

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 823420 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **823420**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
B01J 13/02

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **08.10.1982**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **08.10.1982**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **16.04.1983**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

15.10.1981 JP 165149/81

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Tanabe Seiyaku Co., Ltd., No. 21, Dosho-machi 3-chome, Higashi-ku, Osaka-fu, TOWN UNKNOWN, JAPANI, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Samejima, Masayoshi, Japan, JAPANI, (JP)

2 • Hirata, Goichi, Japan, JAPANI, (JP)

3 • Koida, Yoshiyuki, Japan, JAPANI, (JP)

4 • Kobayashi, Yoshinori, Japan, JAPANI, (JP)

5 • Kida, Akira, Japan, JAPANI, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarekatu 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Enteeriset mikrokapselit ja menetelmä niiden valmistamiseksi.

Enteriska mikrokapslar och förfarande för deras framställning.

Enteeriset mikrokapselit ja menetelmä niiden valmistamiseksi. -
Enteriska mikrokapslar och förfarande för deras framställning.

Esillä olevan keksinnön kohteena ovat uudet enteriset, eli suolistonhoitoon liittyvät mikrokapselit ja menetelmä niiden valmistamiseksi, ja erityisesti keksinnön kohteena ovat enteriset mikrokapselit, joiden sisusmateriaalina on tehoyhdiste ja jonka päällysseinämät ovat olennaisesti etyylliselluloosaa ja enteristä polymeerimateriaalia, jolloin keksinnön kohteena on lisäksi menetelmä niiden valmistamiseksi.

On tunnettua ohjata mikrokapseleiden sisusmateriaalin vapautumista paksuntamalla mikrokapseleiden päällysseinämiä tai muodostamalla tiiviitä päällysseinämiä siten vähentäen niiden läpäisevyyttä (katso Tamotsu Kondo ja Masumi Koishi; "Microcapsules, Process for the Preparation thereof, Their Properties and Applications", julkaissut Sankyo Shuppan, 1977). Vaikkakin näillä tunnetuilla menetelmillä saadaan hyvin ohjattua sisusmateriaalin vapautumista, sisusmateriaalin vapautuminen estyy myös silloin kun sen pitäisi vapautua ja tästä syystä toisinaan ei saavuteta pääasiallisten tehoyhdisteiden haluttuja vaikutuksia. Erityisesti farmaseuttiset yhdisteet mikrokapseloidaan tavallisesti etyylliselluloosalla niiden epämiellyttävän hajun tai maun peittämiseksi, mutta useimmissa tapauksissa tällaisissa mikrokapseleissa tehoaineen vapautuminen hidastuu suolistossa.

Tämä lähtökohtanaan ovat keksijät laajasti tutkineet mikrokapseleiden parantamismahdollisuuksia ja tämän tutkimuksen tuloksena on havaittu, että on mahdollista saada aikaan haluttuja enterisiä mikrokapseleita, jotka kykenevät erinomaisesti suojaamaan sisusmateriaalia ja helposti vapauttamaan sisusmateriaalin suolistossa lisäämällä enteristä polymeerimateriaalia sisusmateriaalin sisältävien mikrokapseleiden etyylliselluloosaa oleviin päällysseinämiin tai lisäämällä vedessä paisuvaa polymeerimateriaalia mikrokapseleissa olevaan sisusmateriaaliin ja edelleen lisäämällä enteristä polymeerimateriaalia etyylliselluloosaa oleviin päällysseinämiin.

Esillä olevan keksinnön tarkoituksena on saada aikaan enteerisiä mikrokapseleita, jotka kykenevät helposti vapauttamaan tehoaineksen (sisusmateriaalin) suolistossa samalla suojaten sisusmateriaalin tehokkaasti vatsassa. Edelleen keksinnön tarkoituksena on saada aikaan menetelmä tällaisten enteeristen mikrokapselien valmistamiseksi. Nämä ja keksinnön muut kohteet ja edut selviävät alan ammattimiehille seuraavasta keksinnön selityksestä.

Esillä olevan keksinnön mukaiset uudet enteeriset eli suoliston hoitoon tarkoitettut mikrokapselit (eli enteeriset mikrokapselit, jotka sisältävät tehoyhdisteen sisusaineena ja joiden päällysseinämät ovat oleellisesti etyyliiselluloosaa ja enteeristä polymeerimateriaalia) voidaan valmistaa seuraavilla toimenpiteillä:

- (a) etyyliiselluloosa liuotetaan liuottimeen,
- (b) sisusmateriaalihiukkaset dispergoidaan tällä tavoin saatuun liuokseen,
- (c) dispersiota jäähdytetään kunnes sisusmateriaalihiukkasten päälle ja ympärille muodostuu päällysseinämät, joiden viskositeetti on 0,1 - 50 P,
- (d) dispersioon lisätään enteeristä polymeerimateriaalia,
- (e) enteerisen polymeerimateriaalin sisältävää dispersiota jäähdytetään edelleen kunnes saadut embryomaiset mikrokapselit kutistuvat ja kiinteytyvät päällysseinämistä tapahtuvat liuotinhäviön johdosta, ja tämän jälkeen
- (f) tällä tavoin muodostuneet mikrokapselit otetaan talteen.

Esillä olevassa keksinnönssä käytetty sisusmateriaali sisältää farmaseuttisia yhdisteitä ja ravintoaineita, jotka voivat olla kiinteitä, geelimäisiä tai puolikiinteitä. Sisusmateriaalin hiukkaskoko ei ole ratkaisevan tärkeä, mutta tavallisesti se on alueella noin 30 - 1 000 μ , edullisesti noin 50 - 500 μ .

Sisusmateriaalihiukkasten päälle ja ympärille muodostettavien mikrokapselien päällysseinämien valmistamiseksi käytetyn etyyliiselluloosan etoksipitoisuus on edullisesti noin 46,5 - 55 paino-% ja viskositeetti noin 3 - 500 cP (etyyliiselluloosan viskositeetti mitataan 5 paino-%:in liuoksessa tolueenietanolissa (4 : 1) 25°C:ssa). Käytetyn etyyliiselluloosan määrä on

tavallisesti noin 0,01 - 10 g per gramma sisusmateriaalia.

Etyyliselluloosaa oleviin päällysseinämiin lisättävään enteeri-
seen polymeerimateriaaliin kuuluu (i) hydroksialkyyli alkyyli-
selluloosan tai selluloosa-asetatin orgaaninen dikarboksyyli-
happoesteri; (ii) karboksialkyyli alkyyliselluloosa; (iii)
alkenyylikarboksyylihapon ja alkenyylikarboksyylihapon alkyyli-
esterin sekapolymeeri; (iv) alkenyylikarboksyylihapon ja alke-
nyylikarboksyylihapon kahden alkyyliesterin sekapolymeeri, (v)
tseiini ja (vi) sellakka. Sopivia esimerkkejä hydroksialkyyli
alkyyliselluloosan tai selluloosa-asetatin orgaanisista dikar-
boksyyliahappoestereistä (i) ovat hydroksialkyyli alkyylisellu-
loosan tai selluloosa-asetatin ftaalihappoesterit, kuten hyd-
roksietyyli etyylisellulossaftalaatti, hydroksipropyli metyyli-
seluuloosaftalaatti, selluloosa-asetattiftalaatti ja muut or-
gaaniset dikarboksyyliesterit, kuten selluloosa-asetattisukki-
naatti, selluloosa-asetattimaleaatti tai vastaavat. Sopivia
esimerkkejä karboksialkyyli alkyyliselluloosasta (ii) ovat kar-
boksümetyyli metyyliselluloosa ja karboksümetyylietyyliselluloo-
sa. Sopivia esimerkkejä alkenyylikarboksyylihapon ja alkenyyli-
karboksyylihapon alkyyliesterin sekapolymeeristä (iii) ovat
metakryylihapon ja alkyyliakrylaatin tai metakrylaatin sekapoly-
meerit, kuten metakryylihapon ja metyyliakrylaatin sekapolymeeri,
metakryylihapon ja etyyliakrylaatin sekapolymeeri, metakryyli-
hapon ja metyylietakrylaatin sekapolymeeri. Sopivia esimerkkejä
alkenyylikarboksyylihapon ja alkenyylikarboksyylihapon kahden
alkyyliesterin sekapolymeeristä (iv) ovat metakryylihapon,
alkyyliakrylaatin ja alkyylietakrylaatin sekapolymeerit, kuten
metakryylihapon, metyyliakrylaatin ja metyylietakrylaatin seka-
polymeeri, metakryylihapon, metyyliakrylaatin ja oktyyliakrylaa-
tin sekapolymeeri.

Nämä enteeriset tai suoliston hoitoon tarkoitettut polymeerimate-
riaalit ovat edullisesti hienojakoisia hiukkasia, joiden hiuk-
kaskoko on edullisesti 300 μ tai alle, tarkemmin rajaten hiuk-
kaskoko on 0,1 - 300 μ . Käytettyjen enteeristen polymeerimateri-
aalien määrä on edullisesti ainakin noin 0,01 g, edullisemmin

noin 0,05 - 20 g per gramma päällysseinämän muodostusmateriaalia (etyyliselluloosa).

Kun vedessä paisuvaa polymeerimateriaalia lisätään sellaisten mikrokapseleiden sisusmateriaalin, joissa päällysseinämiin on lisätty enteeristä polymeerimateriaalia, tehoyhdisteen vapautuminen paranee.

Tällainen vedessä paisuva polymeerimateriaali on sellaista ainetta, jonka paino lisääntyy ainakin 1,2 kertaa upotettaessa aine 37°C:een veteen. Vedessä paisuvaan polymeerimateriaaliin kuuluu agar-agar, pektiinihappo, algiinihappo, selluloosa, tärkkelys, karboksialkyyliselluloosa (esim. karboksimeytyyliselluloosa) tai sen kalsiumsuola, divinyylibentseenin ja alkenyylikarboksyylihapon sekapolymeerit (esim. divinyylibentseenin ja akryylihapon sekapolymeeri, divinyylibentseenin ja metakryylihapon sekapolymeeri), ristikytetty arabikumi (esim. epikloorihydriinin kanssa ristikytetty arabikumi), ristikytetty dekstraani (esim. epikloorihydriinin kanssa ristikytetty dekstraani) ja ristikytetty polyalkenyylikarboksyylihappo (esim. itseristikytetty polyakryylihappo, itseristikytetty metakryylihappo).

Nämä vedessä paisuvat polymeerimateriaalit ovat edullisesti hienojakoisia hiukkasia, joiden hiukkaskoko on erityisesti noin 300 μ tai vähemmän, edullisemmin hiukkaskoko on 0,1 - 300 μ . Sopiva määrä vedessä paisuvaa polymeerimateriaalia lisättäväksi sisusmateriaaliin on noin 1 - 99 paino-%, erityisesti noin 5 - 90 paino-%.

Valmistettaessa keksinnön mukaisia mikrokapseleita valmistetaan ensin sisusmateriaalin sisältävä etyyliselluloosa dispersio dispergoimalla sisusmateriaali liuokseen, joka sisältää etyyliselluloosaa seinämänmuodostusmateriaalina. Siinä tapauksessa, että etyyliselluloosa mikrokapselit sisältävät sisusmateriaalissaan vedessä paisuvaa polymeerimateriaalia on edullista valmistaa edeltäkäs in sisusmateriaalin ja vedessä paisuvan polymeerimateriaalin raeseos ja tämän jälkeen vedessä paisuvaa

polymeerimateriaalia sisältävä sisusmateriaali dispergoidaan etyyliiselluloosaliuokseen.

Liuotin etyyliiselluloosan liuottamiseksi on aine, joka kykenee liuottamaan etyyliiselluloosan lämmittämällä (eli lämpötilassa noin $75 - 80^{\circ}\text{C}$), mutta ei liukene jäähdytettäessä eikä myöskään liuota sisusmateriaalia eikä vedessä paisuvaa polymeerimateriaalia. Sopivia esimerkkejä liuottimesta ovat sykloheksaani, sykloheksaanin ja n-heksaanin seos tai vastaavat, joista sykloheksaani on erityisen sopiva. Etyyliiselluloosa liuotetaan tällaiseen liuottimeen lämpötilassa noin $75 - 80^{\circ}\text{C}$. Tällä tavoin saadun etyyliiselluloosaliuoksen etyyliiselluloosaväkevyyden on edullisesti noin 0,1 - 10 paino-%, edullisemmin noin 1 - 5 paino-%. Sisusmateriaalin ja sisusmateriaalia sisältävän vedessä paisuvan polymeerimateriaalin dispersio etyyliiselluloosaliuokseen suoritetaan edullisesti sekoittamalla lämpötilassa noin $75 - 80^{\circ}\text{C}$. Sisusmateriaalin ja vedessä paisuvan polymeerimateriaalin raeseos voidaan valmistaa tavanomaisella menetelmällä, kuten esimerkiksi märkärakeistusmenetelmällä tai kuivarakeistusmenetelmällä, jolloin rakeen hiukkaskoko ei ole ratkaisevan tärkeä, mutta on tavallisesti alueella noin $30 - 1\,000\ \mu$, edullisesti $50 - 500\ \mu$.

Etyyliiselluloosan faasierotus sisusmateriaalin ja sisusmateriaalia sisältävän vedessä paisuvan polymeerimateriaalin dispersiosta suoritetaan faasierotuksen aiheuttavan aineen läsnäollessa tai poissaollessa, eli joko koaservaatiolla tai flokkulaatiolla ja valinnaisesti seinämänmuodostuslisäaineen ja/tai pintaaktiivisen aineen läsnäollessa.

Faasierotuksen aiheuttaviin aineisiin kuuluu polyetyleni, butyylikumi, polyisobutyleeni ja polybutadieeni. Seinämänmuodostusapuaaineisiin kuuluu dimetyylipolysiloksaani, metyyliifenyyli-polysiloksaani, difenyyli-polysiloksaani ja polystyreeni-polydimetyylipolysiloksaani segmenttipolymeraatti. Pinta-aktiivisiin aineisiin kuuluu C_{12-18} rasvahapon esterit sorbitaanin kanssa (esim. sorbitaanimonolauraatti, sorbitaaniseskvilauraatti, sorbitaanitrilauraatti, sorbitaanimonoleaatti), C_{8-18} rasvahapon

esteri glyseriinin kanssa (esim. glyriinimonokaprylaatti, glyseriinimonolauraatti, glyseriinimono-oleaatti), fosfolibidi (esim. soi-japapufosfolibidit, munankeltuaisfosfolibidit), kalsiumstearyylilaktaatti, C_{8-18} rasvahapon esteri propyleeniglykolin kanssa (esim. propyleeniglykolimonokaprylaatti, propyleeniglykolimonostearaatti) ja C_{12-18} rasvahapon esteri sakkarroosin kanssa (esim. sakkaroosimono-, di- tai tristearaatti). Näitä lisäaineita voidaan lisätä etyyliiselluloosaliuokseen ennen sisusmateriaalin dispergoimista mainittuun liuokseen. Lisäaineita käytetään siten, että niiden pitoisuus on noin 0,01 - 10 paino-% (faasinerotuksen aiheuttava aine), noin 0,01 - 10 paino-% (seinämänmuodostusapuaine) ja noin 0,001 - 10 paino-% (pintaaktiivinen aine).

Etyyliiselluloosan faasierotus suoritetaan edullisesti jäähdyttämällä dispersio nopeudella noin $0,05 - 4^{\circ}\text{C}/\text{minuutti}$, erityisesti $0,1 - 2^{\circ}\text{C}/\text{minuutti}$. Kun enteeristä polymeerimateriaalia lisätään etyyliiselluloosaa oleviin päällysseinämiin, sitä lisätään sekoittamalla dispersioon jäähdytysvaiheen aikana, erityisesti siinä vaiheessa kun etyyliiselluloosaa olevat päällyspinnat muodostuvat sisusmateriaalihiukkasten päälle ja ympärille "geelin" muodossa ja tällä tavoin muodostuneilla päällysseinämillä on edelleen jonkin verran juoksevuutta (eli niiden viskositeetti on $0,1 - 50 \text{ P}$, erityisesti $1 - 10 \text{ P}$). Edelleen koska juoksevassa muodossa olevat päällysseinämat muodostetaan sisusmateriaalin päälle ja ympärille jäähdyttämällä dispersio lämpötilaan noin $55 - 75^{\circ}\text{C}$, erityisesti noin 65° (vaikka tämä voi jonkin verran vaihella riippuen menetelmästä ja jäähdytysnopeudesta jne.), on edullista lisätä enteerinen polymeerimateriaali dispersioon, joka on jäähdytetty mainittuun lämpötilaan. Tällä tavoin lisätty enteerinen polymeerimateriaali tunkeutuu ja disperkoituu sopivasti päällysseinämiin. Enteerisen polymeerimateriaalin lisäyksen jälkeen dispersiota jäähdytetään edelleen lämpötilaan, joka on korkeintaan 40°C (esim. $30 - 20^{\circ}\text{C}$) ja tällä tavoin muodostuneen embryomaiset mikrokapselit kutistuvat ja kiinteytyvät päällysseinämistä tapahtuvat liuotinhäviön johdosta, jolloin muodostuu lujia etyyliiselluloosamikrokapsелеita.

Tällä tavoin saadut mikrokapselit voidaan ottaa talteen tavanomaisesti, esimerkiksi dekantoimalla, linkoamalla, suodattamalla jne., jolloin mikrokapselit eivät kiinnity tai koakuloidu toisiinsa. Tällä tavoin talteen otetut mikrokapselit voidaan tarvittaessa pestä liuottimella, jollaisia ovat esimerkiksi sykloheksaani, petrolieetteri, n-heksaani jne. ja tämän jälkeen kuivata tavanomaisesti (esim. kuumailmakuivausmenetelmällä tai lämmönsiirtokuivausmenetelmällä).

Esillä olevan keksinnön mukaisia mikrokapseleita voidaan soveltaa farmaseuttisesti tehokkaiden yhdisteiden tai lääkkeiden lisäksi myös muihin eri aineisiin, joita ovat esimerkiksi eläinlääkkeet, ravintoaineet ja vastaavat. Farmaseuttisesti tehokkaita yhdisteitä tai lääkkeitä, joihin esillä olevan keksinnön mukaisia mikrokapseleita ja menetelmää niiden valmistamiseksi voidaan soveltaa, ovat esimerkiksi vitamiinit (esim. askorbiinihappo), aminohapot (esim. kaliumaspartaatti, magnesiumaspartaatti), peptidit (esim. insuliini), kemialliset lääkeaineet (esim. sulfametitsoli), antibiotit (esim. bentsyylipenisiliini kaliumsuola), hengitysstimulantit (esim. dimefliinihydrokloridi), yskänlääkkeet ja ysköksiä poistavat aineet (esim. tipepidiini dibentsoaatti, bromiheksiinihydrokloridi, trimetokinolihydrokloridi), kasvaimia torjuvat aineet (esim. 5-fluorourasiili, bleomysiinihydrokloridi), itse vaikuttavat aineet (esim. n-butyyliskopoliammoniumbromidi), neuro-psykotropiset aineet (esim. kalsium N-(γ,γ -dihydroksi- β,β -dimetyyli- γ -aminobutyraatti), paikallispuudutusaineet (esim. oksetatsaiini), lihas-ten rentoutusaineet (esim. fenprobamaatti), ruuansulatuselimiin vaikuttavat aineet (esim. metyyli- γ -aminobutyryylisulfoniumkloridi, 1,1-dimetyyli-5-metoksi-3-(ditieni-2-yyli- γ -aminobutyryyli)piperidiinumbromidi, saostettu kalsiumkarbonaatti, trimebutiinimaleaatti), antihistamiinit (esim. difeenihydramiinihydrokloridi), vasta-aineet (esim. D-penisillamiini, diferoksamiinimesylaatti), hypnoottiset ja rauhoittavat aineet (esim. fluratsepamihydrokloridi), epilepsialääkkeet (esim. natriumvalproaatti), kuume-lääkkeet, analgeettiset ja tulehduksia estävät aineet (esim. asetyyli- γ -aminobutyryylihappo, indometasiini, naprokseeni), sydänlääkkeet

(esim. dikoksiini, proskillaridiini), rytmihäiriölääkkeet (esim. oksprenoloolihydrokloridi), virtsan erityystä edistävät lääkkeet (esim. penflutsidi), verisuonien laajentajat (esim. diltiatsomi-hydrokloridi), rasvaverisyyttä torjuvat lääkkeet (esim. natrium-dekstraanisulfaatti), ravintoaineet, vahvistavat aineet ja muuntavat aineet (esim. kalsium L-aspartaatti), hyytymistä estävät aineet (esim. hepariinikalsium), maksasairauslääkkeet (esim. fosforyylikoliinikloridikalsiumsuola), sokeritautilääkkeet (esim. karbutamidi), yliherkkyydlääkkeet (esim. klondiinihydrokloridi) tai vastaavat. Mikrokapseloitava lääke voi olla myös seos, joka sisältää tällaista farmaseuttisesti tehokasta yhdistettä yhdessä inertin täyteaineen tai sideaineen kanssa.

Nautittaessa esillä olevan keksinnön mukaisia mikrokapseleita, joiden päällysseinämät sisältävät enteeristä polymeerimateriaalia, tehoyhdisteen vapautuminen ei tapahdu vatsassa, vaan enteerinen polymeerimateriaali liukenee helposti suolistossa ja tällöin mikrokapselit tulevat huokoisiksi. Tämän mukaisesti suolistossa oleva neste pääsee helposti tunkeutumaan mikrokapseleihin ja tehoyhdisteen vapautuminen tehostuu. Kun siis farmaseuttisia yhdisteitä, jotka mahaneste hajottaa tai tekee tehottomiksi tai jotka absorboituvat helposti suolistossa mikrokapseloidaan keksinnön mukaisesti, ne ovat riittävästi suojattuja mahassa ja vapautuvat nopeasti suolistossa. Sitä paitsi kun sisusmateriaaliin lisätään vedessä paisuvaa polymeerimateriaalia, tehoyhdiste saadaan samalla tavoin suojatuksi mahassa, mutta etyylliselluloosaa olevissa päällysseinämissä oleva enteerinen polymeerimateriaali liukenee nopeasti suolistossa tehden päällysseinämät huokoisiksi, jolloin nesteen tunkeutuminen sisusmateriaaliin tehostuu ja tämän jälkeen vedessä paisuva polymeerimateriaali absorboi nesteen ja paisuu. Paisumispaineesta johtuen sisusmateriaaliin muodostuu hienoja säröjä, josta syystä tehoyhdisteen vapautuminen tehostuu edelleen. Tällöin päällysseinämien muuttuminen huokoisiksi ja sisusmateriaalin hienoista halkeamista johtuva kapillaarisuus saavat aikaan sellaisen yhteisvaikutuksen, että tehoyhdisteen vapautuminen suolistossa tehostuu.

Yllä mainittujen etujen lisäksi on esillä olevan keksinnön mukaisilla mikrokapseleilla aikaisempia paremmat etyylliselluloosaa olevat päällysseinämät, mikä saadaan aikaan lisäämällä päällysseinämiin enteeristä polymeerimateriaalia, jolloin mikrokapselit sopivat erinomaisesti yhteen eri kantoaineiden kanssa ja niillä on lisäksi erinomaiset vapaavirtausominaisuudet ja lisäksi mikrokapselit on helppo tabletoida ilman epäedullista liimautumista tai päällystystä. Nautittaessa keksinnön mukaisia mikrokapseleita niiden antama tunne ei myöskään ole yhtä epämiellyttävä kuin aikaisemmin.

Esillä olevaa keksintöä selvitetään seuraavilla kokeilla ja esimerkeillä, joissa "osa" tarkoittaa "paino-osaa", ellei toisin ole mainittu. Keksinnön selityksessä ja patenttivaatimuksissa termit "alkyyli" ja "alkenylyli" pitäisi ymmärtää siten, että ne viittaavat vastaavassa järjestyksessä alkyyliin, jossa on 1 - 8 hiiliatomia, edullisesti 1 - 4 hiiliatomia sekä alkenylyliin, jossa on 2 - 4 hiiliatomia.

Koe I

Pyridoksaalifosfaattia sisältäviä mikrokapseleita (päällysseinämiin lisättiin enteeristä polymeerimateriaalia) valmistettiin seuraavilla menetelmillä. Tämän jälkeen tutkittiin saatujen mikrokapseleiden saanto, mikrokapseleissa olevan tehoaineen pitoisuus, tehoaineen vapautumisnopeus (%) kapseleista ensimmäisessä nesteessä, kuten on määritelty Japanin farmakopean 10:nessä painoksessa kohdassa Disintegration Test, sekä 50 % vapautumisaika (T_{50}) (eli se ajanjakso, joka tarvittiin vapauttamaan 50 % tehoaineksesta mikrokapseleista) vastaavasti toisessa nesteessä.

(i) Sisusmateriaali:

Pyridoksaalifosfaatin (150 osaa) ja laktoosin (129 osaa) muodostamaan seokseen lisättiin liuos, jossa oli hydroksipropyylimetyylliselluloosaftalaattia (21 osaa) 80 %:ssa vesipitoisessa etanolissa (30 osaa), ja seosta vaivattiin tavanomaisesti

rakeiden muodostamiseksi. Rakeet kuivattiin ja järjestettiin hiukkaskokoon 105 - 210 μ .

(ii) Mikrokapseleiden valmistus:

Sykloheksaaniin (600 ml) lisättiin silikonihartsia (noudattaa niitä vaatimuksia, jotka on esitetty neljännessä virallisessa ruokien lisäaineita käsittelevässä ohjekirjassa Japanissa, eli dimetyylipolysiloksaanin (viskositeetti 100 - 1100 cSt 25°C:ssa) ja 3 - 15 paino-% piidioksidia) (18 g) ja etyyliiselluloosan (etoksipitoisuus: 48,5 %, viskositeetti: 100 cP) (10 g) seos ja tämä seos liotettiin lämmittämällä 80°C:ssa. Sen jälkeen kun sisusmateriaali (40 g) oli disperkoitu liuokseen dispersio jäähdytettiin sekoittamalla kierrosnopeudella 400 rpm. Kun lämpötila saavutti lukeman noin 65°C, lisättiin hienojakoisia hiukkasia hydroksipropyylimetyyliiselluloosaftalaattia seuraavassa taulukossa 1 esitetty määrä niiden lisäämiseksi päällysseinämiin ja tämän jälkeen seos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan. Tällä tavoin muodostetut mikrokapselit erotettiin, pestiin n-heksaanilla ja kuivattiin. Mainitut mikrokapselit ohjattiin läpi JIS (Japanese Industrial Standard) standardiseulan läpi (350 μ aukko), jolloin saatiin pyridoksaalifosfaattia sisältäviä mikrokapseleita, jotka vastasivat Japanin farmakopean 10:nessä painoksessa eriteltyjä "jauheita" koskevia vaatimuksia.

Vertailun vuoksi valmistettiin mikrokapseleita samalla tavoin kuin yllä kuvattiin paitsi että hydroksipropyylimetyyliiselluloosaftalaattia ei lisätty.

(iii) Tulokset:

Tulokset on esitetty taulukossa 1. Kuten tuloksista ilmenee, hydroksipropyylimetyyliiselluloosaftalaatin lisäysmäärän ollessa suurempi tehoaineen vapautuminen toisessa liuoksessa tehostui entisestään.

Taulukko 1

koe No	hydroksipropyylimetyyliselloosifaltalaatin määrä * (g)	mikrokapselisaanto (g)	tehoainepitoisuus kapsелеissa (%)	vapautunut tehoaines 2 tunnin jälkeen esimäisessä liuoksessa (%)	T ₅₀ toisessa liuoksessa (minuuttia)
Esillä oleva keksintö					
1	10	58	33,4	9,8	68
2	50	95	21,0	8,0	36
3	100	147	13,5	10,1	10
Vertailu 4	-	49	40,8	8,4	260

*) Sen metoksipitoisuus oli: 22,2 %, hydroksipropoksipitoisuus: 7,5 %, ja karboksibentsoyylipitoisuus: 21,0 %.

Koe II

Valmistettiin pyridoksaalifosfaattia sisältäviä mikrokapseleita (sisusmateriaaliin lisättiin vedessä paisuvaa polymeerimateriaalia ja päällysseinämiin lisättiin enteeristä polymeerimateriaalia) ja vastaavassa järjestyksessä tutkittiin mikrokapselien saanto, mikrokapseleissa olevan tehoaineen pitoisuus, tehoaineen vapautumisenopeus kapseleista ensimmäisessä liuoksessa ja T_{50} toisessa liuoksessa.

(i) Sisusmateriaali:

Pyridoksaalifosfaatin (150 osaa), karboksimeetyyliselluloosan ("a" osa) ja laktoosin (129 - "a" osaa) seokseen lisättiin liuos, jossa oli valkoista dekstriiniä (21 osaa) 40 %:ssa vesipitoisessa etanolissa (21 osaa) ja seosta sekoitettiin tavanomaisesti rakeiden muodostamiseksi. Rakeet kuivattiin ja säädettiin hiukkaskokoon 105 - 210 μ .

(ii) Mikrokapselien valmistus:

Sykloheksaaniin (600 ml) lisättiin dimetyylipolysiloksaania (viskositeetti: 1 000 000 cSt 25°C:ssa) (18 g) ja etyyiliselluloosaa (etoksipitoisuus: 47,5 %, viskositeetti: 110 cP) (10 g), ja seos liuotettiin lämmittämällä 80°C:ssa. Sen jälkeen kun sisusmateriaali (40 g) oli disperkoitu liuokseen dispersio jäähdytettiin sekoittamalla nopeudella 400 rpm. Kun lämpötila oli noin 65°C, muodostui hienojakoisia hiukkasia (50 g) hydroksi-propyylimetyyliselluloosaa (metoksipitoisuus: 21,4 %, hydroksi-propoksipitoisuus: 6,7 %, karboksibentsoyylipitoisuus: 28,5 %) ja ne lisättiin päällysseinämiin, jonka jälkeen seos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan. Tällä tavoin muodostetut mikrokapselit erotettiin, pestiin n-heksaanilla ja kuivattiin. Mainitut mikrokapselit ohjattiin JIS standardiseulan (350 μ aukko) läpi, jolloin saatiin pyridoksaalifosfaattia sisältäviä mikrokapseleita, jotka vastasivat "jauheille" asetettuja vaatimuksia.

(iii) Tulokset:

Tulokset on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2

koe No	karboksimeetyyli- selluloosa ("a" osaa)	mikrokapselien saato (g)	tehoaine- toisuus kapseleissa (%)	vapautunut tehoaine 2 tunnin jälkeen ensimmäi- sessä liuok- sessa (%)	T ₅₀ toisessa liuoksessa (minuuttia)
esillä oleva keksintö					
1	129	98	20,1	9,8	8
2	60	96	20,7	10,1	19
3	-	97	20,6	9,2	40

Esimerkki 1

(1) diltiatseemihydrokloridin (50 osaa) ja laktoosin (30 osaa) seoskseen lisättiin liuosta, jossa oli polyvinyylasetaattia (20 osaa) etyyliasetaatissa (20 osaa), ja seosta sekoitettiin tavanomaisesti rakeiden muodostamiseksi. Rakeet kuivattiin ja säädettiin hiukkaskokoon 105 - 210 μ .

(2) Sykloheksaaniin (600 ml) lisättiin samaa silikoonihartsia kuin kokeessa I (18 g) ja samaa etyyliiselluloosaa kuin kokeessa I (15 g), ja seos liuotettiin lämmittämällä 80°C:ssa. Sen jälkeen kun yllä mainittu (1) sisusmateriaali (15 g) oli disperkoitu liuokseen dispersio jäähdytettiin sekoittamalla nopeudella 400 rpm. Kun lämpötila oli noin 65°C, taulukossa 3 esitettyä enteeristä polymeerimateriaalia (45 g) lisättiin sen sekoittamiseksi päällysseinämiin, jonka jälkeen seos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan. Tällä tavoin muodostetut mikrokapselit pestiin n-heksaanilla ja kuivattiin. Mainitut mikrokapselit ohjattiin JIS standardiseulan (350 μ aukko) läpi, jolloin saatiin diltiatseemihydrokloridia sisältäviä mikrokapseleita, jotka täyttivät "jauheille" asetetut vaatimukset.

Taulukko 3

enteerinen polymeeri materiaali	mikrokapselien saanto (g)	tehoaine pitoisuus mikro- kapseleissa (%)
1 metyyliakrylaatti- metakryylihapo- sekapolymeeri (1 : 1 moolia)	72	10,3
2 metyyliakrylaatti- metakryylihapo- metyylietakry- laattisekapolymeeri (1 : 1,2 : 1,2 moolia)	67	11,1
3 metyylietaksyalaatti- metakryylihaposeka- polymeeri (52,4 : 47,6 painoa)	70	10,7
4 metyylietakrylaatti- metakryylihaposeka- polymeeri (70,8 : 29,2 painoa)	71	10,5
5 karboksietyyli- etyyliiselluloosa (karboksietyylin substituutiosaste: 0,65, etoksin substituutioaste: 2,1)	74	10,1
6 selluloosa-asetaat- ti (asetyyli- pitoisuus: 20,8 %, karboksibentsoyyli- pitoisuus: 34,5 %)	70	10,7
7 sellakka	71	10,1
8 tseiini	69	10,7
9 metakryylihapo- etyyliakrylaatti- sekapolymeeri (1 : 1 mooli)	71	10,0

Esimerkki 2

40 %:in vesipitoista etanolia (10 osaa) lisättiin seokseen, jossa oli trimetokinolihydrokloridia (kemiallinen nimi: -1-(3,4,5-trimetoksibentsyyli)-6,7-dihydroksi-1,2,3,4-tetrahydroisokino-liinihydrokloridi) (25 osaa), laktoosia (45 osaa), valkoista dekstriiniä (10 osaa) ja vedessä paisuvaa taulukossa 4 esitettyä polymeerimateriaalia (20 osaa) ja seosta sekoitettiin tavanomaisesti rakeiden muodostamiseksi. Rakeet kuivattiin ja säädettiin hiukkaskokoon 105 - 210 μ .

(2) Sykloheksaaniin (600 ml) lisättiin kahden polyisobutyleenin muodostama seos (molekyyllipaino: 50 000 ja 1 200 000, painosuhde 1 : 1) (18 g) sekä samaa etyylliselluloosaa kuin kokeessa I käytettiin (12 g), ja seos liuotettiin lämmittämällä 80°C:ssa. Sen jälkeen kun yllä mainitussa kohdassa (1) saatu sisusmateriaali (48 g) oli disperkoitu liuokseen dispersio jäähdytettiin sekoittamalla nopeudella 400 rpm. Kun lämpötila oli noin 65°C, lisättiin selluloosa-asettaattiftalaattia (asetyylipitoisuus: 20,8 %, karboksibentsoyylipitoisuus: 34,5 %) (60 g) sen sekoittamiseksi päällysseinämiin ja tämän jälkeen seos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan. Tällä tavoin saadut mikrokapselit erotettiin, pestiin n-heksaanilla ja kuivattiin. Mainittuja mikrokapseleita käsiteltiin samalla tavoin kuin esimerkissä I jolloin saatiin trimetokinolihydrokloridia sisältäviä mikrokapseleita.

Taulukko 4

vedessä paisuva polymeerimateri- aali	paisumis- aste	mikrokap- selien saanto (g)	tehoaineen pitoisuus (%)
agar-agar	4,0	115	10,3
karboksimeyyli- selluloosakalsium	2,1	117	10,2
pektiinihappo	3,5	114	10,5
epikloorihydrii- nin kanssa risti- kytketty arabikumi	8,5	118	10,1
epikloorihydrii- nin kanssa risti- kytketty deks- raani	15	109	10,9
divinyylibentseeni- akryylihapposeka- polymeeri	4,4	113	10,6
itseristikytketty polyakryylihappo	20	108	11,1
perunatärkkelys	1,4	117	10,1
karboksimeyyli- selluloosa	2,3	110	10,9
kiteinen sellu- loosa	1,2	115	10,3

Esimerkki 3

Sykloheksaaniin (600 ml) lisättiin polyetyyleeniä (molekyyllipai-
no: 7 000) (18 g) ja samaa etyyli-selluloosaa kuin kokeessa I käy-
tettiin (12 g) ja seos liuotettiin lämmittämällä 80°C:ssa. Sen
jälkeen kun liuokseen oli disperkoitu 1-metyyli-5-metoksi-3-
(ditieeni-2-yyli-metyyleeni)piperidiniumhydrobromidia (I) (hiukkas-
koko: 105 - 210 μ) (48 g) dispersio jäähdytettiin sekoittamalla

nopeudella 400 rpm. Kun lämpötila oli noin 65°C lisättiin karboksimeyylietyyliiselluloosaa (karboksimeyylin substituutioaste: 0,55, etoksin substituutioaste: 2,2) (60 g) sen sekoittamiseksi päällysseinämiin, jonka jälkeen seos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan. Tällä tavoin muodostuneita mikrokapseleita käsiteltiin samalla tavoin kuin esimerkissä 2-(2), jolloin saatiin tehoyhdistettä (I) sisältäviä mikrokapseleita (116 g), jotka täyttivät "jauheille" asetetut vaatimukset ja joiden tehoyhdisteen (I) pitoisuus oli 40,1 %.

Patenttivaatimukset

1. Etyyliselluloosaa olevat mikrokapselit, joissa on (i) sisumateriaalihiukkasia ja (ii) sisusmateriaalihiukkasten päälle ja ympärille kerrostetut etyyliiselluloosaa olevat päällysseinämät, t u n n e t t u siitä, että mikrokapselien etyyliiselluloosaa oleviin päällysseinämiin on lisätty enteeristä polymeerimateriaalia.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset mikrokapselit, t u n n e t t u siitä, että enteerinen polymeerimateriaali on valittu ryhmästä, johon kuuluu hydroksialkyyli alkyyliiselluloosan tai selluloosa-asetaatin orgaaninen dikarboksyylisäapoesteri, kuten ftaaliesteri, esim. hydroksipropyylimetyyliiselluloosaftalaatti, karboksyaliakyyliiselluloosa, esim. karboksimetyylietyyliiselluloosa, alkenyylikarboksyylisäapon, kuten metakryylisäapon ja alkenyylikarboksyylisäapon alkyyliesterin, kuten alkyyliakrylaatin, edullisesti metyyli- tai etyyliakrylaatin sekapolymeeri, alkeenikarboksyylisäapon, kuten metakryylisäapon ja alkenyylikarboksyylisäapon kahden alkyyliesterin sekapolymeeri, tseiini tai sellakka.
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukaiset mikrokapselit, t u n n e t t u siitä, että etyyliiselluloosaa olevat päällysseinämät sisältävät enteeristä polymeerimateriaalia ainakin 0,01 g, edullisesti 0,05 - 20 g, per gramma etyyliiselluloosaa.
4. Patenttivaatimuksen 3 mukaiset mikrokapselit, t u n n e t t u siitä, että etyyliiselluloosan etoksyipitoisuus on 46,5 - 55 paino-%, jolloin edullisesti sen viskositeetti (mitattu 25°C:ssa 5 paino-%:in tolueeni-etanoliliuoksen (4:1) suhteen) on 3 - 500 cP.
5. Patenttivaatimuksen 4 mukaiset mikrokapselit, t u n n e t t u siitä, että sisusmateriaalihiukkaset sisältävät vedessä paisuvaa polymeerimateriaalia, jonka paino nousee ainakin 1,5 kertaa upotettaessa se 37°C:seen veteen.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukaiset mikrokapselit, t u n -
n e t t u siitä, että vedessä paisuva polymeeri on valittu
ryhmästä, johon kuuluu agar-agar, pektiinihappo, algiinihappo,
selluloosa, tärkkelys, karboksialkyyliiselluloosa, karboksial-
kyyliiselluloosakalsium, divinyylibentseenin ja alkenyylikar-
boksyylihapon sekapolymeeri, ristikytetty arabikumi, ristikyt-
etty dekstraani ja ristikytetty polyalkenyylikarboksyylihappo.

7. Menetelmä etyyliiselluloosaa olevien mikrokapseleiden
valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että siihen kuuluu
seuraavat vaiheet:

- a) etyyliiselluloosa liuotetaan liuottimeen,
- b) sisusmateriaalihiukkaset dispergoidaan saatuun liuokseen,
- c) dispersio jäähdytetään, kunnes sisusmateriaalihiukkasten
päälle ja ympärille muodostuu päällysseinämät, joiden
viskositeetti on 0,1 - 50,
- d) disperasioon lisätään enteeristä polymeerimateriaalia,
- e) enteerisen polymeerimateriaalin sisältävä dispersio jäähdy-
tetään edelleen, kunnes saadut embryomaiset mikrokapselit
kutistuvat ja kiinteytyvät liuoksen poistuessa päällys-
seinämistä ja tämän jälkeen
- f) tällä tavoin muodostetut mikrokapselit otetaan talteen.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että enteerinen polymeerimateriaali on valittu
ryhmästä, johon kuuluu hydroksialkyylialkyyliiselluloosan
tai selluloosa-asetatin orgaaninen dikarboksyylihappoesteri,
edullisesti ftaalihappoesteri, karboksialkyylialkyyliiselluloosa,
alkenyylikarboksyylihapon, kuten metakryylihapon ja alkenyyli-
karboksyylihapon alkyyliesterin, kuten alkyyliaakrylaatin,
sekapolymeeri, alkenyylikarboksyylihapon ja alkenyylikarboksyy-
lihapon kahden alkyyliesterin sekapolymeeri, tseini ja
sellakka.

9. Patenttivaatimuksen 7 tai 8 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että käytetään etyyliiselluloosaa, jonka
etoksipitoisuus on 46,5 - 55 paino-%, jolloin edullisesti

viskositeetti /mitattu 25°C:ssa 5 paino-% tolueeni-etanoliliuoksella (4:1)/ on 3 - 500 cP.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetyn etyyliiselluloosan määrä on 0,01 - 10 g per gramma sisusmateriaalia.

11. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetyn enteerisen polymeerimateriaalin määrä on ainakin 0,01 g, edullisesti 0,05 - 20 g, per gramma etyyliiselluloosaa.

12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että etyyliiselluloosaliuokseen dispergoidaan sisumateriaalihiukkasia, joiden koko on 30 - 1000 μ , ja hiukkskooltaan korkeintaan 300 μ olevaa enteeristä, edullisesti vedessä paisuvaa, polymeerimateriaalia lisätään siinä vaiheessa, kun päällysseinämien viskositeetti on 0,1 - 50 P.

13. Patenttivaatimuksen 12 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vedessä paisvua polymeerimateriaali on valittu ryhmästä, johon kuuluu agar-agar, pektiinihappo, algiinihappo, selluloosa, tärkkelys, karboksialkyyliselluloosa, karboksialkyyliselluloosakalsium, divinyylibentseenin ja alkenyylikarboksyylihapon sekapolymeeri, ristikytetty arabikumi, ristikytetty dekstraani ja ristikytetty polyalkyleenikarboksyylihappo.

14. Patenttivaatimuksen 12, 13 tai 14 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että etyyliiselluloosa liuotetaan sykloheksaaniin lämpötilassa noin 75 - 80°C, dispersio jäähdytetään nopeudella 0,05 - 4°C/minuutti ja enteerinen polymeerimateriaali lisätään dispersioon lämpötilassa noin 55 - 75°C.

15. Jonkin patenttivaatimuksen 12 - 14 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että etyyliiselluloosaliuokseen lisätään

lisäksi ainakin yhtä ainetta, joka on joko faasierotuksen aiheuttava aine, organosilikonipolymeeriyhdiste tai pinta-aktiivinen aine.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI P 50 834 (A61K 9/52)

CH

DE

DK

FR

GB H 2 009 693 (B01J 13/02)

NO

SE

US

Merkittä hakenusjulkaisun (esim. suksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

2.12.85 PV

Allekirjoitus