

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) **BG**

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) **64935 B1**

(51) Int. Cl.

A 61 J 3/07 (2006.01)

A 61 K 9/20 (2006.01)

A 61 K 9/48 (2006.01)

B 29 C 45/00 (2006.01)

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 105799
(22) Заявено на 09.08.2001
(24) Начало на действие
на патента от: 09.12.2000

Приоритетни данни

(31) 19961334.6 (32) 17.12.1999 (33) DE

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 4 на 30.04.2002
(45) Отпечатано на 31.10.2006
(46) Публикувано в бюлетин № 10
на 31.10.2006
(56) Информационни източници:
(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):
ROEHM GMBH & CO. KG, D-64293 61293
DARMSTADT, KIRSCHENALLEE (DE)

(72) Изобретател(и):
Hans-Ulrich Petereit
Thomas Beckert, Darmstadt
Manfred Assmus, Bickenbach
Werner Hoess, Heusenstamm
Wolfgang Fuchs, Alsbach
Hartmut Schikowsky, Darmstadt (DE)

(74) Представител по индустриална собственост:
Фани Владимирова Божинова,
1000 София, п. к. 728

(86) № и дата на PCT заявка:
PCT/EP2000/012467, 09.12.2000

(87) № и дата на PCT публикация:
WO2001/043935, 21.06.2001

(54) МЕТОД ЗА ЛЕЕНЕ ПОД НАЛЯГАНЕ НА НЕУТРАЛНИ И СЪДЪРЖАЩИ КИСЕЛИННИ ГРУПИ /МЕТ/АКРИЛАТ-КОПОЛИМЕРИ

(57) Изобретението се отнася до метод за получаване на формовъчни тела чрез леене под налягане. В етап А) се разтопява смес, включваща следните компоненти в тегл.%: а) /мет/акрилатен кополимер, съдържащ от 40 до 100 радикално полимеризиран C_1-C_4 -алкилов естер на акриловата или на метакриловата киселина и от 0 до 60 /мет/акрилатни мономери с една анионна група в алкиловия радикал; б) 0,1-3 смазка, а в даден случай сместа включва и с) от 0 до 50 сикатив; d) от 0 до 30 пластификатор; е) от 0 до 100 адитиви или спомагателни средства; f) от 0 до 100 фармацевтична субстанция; g) от 0 до 20 други полимери или кополимери. Посочените количества на компонентите от б) до g) са определени спрямо /мет/акрилатния кополимер а). Преди разтопяването ѝ сместа съдържа нискокипящи компоненти с парциално налягане най-малко 1,9 бар при 120°C в количество, по-голямо от 0,5 тегл.%. В етап В) се обезгазва сместа в термопластично състояние при температура най-малко 120°C, при което съдържанието на нискокипящи компоненти с парциално налягане най-малко 1,9 бар при 120°C се намалява до максимум 0,5 тегл.%. В етап С) се шприцова разтопената и обезгазена смес във формовъчното пространство на пресформа за леене под налягане, при температура, по-ниска най-малко с 10°C от температурата на встъкляване на /мет/акрилатния кополимер. Полученото формовъчно тяло се охлажда и се отделя от пресформата.

9 претенции

BG 64935 B1

(54) МЕТОД ЗА ЛЕЕНЕ ПОД НАЛЯГАНЕ НА НЕУТРАЛНИ И СЪДЪРЖАЩИ КИСЕЛИННИ ГРУПИ /МЕТ/АКРИЛАТ-КОПОЛИМЕРИ

Област на техниката

Изобретението се отнася до метод за получаване на формовани тела чрез леене под налягане, формовъчни тела като изделие и тяхното използване за фармацевтични цели.

Предшестващо състояние на техниката

US 5 644 011 се отнася до разтворими в чревен сок обвивки и свързващи средства за лекарствени форми, съдържащи кополимеризати, състоящи се от 10 до 25% тегл. метакрилова киселина, 40 до 60% тегл. метакрилат и 20 до 40% тегл. метилметакрилат. Приложението им е във вид на водни дисперсии или органични разтворители.

EP 0 704 207 A2 описва термопластични изкуствени /синтетични/ материали, предназначени за разтворими в чревен сок лекарствени обвивки. Всъщност става дума за смесени полимеризати, състоящи се от 16 до 40% тегл. акрилова киселина или метакрилова киселина, 30 до 80% тегл. метакрилат и от 0 до 40% тегл. други алкилови естери на акриловата и/ или метакриловата киселина.

Като пример може да се посочи, че съответните смесени полимеризати се разтопяват при температура 160°C и след добавяне на 6% тегл. глицеринов моностеарат се смесват.

Сместа се раздробява и се смилва на прах. С прахът се запълва предната камера на пресформата за леене под налягане и при температура 170°C и налягане 150 bar се шприцва през отвор с големина 0,5 mm във формовъчното пространство /кухина/. След охлаждане се получават обезвъздушени, без мехурчета, леко непрозрачни, тънкостенни капсули, предназначени за лекарствени средства. Особени възможности за отстраняване на нискокипящи компоненти непосредствено преди обработване чрез леене под налягане не са известни.

Техническа същност на изобретението

Поставена беше задачата, да се създаде

подобрен метод, различен от този, описан в EP 0 704 207 A2, който подобрен метод да позволява обработването на неутрални или анионни /мет/ акрилатни-кополимери по метода за леене под налягане по такъв начин, че да бъде възможно елиминирането на онечистванията от пресформата за леене под налягане и същевременно да е възможно получаване на висококачествени здрави и оптически еднородни формовъчни тела при минимален брак. Трябва да бъдат получени формовъчни тела, които да удовлетворяват високи технически изисквания, съблюдавайки обикновената гъвкавост на други формовъчни тела, и да притежават гладка, цялостна повърхност без пори и неравности. Освен това да могат да бъдат използвани като носители или обвивки, предназначени за лекарствени средства като например капсули /затварящи се капсули/ или техни части.

Задачата се решава с помощта метод за получаване на формовъчни тела чрез леене под налягане, състоящ се от следните етапи

A/ разтопяване на смес, съдържаща

a/ един /мет/акрилатен кополимер, състоящ се от 40 до 100% тегл. радикално полимеризирани C1- до C4 - алкилови естери на акриловата или на метакриловата киселина и 0 до 60% тегл. /мет/акрилатни мономери с една анионна група в алкиловия радикал, и

b/ съдържаща от 0,1 до 3% тегл. смазващо средство в даден случай сместа може да съдържа още в тегл. %

c/ 0 до 50 сухо регулиращо средство /сикатив/

d/ 0 до 30 пластификатор

e/ 0 до 100 адитиви или спомагателни средства

f/ 0 до 100 фармацевтична субстанция

g/ 0 до 20 друг полимер или кополимер, като количествата на компонентите b) до

g) са спрямо /мет/акрилатния кополимер a/ и преди разтопяването сместа има съдържание на нискокипящи компоненти с парциално налягане от най-малко 1,9 bar при 120°C повече от 0,5% тегл.

V/ обезгазяване на сместа в термопластично състояние при температури най-малко 120°C, при което съдържанието на нискокипящи компоненти с парциално налягане от най-малко 1,9 bar при температура 120°C се намалява най-много до 0,5% тегл.

C/ шприцване на разтопената и обезгазе-

на смес във формовъчната кухня на пресформата за леене под налягане, като температурата на формовъчната кухня е най-малко 10°C по-ниска от температурата на встъкляване на/мет/акрилатния кополимер, следва охлаждане на разтопената смес и отделяне на полученото формовъчно тяло от пресформата.

Със създадения метод на настоящето изобретение се получават нови формовани тела чрез леене под налягане, които отговарят на високи механически изисквания, съобразени са с мекотата и гъвкавостта на други формовъчни тела като същевременно притежават гладка, цялостна горна повърхност без пори и неравности и имат висока температурна устойчивост.

Изпълнение на изобретението

Съгласно настоящето изобретение методът за получаване на формовъчни тела чрез леене под налягане се състои от технологични етапи А/, В/ и С/.

Технологичен етап А/ Разтопяване на смес, състояща се от

а/ /мет/акрилатен кополимер, съдържащ от 40 до 100% тегл. радикално полимеризирани С1- до С4- алкилови естери на акриловата или на метакриловата киселина и 0 до 60% тегл. /мет/акрилатни мономери с една анионна група в алкиловия радикал, и съдържаща

б/ 0,1 до 3% тегл. смазващо средство, в даден случай сместа може да съдържа още в тегл. % и

с/ 0 до 50 сухо регулиращо средство/сикатив/

д/ 0 до 30 омекотител

е/ 0 до 100 адитиви или спомагателни средства

ф/ 0 до 100 фармацевтична субстанция

г/ 0 до 20 друг полимер или кополимер.

При това количествата на компонентите б) до г) са спрямо /мет/акрилатния кополимер а/ и преди разтопяването сместа има съдържание на нискокипящи компоненти с парциално налягане най-малко 1,9 бар при температура 120°C, по-високо от 0,5% тегл.

Разтопяването на кополимера, който е във вид на гранулат или прах, се провежда в екструдер при температура от 120°C до 250°C.

Смес

Сместа се състои от компонентите а/ и б) както и с/ до г). /Мет/акрилатен кополимер а/

/Мет/акрилатният кополимер се състои от 40 до 100, за предпочитане от 45 до 99, по-специално от 85 до 95% тегл. радикално полимеризирани С1- до С4- алкилови естери на акриловата или на метакриловата киселина и е възможно да съдържа още от 0 до 60, за предпочитане от 1 до 55, по-специално от 5 до 15% тегл. /мет/акрилатен мономер с една анионна група в алкиловия радикал.

С1- до С4- алкилови естери на акриловата или метакриловата киселина са за предпочитане метилметакрилат, етилметакрилат, бутилметакрилат, метилакрилат, етилакрилат и бутилакрилат.

/Мет/акрилатен мономер с една анионна група в алкиловия радикал може да бъде например акрилова киселина, за предпочитане също метакрилова киселина.

Предпочитани са например неутрални /мет/акрилатни кополимери, състоящи се от 20 до 40% тегл. етилакрилат и 60 до 80% тегл. метилметакрилат (Тур EUDRAGIT NE).

Освен посочените подходящи са също така и анионни /мет/акрилатни кополимери, състоящи се от 40 до 60% тегл. метакрилова киселина и 60 до 40% тегл. метилметакрилат или 60 до 40% тегл. етилакрилат (Турен EUDRAGIT L или EUDRAGIT L 100-55).

Също така са подходящи и анионни /мет/акрилатни кополимери, състоящи се от 20 до 40% тегл. метакрилова киселина и 80 до 60% тегл. метилметакрилат (Тур EURAGIT S).

Особено подходящи са /мет/акрилатни кополимери, състоящи се от 10 до 30% тегл. метилметакрилат, 50 до 70% тегл. метилакрилат и 5 до 15% тегл. метакрилова киселина (Тур EUDRAGIT FS).

Кополимерите могат да бъдат получени по познат начин чрез радикална полимеризация на субстанция, разтвор, перли или емулсия. Преди преработването тези кополимери трябва да бъдат раздробени до подходящата съгласно настоящето изобретение големина на частиците, като се използват различни начини като например смилане, сушене или разпръскване. Това може да стане чрез обикновено наддробяване на екструдирани и охладени ленти или намаляване на температурата.

При смеси, съдържащи и други прахове или течности, добавянето на прахове е особено подходящо. Подходящите съоръжения за получаване на прахове са познати на специалистите, като например въздушнореактивни мелници, шифтови мелници, ветрилообразни мелници. В даден случай може да бъде проведено и съответно сортиране, пресяване. Подходяща мелница за индустриални количества е например от типа Multi № 4200 .

Смазка /средство за отделяне от пресформата/ b)

Сместа съдържа от 0,1 до 3, за предпочитане от 0,2 до 1% тегл. смазка спрямо /мет/акрилатния кополимер.

Противно на сухите регулиращи средства /сикативи/ смазките притежават свойството да намаляват лепливостта между формовъчните тела и стената на пресформата, в която се получават формовъчните тела. По този начин става възможно да бъдат получени формовъчни тела, които не могат да бъдат счупени или оптически деформирани при отделянето им от пресформата. Смазките са понякога частично или напълно несъвместими с полимерите, в които те действат. Чрез тази частична съответно пълна несъвместимост настъпва при шприцването на стопилката във формовъчното пространство /кухина/ едно мигриране в граничната повърхност на прехода между стената на пресформата и формовъчното тяло.

За да може смазката, предназначена за отделяне от пресформата успешно да мигрира, е необходимо температурата ѝ на топене да бъде с 20°C до 100°C под температурата на обработване на полимера.

Примери за смазка /смазващо средство за отделяне от пресформата/ са:

естери на мастни киселини или мастнокисели амиди, алифатни, с дълга въглеродна верига карбонови киселини, мастни алкохоли както и техни естери, монтанвакс /планински восъци/ или парафинови восъци и метални сапуни, по-специално могат да бъдат посочени глицеролмоностеарат, стеарилов алкохол, цетилов алкохол, палмитинова киселина, пчелен восък и др.

Сухо регулиращо средство /сикатив/ с/

Сместа може да съдържа от 0 до 50, но за предпочитане от 10 до 30% тегл. сикатив спрямо /мет/акрилатния кополимер.

Сухите регулиращи средства /сикативи/ имат следните свойства: притежават голяма специфична повърхност, химически са инертни, сипкави са и с фина структура /фина големина на частиците/. Благодарение на тези си свойства те се разпределят напълно равномерно в стопилката и понижават лепливостта на полимерите, които съдържат като функционални групи силно полярни кополимери.

Примери за сикативи са:

алуминиев оксид, магнезиев оксид, каолин, талк, силициева киселина, бариев сулфат, сажиди или целулоза.

Пластификатори d)

Сместа може да съдържа от 0 до 30, но за предпочитане от 0,5 до 15% тегл. пластификатор спрямо /мет/акрилатния кополимер.

Добавянето на пластификатор предизвиква ограничаване на чупливостта /крежкостта/ на формовъчните тела. По този начин се намалява броят на счупените формовъчни тела след отделянето им от пресформата. Когато не се използва пластификатор, броят на нормално отделените от пресформата формовъчни тела при повечето смеси е обикновено около 85%. С добавянето на пластификатор частта на счупените при отделянето от пресформата формовъчни тела се намалява, така че броят на получените качествени формовъчни тела обикновено достига до 95-100%.

Веществата, които се използват като пластификатори по принцип имат молекулно тегло между 100 и 20 000 и съдържат една или повече хидрофилни групи в молекулата си, като например хидроксилни, естерни или аминогрупи. Подходящи са цитрати, фталати, рициново масло. Като примери за подходящи пластификатори могат да бъдат посочени алкилов естер на лимонената киселина, сорбитанов естер, дибутилсебацат и полиетиленгликол 400 g/mol до 20.000 g/mol.

Подходящи пластификатори са трибутилцитрат, триетилцитрат, ацетилтриетилцитрат, дибутилсебацат и диетилсебацат.

Адитиви или спомагателни средства e/

Сместа може да съдържа от 0 до 100% тегл. от обичайните фармацевтични адитиви или спомагателни средства спрямо /мет/акрилатния кополимер.

Тук могат да бъдат посочени например стабилизатори, антиоксиданти, омрежващи сред-

ства, пигменти, гланциращи средства и др.

Фармацевтична субстанция f)

Сместа може да съдържа от 0 до 100% тегл. една или повече фармацевтични субстанции отнесени спрямо /мет/акриловия кополимер.

Трябва да се използват обаче такива фармацевтични субстанции, които не се разграждат при температурата на обработване.

По смисъла на настоящето изобретение използваните лекарствени вещества /фармацевтични субстанции/ намират приложение върху или в човешкия или животински организъм, за:

1. лечение, облекчаване, предпазване и установяване на заболявания, болки, наранявания на тялото или болестни състояния.

2. установяване на естеството, на състоянието или функцията на тялото или на душевното състояние.

3. заместване на произвеждащите се в човешкия или животински организъм вещества или течности.

4. предпазване, отстраняване или обезвреждане на причинители на заболявания, паразити или от чужди на организма вещества или

5. да се повлияе на естеството, на състоянието или на функциите на организма или на душевното състояние.

Използваните лекарствени средства могат да бъдат намерени в лекарствените справочници, като например Roten Liste или в Merck Index.

Съгласно настоящето изобретение могат да бъдат използвани всички субстанции, които имат желаното терапевтично действие по смисъла на дадената по-горе дефиниция и притежават достатъчна стабилност както и достатъчна пернетрационна способност /способност за проникване/ през кожата.

Важни примери /групи и отделни субстанции/ без претенции за изчерпателност са следните:

аналгетици,
антиалергетични средства, за антиаритмия,
антибиотици, хемотерапевтични, антидиабетични, антидоти,
антиепилептични, антихипертонични, антихипотонични,
антикоагуланти, антимикотични, антифлогистични,
бетарецепторблокери, калциеви антагонис-

ти и АСЕ -

блокиращи, бронхолитични/антиастматични,

холинергитични, кортикостероиди

(Interna),

дерматични, диуретични, ензимни инхибитори, ензимни препарати и транспротеини, експекторанси, гериатрици, средства за подагра,

противогрипни средства,

хормони и техните хормонални средства, хипнотични/седативни, кардиални, понижаващи липидите, хормони на щитовидната жлеза/регулатори на калциевата обмяна,

психофармацевтични, полови хормони и техни задържащи средства,

спазмолгетични, симпатолитични, симпатомиметични,

витамини,

средства за третиране на рани, цитостатици.

Примери за подходящи пълнители във формовъчните тела /капсули/ или за преработване във формовъчните тела са: ранитидин, симвастатин, еналаприл, флуоксетин, амлодипин, амоксицилин, септалин, нифидипин, ципрофлоксацин, ациколвир, ловастатин, епоетин, ароксетин, каптоприл, набуметон, гранизетрон, симетидин, тикарцилин, триамтерен, хидрохлоротиазид, верапамил, парацетамол, морфинови производни, топотекан или техни фармацевтични носими соли.

Други полимери или кополимери g)

Сместа може да съдържа от 0 до 20% тегл. други полимери или кополимери спрямо /мет/акрилатния кополимер. За регулиране на активната субстанция в отделни единични случаи е от преимуществено значение да се добавят и други полимери. Частта на участие на другите полимери не трябва да надвишава 20% тегл., за предпочитане не повече от 10% тегл., по-специално 0-5% тегл., спрямо /мет/акрилатния кополимер.

Примери за такива други полимери са: поливинилпиролонидони, поливинилалкохоли, катионни /мет/акрилови кополимери от метилметакрилат и/ или етилакрилат и 2-диметиламинометакрилат (EUDRAGITE 100), карбоксиметилцелулоза - сол, хидроксипропилцелулоза /HPMC/, неутрални /мет/акрилатни кополимери от метилметакрилат и етилакрилат/суха субстанция от EUDRAGIT NE 30 D), кополимери от метилме-

такрилат и бутилметакрилат (PLASTOID B) или /мет/акрилатен кополимер с кватернерни аминокупри, триметиламониев метилметакрилатен хлорид като мономер съдържащ (EUDRAGIT RL съответно EUDRAGIT RS).

Нискокипящи компоненти

Познатият /метил/метакрилатен кополимер в своята търговска форма на практика винаги съдържа нискокипящи компоненти с парциално налягане от най-малко 1,9 bar при 120°C в количество по-голямо от 0,5% тегл. Обичайното количество на тези компоненти е в границите от 0,7 до 2,0% тегл. Като нискокипяща компонента се има предвид предимно вода, която се поема от влагата на въздуха или е в резултат от процеса на получаване на полимера.

Технологичен етап В/

Обезгазяване на сместа при температура най-малко 120° С за предпочитане най-ниска температура 150° С и най-висока 250° С, при което съдържанието на ниско кипящи компоненти с парциално налягане от най-малко 1,9 bar 120°C се намалява до количество най-много 0,5% тегл., за предпочитане 0,2% тегл., по-специално до 0,1% тегл. По този начин се елиминира възможността, при която по време на леенето под налягане в технологичния етап с/ протича нежелателно внезапно отделяне на газ, което води до образуване на мехурчета или до разпенване в получените формовъчни тела, които в крайна сметка не са качествени и не могат да бъдат използвани.

Технологичен етап С/

Шприцване на разтопената и обезгазена смес във формовъчното пространство /кухина/ на в една пресформа за леене под налягане, при това температурата на формовъчното пространство е с най-малко 10° С, за предпочитане най-малко 12°C, по-специално най-малко 15°C, но за предпочитане най - малко 25°C или даже най-малко 35°C по-ниска от температурата на встъкляване на /мет/акрилатния кополимер, следва охлаждане на стопената смес и отделяне на полученото формовъчно тяло от пресформата.

Термопластичното преработване се провежда по познат начин в машина за леене под налягане в граници на температурата от 80 до 220°C, за предпочитане между 120°C и 160°C и налягане от 60 до 400 bar.

Температурата на формоване е около тем-

пературата на встъкляване на използваните /мет/ акрилатни кополимери в границите от например 40°C до 80°C съответно по-ниска например тя е най-много 30 или най-много 20°C, така че кратко време след етапа на шприцване на кополимера в пресформата тялото в него е готово и съответно може да бъде отделено.

Формовъчните тела могат да бъдат отделени от формовъчното пространство без да се счупят и са гладки, с компактна еднородна повърхност. Формовъчните тела се характеризират с висока механична здравина, съответно еластичност и якост на скъсване.

Формовъчните тела се отличават с изключително висока ударна жилавост, измерена съгласно ISO 179 на опитни образци, която е най-малко 5 KJ/m², за предпочитане тя е най-малко 10 KJ/m², по-специално най-малко 15 KJ/m².

Термоустойчивостта VST (A10), измерена на опитни образци съгласно ISO 306 е в граници от 30°C до 60°C.

Получените съгласно настоящото изобретение формовъчни тела могат да имат например формата на капсули, част от капсули, например формата на половин капсула, или на затварящи се капсули, които служат за напълване с фармацевтична субстанция. Като фармацевтични субстанции могат да се използват например такива във вид на прах и след напълването двете части на капсулата се затварят една в друга чрез залепване, свързване чрез лазер, ултразвук съответно микровълново затваряне или чрез пресоване.

По този начин чрез метода съгласно настоящото изобретение могат да се получат капсули, на които двете части са комбинация от различни материали /например желатин, хидролизирани нишесте, НРМС или други метакрилати/. Формовъчното тяло може също така да бъде част от една дозираща единица /една лекарствена доза/.

Възможни са също така и други форми, като например таблетки или просто геометрични форми. В този случай композицията, която се подава за леене под налягане съдържа и фармацевтичната субстанция. В ранната, готовата фармацевтична форма, субстанцията е разпределена максимално равномерно и е в кристално състояние /стабилна дисперсия/ или е в разтворима форма /стабилен разтвор/.

Примери за изпълнение на изобретението

Пример 1: Разтворими в чревен сок формовъчни тела

В 30 литров смесител от неръждаема стомана се зареждат 10 kg /мет/акрилатен кополимер под формата на гранулат, състоящ се от метилметакрилат, метилакрилат и метакрилова киселина в съотношение 25:65:10, добавят се и 12,5 g стеарилов алкохол /0,25% тегл./ и накрая всичко се смесва при стайна температура в продължение на 5 min. Получената смес се подава в двоен шнеков екструдер Leistritz LMS 30.34, за да се получи сместа съгласно настоящото изобретение.

Зададената температура на топене е 180°C, а оборотите на шнековете са 120 об/мин.

На една дължина от 50 % от общата дължина на двойния шнеков екструдер на стената му е разположен отвор, през който се подава триетилцитрат в количество 1 % спрямо полимера с помощта на мембранна помпа. След зоната за смесване предназначена за хомогенизиране на сместа на шнековия цилиндър е разположен отвор за обезгазяване, който е директен отвор в атмосферата. Може да се наблюдава отделяне на пара от зоната за обезгазяване. С помощта на дюза се оформят четири потока от екструдера, изтеглят се върху охладена ламарина и се нарязват на гранулат. За получения гранулат се установява съдържание на влага по К. Фишер от 0,08 %. Проверка на неекструдирани изходен гранулат показва съдържание на влага от 1,2 %.

Преработване на получения гранулат чрез леене под налягане

Така получената, обезгазена и гранулирана смес се подава през фуния в машината за леене под налягане /Allourder 250-125, Fa. Artburg/ и се формова във вид на капсули.

Използва се четворна пресформа за леене под налягане с четириканална лееща система. Капсулите имат дължина от 16 mm, външен диаметър 6,8 mm, който намалява в затворения край на капсулата до 4 mm и дебелината на стената им е 0,6 mm.

На машината за леене под налягане се задават следните температури:

зона 1 /входяща зона/: 70°C, зона 2: 160°C, зона 3: 160°C, зона 4: 160°C, зона 5

/дюза/: 130°C.

Налягане при шприцване: 60 bar, остатъчно налягане: 50 bar, налягане в застой 3 bar температура на пресформата: 17°C.

5 След шприцване на стопилката и време за остатъчно налягане 6 s както и след време за охлаждане от 18 s пресформата се отваря и капсулата се изважда /отделя/. Формовъчните тела се изваждат от пресформата без да се счупят .
10 Получават се прозрачни капсули, които са механично устойчиви и могат да бъдат подложени на други изпитания, на друго тестване.

15 След шприцване на 300 бройки системата се отваря за да се почистят стените на пресформата. Не трябва да има никакъв налеп. Полираната повърхност на пресформата е с метална лъскавина и силен блясък.

Пример 2: /сравнителен пример/

20 Получава се смес съгласно пример от EP 0 704 207 A2. Вместо описаният там кополимер се зарежда /мет/акрилатен кополимер във вид на гранулат, състоящ се от метилметакрилат, метилакрилат и метакрилова киселина в съотношение 25 : 65 : 10 и се смесва съгласно EP 0 704 207 A2 с 6% тегл. глицеролмоностеарат.

25 Освен това през гравиметрично дозиращо устройство непрекъснато се дозира във входната част на двойният шнеков екструдер 10 kg /мет/акрилатен кополимер и 600 g глицеролмоностеарат.

30 При скорост на въртене на шнековете от 120 U/min температура на топене от 160° C компонентите на стопилката се смесват и тя се хомогенизира.

35 Гранулатът се подава както в пример 1 на шприцгус машината и се преработва при запазване на зададените параметри.

40 След 14 цикъла на шприцване могат да се констатират матови участъци върху повърхността на получените капсули. Работният цикъл се прекъсва и шприцформата се почиства. Върху високогланцираната полирана повърхност на пресформата се установява наличие на налеп. Този налеп се отстранява с вата, напоена с ацетон, и се анализира. Анализът му показва наличие на глицеролмоностеарат.

Пример 3: /сравнителен/

50 Получава се съгласно пример 1 смес /композиция/ на двоен шнеков екструдер, като отворът за обезгазяване в края на екструдера е зат-

ворен.

Определя се влажността на получения гранулат по К. Фишер, която възлиза на 1,2 % вода.

Полученият гранулат се подава, както е описано в пример 1, на машината за леене под налягане, и се преработва. Получените капсули имат дефектна горна повърхност, като например неравности, грапавини и не отговарят на зададените изисквания.

Патентни претенции

1. Метод за получаване на формовъчни тела чрез леене под налягане, състоящ се от следните технологични етапи.

A/ разтопяване на стопилка, съдържаща а) /мет/акрилатен кополимер, който се състои от 40 до 100% тегл. радикално полимеризирани C1 до C4 - алкилови естери на акриловата или метакрилова киселина и 0 до 60% тегл. /мет/акрилатни мономерни с една анионна група в алкиловия радикал, която стопилка съдържа в тегл.% още

b) 0,1 до 3 смазка

и в даден случай

c) 0 до 50 сухо регулиращо средство /сикатив/

d) 0 до 30 пластификатор

e/ 0 до 100 адитиви или спомагателни средства

f) 0 до 100 фармацевтична субстанция

g) 0 до 20 друг полимер или кополимер,

като посочените количествата на компонентите b) до g) са спрямо /мет/акрилатния кополимер а/ и преди разтопяването сместа съдържа ниско кипящи компоненти с парциално налягане най-малко 1,9 бар при 120°C в количество повече от 0,5% тегл.

B) обезгазяване на сместа в термопластично състояние при температура най-малко 120°C, при което съдържанието на ниско кипящи компоненти с парциално налягане най-малко

1,9 бар при 120°C се намалява до максимум 0,5% тегл.

C/ шприцване на разтопената и обезгазена смес във формовъчното пространство на пресформата за леене под налягане, като формовъчното пространство има температура, която е най-малко с 10°C по-ниска от температурата на встъкляване на /мет/акрилатния кополимер, следва охлаждане на стопилката и отделяне на полученото формовъчно тяло от пресформата.

2. Метод съгласно претенция 1, характеризира се с това, че технологичният етап на обезгазяване b) се провежда чрез екструзионно сушене с помощта на екструдер със зона за обезгазяване или чрез съоръжение за леене под налягане с включен към пресформата за леене под налягане отвор за обезгазяване, разположен върху цилиндъра за леене под налягане.

3. Метод съгласно претенции 1 и 2, характеризира се с това, че /мет/акрилатният кополимер съдържа 1 до 50% тегл. метакрилова киселина с една анионна група в алкиловия радикал.

4. Метод съгласно една или повече претенции от 1 до 3, характеризира се с това, че сместа съдържа от 0,5 до 25% тегл. пластификатор.

5. Формовъчно тяло, получено чрез леене под налягане по метод съгласно една или повече претенции от 1 до 4.

6. Формовъчно тяло съгласно претенция 5, характеризира се с това, че има ударна жилавост най-малко 5 KJ/m².

7. Формовъчно тяло съгласно претенции 5 или 6, характеризира се с това, че е във вид на капсула, част от капсула или част от една дозираща единица.

8. Формовъчно тяло съгласно претенции 5 или 6, характеризира се с това, че съдържа фармацевтична субстанция.

9. Използване на формовъчно тяло съгласно една или повече претенции от 5 до 8 като обвивка или носител на фармацевтична субстанция.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: А. Колева

Редактор: Р. Георгиева

Пор. № 43372

Тираж: 40 ЗС