



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

229045

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 04 03 83
(21) (PV 1535-83)

(40) Zveřejněno 15 09 83

(45) Vydáno 15 03 86

(51) Int. Cl.³
A 61 K 9/36

(75)

Autor vynálezu

BALÚCH JOSEF RNDr., CHALABALA MILAN prof. RNDr. PhMr. DrSc., BRATISLAVA,
KOBLAS KAREL ing., LÍKAŘOVÁ EVA PhMr., PRAHA, RAK JÁN doc. RNDr. CSc.,
BRATISLAVA, SAJVERA JIRÍ RNDr., PRAHA, ZATLOUKALOVÁ VĚRA, BRATISLAVA

(54) Filmotvorná disperze

Vynález se týká filmotvorné disperze k vytváření ochranné vrstvy na tvarovaných výrobcích, jako jsou tablety, pelety, granule nebo jejich složky v krystalické formě, zejména s obsahem jedné nebo více účinných látek. Vynález se rovněž týká způsobu výroby této filmotvorné disperze.

Jak je známo, jsou různá léčiva upravovaná do tvarovaných výrobků, určených k perorální aplikaci, velmi často citlivá vůči fyzikálním a/nebo chemickým vlivům okolního prostředí, jako je například kyslík, světlo, vlhkost, nebo jsou chuťově nepříjemná. Často se též stává, že v jedné lékové formě nastávají chemické reakce mezi dvěma nebo i více účinnými látkami či mezi některou látkou účinnou a látkami pomocnými. Proto je nutná ochrana buď hotových tvarovaných výrobků nebo některých či všech jejich účinných složek, a to vhodnou obdukcí, tj. vytvářením ochranných povlaků (vrstev) pomocí různých filmotvorných látek, aplikovaných nejčastěji v podobě roztoku.

Historicky nejstarším typem obdukcce je dražování. Při tomto procesu se na vyliisovaných jádrech vytváří silná vrstva sacharosy, případně i jiných pomocných látek včetně barviv. K dražování se používá cukerný sirup, kterým se jádra umístěná v dražovacím kotli za stálého otáčení postupně polévají; uváděním teplého vzduchu se voda ze sirupu odpařuje a na povrchu jader vzniká kompaktní vrstva, jejíž hmotnost dosahuje či přesahuje 100% hmotnosti jádra. Dražování je dlouhodobý proces, který trvá 24 až 32 hodin, i více. Cukerný sirup není však v pravém slova smyslu filmotvorným roztokem.

Další formou obdukovaných tablet jsou tzv. potahované tablety, což jsou v podstatě jádra potažená tenkou vrstvou derivátu celulosy či jiného vhodného polymerního materiálu. Z derivátů celulosy se používá nejčastěji hydroxypropylmethylcelulosa, popřípadě ethylcelulosa,

229045

z ostatních polymerů akryláty a methakryláty. K vytváření povlaků slouží filmotvorný roztok, jehož základem jsou organická rozpouštědla nebo jejich směsi. Obdukcce popsanou technologií je velmi dobře propracována a jsou k dispozici velmi výkonná zařízení, která využívají fluidní techniky.

Společnou nevýhodou přípravy obdukovaných tablet dosavadními způsoby je především skutečnost, že filmotvorné roztoky obsahují organická rozpouštědla nebo jejich směsi. Většinou se používá směs ethanolu, isopropanolu či acetonu s chlorovaným alkanem (dichlormethanem, chloroformem). Podmínkou pro vytvoření povlaku je odpaření rozpouštědla, jehož páry unikají do ovzduší. Práce s organickými rozpouštědly je nepříjemná jak z hlediska ochrany zdraví pracovníků, tak i z hlediska protipožární ochrany. Kromě znečištění ovzduší není zanedbatelná ani ekonomická stránka provozu: páry rozpouštědel jsou zředěny velkým množstvím vzduchu, takže je nelze dostupnými technickými prostředky ekonomicky regenerovat. Další nevýhodou je to, že není možné v těchto filmotvorných roztocích používat vodorozpustná barviva a že je tedy nutno používat pouze pigmenty.

Je tedy všeobecnou snahou vyřadit z technologie obdukovaných výrobků filmotvorné roztoky na bázi organických rozpouštědel a nahradit je roztoky nebo disperzemi vodnými. K tomuto účelu byly zkoušeny některé deriváty celulosy rozpustné ve vodě; poskytují však velmi viskózní roztoky, které se nanášejí značně obtížně. Komerčně dostupné pro účely obdukcce jsou některé speciální druhy hydroxyethylcelulosy, které poskytují vodné roztoky o nízké viskozitě, a které jsou použitelné k vytváření ochranných vrstev. Dále jsou k dispozici vodné disperze akrylátových polymerů, známé pod různými obchodními názvy, nebo disperze ethylcelulosové.

Ani tyto vodné filmotvorné roztoky či disperze nejsou však zcela bez nevýhod. Voda z tvořícího se filmu nesnadno uniká, jádra jsou poměrně dlouho ve styku s vodou a za vyšších teplot a neustálého provzdušňování, zejména při práci ve vakuu, může nastat znehodnocení účinných látek.

Při systematickém studiu nejrůznějších dostupných vodorozpustných látek, které by přicházely v úvahu, při vytváření ochranného filmu, zejména derivátů celulosy, bylo zjištěno, že sodná sůl hydroxyethylcelulosy poskytuje z vodného roztoku velmi kvalitní film, který vyniká nepatrnou retencí vody a tudíž velmi rychle vysychá. Při obdukcce jader pomocí vodného roztoku uvedené látky však vznikly obtíže, a to jak při práci na obvyklých dražovacích kotlích, tak i ve vakuu: jádra se silně slepovala a vytvořený povlak byl velmi nepravidelný. Bylo nutno tedy hledat různé přísady, které by omezily slepování jader, zajistily jejich kluznost a zlepšily stejnoměrnost filmu. Žádaného cíle bylo dosaženo přidáním polyethylenglykolu a stearanu vápenatého nebo hořečnatého do filmotvorného roztoku.

Při tom bylo zjištěno, že polyethylenglykol funguje jako změkčovač a leštidlo a stearan vápenatý a hořečnatý jako hladicí přísada. Dále bylo nalezeno, že při přípravě filmotvorného roztoku je vhodné základní filmotvornou látku, tj. sodnou sůl hydroxyethylcelulosy, rozpustit nejprve v malém množství nižšího alkoholu a pak teprve rozpustit přidáním vody. Zrychlí se tím rozpouštění a malé množství alkoholu zajistí rovnoměrnější tvorbu filmu na jádrech. Je výhodné, je-li ve vodě předem rozpuštěn polyethylenglykol. K základnímu filmotvornému roztoku lze přidávat podle potřeby další pomocné látky, jako plniva, stabilizátory disperze, barviva či pigmenty, chuťová korigencia, konzervační látky apod.

Výše uvedené nedostatky nemá filmotvorná disperze k vytváření ochranné vrstvy na tvarovaných výrobcích, jako jsou tablety, pelety, granule nebo jejich složky v krystalické formě, zejména s obsahem jedné nebo více účinných látek, podle vynálezu, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje 1 až 10 % hmotnosti, s výhodou 2 až 4 % hmotnosti, vodorozpustného derivátu celulosy, zejména soli hydroxyalkylderivátu celulosy s alkalickým kovem, s výhodou sodné soli hydroxyethylcelulosy, dále polyethylenglykol o molekulové hmotnosti 1 000 až 20 000, s výhodou 4 000 až 6 000, v množství 5 až 20 % hmotnosti, s výhodou 8 až 12 % hmot-

nosti, vztaženo na hmotnost použitého derivátu celulosy, sůl alkanokyseliny se 14 až 18 atomy uhlíku s kovem alkalických zemin nebo s hliníkem, s výhodou stearat hořečnatý nebo vápenatý, v množství 1 až 4 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost použitého derivátu celulosy, a 4 až 16 % hmotnosti, s výhodou 6 až 10 % hmotnosti, alkanolu s 1 až 3 atomy uhlíku, s výhodou ethanolu, přičemž zbytek do 100 % hmotnosti tvoří voda, popřípadě s přísadou plniva a/nebo zředovačla a/nebo stabilizátoru disperze a/nebo barviva či pigmentu a/nebo chuťových korigencí a/nebo konzervačních látek.

Vynález se dále týká i způsobu výroby filmotvorné disperze k vytváření ochranné vrstvy na tvarovaných výrobcích, jehož podstata spočívá v tom, že se nejprve k disperzi vodorozpustného derivátu celulosy, zejména soli hydroxyalkylderivátu celulosy s alkalickým kovem, s výhodou sodné soli hydroxyethylcelulosy, ve vodném alkanolu s 1 až 3 atomy uhlíku přidává roztok polyethylenglykolu ve vodě, načež se ve vzniklém roztoku disperguje sůl alkanokyseliny se 14 až 18 atomy uhlíku s kovem alkalických zemin nebo s hliníkem, popřípadě s přísadou plniva a/nebo stabilizátoru disperze a/nebo barviva či pigmentu a/nebo chuťových korigencí a/nebo konzervačních látek.

Při výrobě filmotvorné disperze podle vynálezu se nejčastěji postupuje tak, že se nejprve v malém množství ethanolu nebo isopropanolu disperguje sodná sůl hydroxyethylcelulosy (nebo jiného použitelného derivátu) a ke vzniklé disperzi se přidá roztok polyethylenglykolu ve vodě. Po úplném rozpuštění se k roztoku přidává stearan hořečnatý nebo vápenatý, popřípadě a dalšími přísadami, například mastkem, koloidním kysličníkem křemičitým, rozpustným nebo pigmentovým barvivem, chuťovou přísadou, konzervační látkou apod. a vše se zpracuje na homogenní disperzi, která je tak připravena k dalšímu použití, tj. k obdukcí.

Tato operace se provádí buď na klasických drazovacích kotlích tvaru rotačního elipsoidu, na velkokapacitních kotlích nebo ve fluidním zařízení. Filmotvorná disperze podle vynálezu se aplikuje v takovém množství, aby na celkovou hmotnost násady obdukovaného materiálu připadlo kolem 3 % hmotnosti soli derivátu hydroxyalkylcelulosy. Pomocí filmotvorné disperze podle vynálezu lze vytvářet na povrchu jader, granulí, krystalů či pelet ochrannou vrstvu, která chrání materiál před vnějšími vlivy i před vzájemnými interakcemi jednotlivých složek. Vhodnými pomocnými látkami lze v případě potřeby měnit vlastnosti této vrstvy, která může být i vhodně zbarvená.

Filmotvorná disperze podle vynálezu odstraňuje nevýhody dosud používaných prostředků: připravuje se při normální teplotě, obsahuje jen malé množství organických rozpouštědel, účinné látky nejsou při obdukcí vystaveny dlouho vlhkosti, neboť film se vzhledem k nepatrné retenci vody tvoří velmi rychle. Použité množství alkoholu je z požárního, zdravotního i ekonomického hlediska nevýznamné. Filmotvorná disperze podle vynálezu se může připravovat buď vždy čerstvá, ve složení, které je optimální pro určitý výrobek, nebo předem do zásoby s tím, že se podle potřeby do základní disperze za důkladné homogenizace přidá žádaná přísada, například barvivo, pigment nebo aróma.

Je samozřejmé, že použití filmotvorné disperze podle vynálezu není omezeno jen na léčiva. Může se uplatnit též v potravinářské, chemické a jiné výrobě, obecně všude tam, kde je účelné tvarované výrobky nebo jejich součásti chránit před vlivy okolí.

Vynález je blíže ilustrován, aniž by však byl jakkoli omezen, následujícími příklady provedení.

P ř í k l a d 1

V 600 ml vody se rozpustí 1,6 g polyethylenglykolu 6 000. V 60 ml ethanolu se disperguje 14 g sodné soli hydroxyethylcelulosy, ke vzniklé disperzi se přidá roztok polyethylenglykolu a míchá se až do úplného rozpuštění. Ke vzniklému roztoku se přidá 0,45 g stearanu vápenatého a vše se důkladně zhomogenizuje. Poté je získaná disperze připravena k použití.

P ř í k l a d 2

V 1 000 ml vody se rozpustí 2 g polyethylenglykolu 10 000. Ve 100 ml ethanolu se disperguje 20 g sodné soli karboxymethylcelulosy a ke vzniklé disperzi se přidá roztok polyethylenglykolu. Míchá se do úplného rozpuštění a ve vzniklém roztoku se disperguje 0,3 g stearanu hořečnatého, 0,2 g mastku, 0,2 g koloidního kysličníku křemičitého a 7 g pigmentového barviva. Po dokonalé homogenizaci je disperze připravena k použití.

P ř í k l a d 3

V 1 000 ml vody se rozpustí 2 g polyethylenglykolu 4 000. Ve 120 ml isopropanolu se disperguje 25 g sodné soli hydroxyethylcelulosy a ke vzniklé disperzi se přidá roztok polyethylenglykolu. Míchá se do úplného rozpuštění a přidá se 0,6 g stearanu vápenatého, 1 g oxidu titaničitého, 0,6 g mastku a vzniklá homogenní disperze se obarví 2 g vodorozpustného potravinářského barviva.

P ř í k l a d 4

Ve 100 ml ethanolu se disperguje 25 g sodné soli karboxymethylcelulosy a vzniklá disperze se vpraví za míchání do roztoku 2,2 g polyethylenglykolu 6 000 v 1 000 ml vody. Po úplném rozpuštění se přidá za míchání 0,6 g stearanu vápenatého, 0,6 g mastku a 5 g pigmentového barviva. Dokonale zhomogenizovaná disperze je připravena k použití.

P ř í k l a d 5

Ve 100 ml ethanolu se disperguje 25 g sodné soli hydroxypropylcelulosy. Vzniklá disperze se vpraví za míchání do roztoku 2,3 g polyethylenglykolu 4 000 v 1 000 ml vody. Po úplném rozpuštění se přidá za míchání 0,6 g stearanu hořečnatého, 0,6 g koloidního oxidu křemičitého a 5 g oxidu titaničitého. Po dokonalém zhomogenizování je disperze připravena k použití.

P ř í k l a d 6

Do dražovacího kotle klasického tvaru se vloží 600 g jader čočkovitého tvaru o průměru 10,5 mm s obsahem 250 mg chloramfenikolu. Na rotující jádra se po dávkách asi 50 ml nanáší filmotvorná disperze, připravená podle příkladu 2. Po každém polevu se jádra nechají rotovat asi 1 min a pak se vysoušejí teplým vzduchem. Po úplném odpaření rozpouštědel se postup opakuje až do spotřebování disperze. Vzniknou potahované tablety s rozpadem do 30 min.

P ř í k l a d 7

600 g jader čočkovitého tvaru o průměru 9 mm s obsahem 75 mg fumarátu železnatého se vloží do pracovní komory fluidního postřikovacího zařízení a při teplotě 60 až 80 °C se na ně nastříká filmotvorná disperze připravená podle příkladu 3. Získají se potahované tablety, které mají dobu rozpadu 20 až 30 min.

P ř í k l a d 8

500 g pelet o průměru 1 až 1,2 mm, s obsahem 50 % kyseliny askorbové, se vpraví do komory fluidního postřikovacího zařízení a jako v příkladu 6 se opatří povlakem, který vznikne nastříkáním disperze podle příkladu 3. Stejně se obdukuje 500 g krystalů síranu železnatého o velikosti 1 až 1,2 mm. Obdukové pelety a krystaly se smíchají ve hmotnostním poměru 1:2 a směs se plní do tvrdých želatinových tobolek. Tobolky vyhovují požadovaným vlastnostem.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Filmotvorné disperze k vytváření ochranné vrstvy na tvarovaných výrobcích, jako jsou tablety, pelety, granule nebo jejich složky v krystalické formě, zejména s obsahem jedné nebo více účinných látek, vyznačující se tím, že obsahuje 1 až 10 % hmotnosti, s výhodou 2 až 4 % hmotnosti, vodorozpustného derivátu celulosy, zejména soli hydroxyalkylderivátu celulosy s alkalickým kovem, s výhodou sodné soli hydroxyethylcelulosy, dále polyethylenglykol o molekulové hmotnosti 1 000 až 20 000, s výhodou 4 000 až 6 000, v množství 5 až 20 % hmotnosti, s výhodou 8 až 12 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost použitého derivátu celulosy, sůl alkankyseliny se 14 až 18 atomy uhlíku s kovem alkalických zemin nebo s hliníkem, s výhodou stearát hořečnatý nebo vápenatý, v množství 1 až 4 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost použitého derivátu celulosy, a 4 až 16 % hmotnosti, s výhodou 6 až 10 % hmotnosti, alkanolu s 1 až 3 atomy uhlíku, s výhodou ethanolu, přičemž zbytek do 100 % hmotnosti tvoří voda, popřípadě s přísadou plniva a/nebo zředovadla a/nebo stabilizátoru disperze a/nebo barviva či pigmentu a/nebo chuťových korigencí a/nebo konzervačních látek.

2. Způsob výroby filmotvorné disperze k vytváření ochranné vrstvy na tvarovaných výrobcích podle bodu 1, vyznačující se tím, že se nejprve k disperzi vodorozpustného derivátu celulosy, zejména soli hydroxyalkylderivátu celulosy s alkalickým kovem, s výhodou sodné soli hydroxyethylcelulosy, ve zvoleném alkanolu s 1 až 3 atomy uhlíku, přidává roztok polyethylenglykolu o molekulové hmotnosti 1 000 až 20 000, s výhodou 4 000 až 6 000, ve vodě, načež se ve vzniklém roztoku disperguje sůl alkankyseliny se 14 až 18 atomy uhlíku s kovem alkalických zemin nebo s hliníkem, případně s přísadou plniva a/nebo zředovadla a/nebo stabilizátoru disperze a/nebo barviv či pigmentů a/nebo chuťových korigencí a/nebo konzervačních látek.