-80) nie je vhodná pre priame použitie vo farmaceutickom priemysle. Dôvodom sú jej nevyhovujúce chemické a fyzikálno-koloidné vlastnosti. Tak napr. nevyhovujúca chemická čistota (vysoký obsah ťažkých kovov, extraktívnych látok a produktov kyslej degradácie mono a oligosacharidov).

Ďalším nedostatkom mikrokryštalickej celulózy získanej po kyslej hydrolýze natívnych celulózových surovín je nevyhovujúci tvar a veľkosť častíc. V závislosti na type celulózovej suroviny sú častice mikrokryštalickej celulózy tyčinkovitého tvaru o rôznej dĺžke a hrúbke pričom dĺžka je niekoľkonásobne vyššia oproti hrúbke častíc. Toto je z hľadiska reologických vlastností mikrokryštalickej celulózy nevýhodné pretože pri tabletovaní najmä zo suchého granulátu nie je zabezpečené rovnomerné plnenie granulátu na tabletovacom stroji.

Tento nedostatok je dnes zvlášť výrazný nakoľko súčasné tabletovacie stroje pracujú s vysokými rýchlosťami dosahujúcimi 80 až 100 tisíc tablet za hodinu. Pri týchto rýchlostiach musia byť reologické vlastnosti mikrokryštalickej celulózy používanej pri priamom suchom tabletovaní zvlášť dobré.

Uvádzané nedostatky a splnenie vysokých nárokov na mnohostranné kvalitatívne požiadavky mikrokryštalickej celulózy vhodnej pre prípravu tabletových foriem mnohých liekov priamym tabletovaním suchého granulátu rieši nová prihláška vynálezu.

Podstata vynálezu spočíva v tom, že mikrokryštalická celulóza získaná známym spôsobom kyslou heterogénnou hydrolýzou natívnych celulóz sa podrobí mokrej defibrácii v rýchloobrátkovom mixéri pri obrátkach 6 až 10 tisíc/minútu po dobu 10 až 30 minút vo vode, pri koncentrácii celulózy v rozmedzí 10 až 20 % hmot., načo sa v druhom stupni defibrovaná mikrokryštalická celulóza odfiltruje s výhodou na sacích filtroch a vysuší pri teplote 80 až 100 °C a v treťom stupni sa vysušená mikrokryštalická celulóza defibruje na suchom defibrátore s výhodou na diskovom defibrátore a nakoniec sa defibrovaný produkt frakcionuje na triediacom zariadení s výhodou sitovom na frakcie s veľkosťou častíc v rozsahu 30 až 300 mikrónov.

Pre výrobu farmaceutickej mikrokryštalickej celulózy je vhodné vychádzať z mikrokryštalickej celulózy hydrolyzovanej na vyšší polymeračný stupeň, ktorý sa pohybuje v rozmedzí 150 až 250 DP. Získajú sa tým pri mokrej defibrácii produkty, ktoré majú po vysušení výhodnejšiu distribúciu veľkosti častíc (30 až 350 μ) z hľadiska ich reologických vlastností potrebných pri spracovávaní suchého granulátu na tabletovacom stroji. Ak by sa použila mikrokryštalická celulóza s polymeračným stupňom pod 150 DP, distribúcia častíc v hotovom produkte je posunutá do oblasti 20 až 80 μ , čo je menej výhodné pri suchom tabletovaní farmaceutických preparátov.

Mikrokryštalická celulóza určená pre farmaceutické aplikácie musí byť chemicky vysoko čistá. Osobitne prísne kritériá sú najmä na obsah ťažkých kovov, ktoré katalyzujú rozklad mnohých farmaceuticky účinných preparátov. Obsah ťažkých kovov by nemal presahovať 10 až

15 ppm.

Správna distribúcia veľkosti častíc hotového produktu sa dosiahne správnou voľbou stupňa mokrej defibrácie. Obyčajne stačí doba defibrácie 10 až 20 minút, ktorá je závislá na type priemyselného mokrého mixéra, počte obrátok a koncentrácii celulózy pri defibrácii.

Mokrou defibráciou mikrokryštalická celulóza fibrilizuje, značne napúča a čo je najdôležitejšie podstatnou mierou sa mení geometria častíc. Z tyčinkového tvaru vznikajú častice u ktorých sa zväčšuje priemer častíc na úkor dĺžky častíc. Výsledný produkt po vysušení a suchom defibrovaní na výhodnejšiu geometriu častíc, ktorá je základom dobrých reologických vlastností produktu pri tabletovaní.

Produkt po suchej defibrácii má veľmi širokú distribúciu častíc, ktorá sa pohybuje v rozsahu 20 až 500 μ , preto je nutné zaradiť na koniec výrobného postupu frakcionáciu častíc pomocou sitového triediča. Pre potreby farmaceutického priemyslu sú najčastejšie potrebné frakcie s veľkosťou častíc 30 až 250 μ , no pre špeciálne účely sa používajú i frakcie pod 30 μ i frakcie nad 250 μ .

Dôležitým faktorom je požiadavka správneho sušenia produktu. Optimálny obsah vlhkosti vysušeného produktu sa pohybuje v medziach 3 až 5 % aby sa najviac potlačili elektrostatické vlastnosti častíc.

Výhodou navrhnutého postupu prípravy mikrokryštalickej celulózy je, že:

- nevyžaduje zložité technologické zariadenie,
- neprodukuje žiadne odpadné vody a preto je výroba z ekologického aspektu nezávadná,
- je energeticky málo náročná,
- umožňuje meniť v širokom rozsahu reologické vlastnosti suchého produktu,
- umožňuje rozšíriť spektrum použiteľnosti mikrokryštalickej celulózy najmä vo farmaceutickom priemysle a humánnej medicíne.

Príklady provedenia

Príklad 1

150 g mikrokryštalickej celulózy o polymeračnom stupni 240 DP pripravenej kyslou heterogennou hydrolýzou sulfátovej bukovej buničiny sa mixuje so 1000 ml vody v mixéri pri otáčkach 8 až 10 tisíc/minúta po dobu 15 minút. Potom sa defibrovaná mikrokryštalická celulóza odfiltruje, vysuší a vysušený granulát sa defibruje na suchom defibrátore. Defibrovaný produkt sa frakcionuje na sitovom triediči na požadovanú veľkosť častíc. Podiel frakcie s rozsahom 30 až 300 dosahuje 60 až 65 % a podiel frakcie pod 30 μ 30 až 40 %. Frakcia s veľkosťou častíc 30 až 300 μ má veľmi dobré reologické vlastnosti a je vhodná pre priame tabletovanie suchým spôsobom. Obsah železa je menší ako 15 ppm.

Príklad 2

Postup podľa príkladu 1 s tým rozdielom, že mikrokryštalická celulóza má polymeračný stupeň 165 DP a mokrá defibrácia prebieha po dobu 10 minút. Podiel frakcie o veľkosti častíc 30 až 350 μ je 50 až 55 % a podiel frakcie s veľkosťou častíc pod 30 μ je 45 až 50 %.

Príklad 3

Postup podľa príkladu 1 s tým rozdielom, že mokrá defibrácia prebieha pri otáčkach defibrátora 6 tisíc/min. po dobu 20 minút. Výsledný produkt má podobnú distribúciu častíc ako v príklade 1.

Vynález má široké uplatnenie vo farmaceutickom priemysle pri suchom tabletovaní liekov, ďalej v potravinárskom priemysle pri príprave majonéz, pudingov, zmrzliny a iných potravinárskych produktov.

P R E D M E T V Y N Á L E Z U

Spôsob prípravy farmaceutickej mikrokryštalickej celulózy kyslou heterogennou hydrolyzou natívnych celulóz vyznačený tým, že mikrokryštalická celulóza sa podrobí po hydrolyze mokrej defibrácii v rýchloobrátkovom mixéri pri obrátkach 6 až 10 tisíc/ minútu po dobu 10 až 30 minút vo vode pri koncentrácii celulózy v rozmedzí 10 až 20 % hmot., načo sa v druhom stupni defibrovaná mikrokryštalická celulóza odfiltruje s výhodou na sacích filtroch a vysuší pri teplote 80 až 100 °C a v treťom stupni sa vysušená mikrokryštalická celulóza defibruje na suchom defibrátore s výhodou na diskovom defibrátore a nakoniec sa defibrovaný produkt frakcionuje na triediacom zariadení s výhodou sitovom triediči na frakcie s veľkosťou častíc v rozsahu 30 až 300 μ .