



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 02 871 T2 2004.03.11**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 194 452 B1**

(51) Int Cl.⁷: **C08B 11/00**
C08B 11/20

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 02 871.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US00/14622**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 936 349.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/000680**

(86) PCT-Anmeldetag: **26.05.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **04.01.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **10.04.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **21.05.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **11.03.2004**

(30) Unionspriorität:

141046 P	24.06.1999	US
416783	13.10.1999	US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(73) Patentinhaber:

Dow Global Technologies, Inc., Midland, Mich., US

(72) Erfinder:

**ROSENBERG, Steven, Midland, US; SPENCER, V.,
Michael, Midland, US; SCHULZ, J., Gary, Midland,
US**

(74) Vertreter:

Weickmann & Weickmann, 81679 München

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON CELLULOSEETHERN MIT VERMINDERTER VERGIL-
BUNG UND VERFÄRBUNG**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung eines Celluloseethers mit tiefem Molekulargewicht. Das Verfahren wendet eine partielle Neutralisation von Säure an, gefolgt von einem säurekatalysierten Depolymerisationsschritt.

[0002] Celluloseether mit tiefem Molekulargewicht werden üblicherweise in Pharmazeutika und Nahrungsmitteln kommerziell eingesetzt. Bevorzugte Celluloseether für solche Anwendungen sind Methylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose.

[0003] Ein bei Celluloseethern mit tiefem Molekulargewicht häufig beobachtetes Problem ist die Vergilbung oder die Verfärbung. Eine solche Vergilbung oder Verfärbung kann in Produkten beobachtet werden, in welchen die Zusammensetzungen formuliert wurden. Vergilbung oder Verfärbung wird in transparenten pharmazeutischen Kapseln und hell-farbigen Nahrungsmittelzusammensetzungen leicht beobachtet.

[0004] Es wäre wünschenswert, ein Verfahren zur Herstellung von Celluloseethern mit tiefem Molekulargewicht zu haben, in welchem die Vergilbung oder Verfärbung in pharmazeutischen Kapseln und Nahrungsmittelzusammensetzungen reduziert oder vermindert wird. Es wäre wünschenswert, die Vergilbung und Verfärbung in pharmazeutischen Kapseln und Nahrungsmittelzusammensetzungen zu reduzieren oder zu vermindern.

[0005] Gemäss der vorliegenden Erfindung gibt es ein Verfahren zur Herstellung von Celluloseether mit tiefem Molekulargewicht. Das Verfahren beinhaltet das Folgende: dass a) ein Celluloseether mit einem hohen Molekulargewicht bereitgestellt wird, mit einer Viskosität von ungefähr 200 Centipoise oder mehr in einer 2-prozentigen wässrigen Lösung bei 20°C; b) der Celluloseether mit hohem Molekulargewicht mit einer Menge an Säure in Kontakt gebracht wird, die ausreichend ist, um ihn partiell zu einem Celluloseether mit tiefem Molekulargewicht zu depolymerisieren, wobei der Celluloseether mit tiefem Molekulargewicht eine Viskosität von ungefähr 100 cP oder weniger bei 20°C in einer 2-prozentigen wässrigen Lösung aufweist; c) die Säure partiell oder wesentlich neutralisiert wird, indem der Celluloseether mit tiefem Molekulargewicht mit einer basischen Verbindung in Kontakt gebracht wird; d) die Schritte a) bis c) wiederholt werden, um zwei oder mehrere separate Produktchargen von Celluloseether mit tiefem Molekulargewicht herzustellen; und e) die zwei oder mehreren separaten Produktchargen gemischt werden, um eine kombinierte Produktcharge zu bilden mit Celluloseether mit tiefem Molekulargewicht mit einem pH von 4 bis 6,8.

[0006] Weiter gibt es gemäss der vorliegenden Erfindung ein Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Kapseln. Die oben erwähnte kombinierte Produktcharge mit Celluloseether mit tiefem Molekulargewicht wird in Wasser gelöst, um eine Tauchbeschichtungslösung zu bilden. Metallstifte werden in die Beschichtungslösung getaucht. Die Lösung wird thermisch in ein Gel überführt und trocknet nachfolgend auf den Stiften, um dünne Filme einer getrockneten Celluloseetherzusammensetzung um die Stifte herum zu bilden. Die dünnen Filme nehmen die Form von Deckeln und/oder Körpern zweiteiliger hartschaliger Kapseln an, welche darauf von den Stiften entfernt werden. Die Deckel und/oder Körper können nachfolgend verbunden werden, um ganze Kapseln zu bilden. Sowohl Verfahren mit heissem Stift/kalter Lösung und solche mit kaltem Stift/heisser Lösung sind möglich.

[0007] In der vorliegenden Erfindung wurde entdeckt, dass eine Kontrolle des Säuregehaltes eines Celluloseethers mit tiefem Molekulargewicht auf bestimmte pH-Stufen die Vergilbung und die Verfärbung im Endprodukt signifikant reduzierte. Ein saurer pH wird eingehalten, indem ein Teil der katalysierenden Säure beibehalten wird, gefolgt von einem säurekatalysierten Depolymerisationsschritt bei der Herstellung von Celluloseether mit tiefem Molekulargewicht. Einem beobachteten Problem einer effektiven pH-Kontrolle im Endprodukt Celluloseether mit tiefem Molekulargewicht wird dadurch begegnet, dass zwei oder mehrere einzelne Produktchargen gemischt werden, um eine kombinierte Charge zu bilden.

[0008] In konventionellen Herstellungsverfahren zur Herstellung von Celluloseethern mit tiefem Molekulargewicht wird ein Celluloseether mit höherem Molekulargewicht zu einem Celluloseether mit tieferem Molekulargewicht mittels säurekatalysierter Hydrolyse depolymerisiert, üblicherweise indem er einer starken anorganischen Säure wie beispielsweise Chlorwasserstoff oder Salzsäure ausgesetzt wird. Nachdem der erwünschte Grad an Depolymerisation erreicht worden ist, wird die Hydrolyse mittels Neutralisation der Säure mit einer alkalischen oder basischen Verbindung wie etwa Natriumbikarbonat gestoppt. Der Celluloseether wird typischerweise auf einen neutralen pH von etwa 7 neutralisiert.

[0009] In der vorliegenden Erfindung wird ein gewisser Grad an Azidität im Endprodukt Celluloseether beibehalten, indem nur ein Teil der katalysierenden Säure neutralisiert wird. Physikalische und chemische Stabilitätsprobleme im Endprodukt, welche mit einer wesentlichen Beibehaltung des Säuregehaltes in Verbindung gebracht werden, wie etwa eine fortgesetzte Depolymerisation, werden durch partielle Neutralisation der Säure und Kontrolle des resultierenden pHs auf zwischen 4–6,8 vermindert.

[0010] Nützliche Celluloseether mit tiefem Molekulargewicht haben typischerweise solche Molekulargewichte, dass eine 2-prozentige wässrige Lösung bei 20°C eine Viskosität von ca. 100 cP oder weniger hat, bevorzugt 3 bis 100 cP, und am meisten bevorzugt 3 bis 15 cP in einer 2-prozentigen wässrigen Lösung.

[0011] Nützliche Celluloseether beinhalten die folgenden:

Methylcellulose (MC), Hydroxyethylmethylcellulose (HEMC), Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Hydroxyethylmethylcellulose (HMEC), Ethylhydroxyethylcellulose (EHEC) und Hydroxybutylmethylcellulose (HBMC). Ein besonders nützlicher Celluloseether bei der Herstellung pharmazeutischer Kapseln ist Hydroxypropylmethylcellulose. Besonders nützliche Celluloseether bei der Herstellung von Nahrungsmittelzusammensetzungen sind Methylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose.

[0012] Celluloseether mit tiefem Molekulargewicht werden mittels säurekatalysierter Depolymerisation von Celluloseethern mit hohem Molekulargewicht gebildet. Celluloseether mit hohem Molekulargewicht haben typischerweise Viskositäten von ca. 200 Centipoise oder mehr in einer 2-prozentigen wässrigen Lösung bei 20°C.

[0013] Die Depolymerisation wird typischerweise durchgeführt, indem Celluloseether mit hohem Molekulargewicht mit einer starken Säure, bevorzugt mit wasserfreiem Chlorwasserstoff, in Kontakt gebracht wird. Die Säure kann in den Kopfraum des Reaktors oder direkt in das Celluloseetherpulver hinzugefügt werden. Der Kopfraum des Reaktors kann mit einem inerten Gas gereinigt werden, um die Verbrennung oder das Entzünden des Pulvers zu verhindern.

[0014] Nach der Depolymerisation wird der Celluloseether mit einer basischen Verbindung in Kontakt gebracht, vorzugsweise einer im wesentlichen wasserfreien Verbindung wie beispielsweise Natriumbikarbonat, mit dem Zweck oder Ziel, die verbleibende Säure partiell zu neutralisieren, um einen Grad an saurem Gehalt beizubehalten. Während das Ziel des Neutralisationsschrittes darin liegt, die verbleibende Säure partiell statt im wesentlichen ganz oder vollständig zu neutralisieren, ist die Kontrolle des Neutralisationsverfahrens, insbesondere im industriellen Massstab, schwierig. Manche Endproduktchargen können zu schwach neutralisiert oder zu stark neutralisiert sein. Dieses Problem der Kontrolle wird unten ausgeführt. Eine bevorzugte Methode der Neutralisation ist das Einblasen der Verbindung in den Kopfraum oder das Innere des Depolymerisationsreaktors oder eines anderen Gefässes, in welchem sich der depolymerisierte partikelförmige Celluloseether befinden kann. Der Depolymerisationsreaktor oder das weitere Gefäss wird bevorzugt während der Neutralisation geschüttelt oder rotiert, um einen gleichmässigen Kontakt mit den inneren Oberflächen des Reaktors zu gewährleisten.

[0015] Das Erreichen eines spezifischen Endprodukt-pHs oder eines Endprodukt-pHs innerhalb eines relativ engen Bereiches, das heisst 4 bis 6,8, ist in der Praxis schwierig. Der pH kann durch relativ kleine Unterschiede in den Mengen der zur Neutralisation des Säuregehaltes verwendeten basischen Verbindung nachweislich beeinflusst werden. Das Erreichen noch engerer pH Bereiche ist entsprechend schwieriger. Abhängig vom Ausmass der tatsächlich erwirkten Neutralisation können manche Endproduktchargen einen pH von weniger als 4 aufweisen. Andere können einen pH von 4 bis 6,8 aufweisen. Wieder andere können einen pH von grösser als 6,8 aufweisen.

[0016] In der vorliegenden Erfindung wird die pH-Kontrolle innerhalb des erwünschten pH-Bereichs von 4 bis 6,8 im Endprodukt beibehalten, indem zwei oder mehrere einzelne Produktchargen von Celluloseether mit tiefem Molekulargewicht hergestellt werden und diese nachfolgend gemischt werden, um eine kombinierte Produktcharge mit einem pH von 4 bis 6,8 auf einer konventionellen logarithmischen pH-Skala von 0 bis 14 zu bilden. Wenigstens eine der einzelnen Produktchargen wird teilweise auf einen pH von 6,8 oder weniger neutralisiert worden sein. Das Mischen zweier oder mehrerer einzelner Produktchargen erlaubt es, dass der pH viel genauer erreicht werden kann und erlaubt eine exzellente Produktqualitätskontrolle. Einzelne Produktchargen, welche unterhalb oder oberhalb des erwünschten Bereiches von 4 bis 6,8 fallen, können gemischt werden, um kombinierte Produktchargen zu bilden, welche in den angestrebten Bereich fallen, oder können mit einzelnen Produktchargen gemischt werden, welche bereits in den angestrebten Bereich von 4 bis 6,8 fallen, um kombinierte Produktchargen zu bilden, die immer noch in den angestrebten Bereich fallen. Die Produktqualitätskontrolle ist am besten, wenn eine relativ grosse Zahl einzelner Produktchargen gemischt wird. Eine bevorzugte Zahl einzelner Produktchargen ist etwa 6 oder mehr, und eine am meisten bevorzugte Zahl ist etwa 10 oder mehr. Einzelne Produktchargen können abhängig vom angestrebten pH oder pH-Bereich vollständig oder in Fraktionen davon gemischt werden.

[0017] Nützliche Lehren bezüglich der Herstellung von Celluloseethern mit hohem Molekulargewicht und solchen mit tiefem Molekulargewicht werden in den folgenden gesehen:

3,391,135; 4,419,510; 4,456,751; 4,477,657; 4,661,589; 5,476,668 und 2,001,007,028.

[0018] Celluloseether-Kapseln werden typischerweise hergestellt, indem heisse Metallstifte oder Stäbe in eine kalte, wässrige Celluloseether-Tauchbeschichtungslösung getaucht werden. Die Lösung wird auf den Stiften thermisch in ein Gel überführt und Wasser verdampft während eines Trocknungsschrittes, um dünne Filmschichten von getrocknetem Celluloseether um die heissen Stifte herum zu bilden. Die dünnen Filme nehmen die Form von Deckeln oder Körpern an, welche darauf von den Stiften entfernt werden. Deckel werden mit Körpern verbunden, um Kapseln zu bilden. Analoge Verfahren existieren, in denen kalte Stifte in eine heisse, wässrige Celluloseetherlösung getaucht werden. Beide Verfahren fallen in den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung. Verfahren zur Herstellung von Kapseln werden in US-Patent Nrn. 3,617,588; 4,001,211; 4,917,885;

und 5,756,036 gesehen.

[0019] Die Celluloseether mit tiefem Molekulargewicht sind neben den Kapseln in pharmazeutischen Anwendungen, wie beispielsweise Tablettenüberzügen und Arzneimittelträgern für pharmazeutische Agenzien und Medikamente in Kapseln und Tabletten, nützlich. Weitere nützliche Anwendungen beinhalten formulierte Aufbauprodukte und Nahrungsmittelzusammensetzungen.

Beispiele

Beispiele 1–3

[0020] Einzelne Produktchargen von Celluloseethern mit tiefem Molekulargewicht wurden mittels Depolymerisation von Celluloseethern mit hohem Molekulargewicht gebildet und gemischt, um Produktgruppen mit erwünschten pH- und Viskositätsstufen zu bilden. Die pHs und Viskositäten der Produktgruppen wurden nach der Hinzugabe jeder aufeinanderfolgenden Produktcharge gemessen.

[0021] Die Depolymerisation wurde in einem Chargenreaktor mit einem Volumen von einem Kubikfuß (28,3 Liter) durchgeführt. Der gesamte Reaktor wurde in einem Ofen angeordnet, so dass alle Oberflächen des Reaktors eine einheitliche Temperatur aufwiesen. Celluloseetherpulver wurde in den Reaktor gefüllt und wasserfreier Chlorwasserstoff (HCl) wurde in den Dampfraum oder Kopfraum des Reaktors hinzugefügt. Der Reaktor wurde darauf Ende-über-Ende während 19 bis 28 Minuten rotiert, um eine partielle Depolymerisation zu erwirken. Um die Depolymerisation partiell zu stoppen und HCl partiell zu neutralisieren, wurde eine Menge von Natriumbikarbonatpulver in den Dampfraum oder Kopfraum des Reaktors mit unter Druck gesetztem Stickstoff injiziert. Der Reaktor wurde darauf entladen, um einzelne Produktchargen zu bilden. Das Verfahren wurde bis zu 7 Mal wiederholt. Jede Charge wog ca. 16 Pfund. Die Chargen wurden darauf eine nach der anderen in einen Bandmischer zum Mischen transferiert, um eine Produktgruppe zu bilden. Nachdem jede Charge zum Mischer hinzugefügt worden war, wurde die Viskosität (2-prozentige wässrige Lösung bei 20°C) und der pH der kombinierten Chargen gemessen. Die Viskosität in der Produktgruppe wurde kontrolliert, indem die Verweilzeit der zur Produktgruppe hinzuzufügenden nächsten Produktcharge verlängert oder verkürzt wurde. In ähnlicher Weise wurde der pH der Produktgruppe kontrolliert, indem die Menge an Natriumbikarbonat, welche zur nächsten zur Produktgruppe hinzuzufügenden Produktcharge hinzugefügt wurde, erhöht oder vermindert wurde.

[0022] Die Daten in der folgenden Tabelle zeigen die Wirksamkeit der vorliegenden Erfindung in der Kontrolle des pHs und der Viskosität. Viskosität und pH einzelner Produktchargen variierten wesentlich (nicht gezeigt), aber die Viskosität und der pH der Produktgruppen wurde wirksam kontrolliert, indem die Produktchargen in die Produktgruppen eingemischt wurden. In jedem der drei den Beispielen 1–3 entsprechenden Produktgruppen wurde die Viskosität zwischen 4 und 6 Centipoise (cP) und der pH zwischen 5.5 und 6.5 gehalten.

Tabelle

<u>Charge</u>	<u>Beispiel 1</u>		<u>Beispiel 2</u>		<u>Beispiel 3</u>	
	Viskosität (cP)	pH	Viskosität (cP)	pH	Viskosität (cP)	pH
1	---	---	4.52	4.11	---	---
2	---	---	4.25	6.11	4.25	6.24
3	4.89	6.52	5.79	6.86	4.6	6.24
4	4.97	5.96	5.62	6.31	4.57	6.08
5	5.04	6	5.47	6.31	4.65	6.03
6	4.82	6.37	5.23	6.48	4.87	6.55
7	5.2	5.77	---	---	4.89	6.22
8	---	---	---	---	5.01	5.93
9	---	---	5.19	6.07	---	---

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines Celluloseethers mit tiefem Molekulargewicht, das Verfahren beinhaltend, dass:

- a) ein Celluloseether mit einem hohen Molekulargewicht bereitgestellt wird, mit einer Viskosität von ungefähr 200 Centipoise oder mehr in einer 2-prozentigen wässrigen Lösung bei 20°C;
- b) der Celluloseether mit hohem Molekulargewicht mit einer Menge an Säure in Kontakt gebracht wird, die ausreichend ist, um ihn partiell zu einem Celluloseether mit tiefem Molekulargewicht zu depolymerisieren, wobei der Celluloseether mit tiefem Molekulargewicht eine Viskosität von ungefähr 100 cP oder weniger bei 20°C in einer 2-prozentigen wässrigen Lösung aufweist;
- c) die Säure partiell oder wesentlich neutralisiert wird, indem der Celluloseether mit niederem Molekulargewicht mit einer basischen Verbindung in Kontakt gebracht wird;
- d) die Schritte a) bis c) wiederholt werden, um zwei oder mehrere separate Produktchargen von Celluloseether mit niederem Molekulargewicht herzustellen, wobei mindestens eine einzelne Produktcharge partiell neutralisiert wird zu einem pH von 6,8 oder weniger; und
- e) die zwei oder mehreren separaten Produktchargen gemischt werden, um eine kombinierte Produktcharge zu bilden mit Celluloseether mit niederem Molekulargewicht mit einem pH von 4 bis 6,8.

2. Ein Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Kapseln, wobei die kombinierten Produktchargen mit Celluloseethern mit tiefem Molekulargewicht hergestellt nach Anspruch 1 in Wasser gelöst werden, um eine Tauchbeschichtungslösung zu bilden, wobei Metallstifte in die Beschichtungslösung getaucht werden, die Metallstifte von der Beschichtungslösung entfernt werden, die Lösung thermisch in ein Gel übergeführt wird und

nachfolgend auf der Oberfläche der Stifte getrocknet wird, um Deckel und/oder Körper zu bilden, wobei die Deckel und/oder Körper von den Metallstiften entfernt werden.

3. Das Verfahren nach Anspruch 1, in dem die basische Verbindung Natrium-Bicarbonat ist.
4. Das Verfahren nach Anspruch 1, in dem der Celluloseether eine Methylcellulose oder eine Hydroxypropylmethylcellulose ist.
5. Das Verfahren nach Anspruch 1, in dem die Anzahl der separaten Produktchargen 6 oder mehr ist.
6. Das Verfahren nach Anspruch 1, in dem die Anzahl der separaten Produktchargen 10 oder mehr ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen