



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

261898
(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
A 61 K 35/14

- (22) Přihlášeno 02 10 86
(21) (PV 7084-86.R)
- (32) (31) (33) Právo přednosti od 04 10 85
(P 35 35 536.0)
Německá spolková republika
- (40) Zveřejněno 15 06 88
- (45) Vydáno 15 07 89

(72)
Autor vynálezu KLUG OTTO, LANGENPREISING, SCHLÜNKEN HEINRICH dr., LINZ,
SIEGEL DIETMAR dr., FREISING (Rakousko)

(73)
Majitel patentu HORMON-CHEMIE MÜNCHEN GMBH, MÜNCHEN (NSR)

viz předmět vynálezu

(54) Způsob výroby homogenního granulátu

1

Vynález se týká způsobu výroby homogenního granulátu z vodných roztoků extrakčních látek z telecí krve, zbavené bílkovin ve vířivé vrstvě a zpracování výsledného produktu na granuláty, vhodné k přípravě pevných lékových forem, granulát obsahuje alespoň 50 % hmotnostních extrakčních látek, vztaženo na celkovou sušinu granulátu. Granulát, získaný způsobem podle vynálezu, je možno užít k výrobě farmaceutických prostředků, které obsahují extrakční látky z telecí krve, zbavené bílkovin jako svou účinnou složku.

Je známo, že extrakční látky z krve mladých telat, zbavené bílkovin, které obsahují nízkomolekulární složky telecí krve, je možno užít k ošetření špatně se hojících ran a k zlepšení prokrvení tkáně, čímž je možno dosáhnout dohojení rány. Dále je možno tyto látky užít také při poruchách prokrvení mozku a při poruchách látkové výměny, jak bylo uvedeno v publikaci: Schnellen, Med. Welt, sv. 19, str. 198 (1968). Farmaceutické prostředky, které obsahují extrakční látky uvedeného typu, jsou známy a dodávány pod názvem Actovegin (Hormonchemie, München) nebo pod názvem „Actihaemyl“ (Solko, Basel).

Extrakční látky telecí krve, zbavené bílkovin, jsou jako sušina velmi citlivé na

2

teplo. Při delším působení teploty vyšší než 30 °C vznikne hnědé zbarvení, které je vyvoláno reakcí glukózy s aminokyselinami a s peptidy (Maillardova reakce), přičemž zbytek vody v sušině, vyšší než 4 % hmotnostní působí velmi nepříznivě a vede ke vzniku hnědé lepidivé hmoty.

Při izolaci z telecí krve jsou extrakční látky přítomny ve vodných roztocích v různé koncentraci. V NSR patentovém spisu č. 1 076 888 je popsán pouze způsob výroby injekčních prostředků s koncentrací 30 až 60 mg sušiny/ml roztoku, roztok se získá odpařováním roztoků extrakčních látek. Při získávání suché látky k přípravě pevných lékových forem je zapotřebí vzhledem k velké nestálosti za tepla užít jen velmi šetrných způsobů sušiny. Z rakouského patentového spisu č. 330 953 je znám způsob výroby pevných prostředků z extraktů telecí krve, při němž se extrakční látky mísí s absorpčním prostředkem, například s vysoce dispergovaným oxidem křemičitým, načež se vzniklý thixotropní gel suší ve vakuu. Tento postup má tu nevýhodu, že vodný roztok extrakčních látek je nutno smístit před sušením s vlastními látkami, protože bez těchto látek není získání sušiny tímto způsobem možné.

Lepší způsob absorpce účinných látek z

extraktu na pevné látky je popsán v rakouském patentovém spisu č. 330 953 jako alternativní způsob a spočívá v tom, že se sušina získá lyofilizací 5- až 10% vodných roztoků extrakčních látek. Kromě nevýhody, spočívající ve velkém objemu vodných roztoků, je postup velmi nákladný na čas a energii a má tu další nevýhodu, že se získá velmi jemný a silně hygroskopický prášek, který není vhodný pro výrobu pevných lékových forem přímým tabletováním s následným lisováním.

Z lyofilisátu je možno vyrobit granulát, vhodný pro tabletování pouze následnou granulací za vlhka při použití polyvinylpyrrolidonu jako pojiva a karboxymethylškrobu jako plniva, avšak jako granulární kapalina se nepoužívá voda, nýbrž organické rozpouštědlo, například isopropanol. Organická rozpouštědla však není vhodné používat k výrobě perorálních lékových forem vzhledem k jejich toxicitě. Mimoto přijímá hygroskopický lyofilisát v průběhu granulace vodu ze vzduchu, takže je nutno postup provádět v klimatizované komoře při nízké relativní vlhkosti, nebo je zapotřebí hotový granulát několik hodin sušit při teplotě přibližně 40 °C, takže extrakční látky jsou podrobeny dalšímu působení tepla, což snižuje kvalitu výsledného prostředku a obvykle vede ke zbarvení hotových prostředků v průběhu jejich skladování.

Vynález si klade za úkol zlepšit způsob získávání sušiny extrakčních látek z vodných roztoků, získaných při jejich izolaci a také způsob výroby pevného granulátu, vhodného k výrobě pevných lékových forem při odstranění svrchu uvedených nevýhod tak, aby postup byl hospodárný a bylo možno získat výsledný produkt ve zlepšené kvalitě. Zvláště běží o to, aby sušina byla získávána za šetrných podmínek zpracování za současného získání lisovatelného granulátu s vysokým obsahem extrakčních látek tak, aby tento granulát bylo možno zpracovat na stálé lékové formy, u nichž by ani po delším skladování při teplotě místnosti nedocházelo k nežádoucímu zbarvení a které by současně měly lepší a stálejší kvalitu.

Předmětem vynálezu je způsob výroby homogenního granulátu z nových roztoků extrakčních látek z telecí krve, zbavené bílkoviny, vhodného k lisování na pevné lékové formy a obsahujícího alespoň 50 % hmotnostních extrakčních látek, vztaženo na celkovou hmotnost sušiny granulátu, pojivo a farmaceutické plnivo nebo nosič, vyznačeno tím, že se v kontinuálním postupu v granuláčním zařízení s vířivou vrstvou stříká na mikrokrystallickou celulózu nebo na směs mikrokrystallické celulózy a zesíťtého polyvinylpyrrolidonu, nebo na směs mikrokrystallické celulózy a zesíťtého karboxymethylcelulózy jako plniva a nosiče v množství 38 až 41 % hmotnostních, vztaženo na celkovou suchou hmotnost granu-

látu, ve vířivém stavu 20% vodný roztok extrakčních látek, který obsahuje na 10 hmotnostních dílů extrakčních látek ještě 0,3 až 0,6 hmotnostních dílů 1-vinyl-2-pyrrolidonového polymeru jako pojiva v rozpuštěném stavu, přičemž v průběhu postřiku celého objemu roztoku nebo alespoň jeho většího podílu se teplota vířivé vrstvy udržuje v rozmezí 25 až 30 °C a obsah vody v této vrstvě v rozmezí 15 až 20 % hmotnostních, změnami teploty přiváděného plynu a změnami rychlosti postřiku, obsah vody, přiváděné postřikem a odpařované vody je v rovnováze, nedochází ke shlukování a vířivá vrstva zůstává práškovitá, k vyvolání shlukování a granulace této směsi se ještě během postřiku roztokem extrakčních látek zvýší obsah vody ve vířivé vrstvě poklesem teploty přiváděného fluidizačního plynu nebo zvýšením rychlosti jeho přivádění, nebo po ukončení postřiku extrakčními látkami postřikem čistou vodou na 35 až 45 % hmotnostních a pak se vzniklý granulát po dosažení požadované velikosti částic suší zvýšením teploty přiváděného vzduchu při teplotě vířivé vrstvy 30 až 35 °C a zbytek vody se odstraní krátkodobým zvýšením teploty na 40 až 45 °C, za vzniku granulátu, obsahujícího 54 až 57 % hmotnostních extrakčních látek, vztaženo na celkovou suchou hmotnost granulátu při průměru granul 0,06 až 0,8 mm.

Výhody způsobu podle vynálezu spočívají na jedné straně zvýšením kvality výsledného granulátu, který je možno po vyjmutí z granulátoru s vířivou vrstvou zpracovávat buď přímo, nebo po přidání dalších farmaceutických pomocných látek na lékové formy s velkou stálostí, stálou hmotností a velmi dobrými vlastnostmi. Na druhé straně umožňuje způsob podle vynálezu šetrné získávání sušiny z celkého objemu vodných roztoků extrakčních látek a získání lisovatelného granulátu v jednostupňovém kontinuálním postupu jednoduše a hospodárně ve srovnání s dosud známými postupy.

K provádění způsobu podle vynálezu je možno použít běžně dodávané granulátory s vířivou vrstvou. Toto zařízení spočívá v podstatě ze zásobníku pro materiál, do něhož proudí fluidizační plyn buď ze strany, nebo zespodu, přičemž je možno řídit rychlost tohoto proudu a také teplotu přiváděného plynu. Dále jsou tyto přístroje opatřeny jedním nebo větším počtem postřikovacích hlav s tryskami pro rozstřikování jedné nebo dvou látek, a také čerpadlo s nastavitelnou rychlostí postřiku, toto zařízení je tak uspořádáno, aby rozprašovaná kapalina nebo roztok proudily přímo do vířivé vrstvy. V případě potřeby obsahuje zařízení ještě mechanické míchadlo na dně zásobníku ke zlepšení mísicího účinku.

Při praktickém provádění způsobu podle vynálezu se postupuje tak, že se předem vypočítané množství plniva a nosiče, které

vždy tvoří méně než 50 % hmotnostních, s výhodou 25 až 45 % hmotnostních celkové sušiny výsledného granulátu vloží do zásobníku pro materiál a vířivá vrstva se vytvoří průchodem fluidizačního plynu. Při výrobě granulátu je vhodné užít běžná plniva a nosiče s malou velikostí částic a současně s velkou celkovou plochou, která jsou ve vodě nerozpustná nebo velmi těžce rozpustná. Vhodným plnivem nebo nosičem se svrchu uvedenými vlastnostmi jsou například mikrokrytalická celulóza, dodávaná například pod názvem Avicel PH 101, zesítená sodná sůl karboxymethylcelulózy, dodávaná například pod názvem Ac-Di-Sol, zesítený polyvinylpyrrolidon, dodávaný například pod názvem Polyplasdone nebo směs těchto látek, přičemž jejich poměr je možno volit libovolně v širokém rozmezí a celá řada směsí spadá do výhodných provedení. Velmi vhodná je zejména mikrokrytalická celulóza nebo zesítená sůl karboxymethylcelulózy.

Jako fluidizační plyn je možno bez nevýhod a bez porušení kvality a stálosti extrakčních látek použít suchý vzduch. K tvorbě vířivé vrstvy se hodí také jiné plyny, které jsou inertní vzhledem k extrakčním látkám, například dusík. Celkový prostorový objem plynu za hodinu závisí na velikosti vířivé vrstvy granulátoru a v případě zásobníku s objemem 60 litrů může být například 500 až 3 000 m³/hod. Jakmile je dosaženo při určitém tlaku plynu rovnoměrné vířivé vrstvy, je možno postříkovat vířivou vrstvu vodným roztokem extrakčních látek. Užije se s výhodou koncentrovaný vodný roztok, obsahující až 50 % hmotnostních, s výhodou 15 až 25 % hmotnostních extrakčních látek a objem se vypočítává tak, že celkový objem extrakčních látek, užitých k postřiku, je alespoň 50 % hmotnostních, s výhodou 55 až 70 % hmotnostních, vztaheno na celkovou sušinu výsledného granulátu.

Svrchu uvedené roztoky obsahují na 10 hmotnostních dílů extrakčních látek ještě 0,2 až 2 hmotnostní díly ve vodě rozpustného pojiva, s výhodou 0,5 až 1 hmotnostní díl pojiva. Hmotnostní podíl pojiva v hotovém granulátu je pak například 1 až 10 % hmotnostních, s výhodou 2 až 6 % hmotnostních, vztaheno na sušinu granulátu.

Jako pojiva jsou pro výrobu těchto granulátů vhodná běžná ve vodě rozpustná pojiva, například předem želatinovaný škrob, ve vodě rozpustná celulóza, například methylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza nebo jiné ve vodě rozpustné vysokomolekulární sloučeniny, například polyvinylalkohol, polyvinylpyrrolidon a podobně. Zvláště výhodné jsou pro toto použití polymery 1-vinyl-2-pyrrolidonů, které se dodávají například pod obchodními názvy Kollidon K 25 nebo Kollidon 90.

Teplota přiváděného fluidizačního plynu

v průběhu postřiku a rychlost postřiku vodným roztokem extrakčních látek a pojiva na fluidizovanou vrstvu plniva a nosiče závisí na použitém množství pomocných látek a na objemu zásobníku pro materiál v granulátoru s vířivou vrstvou. Teplota a rychlost postřiku se mají upravit v této fázi postupu tak, že při teplotě vířivé vrstvy 25 až 30 °C zůstává v této vrstvě stálý obsah vody 15 až 20 % hmotnostních, vztaheno na celkovou hmotnost za současného postřiku a odpařování stálého množství vody.

Podle množství plniva a nosiče a podle velikosti zásobníku pro materiál se řídí teplota fluidizačního plynu v rozmezí 30 až 80 °C.

Za svrchu uvedených podmínek nedochází k žádnému shlukování. Plniva a nosiče zůstávají v práškovitém stavu a ve vířivé vrstvě nedochází k žádnému podstatnému zvýšení teploty a působení tepla, protože dochází k neustálému odpařování vody, získá se sypaný výsledný produkt, který v této první fázi postupu zůstává práškovitý a téměř nemá sklon ke shlukování.

Shlukování práškovitého materiálu a tvorba granulátu požadované velikosti se při provádění způsobu podle vynálezu vyvolá zvýšením obsahu vody ve vířivé vrstvě na 35 až 45 % hmotnostních, s výhodou na 38 až 40 % hmotnostních. K tomuto účelu je možno zvýšit obsah vody buď v průběhu postřikovávání, nebo po skončení postřiku extrakčními látkami. Při výhodném provedení způsobu podle vynálezu se zvýší podíl roztoku, který obsahuje extrakční látky a pojivo, například po koncentraci extrakčních látek na 75 až 85 % objemových celkového objemu roztoku, užitého postřiku za svrchu uvedených podmínek. Po postřiku zbývajících množství objemu roztoku poklesne teplota fluidizačního plynu a/nebo se zvýší rychlost postřiku, takže fluidizační vrstva obsahuje vyšší množství vody, než se může odpařit, proto stoupne obsah vody ve vířivé vrstvě a tím dojde ke shlukování a granulaci.

Je však také možno nejprve spotřebovat veškerý roztok za podmínek, které nevedou ke shlukování a pak zvýšit obsah vody ve vířivé vrstvě postřikem čistou vodou až do hodnoty, která vede ke granulaci.

Jakmile obsah vody ve vířivé vrstvě překročí 35 % hmotnostních, dojde ke shlukování a počne vznikat granulát.

V průběhu celého granulizačního postupu se ve vířivé vrstvě udržuje obsah vody ve svrchu uvedeném rozmezí. Po úpravě obsahu vody je možno tímto způsobem získat reprodukovatelně granuláty, jejichž granule mají průměr v oblasti 0,03 až 2 mm, s výhodou 0,05 až 1 mm.

Jakmile se získá granulát požadované velikosti, počne se granulát sušit zvýšením teploty fluidizačního plynu. Tímto způsobem stoupne teplota granulátu. K odstra-

nění zbytku vody je možno nechat stoupnout teplotu granulátu na krátkou dobu, například na 5 až 15 minut bez ovlivnění stálosti extrakčních látek a kvality granulátu na 40 až 45 °C, s výhodou na 40 až 43 °C. Tímto způsobem se získají granuláty s obsahem vody nejvýše 1,5 až 3 % hmotnostních, vztaženo na celkovou hmotnost granulátu.

Způsob podle vynálezu je hospodárný, jednoduchý a dobře reprodukovatelný. K výrobě 58 kg suchého granulátu, hotového k lisování z vodného extraktu je zapotřebí v kontinuálním postupu přibližně pouze 7 hodin, kdežto dříve známými způsoby, například lyofilizací téhož množství by bylo stejného výsledku možno dosáhnout až za 7 až 9 dnů.

Granulát, získaný způsobem podle vynálezu má vysoký obsah extrakčních látek a stejnoměrnou velikost zrn, je velmi dobře sypný a dobře zpracovatelný na pevné lékové formy s vysokou stálostí materiálu i hmotnosti. Granulát je možno užít přímo k výrobě pevných lékových forem, které obsahují extrakční látku z telecí krve, zbytečné bílkovin, jako svou účinnou složku. Jde s výhodou o lisované lékové formy, například tablety, dražé, jádra dražé různého tvaru a velikosti. Granulát, získaný způsobem podle vynálezu je možno užít přímo nebo po přidání známých pomocných látek, jako jsou pojiva, plniva, konzervační prostředky apod. Povaha a množství pomocných látek je určena podle požadované mechanické pevnosti a rychlosti rozpouštění uvedených forem.

Běžným pomocným prostředkem při výrobě tablet jsou například stearany, jako stearan hořečnatý nebo vápenatý a podobně, dále kluzné látky, jako mastek nebo estery glycerolu s alifatickými kyselinami přírodního původu tak, jak se dodávají pod obchodním názvem Precirol v množství 1 až 10 % hmotnostních, vztaženo na celkovou hmotnost výsledného prostředku.

Hotové prostředky obsahují v jednotlivé dávce například 150 až 250 mg extrakčních látek při celkové hmotnosti teploty nebo jádra dražé v rozmezí 300 až 500 mg.

Pevné lékové formy, získané se svrchu uvedeného granulátu je možno delší dobu skladovat při teplotě místnosti bez vzniku nežádoucího zabarvení, kvalita prostředků zůstává stálá.

Praktické provedení způsobu podle vynálezu bude osvětleno následujícími příklady.

a) Výroba granulátů

Údaje v % jsou uváděny v % hmot., není-li uvedeno jinak.

Příklad 1

3 000 g směsi stejného hmotnostního podílu mikrokrytalické celulózy (Avicel PH

101) a zesíťovaného polyvinylpyrrolidonu (Polyplasdone) se uloží do zásobníku granulátoru s vířivou vrstvou s objemem 7 litrů a pak se přivádí suchý vzduch rychlostí 500 m³/hod. při teplotě 80 °C, čímž vznikne rovnoměrná vířivá vrstva.

20 litrů 20% vodného roztoku extrakčních látek se smísí s 20% vodným roztokem polymeru 1-vinyl-2-pyrrolidonu (Kollidon K 25), výsledný roztok se přivádí čerpadlem do trysky a postříkuje se vířivá vrstva. Rychlost postřiku se řídí tak, že ve vířivé vrstvě granulátoru se udržuje teplota 28 až 30 °C a stálý obsah vody přibližně 15 %, přičemž voda, přiváděná postřikem je v rovnováze s vodou, která se odpařuje a nedochází k žádnému shlukování.

K udržení těchto podmínek je rychlost postřiku 70 g roztoku za minutu. Jakmile se spotřebují přibližně 3/4 celkového objemu roztoku, sníží se teplota přiváděného vzduchu na 30 °C a zbytek roztoku se postříkuje stejnou rychlostí. Tím se zvýší obsah vody ve vířivé vrstvě a při obsahu vody 38 až 40 % hmotnostních dojde ke shlukování částic prášku. Granulace probíhala tak dlouho, až vzniká z veškerého množství granulát s průměrem částic 0,06 až 0,8 mm. Po skončení postřiku se teplota přiváděného vzduchu znovu zvýší na 60 až 80 °C a granulát se suší. Teplota granulátu v průběhu sušení je 30 až 32 °C. Sušení je ukončeno, jakmile počne teplota granulátu stoupat. K odstranění zbytku vody se teplota granulátu udržuje 15 minut na 43 °C. Získá se 7 350 g granulátu s těmito vlastnostmi:

obsah extrakčních látek	544,2 mg/g granulátu
Kollidon K 25	27,3 mg/g granulátu
Avicel PH 101	204,0 mg/g granulátu
Polyplasdone	204,0 mg/g granulátu
zbývající obsah vody	přibližně 20 mg/g granulátu (přibližně 2 %),
průměr	0,08 až 0,8 mm.

Příklad 2

Opakuje se způsob podle příkladu 1, přičemž jako plnivo a nosič se užije 3 000 g mikrokrytalické celulózy (Avicel PH 101) a jako pojivo se k roztoku extrakčních látek přidá 1 litr 20% vodného roztoku polymeru 1-vinyl-2-pyrrolidonu (Kollidon 90).

Tímto způsobem se získá granulát s následujícími vlastnostmi:

obsah extrakčních látek	544,2 mg/g granulátu
Kollidon 90	21,3 mg/g granulátu
Avicel PH 101	408 mg/g granulátu
zbývající obsah vody	přibližně 20 mg/g granulátu (přibližně 2 %)
průměr	0,08 až 0,8 mm.

Příklad 3

15 000 g mikrokrytalické celulózy (Avicel PH 101) a 10 000 g zesítěné sodné soli karboxymethylcelulózy (AC-DI-Sol) se vloží do zásobníku granulátoru s vířivou vrstvou s objemem 60 litrů. Vzduch se přivádí rychlostí 800 m³/hod. a jeho zahříváním na teplotu 80 °C se udržuje rovnoměrná vířivá vrstva.

166,6 litru 20% vodného roztoku extrakčních látek se smísí s roztokem 1 660 g prostředku Kollidon K 25 v 16,6 litru vody a směs se přivádí čerpadlem se 3 tryskami o průměru 1,2 mm a stříká se na vířivou vrstvu. Rychlost postřiku je přibližně 600 g roztoku Actoveginu a Kollidonu, čímž se udržuje ve vířivé vrstvě stálý obsah vody přibližně 15 % a teplota 30 až 32 °C.

Po spotřebování 140 litrů roztoku za těchto podmínek se sníží teplota přiváděného vzduchu na teplotu místnosti a přívod vody se zvýší tak, aby došlo ke shlukování. Po ukončení postřiku se granulát suší v granulacním zařízení zvýšením teploty přiváděného vzduchu na 80 °C.

Usušený granulát má následující vlastnosti:

sypná hustota	0,53 g/cm ³
hustota po upěchování	0,63 g/cm ³
sypnost	12,30 g/cm ² /s
obsah vody	1,6 %
velikost zrn	60 — 500 μm.

Příklad 4

22 000 g mikrokrytalické celulózy (Avicel PH 101) se vloží do zásobníku granulacního zařízení s vířivou vrstvou o objemu 60 litrů. Pak se přivádí vzduch rychlostí 800 m³/hod. o teplotě 70 °C, čímž se udržuje rovnoměrná vířivá vrstva. 166,6 litru 20% vodného roztoku Actoveginu (extrakční látky z telecí krve, zbavené bílkovin) se smísí s roztokem 1 660 g polymeru 1-vinyl-2-pyrrolidonu (Kollidon 90) v 16,6 l vody a roztok se přivádí pomocí čerpadla ke třem tryskám s velikostí otvoru 1,2 mm a postřikuje se jím vířivá vrstva. Při rychlosti postřiku 600 g Actoveginu a Kollidonu 90 v roztoku za minutu se udržuje ve vířivé vrstvě stálý obsah vody přibližně 15 % a teplota 30 až 32 °C.

Po 2,5 hodině se při stejné teplotě vzduchu zvýší rychlost postřiku na 900 g/min., čímž dojde ke shlukování. Po skončeném postřiku se vzniklý granulát suší ve vířivé vrstvě granulátoru při teplotě vzduchu 70 °Celsia.

Usušený granulát má následující vlastnosti:

sypná hustota	0,53 g/cm ³
hustota po upěchování	0,63 g/cm ³
sypnost	12,30 g/cm ² s
obsah vody	1,6 %
velikost zrn	60 — 500 μm.

b) Použití granulátu k výrobě pevných lékových forem.

Příklad 5

Jádra dražé

7 200 g granulátu, získaného podle příkladu 1 se smísí s 60 g stearanu hořečnatého a 40 g mastku a směs se zpracuje na jádra dražé s hmotností 365 mg při použití tlaku 78,5 až 150 N/mm².

Tímto způsobem se získají jádra s následujícími vlastnostmi:

Vlastnosti:

Průměr	10,0 mm
tloušťka	5,5 mm
pevnost v tlaku	115 N
otěr (4 min.)	20,1 %
doba rozpadu	8 — 10 min.

Složení:

extrakční látky	200 mg
Polyplasdone	75 mg
Avicel PH 101	75 mg
Kollidon K 25	10 mg
mastek	2 mg
stearan hořečnatý	3 mg

Tato jádra mají stálý obsah extrakčních látek a při skladování při teplotě místnosti po dobu 24 měsíců nedochází ke zhoršení kvality nebo k zabarvení.

Příklad 6

Tablety

7 200 g granulátu, získaného způsobem podle příkladu 1 se smísí s 60 g stearanu hořečnatého a 40 g mastku a lisují se tablety o hmotnosti 730 mg při tlaku 98,1 až 196,2 N/mm². Získají se tablety s následujícími vlastnostmi:

Vlastnosti:

tableta vejčitého tvaru	
délka	18 mm
šířka	7 mm
tloušťka	6,7 mm
pevnost v tlaku	180 N
otěr (4 min.)	0,1 %
doba rozpadu	10 min.

Složení:

extrakční látky	400 mg
Polyplasdone	150 mg
Avicel PH 101	150 mg
Kollidon K 25	20 mg
mastek	4 mg
stearan hořečnatý	6 mg

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby homogenního granulátu z vodných roztoků extrakčních látek z telecí krve, zbavené bílkovin, vhodného k lisování na pevné lékové formy a obsahujícího alespoň 50 % hmotnostních extrakčních látek, vztaženo na celkovou hmotnost sušiny granulátu, pojivo a farmaceutické plnivo nebo nosič, vyznačující se tím, že se v kontinuálním postupu v granulačním zařízení s vířivou vrstvou stříká na mikrokrystallickou celulózu nebo na směs mikrokrystallické celulózy a zesíťného polyvinylpyrrolidonu, nebo na směs mikrokrystallické celulózy a zesíťné karboxymethylcelulózy jako plniva a nosiče v množství 38 až 41 % hmotnostních, vztaženo na celkovou suchou hmotnost granulátu ve vířivém stavu 20% vodný roztok extrakčních látek, který obsahuje na 10 hmotnostních dílů extrakčních látek ještě 0,3 až 0,6 hmotnostního dílu 1-vinyl-2-pyrrolidonového polymeru jako pojiva v rozpuštěném stavu, přičemž v průběhu postřiku celého objemu roztoku nebo alespoň jeho většího podílu se teplota vířivé vrstvy udržuje v rozmezí 25 až 30 °C a obsah vody v této vrstvě v rozmezí 15 až 20 % hmotnostních změnami teploty přiváděného plynu a změnami rych-

losti postřiku, obsah vody, přiváděné postřikem a odpařované vody je v rovnováze, nedochází ke shlukování a vířivá vrstva zůstává práškovitá, k vyvolání shlukování a granulace této směsi se ještě během postřiku roztokem extrakčních látek zvýší obsah vody ve vířivé vrstvě poklesem teploty přiváděného fluidizačního plynu nebo zvýšením rychlosti jeho přivádění, nebo se po ukončení postřiku extrakčními látkami postřikem čistou vodou na 35 až 45 % hmotnostních a pak se vzniklý granulát po dosažení požadované velikosti částic suší zvýšením teploty přiváděného vzduchu při teplotě vířivé vrstvy 30 až 35 °C a zbytek vody se odstraní zvýšením teploty na 40 až 45 °C, za vzniku granulátu, obsahujícího 54 až 57 proc. hmotnostních extrakčních látek, vztaženo na celkovou suchou hmotnost granulátu při průměru granul 0,06 až 0,8 mm.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se jako plnivo a nosič použije směs stejných hmotnostních podílů mikrokrystallické celulózy a zesíťného polyvinylpyrrolidonu.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2 vyznačující se tím, že se jako plyn, přiváděný do vířivé vrstvy použije vzduch.