



PATENTCHRIFT 145 153

Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 29 Absatz 1 des Patentgesetzes

Int. Cl.³

(11) 145 153 (45) 26.11.80 3(51) A 61 K 9/10
B 01 D 19/04
(21) WP A 61 K / 207 449 (22) 24.08.78

(71) siehe (72)

(72) Hoffmann, Klaus, Dr.; Goldammer, Siegfried, DD

(73) siehe (72)

(74) VEB Arzneimittelwerk Dresden, Büro für Neuererbewegung und
Schutzrechte, Patentgruppe, 8122 Radebeul,
Wilhelm-Pieck-Straße 35

(54) Verfahren zur Herstellung von wasserfreien flüssigen
Methylpolysiloxan-Emulgator-Systemen

(57) Es ist das Ziel, ein flüssiges bzw. fließfähiges Methylpolysiloxan-Emulgator-System mit minimalem Emulgatorgehalt ohne Trägersubstanzen für eine einzeldosierfähige Arzneiform bei erweitertem Indikationsbereich herzustellen. Die Erfindung zeichnet sich dadurch aus, daß man einen lipophilen Emulgator mit einem HLB-Wert zwischen 2 bis 8 in geschmolzenem Zustand im Gewichtsverhältnis Emulgator/Methylpolysiloxan = 0,3 bis 2,0%, vorzugsweise 0,3 bis 0,8%, gegebenenfalls unter Zusatz von Natrium- oder Magnesiumalumosilicathydrat im Gewichtsverhältnis Aktivator/Methylpolysiloxan = 0 bis 2,0%, vorzugsweise 0,1 bis 0,5%, mit einem Gemisch von linearen und verzweigt-kettigen Methylpolysiloxanen in Abwesenheit von Wasser homogenisiert. Das erfindungsgemäße System ist anwendbar in der Humanmedizin.



-1- 207449

Titel der Erfindung

Verfahren zur Herstellung von wasserfreien flüssigen
Methylpolysiloxan-Emulgator-Systemen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von wasserfreien flüssigen Methylpolysiloxan-Emulgator-Systemen, die einen hohen schaumzerstörenden Effekt gegenüber wäßrigen Schäumen besitzen. Ihre physiologische Unbedenklichkeit erlaubt die Anwendung in der Humanmedizin zur Bekämpfung pathologischer Schaummassen im Gastrointestinal-Trakt in Form einzeldosierter Arzneistoffe mit minimiertem Gewicht bzw. Volumen und stark herabgesetztem Wirkstoffgehalt.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, daß Methylpolysiloxane, die einen bestimmten Gehalt an feinteiliger Kieselsäure als Aktivator haben können, gegen nichtwäßrige Systeme wirksame Entschäumungsmittel sind. Aufgrund ihres hydrophoben Charakters zeigen sie jedoch gegenüber stabilen wäßrigen

Schäumen keine oder nur geringe Wirkung. Um derartige Schäume gründlich zu zerstören, ist der Einsatz eines Lösungsvermittlers oder Emulgators notwendig, der den Methylpolysiloxanen den gewünschten hydrophilen Charakter verleiht und die Überführung in eine wasserhaltige Emulsion vom Typ O/W (Öl/Wasser) ermöglicht. Eine Ausnahme bilden die nach DD-PS 68 593 hergestellten Entschäumerzubereitungen. Hierbei genügt das feindisperse Einarbeiten eines handelsüblichen Gemischs von linearen und verzweigt-kettigen Methylpolysiloxanen in eine Trägersubstanz aus Kohlehydraten, wie Rohrzucker und Milchsucker, um einen hohen schaumzerstörenden Effekt gegenüber wässrigen Schäumen zu erreichen, und zwar ohne Zusatz eines Lösungsvermittlers oder Emulgators.

Nach dem Stand der Technik sind O/W-Emulsionen, die stets einen variablen Anteil Wasser enthalten, wirksame schaumzerstörende bzw. schaumverhindernde Mittel. Ihre Aktivität ist abhängig von der Art des Emulgators und der Emulgiertechnik. Für Silikonölemulsionen sind Emulgatoren erforderlich, die einen HLB-Wert von 10,5 aufweisen (H. Bergmann, Emulsionstechnologie und HLB-Wert, in: Fette, Seifen, Anstrichmittel 69 (1967), 353-355). Dieser sogenannte HLB-Wert (Hydrophil-Lipophil-Balance) charakterisiert das Verhältnis von Lipophilität und Hydrophilität der Emulgatoren und der daraus hergestellten Emulsionen. Ein HLB-Wert von 2 bis 8 kennzeichnet lipophile (hydrophobe), in Wasser nicht lösliche bzw. mit Wasser nicht mischbare Emulgatoren, ein HLB-Wert von 10 bis 18 hydrophile, in Wasser lösliche bzw. mit Wasser mischbare Emulgiermittel.

Hydrophobe Silikonemulsionen sind nach dem Stand der Technik geeignet zur Schaumbekämpfung von nichtwäßrigen Systemen, hydrophile Emulsionen dagegen für die Niederschlagung wäßriger Schaumsysteme.

Um den HLB-Wert von 10,5 zu erreichen, werden in der Praxis Silikonemulsionen aus Komplexemulgatoren bevorzugt, hergestellt mit einem Überschuß an einer hydrophilen Komponente. Emulgatoren dieser Art für technische Zwecke gibt es viele. Erfindungsgemäß werden aber nur die zur oralen, humanmedizinischen Verabreichung geeigneten, also physiologisch unbedenklichen Emulgatorsysteme berücksichtigt, weshalb sich die Zahl der in Betracht kommenden Emulgatoren und die im Stand der Technik zu behandelnden Verfahren stark einschränkt.

Nach US-PS 2 934 472 werden aus Methylpolysiloxan und einem Emulgatorgemisch (hydrophobes Glyzerinmonostearat / hydrophiles Polyoxyäthylenmonostearat) Emulsionen mit 53 bis 59 % Wasser erhalten. Emulgator und Aktivator (SiO_2) liegen dabei in folgendem Verhältnis vor, gewichtsmäßig bezogen auf Methylpolysiloxan:

Emulgator / Methylpolysiloxan = 41,0 bis 56,5 %

Aktivator / Methylpolysiloxan = 3,3 bis 5,5 %.

Gemäß DE-OS 941 365 wird Methylpolysiloxan mit einem besonders hohen Überschuß an Emulgator (Glyzerinmonostearat / Polyoxyäthylenstearat und/oder Propylenglykolmonolaurat) zu einer Emulsion verarbeitet, die 24 bis 95 % Wasser enthalten kann.

Emulgator / Methylpolysiloxan = 100 bis 260 %

Aktivator / Methylpolysiloxan = 2 bis 10 %.

Auch in der CS-PS 133 087 wird zur Anfertigung einer Silikonölemulsion, die ca. 57 % Wasser enthält, ein Gemisch von hydrophoben und hydrophilen Emulgatoren verwendet, und zwar Oleinsäureglyzeride und Polyoxyäthylenfettsäureester.

Emulgator / Methylpolysiloxan = 33,3 %

Aktivator / Methylpolysiloxan = 10,0 %.

Andererseits ist auch bekannt, für Silikonölemulsionen spezielle Emulgatoren einzusetzen, wie Polyoxyäthylensorbitanfettsäureester vom Typ Tween, die von vornherein den gewünschten HLB-Wert nahe 10,5 aufweisen.

Gegenstand des Verfahrens nach DE-AS 1 467 745 ist die Herstellung einer Wasser-Silikonöl-Emulsion mit Mono- und Diglyzerinstearat als Emulgator. Bei dem patentgemäßen Verhältnis der Einzelkomponenten

Emulgator / Methylpolysiloxan = 19,2 bis 31,5 %

Aktivator / Methylpolysiloxan = 3,0 %

wird jedoch ein zäh-viskoses, salbenartiges Produkt erhalten, das zwar 50 % Wasser enthält, aber wegen seiner Konsistenz nicht einzeldosierbar ist, sondern nur als Grundlage für Tablettenmasse dient. Erst nach Einarbeitung eines noch höheren Wasseranteils soll die Herstellung von Flüssigpräparaten möglich sein.

Die technische Seite der Herstellung von Silikonölemulsionen ist bei allen Verfahren im Prinzip dieselbe. Dabei werden die Emulgatoren, wenn sie nicht mit Wasser und/oder Silikonöl mischbar sind, bei 60 bis 70°C aufgeschmolzen und eingearbeitet.

Die aus dem Stand der Technik bekannten Methylpolysiloxan-Emulgator-Wasser-Systeme haben Nachteile, die ihren pharmazeutischen Gebrauch beträchtlich einschränken:

Um die gewünschte Hydrophilisierung und damit Entschäumungswirkung der von Natur aus hydrophoben Methylpolysiloxane zu erreichen, müssen erhebliche Mengen Emulgator eingearbeitet werden: 19 bis 60 %, in einem Fall sogar 100 bis 260 %, bezogen auf das Einsatzgewicht Methylpolysiloxan. Auch der Anteil an wahlweise eingesetztem Aktivator ist mit 3 bis 10 %, bezogen auf Methylpolysiloxan, vergleichsweise hoch. Eine solche Verfahrensweise führt zu einer starken Viskositätserhöhung. Es entstehen Produkte von salbenartiger Konsistenz, in die zusätzlich Wasser eingearbeitet werden muß, wenn daraus eine dosierfähige, flüssige Applikationsform erhalten werden soll.

Deshalb wird bei allen Verfahren 25 bis 95 % Wasser zusätzlich eingearbeitet. Zwangsläufig resultiert daraus eine Arzneiform mit hohem Volumen bzw. Gewicht, bei vergleichsweise geringem Wirkstoffgehalt. Diese Emulsionen, abgepackt in Flaschen, sind deshalb unpraktisch und nicht sehr gut zu handhaben. Bei der Anwendung dieser wasserhaltigen Emulsionen wie übrigens auch bei festen Zubereitungsformen, z. B. methylpolysiloxanhaltigen Granulaten, sind außerdem Dosierhilfsmittel notwendig, um eine bestimmte Menge oder ein bestimmtes Volumen als Einzeldosis entsprechend ärztlicher Vorschrift verabreichen zu können.

Ein weiterer Nachteil ist, daß die nach den beschriebenen Verfahren erhaltenen Zubereitungen außer hohen Anteilen von Emulgatoren und Wasser auch noch Zusatzstoffe wie Stabilisatoren und Geschmackskorrigentia aufweisen, die

den relativen Gehalt des Wirkstoffes Methylpolysiloxan weiter herabsetzen.

In gewissem Maß treffen diese Nachteile auch auf das nach DD-PS 68 593 hergestellte Methylpolysiloxan-haltige Granulat zu. Es enthält zwar keine Emulgatoren, jedoch ist der Wirkstoff - 3,0 bzw. 6,0 % Methylpolysiloxan - in eine Trägersubstanz, bestehend aus 94,0 bis 97 % Saccharose-Lactose-Gemisch eingebettet. Auch daraus resultiert unumgänglich ein hohes Gewicht bzw. Volumen der Arzneiform. Eine Originalpackung dieses Granulats von 100 g nimmt ein Volumen von 200 ml ein. Als Einzeldosis werden ca. 5 g verabreicht. Diabetiker dürfen dieses Arzneimittel aufgrund seines Kohlehydratgehalts nicht einnehmen, was ein weiterer Nachteil ist.

Wasserhaltige Methylpolysiloxan-Suspensionen weisen darüber hinaus eine nur geringe Stabilität auf. So wird für Silikonölemulsionen im allgemeinen lediglich eine Garantie von 6 Monaten gegeben. Die verminderte Lagerbeständigkeit und Stabilität drückt sich aus in auftretenden Inhomogenitäten, die die Wirkung beeinträchtigen, und schließlich im völligen Entmischen der Silikonöl-Wasser-Phasen. Der Wassergehalt dieser Emulsionen verbietet auch die Lagerung bei Temperaturen unter + 1°Celsius.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, ein Methylpolysiloxan-Emulgator-System herzustellen, das trotz minimalem oder gar völlig fehlendem Wasseranteil flüssig bzw. fließfähig ist, somit weiterverarbeitbar und einzeldosierfähig bleibt. Es soll

nur einen minimalen Gehalt Emulgator aufweisen, wobei die bisher als unabdingbar angesehene Hydrophilisierung des Silikonöls von untergeordneter Bedeutung sein soll, wenn die gewünschte hohe Entschäumungswirkung gegen wäßrige Systeme auch durch andere Effekte erreichbar ist. Es soll ein Weg gefunden werden, dieses Problem ohne Trägersubstanzen zu lösen. Ziel ist ferner, eine einzeldosierfähige Arzneiform mit geringem Gewicht bzw. Volumen herzustellen, die die Erweiterung des Indikationsbereiches für Diabetiker erlaubt. Bezüglich der Lagerfähigkeit und -temperatur sollen alle Einschränkungen hinfällig sein, so daß die Arzneiform auch die allgemein gültigen Bedingungen an stabile Arzneimitteln erfüllt, d. h. eine Lagerzeit mindestens 5 Jahre ohne Wirkungsminderung.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Unsere Erfindung stellt sich die Aufgabe, ein Verfahren zu finden, das die beschriebenen Nachteile der im Stand der Technik charakterisierten, bekannten Lösungen weitgehend ausschaltet.

Bei der Lösung der erfinderischen Aufgabe wurde überraschend gefunden, daß es nicht unbedingt notwendig ist, Methylpolysiloxane mit hydrophilen Komplexemulgatoren zu aktivieren, deren HLB-Wert in der Nähe von 10,5 liegt. Besonders im Fall der Verwendung eines handelsüblichen Gemischs von linearen und verzweigt-kettigen Methylpolysiloxanen mit einer durchschnittlichen Viskosität von 200 bis 300 cSt zeigte es sich, daß hydrophobe (lipophile) Emulgatoren mit einem HLB-Wert 2 bis 8 einen viel besseren Effekt bewirken.

Überraschenderweise führt die ausschließliche Verwendung solcher lipophiler Emulgatoren auch ohne Wasser zu aktivierten Methylpolysiloxansystemen, die wäßrige Schäume außerordentlich wirkungsvoll zerstören. Eine solche Erkenntnis ist neu und aus dem Stand der Technik bisher nicht abzuleiten gewesen. Eine Voraussetzung dafür ist, daß die Methylpolysiloxan-Emulgator-Systeme noch flüssig-tropfbar vorliegen. Eine solche Konsistenz wird erreicht, wenn der lipophile Emulgator zu maximal 2,0 %, vorzugsweise zu 0,3 bis 0,8 %, bezogen auf das eingesetzte Methylpolysiloxan, mit dem Silikonöl verarbeitet wird, gewünschtenfalls auch unter Zusatz eines Aktivators. Obwohl der Gehalt an Aktivator und Emulgator deutlich unterhalb aller aus dem Stand der Technik bekannten Methylpolysiloxan-Emulgator-Zubereitungen liegt -

Emulgator / Methylpolysiloxan = 0,3 bis 2,0 %, vorzugsweise
0,3 bis 0,8 %

Aktivator / Methylpolysiloxan = 0 bis 2,0 %, vorzugsweise
0,1 bis 0,5 % - ,

erreicht man eine außerordentlich hohe schaumzerstörende Wirkung. Als Emulgator wird ein handelsübliches Gemisch von Mono-, Di- und Triglyzeriden gesättigter und ungesättigter Fettsäuren (z. B. Glyzerolstearat 2. AB-DDR mit einem HLB-Wert von 2 bis 4) bevorzugt, das wegen seiner physiologischen Neutralität in der Lebensmittelindustrie zu vielfältigen Zwecken verwendet wird. Geeignet sind ferner auch andere Emulgatoren mit lipophilem Charakter. Bei ihrer Auswahl sind allein der HLB-Wert und die physiologische Unbedenklichkeit wesentlich.

Emulgatoren mit lipophilen Eigenschaften, wie z. B. Tween 85 (HLB-Wert 11,0) zeigen dagegen bei den erfindungsgemäß niedrigen Konzentrationen nicht die gewünschte Wirkung (Tabelle).

Wichtigster Qualitätsparameter ist die Entschäumungsfähigkeit. Zur Ermittlung der Wirkung dient eine standardisierte Wertbestimmungsmethode, die den Zerfall einer stabilen Schaumsäule nach Zusatz von 160 mg Methylpolysiloxan zeitabhängig mißt:

In einem hohen 1 l-Becherglas werden 0,30 g eines synthetischen Schaummittels, z. B. Ditalan WO, in 300,0 ml destilliertem Wasser gelöst. Mit Hilfe eines schnell laufenden Rührers wird die für die Bestimmung nötige Schaumhöhe von 120 bis 130 mm erzeugt. 1 Min. nach Abstellen des Rührers wird die Höhe des Schaumes gemessen (h_a). Anschließend werden 160 mg reines Methylpolysiloxan-Gemisch (12 Tropfen) oder 160 mg einer Methylpolysiloxan-Emulgator-Zubereitung (12 Tropfen) zugegeben und 1 Min. gerührt. Nachdem der Rührer abgestellt ist, werden nach 1, 5 und 15 Min. die Schaumhöhen (h_1, h_2, h_3) erneut bestimmt. Die Entschäumungsfähigkeit E berechnet sich wie folgt:

$$E = 100 \left(1 - \frac{h_1 + h_2 + h_3}{3 \cdot h_a} \right)$$

Während nach dieser Methode bei reinem Methylpolysiloxan keine Entschäumungswirkung feststellbar ist (E ca. 0), wird für gute Entschäumungsmittel ein Wert von wenigstens 80 % und für Methylpolysiloxan-Emulgator-Systeme ein Wert von mindestens 90 % gefordert.

Der erfindungsgemäße Aktivierungseffekt ist so bedeutend, daß auch Methylpolysiloxan-Emulgator-Systeme dann noch eine hohe Antischaumwirkung zeigen, wenn sie in wesentlich geringerer Menge bei der Prüfung eingesetzt werden als der

Standard vorschreibt, z. B. 40 mg anstelle von 160 mg. Ein Zusatz von Aktivatoren ist von der Entschäumungswirkung her nicht zwingend erforderlich, kann jedoch aus Gründen der besseren Stabilität und Homogenität des Methylpolysiloxan-Emulgator-Systems in den angegebenen niedrigen Konzentrationen vorgenommen werden. Vorteilhafterweise werden Natrium oder Magnesiumalumosilicathydrate eingesetzt.

Bei den erfindungsgemäß gewählten Emulgatorkonzentrationen werden hochaktive, flüssig-tropfbare Methylpolysiloxan-Emulgator-Suspensionen erhalten, deren Konsistenz gewünschtenfalls frei variiert werden kann, in Abhängigkeit von der Viskosität des Silikonöls und der Einsatzmenge an Emulgator.

Erfindungsgemäß entstehen sehr gut handhabbare, dosierfähige Methylpolysiloxan-Wirkstoffe, die keine Trägerstoffe, wie Kohlehydrate, und kein Wasser enthalten. Sie lassen sich in Arzneiformen mit minimiertem Dosisgewicht überführen, z. B. in Gelatineweichkapseln, die nur 70 bis 90 mg wiegen, bei einem Wirkstoffgehalt von 40 mg pro Einzeldosis. Die Überführung in (wasserlösliche) Gelatineweichkapseln ist auch deshalb möglich, weil die Methylpolysiloxan-Emulgator-Zubereitung keinerlei Wasser enthält. Zubereitungen dieser Art entfalten sofort nach Kontakt mit einem wäßrigen Schaumsystem ihre Wirkung; in der Arzneiform nach Freigabe des Wirkstoffes.

Einzeldosierte Methylpolysiloxan-Emulgator-Zubereitungen dieser Art mit z. B. 40 mg Wirkstoff besitzen die gleiche schaumzerstörende Wirkung wie mehrere Gramm bzw. Milliliter der sonst üblichen methylpolysiloxanhaltigen Arzneifertigwaren. Sie können darüber hinaus unbedenklich an Diabetiker verabreicht werden. Bezüglich der Lagerung und Stabilität über einen längeren Zeitraum gelten keinerlei Beschränkungen.

Ausführungsbeispiel

99,0 Gewichtsteile eines Gemischs von linearen und verzweigt-kettigen Methylpolysiloxanen von etwa 200 bis 220 cSt Viskosität werden mit 0,5 Teilen Emulgator (HLB-Wert 2 bis 4, z. B. Glyzerolstearat, 2. AB-DDR) und 0,5 Teilen Natriumalumosilicathydrat zu einem Methylpolysiloxan-Emulgator-System verarbeitet. Zweckmäßigerweise wird das Natriumalumosilicathydrat in einem kleineren Teil des Silikonöls suspendiert, bevor es mit dem restlichen auf 60 bis 65 °C erwärmten Methylpolysiloxan, das den Emulgator aufgeschmolzen enthält, homogenisiert wird. Auch eine andere Reihenfolge der Verarbeitung ist möglich. Unter Rühren läßt man die Mischung allmählich auf Raumtemperatur abkühlen.

Es wird ein flüssig-gießfähiges, weitgehend suspensionsstabiles Methylpolysiloxan-Emulgator-Gemisch erhalten, dessen Entschäumungsfähigkeit über 90 % beträgt, im Mittel 92 bis 98 %.

Erfindungsanspruch

Verfahren zur Herstellung von wasserfreien Methylpolysiloxan-Emulgator-Systemen flüssiger Konsistenz, die gegenüber wäßrigen Schäumen die gleiche schaumzerstörende Aktivität aufweisen wie wasserhaltige Silikonemulsionen, dadurch gekennzeichnet, daß man einen lipophilen Emulgator mit einem HLB-Wert zwischen 2 bis 8 in geschmolzenem Zustand im Gewichtsverhältnis Emulgator / Methylpolysiloxan = 0,3 bis 2,0 %, vorzugsweise 0,3 bis 0,8 %, gegebenenfalls unter Zusatz von Natrium- oder Magnesiumalumosilicathydrat im Gewichtsverhältnis Aktivator / Methylpolysiloxan = 0 bis 2,0 %, vorzugsweise 0,1 bis 0,5 %, mit einem Gemisch von linearen und verzweigt-kettigen Methylpolysiloxanen in Abwesenheit von Wasser homogenisiert.

Hierzu 1 Seite Tabellen

T a b e l l e

Entschäumungswirkung von Methylpolysiloxan-Emulgator-Systemen

Ausgangsprodukt Methylpolysiloxan-Gemisch (Anteil)	Emulgator (Anteil)	Aktivator (Anteil)	Entschäumungs- fähigkeit	
			160 mg	40 mg
(100,0)	-	-	0 %	0 %
Glyzerol- stearat 2. AB				
(99,5)	(0,5)	-	97,4 %	93,3 %
(99,0)	(0,5)	(0,5)	97,0 %	90,3 %
(98,0)	(2,0)	-	98,5 %	94,1 %
(97,5)	(2,0)	(0,5)	98,5 %	96,7 %
Tween 80/85				
(99,5)	(0,5)	-	60,7 %	-
(99,0)	(0,5)	(0,5)	92,1 %	83,1