



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 268 863 A5

4(51) A 61 K 9/20
A 61 K 47/00

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP A 61 K / 295 523 3
(31) 8505034(22) 23.10.86
(32) 25.10.85(44) 14.06.89
(33) SE(71) siehe (73)
(72) Berglund, Bengt G., SE
(73) Aktiebolaget Hässle, Mölndal, SE
(74) Internationales Patentbüro, Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020

(54) Teilchen zur Abgabe einer flüssigkeitslöslichen Substanz und Verfahren zu dessen Herstellung

(57) Die Erfindung betrifft Teilchen zur Abgabe einer flüssigkeitslöslichen Substanz, deren Verwendung und ein Verfahren zu ihrer Herstellung. Die Teilchen bestehen aus einem Kern mit einem die flüssigkeitslösliche Substanz enthaltenden Überzug, wobei der Kern ein vom Aussehen des Überzugs verschiedenes Aussehen hat und das Aussehen des Kerns anfangs durch den Überzug verdeckt ist, beim Auflösen der flüssigkeitslöslichen Substanz aber in Erscheinung tritt und so anzeigt, daß die flüssigkeitslösliche Substanz in dem Überzug aufgelöst wurde.

Erfindungsanspruch:

1. Teilchen mit einem Gehalt einer flüssigkeitslöslichen aktiven Substanz zur Abgabe außerhalb eines menschlichen oder tierischen Körpers mit einem Kern in einem die flüssigkeitslösliche aktive Substanz enthaltenden Überzug darauf, **gekennzeichnet dadurch**, daß der Kern ein vom Aussehen des Überzugs verschiedenes Aussehen hat und daß das Aussehen des Kerns anfangs von dem Überzug verdeckt ist und nach Auflösen der flüssigkeitslöslichen aktiven Substanz erscheint und so anzeigt, daß die aktive Substanz in dem Überzug gelöst wurde.
2. Teilchen nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß der Kern eine von der Farbe des Überzugs verschiedene Farbe hat.
3. Teilchen nach Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß es eine Menge an flüssigkeitslöslicher aktiver Substanz aufweist, die für die Verwendung des Teilchens als mehrere Granalien, Pellets oder Tabletten angepaßt ist.
4. Teilchen nach einem der Punkte 1 bis 3, **gekennzeichnet dadurch**, daß die flüssigkeitslösliche aktive Substanz eine für parenterale Verabreichung geeignete Substanz ist, die in einer für parenterale Verabreichung geeigneten Flüssigkeit löslich ist.
5. Teilchen nach einem der Punkte 1 bis 4, **gekennzeichnet dadurch**, daß der Kern in der Flüssigkeit, in welcher die flüssigkeitslösliche aktive Substanz löslich ist, unlöslich ist.
6. Teilchen nach einem der Punkte 1 bis 5, **gekennzeichnet dadurch**, daß der Kern in der Flüssigkeit, in welcher die flüssigkeitslösliche aktive Substanz löslich ist, löslich ist und daß der Kern einen in dieser Flüssigkeit unlöslichen Überzug hat.
7. Teilchen nach einem der Punkte 1 bis 6, **gekennzeichnet dadurch**, daß es ein für die Abgabe einer aktiven Substanz an eine Flüssigkeit in einem System zur parenteralen Verabreichung dieser Flüssigkeit bestimmtes Teilchen ist.
8. Teilchen nach einem der Punkte 1 bis 7, **gekennzeichnet dadurch**, daß der eine flüssigkeitslösliche Substanz enthaltende Überzug mit einem Mittel versehen ist, das die Abgabe der Substanz an die Flüssigkeit steuert.
9. Verwendung eines oder mehrerer Teilchen nach einem der Punkte 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie in einer Vorrichtung zur parenteralen Flüssigkeitsverabreichung eingesetzt werden.
10. Verfahren zur Herstellung eines Teilchens nach einem der Punkte 1 bis 8, **gekennzeichnet dadurch**, daß ein Kern mit einem Überzug einer flüssigkeitslöslichen aktiven Substanz versehen wird, wobei der Überzug ein vom Aussehen des Kerns derart verschiedenes Aussehen hat, daß der Kern verdeckt wird und nach Abgabe der Substanz wieder zum Vorschein gebracht werden kann.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die erfindungsgemäßen Teilchen zur Abgabe einer flüssigkeitslöslichen Substanz können in der Humanmedizin und Veterinärmedizin zur Abgabe von Wirkstoffen verwendet werden.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Granalien, Tabletten und ähnliche Arzneimittel abgebende Einheiten, die in einer Einrichtung für parenterale Flüssigkeitsverabreichung enthalten sind, sind in der schwedischen Patentanmeldung Nr. 8101247-8 gezeigt. In diesem Fall werden Granalien oder eine Tablette, die eine Arzneimittelsubstanz oder eine andere für parenterale Verabreichung geeignete Substanz enthalten, in eine Zelle gegeben, durch welche der Flüssigkeitsstrom eines Systems für die parenterale Flüssigkeitsverabreichung geht, wobei die Substanz durch die dem Patienten verabreichte Flüssigkeit gelöst wird. In diesem Zusammenhang kann es von großem Wert sein, in die Lage versetzt zu werden, den Verbrauch des Arzneimittels zu beobachten, um in der Lage zu sein, geeignete Maßnahmen zu treffen, wie die Aktivierung einer weiteren Arzneimitteldosis oder die Unterbrechung der Flüssigkeitszufuhr, wenn eine vorbestimmte Menge des Arzneimittels verbraucht ist.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist ein Teilchen, wie eine Granalie, ein Pellet oder eine Tablette, zur Abgabe einer flüssigkeitslöslichen Substanz außerhalb eines menschlichen oder tierischen Körpers.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung ist ein Teilchen zur Abgabe einer flüssigkeitslöslichen Substanz, die ein visuelles Signal liefert, das anzeigt, wenn die flüssigkeitslösliche Substanz vollständig oder zu einem vorbestimmten Teil verbraucht wurde.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß das Teilchen einen Kern mit einem Überzug darauf besitzt, wobei der Überzug eine flüssigkeitslösliche aktive Substanz enthält und der Kern ein vom Aussehen des Überzugs sich unterscheidendes Aussehen hat und das Aussehen des Kerns anfangs von dem Überzug verdeckt ist und nach Auflösen der flüssigkeitslöslichen Substanz in Erscheinung tritt und so anzeigt, daß die Substanz in dem Überzug gelöst wurde.

So haben der Überzug und der Kern vorzugsweise Farben, die voneinander abweichen. Wenn der Überzug eine Arzneimittelsubstanz enthält, ist er oftmals weiß, während der Kern beispielsweise blau sein kann. Der visuelle Unterschied zwischen dem Kern und dem Überzug kann stattdessen beispielsweise durch unterschiedliche Oberflächenstruktur oder unterschiedliche Fluoreszenzeigenschaften erreicht werden. Es liegt somit innerhalb des Erfindungsgedankens, daß der Unterschied im Aussehen nur in speziellem Licht oder mit Hilfe spezieller Apparaturen feststellbar ist, doch ist ein Unterschied im Aussehen, der mit dem Auge bei normalem Licht feststellbar ist, bevorzugt.

Der Kern ist vorzugsweise ein in der Flüssigkeit unlöslicher Kern, wie ein Kunststoffkorn oder eine Glasperle, die mit einer erwünschten Farbe angefärbt oder mit einem Farbstoff und einer Schutzschicht überzogen sein kann, welche letztere das Auflösen in dem Fall verhindert, daß der Farbstoff in der Flüssigkeit löslich ist. Diese Schutzschicht kann aus einem wasserunlöslichen undurchlässigen Polymer bestehen. Bei der Verwendung einer solchen Schutzschicht kann auch ein in der Flüssigkeit löslicher Kern verwendet werden.

Der Überzug kann ein Überzug sein, der die flüssigkeitslösliche aktive Substanz enthält und eine Fähigkeit hat, den Kern zu verbergen, doch ist es auch möglich, die verdeckenden Eigenschaften eines Überzugs mit Hilfe einer Schicht zu erreichen, die im Inneren der flüssigkeitslöslichen Substanz enthaltenden Schicht angeordnet ist. Diese Innenschicht kann dabei entweder in der Flüssigkeit löslich sein oder eine Fähigkeit haben, durch den Einfluß der Flüssigkeit von opak zu transparent zu wechseln. Die Schicht, die die flüssigkeitslösliche Substanz enthält, kann in einer an sich bekannten Weise mit Abgabesteuerungsmitteln versehen sein, wie einem Grundmaterial, mit welchem die Substanz vermischt ist, wie beispielsweise einem Polymergrundmaterial, wo das Polymer in der Flüssigkeit unlöslich oder löslich ist, oder einer Außenmembran, die ein wasserunlösliches Polymer umfaßt. Wenn diese Außenmembran nicht durch die Flüssigkeit gelöst wird, besteht sie aus einem transparenten Material oder einem Material, das durch den Einfluß der Flüssigkeit transparent wird.

Die flüssigkeitslösliche Substanz ist vorzugsweise eine Substanz, die für parenterale Verabreichung geeigneten Flüssigkeit gelöst werden kann. So kann die flüssigkeitslösliche aktive Substanz ein Arzneimittel mit heilendem oder milderndem Effekt, ein Diagnostikum oder ein Nahrungsmittel sein. Für kontinuierliche oder intermittierende Infusion brauchbare Substanzen können enthalten sein. Mehr als eine flüssigkeitslösliche Substanz kann in einem Teilchen nach der Erfindung verwendet werden.

Beispiele von Arzneimitteln sind Antibiotika, Herzgefäßmittel, wie Lidocain und beta-Blocker, Zytostatika oder die Magensäuresekretion hemmende Mittel. Die für parenterale Verabreichung geeignete Flüssigkeit ist gewöhnlich eine wäßrige Lösung, wie eine isotonische Natriumchloridlösung oder eine Dextranlösung. Substanzen, die das Auflösen von flüssigkeitslöslicher Substanz erleichtern, wie Polyethylenglycol, sowie andere Additive, können enthalten sein.

Teilchen gemäß der Erfindung, die dazu bestimmt sind, zu mehreren verwendet zu werden, haben zweckmäßig eine Größe von 0,5 bis 4 mm.

Die Herstellung von Teilchen nach der Erfindung erfolgt zweckmäßig durch Beschichten in einer Wirbelschicht, doch kann auch ein Beschichten in einem Überzugsteller oder nach einer anderen Methode, wie beispielsweise durch Anhäufung, angewendet werden. Ein Verfahren zur Herstellung eines oder mehrerer Teilchen nach der Erfindung ist ein weiterer Aspekt der Erfindung.

Die Verwendung eines oder mehrerer Teilchen nach der Erfindung in einer Einrichtung zur Verabreichung von parenteraler Flüssigkeit, d. h. in der eingangs erwähnten Einrichtung, ist ein weiterer Aspekt der Erfindung. Dabei ist natürlich die Zelle, in welcher der oder die Körper angeordnet ist bzw. sind, transparent oder auf andere Weise gestaltet, so daß Veränderung des Aussehens beobachtet werden kann.

Zusätzlich zur Verwendung bei der Verabreichung parenteraler Flüssigkeit kann die Erfindung auch auf anderen technischen Gebieten angewendet werden, wie beispielsweise in Laboratorien, wobei die flüssigkeitslösliche aktive Substanz ein chemisches Reagenz sein kann.

Ausführungsbeispiel

Als Kerne wurden 500g Nonpareille (Zucker-Stärke-Körner) in einer Teilchengrößenfraktion von 1,18 bis 1,4mm verwendet. Diese sind weiß, und infolgedessen wurden die Körner mit 0,13g Methylenblau in 408g 95%igem Ethanol zusammen mit 25g Ethylcellulose als Haftmittel angefärbt. Ein unlösliches Polymer (25g Ethylcellulose) wird dann aufgelegt, um ein Auslaugen zu verhindern. Die aktive Substanz, die aus 500g Lidocainhydrochlorid, gelöst in 360g Methylenchlorid/Isopropanol (50:50 Gew.-%), bestand, wurden dann auf den blaugefärbten Kernen sprühekristallisiert, so daß diese nach und nach weiß wurden. Ein die Abgabe steuernder Film (50g Ethylcellulose, gelöst in 2100g Methylenchlorid/Isopropanol, 75:25 Gew.-%) wurde dann auf den Granalien aufgebracht. Das gesamte Verfahren wurde in einer Wirbelschicht in einem 0,5-kg-Meßgerät durchgeführt. Durchgeführte Abgabete tests zeigten, daß die Granalien ihre Farbe von weiß nach blau am Ende der Abgabe veränderten.