



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **225 426 A1**

4(51) C 09 H 5/00

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 09 H / 264 403 5	(22)	22.06.84	(44)	31.07.85
------	-----------------------	------	----------	------	----------

(71)	VEB JENAPHARM, 6900 Jena, Otto-Schott-Straße 13, DD
(72)	Hüttenrauch, Reinhard, Prof. Dr. habil. Dipl.-Chem.; Fricke, Sabine, DD

(54) Verfahren zur Herstellung stabiler Gelatinezubereitungen

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung stabiler Gelatinezubereitungen. Ziel der Erfindung ist es, wasserhaltige Gelatinesysteme so zu stabilisieren, daß sich ihre physikalischen Eigenschaften im Verlauf der Aufbewahrung nicht oder nur wenig verändern. Es wurde gefunden, daß der Mechanismus der „Alterung“ durch Zusatz von Verbindungen mit Amin- und/oder Amidgruppen unterbunden wird.

Erfindungsansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung stabiler Gelatinezubereitungen mit wenig veränderlicher Viskosität durch Verarbeiten der Gelatine über eine wäßrige Lösungsphase, **dadurch gekennzeichnet**, daß dem System ein Säureamid zugesetzt wird.
2. Verfahren gemäß Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Säureamid vorzugsweise Nikotinsäureamid, Methylacetamid und Harnstoff zugegeben wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herabsetzung der Alterungstendenz von gelöster Gelatine.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

In der Arzneimittel- und Lebensmittelindustrie stellt Gelatine einen häufig verwendeten Rohstoff dar. Die Eigenschaft des Proteins, mit Wasser hochelastische Gele zu bilden und die Funktion eines Bindemittels auszuüben, läßt sich vielseitig nutzen. Dabei ist es von Vorteil, daß der Hilfsstoff auf Grund seiner Eiweißstruktur vom Organismus relativ schnell abgebaut wird. Beispielsweise beruht die verbreitete Herstellung von Hart- und Weichgelatine kapseln sowie Mikrokapseln und „Mikrospheres“ nicht nur auf der geradezu idealen Formbarkeit von Gelatinesystemen, sondern auch auf deren Biodegradabilität, so daß die Zubereitungen als „verdauliche Verpackungen“ einzuordnen sind. Ebenso basiert der Einsatz von Gelatine bei der Tabletten- und Drageeherstellung in Granulier- und Dragierflüssigkeiten sowohl auf der Bindwirkung als auch auf der leichten biologischen Angreifbarkeit des Biopolymeren. Neben der guten Verfestigung ist die gute Zerfallbarkeit der Arzneiformen von Bedeutung. Außerdem sind Zubereitungen wie Zäpfchen, Vaginalkugeln, Pellets und Leimbinden gebräuchlich, in denen Gelatine die Grundlage massiver elastischer Produkte bildet.

Die Verarbeitung der Gelatine erfolgt grundsätzlich über eine Lösungsphase, wobei fast ausschließlich Wasser als Lösungsmittel dient. Als ein großer Nachteil ist bekannt, daß sich diese Lösungen sehr instabil verhalten. In relativ kurzer Zeit verändert sich der physikalische, chemische und mikrobiologische Zustand der Zubereitungen. Die „Alterung“ ist durch eine Zunahme der Viskosität und Elastizität, eine pH-abhängige Hydrolyse und einen Anstieg der Keimzahl gekennzeichnet. Während man aber durch optimale Einstellung des pH-Wertes und durch Zusatz von Konservierungsmitteln die chemische und mikrobiologische Veränderung stark einschränken kann, sind Maßnahmen zur Hemmung der physikalischen Vorgänge aus unserer Sicht bisher nicht bekannt. Man geht lediglich davon aus, daß Vorstufen der Gelatinezubereitungen möglichst schnell weiterverarbeitet werden müssen.

Für Fälle, in denen die Verträglichkeit der Zubereitung unbedeutend ist, wird als Alterungsinhibitor Phosphorsäure beschrieben (A. Epstein, US-PS 2413815/1947).

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, wasserhaltige Gelatinesysteme so zu stabilisieren, daß sich ihre physikalischen Eigenschaften in Verlauf der Aufbewahrung nicht oder nur wenig verändern. Dadurch soll ermöglicht werden, auch die Gebrauchsparemeter der Zubereitungen reproduzierbar einzustellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, durch Zusatz bestimmter Hilfsstoffe den Mechanismus der „Alterung“ teilweise oder vollständig zu unterbinden.

Überraschend wurde festgestellt, daß ein solcher Effekt der Unterbindung der „Alterung“ vor allem von Verbindungen mit Amin- und/oder Amidgruppen ausgelöst wird. Durch Säureamide wie Nikotinsäureamid (NSA), Methylacetamid und Harnstoff konnte beispielsweise die Zunahme der Viskosität beträchtlich herabgesetzt werden. Die Untersuchungen ergaben nach Einarbeitung von 0,5 mol/l Nikotinsäureamid in Gelatinelösungen vergleichsweise die folgenden Viskositätsänderungen:

System	Viskosität nach der Herstellung mPa · s	Viskosität nach 48 h mPa · s	Faktor
0,8 % Gelatine			
ohne NSA	1,79	2,85	1,6
mit NSA	1,65	1,85	1,1
1,0 % Gelatine			
ohne NSA	2,19	11,47	5,2
mit NSA	1,78	2,33	1,3

Die höhere Stabilität von amidhaltigen Lösungen ist offensichtlich. Der Effekt steigt mit der Gelatinekonzentration. Durch den Hilfsstoff wird gleichzeitig die Zähigkeit der Lösungen etwas herabgesetzt. Falls neben der physikalischen Stabilität eine bestimmte Viskosität angestrebt wird, so kann die Einstellung durch geringe Erhöhung der Gelatinekonzentration erfolgen. Unter bestimmten Konzentrations- und Temperaturbedingungen führt die Stabilisierung dazu, daß die Gelierung (als Alterungseffekt) vermieden wird.

Das folgende Ausführungsbeispiel soll die Erfindung näher erläutern.

Ausführungsbeispiel

Die vielseitig anwendbare Glycerol-Gelatine wird in der Weise hergestellt daß 4,0g Propylhydroxybenzoat und 24,4g Nikotinamid auf 400,0ml in heißem Wasser gelöst werden.

Die klare Lösung wird mit 1,0kg Glycerol und 200,00g Gelatine versetzt und zur Quellung beiseite gestellt.