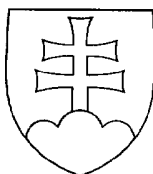


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **1062-95**
(22) Dátum podania: **28.08.1995**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **G 94 14 065.0**
(32) Dátum priority: **31.08.1994**
(33) Krajina priority: **DE**
(40) Dátum zverejnenia: **08.01.1997**
(45) Dátum zverejnenia udelenia
vo Vestníku: **18.01.2000**
(86) Číslo PCT:

(11) Číslo dokumentu:

280 407

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. ⁶

A 61K 9/32
A 61K 9/52
C 08F 220/18

(73) Majiteľ patentu: **RÖHM GMBH CHEMISCHE FABRIK, Darmstadt, DE;**

(72) Pôvodca vynálezu: **Lehmann Klaus, Dr., Rossdorf, DE;**
Hös Werner, Dipl.-Chem., Heusenstamm, DE;

(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov vynálezu: **Termoplast na výrobu liekových obalov a jeho použitie**

(57) Anotácia:

Termoplast pozostáva zo zmesového polyméru vytvoreného zo 16 až 40 % hmotnostných kyseliny akrylovej a/alebo kyseliny metakrylovej, 30 až 80 % hmotnostných metylakrylátu, až do 40 % hmotnostných iných alkylestero kyseliny akrylovej a/alebo metakrylovej a prípadne zo zvyčajných pomocných prísad na obalovanie liečivá, vhodný na výrobu obalovaných liekov rozpustných v črevných šťavách, ako sú obalované tablety, matrice, fólie, kapsuly alebo viacdielne dávkovacie jednotky.

Oblasť techniky

Vynález sa týka oblasti pomocných prostriedkov na výrobu liekového obalu rozpustného v črevných šťavách.

Doterajší stav techniky

Dôležitá skupina pomocných prostriedkov na uvedené zapuzdrowanie liečiv pozostáva zo zmesových polymérov kyseliny akrylovej a/alebo kyseliny metakrylovej s nižšími alkyestermi týchto kyselín. Na výrobu tvarovaných liekových obalov - puzdier používajú sa vo forme roztokov v organických rozpúšťadlách alebo ako vodné disperzie, alebo redisperzie. Spracovanie týchto roztokov a disperzií je spojené s časovo a energeticky náročným stupňom ich sušenia na odstránenie použitej vody alebo rozpúšťadiel. Na výrobu dvojdielných kapsúl sa vrstva roztoku alebo disperzie vysuší na vhodne vytvarovanom trní a potom sa stiahne; porovnaj DE 21 57 435, DE 35 24 337.

Je už tiež známe spracovanie škrobov, ktoré sa zahrievaním s vodou plastifikujú a potom sa vstrekovacím postupom tvarujú na kapsuly. Jednako z uvedených akrylových polymérov rozpustných v črevných šťavách sa však kapsuly racionálnym tepelným tvarovacím postupom doteraz nedajú pripraviť; porovnaj L.Eith a ďalší, Drug Der. Ind. Pharm. 12 (11-13), str. 2113 - 2126, 1986.

Ďalej je známe, že sa na orálne podávanie používajú liekové formy v zvariteľných fóliách na základe želatíny z materiálu, rozpustného alebo rozpadajúceho sa v tráviacom trakte; porovnaj WO 91/04017. Podľa DE 35 25 767 sa vysušia organické roztoky farmaceuticky účinných látok a kopolyméry metyl- a/alebo etyl estery kyseliny akrylovej a/alebo metakrylovej s nízkymi teplotami mäknutia, sušina sa práškuje a lisuje sa do tabliet.

Z EP-B 143 935 sú známe termoplastické tvarovacie hmoty z plastov na základe zmesových polymérov z 1 mólu kyseliny akrylovej a/alebo metakrylovej a z 2,5 až 6 mólov aspoň jedného akrylátu, ktoré sú termoplastické a môžu sa spracovať na fólie, na ľahané časti, vstrekomím vyrobené časti, na lisovanie alebo na vyfukovanie vyrobené časti. Zmesové polyméry pritom obsahujú najviac 15 % hmotnostných karboxylových skupín, čo však nestačí na získanie liekového obalu, rozpustného v tráviacich šťavách. Zo známych zmesových polymérov sa vyrábajú v alkáliách rozpustné fólie na hygienické a obalové účely, ako aj lepy a časti obalov.

Teraz sa zistilo, že známe, z vodných disperzií alebo z organických roztokov spracovateľné a v črevných šťavách rozpustné akrylové polyméry, ktoré sú tvorené z 30 až 50 % hmotnostných kyseliny metakrylovej a zvyšnú časť tvorí etylakrylát alebo metylmetakrylát, sú spracovateľné v termoplastickom stave, ale spracovanie je sprevádzané ich rozkladom. Pri teplotách vyše 120 °C začína ich dekarboxylácia a potom už nie sú rozpustné v črevných šťavách.

Základnou úlohou vynálezu je predložiť termoplastickú tvarovaciu hmotu z plastu, ktorá by sa mohla spracovať známymi tepelnými tvarovacími postupmi na výrobky liekových foriem, rozpustných v črevných šťavách, napríklad kapsúl.

Podstata vynálezu

Zistilo sa, že zmesové polyméry pozostávajúce z

- A) 16 až 40 % hmotnostných kyseliny akrylovej a/alebo kyseliny metakrylovej,
- B) 30 až 60 % hmotnostných metylakrylátu a
- C) až do 40 % hmotnostných ďalších alkylestero kyseliny akrylovej a/alebo kyseliny metakrylovej sú na uvedený účel vhodné. Z nich vyrobené, prípadne s prísadou bežných pomocných látok, sú liekové povlaky nerozpustné v žalúdočnej šťave pri pH 1 až 2, ako aj v tráviacich šťavách alebo v pufovacích roztokoch s pH hodnotami 5, ale v črevných šťavách pri pH hodnotách 5,5 až 8 sú dobre rozpustné. Môžu sa bez rozkladu spracovať v termoplastickom stave.

Kapsuly prípadne vzájomne sa zasúvajúce kapsulové polovice sa môžu pripraviť - výhodne s použitím viacnásobnej formy - vstrekovacím postupom z taveniny zmesových polymérov pri teplotách 140 až 180 °C. Vstrekovací postup sa môže tiež použiť na zapuzdrenie vopred vytvarovaného jadra z liečiva. Pritom sa jadro pred konečným naplnením priestoru formy a pred stuhnutím tvarovacej hmoty vystredí v priestore formy pomocným prípravkom, ktorý sa ešte pred stuhnutím hmoty z dutiny vytiahne späť. Ďalšie spôsoby obalovania sú opísané vo WO 91/04017.

Z taveniny formovacej hmoty podľa tohto vynálezu sa môže vyrobiť extrúziou a prípadne ťahaním na valcovacej stolici fólia, ktorá je rozpustná v črevných šťavách a ktorá má hrúbku 0,1 až 1 mm. Takéto fólie sa môžu použiť na liekové formy rôznym spôsobom. V termoelastickom stave sa môžu ľahať diely kapsúl pri teplotách od 100 do 140 °C. Na to sú vhodné známe spôsoby tvarovania, pri ktorých sa tvarovanie dosahuje účinkom mechanického razníka, pretlaku alebo podtlaku, alebo ich kombináciou. Po oddelení odformovaných dielov kapsúl, môže sa odpadajúca nadbytočná fólia znova spracovať tavením.

Vytvarované časti plastu podľa tohto vynálezu sa tiež môžu kombinovať s inými tvarovanými časťami z rozpustných alebo nerozpustných látok na dávkovacie jednotky, na spomalenie rozpúšťania určitých častí terapeutických systémov. K tomu sa môže spolu spojiť ohraničená dávka jedného alebo viacerých účinných látok tak, že jednotlivé dávky sa uvoľňujú za definovaných podmienok v určitých častiach žalúdočnočrevného traktu. Spoločným použitím v črevných šťavách rozpustných tvarovaných častí sa môže dosiahnuť aj rozpad celého systému na menšie časti, ktoré sa z organizmu ľahšie vylúčia.

Vďaka tvarovateľnosti a zvariteľnosti ponúka fólia nový druh racionálneho spôsobu zapuzdrenia liečiv. Napríklad sa môžu vylisované tablety za vákua utesniť a zavariť medzi dve napnuté fólie. Po ohriatí sa puzdro z fólie zmrští a tesne obalí tabletu liečiva.

Zmesový polymér sa môže pripraviť bežnými spôsobmi radikálovej polymerizácie. Pritom sa môže použiť tiež regulátor procesu ako je napríklad alkylmerkaptán, aby sa dosiahla molekulová hmotnosť (vážená stredná hodnota) od 50 000 do 1 500 000 Daltonov. Tavná viskozita izolovaného polyméru, resp. hotovej upravenej tvarovacej hmoty je výhodne v oblasti od 1 000 do 100 000 Pa.s pri teplote 120 až 145 °C a tlaku 1 až 5 MPa, stanovená podľa DIN 54811, spôsob B. Racionálny spôsob je polymerizácia monomérov v hmote, napríklad v závitovkom výtlačnom lise - extrudéri. Prednostne sa zmesový polymér získava emulznou polymerizáciou vo vodnej fáze za prítomnosti výhodne aniónového emulgátora a izoluje sa v sušením

pomocou rozprašovania alebo vymrazovaním, alebo koaguláciou a odvodnením.

Spolu s kyselinou akrylovou a/alebo kyselinou metakrylovou a metakrylátom sa môže spoločne použiť, ak sa to vyžaduje, ďalší alkylester kyseliny akrylovej a/alebo kyseliny metakrylovej, najmä taký, ktorý má 1 až 8 uhlíkových atómov na alkylovom zvyšku a to v množstve do 40 % hmotnostných. Vhodné sú najmä etyl-, propyl-, butyl- a 2-etylhexylakrylát a metyl-, etyl-, propyl- a butylmetakrylát. V malých množstvách sa môžu použiť spolu s predchádzajúcimi aj ďalšie etylénové nenasýtené, radikálovo polymerizovateľné monoméry, ako je hydroxyalkyl(met)akrylát.

Zmesový polymér sa v roztavenom stave môže zmiešať s pomocnými prísadami, ktoré sú do liekových formulácií použiteľné. Medzi také prísady patrí zmäkčovadlo, ako je ester kyseliny citrónovej, polyetylén glykol, plnidlo, farbivo, pigment, konzervačné činidlo, príchut', účinná látka a separátor, ako sú glycerolmono- a di- stearát, zmes oboch, ako aj kyselina stearová a jej kovové soli.

Prísadami upravená tvarovacia hmota sa termoplasticky spracúva pri teplotách od 120 do 180 °C. Na tvarovanie vstrekaním je snaha nastaviť viskozitu pod 10.000 Pa.s, čo je vo všeobecnosti dosiahnuteľné pri teplotách od 140 až 180 °C.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Na laboratórnom valcovom zariadení sa spracovala emulznou polymerizáciou zmes monomérov zo 60 % hmotnostných metylakrylátu, 20 % hmotnostných metylmetakrylátu a 20 % hmotnostných kyseliny metakrylovej a získaný kopolymér sa následne sušil v rozprašovacej sušiarňi a potom sa taval pri teplote valcov 160 °C. Potom, čo sa tavenina zhomogenizovala, pridalo sa 6 % hmotnostných glycerolmonostearátu a miešalo sa niekoľko minút. Hmota sa oddelila z valcov, pomocou nárazového mlyna sa rozpojila a pomlela na prášok so strednou veľkosťou zrna 0,2 mm.

Kopolymér mal tavnú viskozitu 7700 Pa.s pri 145 °C/5 MPa.

Na hodnotenie termoplastickej spracovateľnosti sa prášok plastu naplnil do predkomory vstrekovacieho lisu a pri 170 °C a pod tlakom 15 MPa (150 bar) vstrekoval otvorom veľkosti 0,5 mm do dutiny formy. Tým sa získali slabo opakované, tenkostenné polovičky liekových kapsúl, ktoré sa po ochladení a po otvorení zariadenia odobrali. Boli bez trhlín a bez bublín. Rozpúšťali sa v pufrovacom roztoku s pH 7,5 a v priebehu 90 minút sa rozpustili.

Príklady 2 až 6

Rovnakým spôsobom sa rozprašovacím postupom spracovali na polovičky kapsúl sušené emulzné polyméry so zložením (v hmotnostných %):

Príklad 2: metylakrylát/kyselina metakrylová 80 : 20
jadro / obal 1 : 1 s pomermi monomérov 70 : 30/90 : 10.

Príklad 3: metylakrylát/kyselina metakrylová 80 : 20
jadro / obal 1:1 s pomermi monomérov 90 : 10/70 : 30.

Príklad 4: metylakrylát / etylakrylát / kyselina metakrylová 40 : 25 : 35.

Príklad 5: metylakrylát/kyseliny metakrylová 80 : 20

jadro / obal, pričom sa použil prídavok regulátora iba na prípravu jadra.

Príklad 6: metylakrylát/etylakrylát/butylakrylát/ kyselina metakrylová 30 : 15 : 15 : 40, za prídavku 2 % hmotnostných glycerolmonostearátu (v príklade 4 len 1 % hmotnostné) ako odformovacej prísady. Vo všetkých prípadoch sa kapsuly v priebehu 90 minút rozpustili v pufrovacom roztoku s pH 7,5.

Kopolyméry mali nasledovné molekulové hmotnosti M_w (podľa GPC metódy, vážené stredné hodnoty) a hodnoty tavných viskozít V_s pri 145 °C /5 MPa:

	M_w Daltonov	V_s Pa.s
Príklad 2	-	23 000
Príklad 3	-	15 000
Príklad 4	190 000	192 000
Príklad 5	160 000	67 000
Príklad 6	200 000	222 000

Príklady 7 až 9

Rovnakým spôsobom sa rozprašovacím postupom spracovali na polovičky kapsúl sušené emulzné polyméry z metylakrylátu, metylmetakrylátu a kyseliny metakrylovej v ďalej uvedených hmotnostných pomeroch:

príklad 7: 40 : 40 : 20,

príklad 8: 60 : 20 : 20,

príklad 9: 60 : 25 : 15,

za prídavku 3 % hmotnostných glycerolmonostearátu ako odformovacej prísady. V príkladoch 8 a 9 sa použitím 6 resp. 5 % hmotnostných odformovacej prísady dosiahlo ľahšie odformovanie a hladšie povrchy kapsúl. Polovice kapsúl mali dĺžky od 16,5 mm, vonkajšie priemery od 6,8 mm, hrúbky stien od 0,5 mm a hmotnosti od 146 mg.

Kopolymér mal nasledovné hodnoty tavných viskozít pri 145 °C / 5 MPa:

príklad 7: 85.000 Pa.s

príklad 8: 20.000 Pa.s

príklad 9: 16.000 Pa.s

Hodnotenie rozpúšťania kapsúl z príkladov 8 až 9

Podľa príkladu 8 pripravené dve vzájomne sa zasúvajúce polovice kapsúl sa naplnili granulou s veľkosťou 3 mm a (na skúšobné účely) vodotesne sa zlepili kyánakrylovým lepm. Naplnené kapsuly sa najprv nechali v kadičke s 200 ml 0,1 M HCl ako umelej žalúdočnej šťavy pohybovať sem a tam, vždy 5 cm, s rýchlosťou 30 pohybov za minútu. V priebehu 2 hodín pri 37 °C bola stena kapsuly matná; nepozorovalo sa však nijaké porušenie alebo preniknutie kvapaliny do kapsuly. Potom sa kvapalina nahradila fosforečnanovým pufrom s pH 7,5 a v pohybovaní kapsulami sa pokračovalo. Hodnota pH sa priebežne merala a udržiavala sa konštantná prídavkom 0,5 M NaOH pomocou pH-statru. Po 30 minútach boli kapsuly silne matné a zaznamenala sa spotreba alkalického neutralizačného roztoku. Po ďalších 50 minútach stúpila spotreba alkalického neutralizačného roztoku na 0,13 ml 0,5 M NaOH, kapsula sa otvorila a uvoľnila granulu.

Spolu po 120 minútach a pri spotrebe alkalického neutralizačného roztoku 0,19 ml bola kapsula celkom rozpustená.

Dve podľa príkladu 9 pripravené vzájomne sa zasúvacie polovice kapsúl sa naplnili so 60 mg peliet Bisacodylu, s obsahom 5 % účinnej látky. Polovice kapsúl sa opäť spolu vodotesne uzavreli. Kapsula sa nechala pohybovať tak, ako je opísané, 1 hodinu pri 37 °C v 250 ml 0,1 M HCl a nezistilo sa nijaké jej poškodenie. Po tomto čase stanovená absorbanca pri 264 nm bola 0,002, čo zodpovedá najviac 0,3 % vydifundovanej látky von z obalu. Po nahradení pôsobiacej kvapaliny fosforečnanovým pufróm s pH 7,5 a po pripojení na pH-stat sa zaznamenala už po 5 minútach spotreba neutralizačného alkalického roztoku. Po 40 minútach sa kapsula otvorila a uvoľnila vložené peletky. Pomocou merania absorbanca sa zistilo 92,3 %-né uvoľnenie účinnej látky. Materiál obalu bol v tomto čase rozpustený len asi na jednu polovicu.

Hodnotenie ďalších kopolymérov

Zisťovali sa hodnoty tavnej viskozity v závislosti od teploty taveniny polymérov pre tri emulzné polyméry E1, E2 a E3 z metylakrylátu, metylmetakrylátu a kyseliny metakrylovej v hmotnostných pomeroch:

E1 60 : 20 : 20

E2 65 : 25 : 10

E3 50 : 20 : 30.

Stanovené hodnoty tavnej viskozity sú znázornené na obrázku 1. Obrázok 2 znázorňuje závislosť hodnoty tavnej viskozity pri 160 °C a pri 170 °C od obsahu kyseliny metakrylovej v kopolyméri.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Termoplast na výrobu liekových obalov rozpustných v črevných šťavách, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že pozostáva zo zmesového polyméru tvoreného 16 až 40 % hmotnostných kyseliny akrylovej a/alebo kyseliny metakrylovej, 30 až 80 % hmotnostných metylakrylátu, až do 40 % hmotnostných iných alkylesterov kyseliny akrylovej a/alebo kyseliny metakrylovej a prípadne z pomocných prísad na obalované licky.

2. Termoplast podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že hodnoty tavnej viskozity ležia v oblasti od 1 000 do 100 000 Pa.s pri 120 až 180 °C.

3. Termoplast podľa nároku 1 alebo 2, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že jeho molekulová hmotnosť, vážená stredná hodnota, je v rozsahu od 50 000 do 1 500 000.

4. Použitie termoplastu podľa hociktorého z nárokov 1 až 3 na výrobu liekových obalov rozpustných v črevných šťavách.

5. Použitie termoplastu podľa nároku 4, kde ako obal rozpustný v črevných šťavách je lieková kapsula.

6. Použitie termoplastu podľa nároku 4 ako dávkovacej jednotky liečiva obsahujúcej viac účinných dávok ako aj najmenej jednu tvarovú časť z plastu podľa niektorého z nárokov 1, 2 alebo 3 popri tvarových častiach z ďalších látok.

7. Použitie termoplastu podľa nároku 4, kde liekový obal sa tvaruje z taveniny.

8. Použitie termoplastu podľa nároku 7, kde liekový obal sa tvaruje vstrekaním.

9. Použitie termoplastu podľa nárokov 1 až 3, na výrobu zvárateľnej plastovej fólie.

10. Použitie termoplastu podľa nároku 9, na výrobu zvárateľnej plastovej fólie, jednosmerne alebo dvojsmerne dlženej.

11. Použitie termoplastu podľa nároku 9 alebo 10, kde plastová fólia sa vytlačuje z taveniny a z fólie sa tepelným tvarovaním vytvoria násuvné kapsuly.

Koniec dokumentu
