

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 941924 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **941924**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁶)
A61K 9/48

(22) Tekemispäivä - Ingningsdag - Filing date **25.04.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **25.04.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **27.10.1994**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

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

26.04.1993 JP 5-099593

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Takeda Chemical Industries, Ltd, 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541, JAPANI, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Marunaka, Shigeyuki, Japan, JAPANI, (JP)

2 • Makino, Tadashi, Japan, JAPANI, (JP)

3 • Kikuta, Junichi, Japan, JAPANI, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Boco IP Oy Ab, Itämerenkatu 5, 00180 Helsinki

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

Helpommin nieltävät kovat kapselit

Lättsvalda hårda kapslar

Helpommin nieltävät kovat kapselit
Lättare sväljbara hårda kapslar

Oheisen keksinnön kohteena ovat helpommin nieltävät kovat kapselit.

Kovat kapselit, jotka ovat kiinteiden valmisteiden laajasti käytetty annosmuoto, voivat tarttua nieluun ja ruokatorveen valmistetta nautittaessa ja ne voivat hajota siellä, mikä johtaa kemiallisten aineosien liian aikaiseen vapautumiseen ja näin ollen haavautumien muodostumiseen [Clin. Pharmac., 18, 250 (1984); Clin. Pharmacol. Ther., tammikuu, 72 (1985); British Medical Journal, 1, 1673 (1979)]. Alalla ei ole yritetty ratkaista tätä ongelmaa.

Oheiset keksijät yrittivät löytää ratkaisua tähän ongelmaan ja he totesivat, että kovan kapselin tarttuminen nieluun ja ruokatorveen valmistetta nautittaessa johtuu gelatiinin, joka on kapseleiden pääasiallinen komponentti, suuresta vesiliukoisuudesta ja näin ollen sen suuresta tarttuvuudesta, jolloin ratkaisuna on saada kapselit sellaiseen muotoon, että ne voidaan nielaista helpommin nielun ja ruokatorven läpi, pinnoittamalla kovan kapselin pinta vettä hylkivällä aineella tavalla, joka ei vaikuta kapselin kykyyn hajota nopeasti.

Näin ollen oheisen keksinnön kohteena ovat kovat kapselit, joiden pinta on pinnoitettu fysiologisesti hyväksyttävällä vettä hylkivällä aineella.

Oheisessa keksinnössä tämä fysiologisesti hyväksyttävä vettä hylkivä aine määritellään siten, että sen liukoisuus veteen on korkeintaan 0,03 g/l 25 °C:ssa. Tällaisista vettä hylkivistä aineista voidaan mainita alifaattiset tyydyttyneet hiilivedyt, joissa on 15-55 hiiliatomia, kuten paraffiini (nestemäinen paraffiini, kiinteä paraffiini) sekä mikrokiteinen vaha, öljyt ja rasvat, joiden sulamispiste on 60-90 °C, kuten karnaubava-

ha, kovetetut öljyt, valkaistu mehiläisvaha sekä valkoinen vaha, silikonit, joiden viskositeetti on 95 - 1050 cs 25 °C:ssa, kuten silikoniöljy ja silikonihartsit, rasvahapot kuten steariinihappo, rasvahapon esterit kuten rasvahapon sakkaroosiesteri, rasvahapon glyseroliesteri ja rasvahapon polyglyseroliesteri, moniarvoiset alkoholit, joiden sulamispiste on alueella 4-65 °C, kuten stearyylialkoholi, ja setanoli, sekä kalvojen peruspolymeerit kuten shellakka ja etyyliiselluloosa. Edullisia ovat paraffiini, karnaubavaha, valkoinen vaha, silikoni, steariinihappo, stearyylialkoholi ja shellakka.

Kovien kapsелеiden pinnoittaminen toteutetaan siten, että ensin sulatetaan lämmön avulla fysiologisesti hyväksyttävää vettä hylkivää ainetta (jota kutsutaan myös pinnoittavaksi aineeksi) tai sitä liuotetaan orgaaniseen liuottimeen pinnoiteliuoksen valmistamiseksi, minkä jälkeen tätä pinnoiteliuosta levitetään kovien kapsелеiden pinnalle tavanomaisella menetelmällä pinnoituslaitteen avulla. Tällöin vettä hylkivän aineen sulattaminen lämmön avulla toteutetaan kuumentamalla se lämpötilaan, joka on suurempi kuin sen sulamispiste. Esimerkkeinä orgaanisesta liuottimesta, jota käytetään vettä hylkivän aineen liuottamiseen, voidaan mainita normaali heksaani, metyleenikloridi ja alkoholit. Vaikkei vettä hylkivän aineen pitoisuutta rajoitetaakaan millään tavalla, niin sitä käytetään kuitenkin edullisesti pitoisuusalueella, joka alkaa 5 painoprosentin pitoisuudesta ja päättyy kyllästettyyn pitoisuuteen, lähellä kyllästymispistettä olevia pitoisuuksia pidetään parhaimpina. Liian pienet pitoisuudet ovat epätoivottavia käytännössä, koska kuivuminen kestää kauemmin. Vaikka mitä tahansa tavanomaista pinnoituslaitetta voidaankin käyttää, niin edullisia ovat kuitenkin HICOTER (Freund Industrial Co., Ltd.), ACCELA COATER (Manesty), DRIACOATER (Powrex Corporation), sokeripinnoituspannu (Kikusui Seisakusho), VG Coater (Kikusui Seisakusho), jne.

Pinnoiteliuosta käytetään määrinä, jotka vastaavat 0,1-10,0 paino-%, edullisesti 0,5-1,5 paino-% olevia pinnoittavan aineen suhteellisia osuuksia kapselin perusaineesta laskien.

Kovan kapselin pinnalle muodostuneen pinnoiteainekerroksen paksuus on edullisesti 0,1-100 μm , edullisesti 1-50 μm . Liian paksu pinnoiteainekerros on epätoivottava, koska kapselin hajoaminen viivästyy. Liian ohut kerros estää oheisen keksinnön mukaisen toivotun vaikutuksen.

Edellä kuvatun vettä hylkivän aineen lisäksi pinnoiteliuos voi sisältää pinnoittavaa apuainetta (esim. polyetyleeniglykolia, glyserolia, polysorbaatti 80:ta), makua korjaavia aineita (esim. sakkaroosia, laktoosia, mannitolia, maltitolia, sorbitolia, ksylitolia, aspartaamia, steviaa, sakariinia), hajua korjaavia aineita (esim. mentolia, piparminttuöljyä, sitruunaöljyä, banaaniöljyä) sekä väriaineita (esim. tervapohjaisia elintarvikevärejä, alumiiniväriä, rautaoksidipunaista, titaanioksidia). Näitä pinnoittavia apuaineita lisätään pinnoiteliukseen osuuksina, jotka ovat alueella 0,1-10 paino-%.

Täten saatuja oheisen keksinnön mukaisia kovia kapsелеita, täytettyinä farmaseuttisella jauheella, rakeilla, puolikiinteillä aineilla, nesteillä, kuten tavanomaiset kovat kapselit, käytetään suun kautta antaen.

Oheisen keksinnön mukaisesti kovat kapselit on saatu helpommin nieltävään muotoon estämällä kapselin tarttuminen nieluun ja ruokatorveen sitä nautittaessa.

Oheista keksintöä kuvataan seuraavassa yksityiskohtaisemmin seuraavien esimerkkien avulla, joissa esimerkeissä arvioitiin kapsелеiden nielaistavuus sekä hajoavuus:

1) Nielaistavuus (aistinvarainen arvio)

Kukin kapseli nautittiin ilman vettä ja viisi arvioijaa arvioi tarttuvuuden nieluun ja jälkituntuman.

1: helppo nielaista, ei tarttumista;

2: vähäinen jälkituntuma, vaikka nielaiseminen onkin helppoa, ei tarttumista;

3: vähäistä tarttumista ja jälkituntumaa;

4: nielaiseminen vaikeata tarttumisen ja jälkituntuman johdosta.

2) Hajoavuus (JP XII)

Se aika, joka kului kapselin sisältämien rakeiden vapautumisen alkamisesta vapautumisen päättymiseen kapselin hajotessa, määritettiin käyttäen hajoamista testaavaa laitetta (vedessä, 37 °C:ssa, käytetty kiekkoa).

Esimerkki 1

500 g kapseleita no. 1 (noin 1119 kapselia, 447 mg/kapseli, tyhjät kapselit koostuivat 85 paino-%:sta gelatiinia ja 15 paino-%:sta vettä), jotka oli täytetty rakeilla, laitettiin sokeripinnoituspannuun (12 tuumaa; noin 30,5 cm), johon lisättiin erilaisia pinnoiteliuoksia samalla kun pannua pyöritettiin nopeudella 40 kierr./min. kapseleiden pinnoittamiseksi, minkä jälkeen kapselit kuivattiin 40 °C:ssa näytteiden saamiseksi.

Vertailunäyte

Täytetyt kovat kapselit	447,00 mg
(tyhjät kapselit	77,00 mg)

Keksinnön mukainen näyte 1

Täytetyt kovat kapselit	447,00 mg
(tyhjät kapselit	77,00 mg)

<u>Pinnoiteliuoksen koostumus</u>	<u>Paino</u>	<u>Suhde tyhjistä kapseleista laskien</u>
Shellakka	0,46 mg	0,60 p/p %
Risiiniöljy	0,12 mg	0,16 p/p %
Karnaubavaha	0,52 mg	0,68 p/p %
(99 % etanoli	4,2 µl)	
(n-heksaani	3,1 µl)	
Yhteensä:		1,44 p/p %

Taulukko 1

	Nielaistavuus	Hajoavuus
Keksinnön mukainen näyte 1	1	1,5-3,3 minuuttia
Vertailunäyte	4	2,0-3,5 minuuttia

Keksinnön mukaisen näytteen tapauksessa ei todettu hajoavuuden muuttumista eikä tarttumista tai jälkituntumaa kapselin nielaistamisen jälkeen, mikä osoittaa, että kapseli oli helpommin nielaistavissa, kun taas vertailunäytteen tapauksessa todettiin tarttumista ja jälkituntumaa.

Esimerkki 2

500 g kapseleita no. 1 (noin 1119 kapselia, 447 mg/kapseli, tyhjät kapselit koostuivat 85 paino-%:sta gelatiinia ja 15 paino-%:sta vettä), jotka oli täytetty rakeilla, laitettiin High Coater (HCT-20) pinnoituslaitteeseen, johon sumutettiin erilaisia pinnoiteliuoksia samalla kun pinnoituslaitetta pyöritettiin nopeudella 20 kierr./min. kapseleiden pinnoittamiseksi, minkä jälkeen kapselit kuivatettiin 40 °C:ssa näytteiden saamiseksi.

Keksinnön mukainen näyte 2

Täytetyt kovat kapselit 447,00 mg
(tyhjät kapselit 77,00 mg)

<u>Pinnoiteliuoksen koostumus</u>	<u>Paino</u>	<u>Suhde tyhjästä kapseleista laskien</u>
Karnaubavaha	0,38 mg	0,49 p/p %
Valkoinen vaha	0,04 mg	0,05 p/p %
(n-heksaani	8,4 µl)	
Yhteensä:		0,54 p/p %

Taulukko 2

	Nielaistavuus	Hajoavuus
Keksinnön mukainen näyte 2	2	2,0-3,5 minuuttia
Vertailunäyte	4	2,0-3,5 minuuttia

Keksinnön mukaisen näytteen tapauksessa todettiin nielaistavuuden paranemistaipumusta.

Esimerkki 3

500 g kapseleita no. 2 (noin 2000 kapselia, 255 mg/kapseli, tyhjät kapselit koostuivat 85 paino-%:sta gelatiinia ja 15 paino-%:sta vettä), jotka oli täytetty rakeilla, laitettiin High Coater (HCT-20) pinnoituslaitteeseen, johon lisättiin erilaisia pinnoiteliuoksia samalla kun pinnoituslaitetta pyöritettiin nopeudella 20 kierr./min. kapseleiden pinnoittamiseksi, minkä jälkeen kapselit kuivattiin 40 °C:ssa näytteiden saamiseksi.

Keksinnön mukainen näyte 3

Täytetyt kovat kapselit	255,00 mg
(tyhjät kapselit	65,00 mg)

Pinnoiteliuoksen koostumus	Paino	Suhde tyhjistä kapseleista laskien
Silikoniöljy (KS66)	1,79 mg	2,75 p/p %

Taulukko 3

	Nielaistavuus	Hajoavuus
Keksinnön mukainen näyte 3	2	2,2-3,2 minuuttia
Vertailunäyte	4	2,0-3,5 minuuttia

Keksinnön mukaisen näytteen tapauksessa todettiin nielaistavuuden paranemistaipumusta.

Esimerkki 4

500 g kapsелеita no. 1 (noin 1119 kapselia, 447 mg/kapseli, tyhjät kapselit koostuivat 85 paino-%:sta gelatiinia ja 15 paino-%:sta vettä), jotka oli täytetty rakeilla, laitettiin Doria Coater (DC2500) pinnoituslaitteeseen, johon sumutettiin erilaisia pinnoiteliuoksia samalla kun pinnoituslaitetta pyöritettiin nopeudella 40 kierr./min. kapsелеiden pinnoittamiseksi, minkä jälkeen kapselit kuivattiin 40 °C:ssa näytteiden saamiseksi.

Keksinnön mukainen näyte 4

Täytetyt kovat kapselit	447,00 mg
(tyhjät kapselit	77,00 mg)

<u>Pinnoiteliuok-</u> <u>sen koostumus</u>	<u>Paino</u>	<u>Suhde tyhjistä</u> <u>kapsелеista laskien</u>
Karnaubavaha	0,20 mg	0,26 p/p %
Valkoinen vaha	0,03 mg	0,04 p/p %
Silikoniöljy	4,47 mg	5,81 p/p %
(KS66)		
(n-heksaani	4,4 µl)	
Yhteensä:		6,11 p/p %

Keksinnön mukainen näyte 5

Täytetyt kovat kapselit	447,00 mg
(tyhjät kapselit	77,00 mg)

<u>Pinnoiteliuok-</u> <u>sen koostumus</u>	<u>Paino</u>	<u>Suhde tyhjistä</u> <u>kapsелеista laskien</u>
Karnaubavaha	0,20 mg	0,26 p/p %
Valkoinen vaha	0,03 mg	0,04 p/p %

Silikoniöljy	0,89 mg	1,15 p/p %
(KS66)		
(n-heksaani	4,4 µl)	
Yhteensä:		1,45 p/p %

Keksinnön mukainen näyte 6

Täytetyt kovat kapselit	447,00 mg
(tyhjät kapselit	77,00 mg)

<u>Pinnoiteliuok-</u> <u>sen koostumus</u>	<u>Paino</u>	<u>Suhde tyhjästä</u> <u>kapseleista laskien</u>
Karnaubavaha	0,40 mg	0,52 p/p %
Valkoinen vaha	0,06 mg	0,08 p/p %
Silikoniöljy	1,79 mg	2,32 p/p %
(KS66)		
(n-heksaani	8,8 µl)	
Yhteensä:		2,92 p/p %

Taulukko 4

	<u>Nielaistavuus</u>	<u>Hajoavuus</u>
Keksinnön mu- kainen näyte 4	2	-
Keksinnön mu- kainen näyte 5	2	-
Keksinnön mu- kainen näyte 6	2	1,8-3,0 minuuttia
Vertailu- näyte	4	2,0-3,5 minuuttia

Keksinnön mukaisten näytteiden tapauksessa todettiin nielaistavuuden paranemistaipumusta, kun taas vertailunäytteen tapauksessa todettiin tarttumista ja jälkituntumaa nielaisemisen jälkeen.

Esimerkki 5

500 g tyhjiä kapseleita no. 1 (noin 6500 kapselia, tyhjät kapselit koostuivat 85 paino-%:sta gelatiinia ja 15 paino-%:sta vettä) laitettiin VG-pinnoituslaitteeseen, johon sumutettiin erilaisia pinnoiteliuoksia alennetussa paineessa (noin 100 mm Hg), minkä jälkeen kapselit kuivattiin 40 °C:ssa näytteiden saamiseksi.

Keksinnön mukainen näyte 7

Tyhjät kovat kapselit 77,00 mg

Pinnoiteliuok- sen koostumus	Paino	Suhde tyhjistä kapseleista laskien
Kiinteä paraffiini	0,89 mg	1,16 p/p %
(n-heksaani	89,0 µl)	

Taulukko 5

	Nielaistavuus	Hajoavuus
Keksinnön mu- kainen näyte 7	1	1,5-3,6 minuuttia
Vertailu- näyte	5	2,0-3,5 minuuttia

Keksinnön mukaisen näytteen tapauksessa nielaistavuus oli parantunut hajoavuuden huonontumatta.

Esimerkki 6

500 g kapseleita no. 1 (noin 1119 kapselia, 447 mg/kapseli, tyhjät kapselit koostuivat 85 paino-%:sta gelatiinia ja 15 paino-%:sta vettä), jotka oli täytetty rakeilla, laitettiin so-keripinnoituspannuun, johon lisättiin erilaisia pinnoiteliuok-sia samalla kun pannua pyöritettiin nopeudella 40 kierr./min. kapseleiden pinnoittamiseksi, minkä jälkeen kapselit kuivat-tiin 40 °C:ssa näytteiden saamiseksi.

Keksinnön mukainen näyte 8

Täytetyt kovat kapselit 447,00 mg
(tyhjät kapselit 77,00 mg)

Pinnoiteliuok- sen koostumus	Paino	Suhde tyhjistä kapseleista laskien
Karnaubavaha	0,20 mg	0,26 p/p %
Valkoinen vaha	0,03 mg	0,04 p/p %
Kiinteä paraffiini	0,45 mg	0,58 p/p %
(n-heksaani	49,4 µl)	
Yhteensä:		0,88 p/p %

Keksinnön mukainen näyte 9

Täytetyt kovat kapselit 447,00 mg
(tyhjät kapselit 77,00 mg)

Pinnoiteliuok- sen koostumus	Paino	Suhde tyhjistä kapseleista laskien
Karnaubavaha	0,20 mg	0,26 p/p %
Valkoinen vaha	0,03 mg	0,04 p/p %
Kiinteä paraffiini	0,89 mg	1,16 p/p %
(n-heksaani	93,4 µl)	
Yhteensä:		1,46 p/p %

Taulukko 6

	Nielaistavuus	Hajoavuus
Keksinnön mu- kainen näyte 8	1	-
Keksinnön mu- kainen näyte 9	1	1,5-2,8 minuuttia
Vertailu- näyte	4	2,0-3,5 minuuttia

Keksinnön mukaisen näytteen tapauksessa nielaistavuus oli parantunut hajoavuuden huonontumatta.

Kaikkien edellä kuvattujen, keksinnön mukaisten näytteiden tapauksessa nielaistavuus oli parantunut; nielaistavuus oli erityisesti erinomainen keksinnön mukaisten näytteiden 7, 8 ja 9 tapauksessa.

Hyviä tuloksia saatiin varastointikokeessa, joissa ei todettu kapsелеiden tarttumista toisiinsa säilytettäessä niitä 4 viikon ajan 60 °C:ssa.

Esimerkki 7

500 g kapsелеita no. 1 (noin 1119 kapselia, 447 mg/kapseli, tyhjät kapselit koostuivat 85 paino-%:sta gelatiinia ja 15 paino-%:sta vettä), jotka oli täytetty rakeilla, laitettiin High Coater (HCT-20) pinnoituslaitteeseen, johon sumutettiin erilaisia pinnoiteliuoksia samalla kun pinnoituslaitetta pyöritettiin nopeudella 20 kierr./min. kapsелеiden pinnoittamiseksi, minkä jälkeen kapselit kuivattiin 40 °C:ssa näytteiden saamiseksi.

Keksinnön mukainen näyte 2

Täytetyt kovat kapselit	447,00 mg
(tyhjät kapselit	77,00 mg)

Pinnoiteliuok- sen koostumus	Paino	Suhde tyhjistä kapsелеista laskien
Karnaubavaha	0,42 mg	0,54 p/p %
(n-heksaani	8,4 µl)	
Yhteensä:		0,54 p/p %

Taulukko 7

	Nielaistavuus	Hajoavuus
Keksinnön mu- kainen näyte 9	2	2,0-4,0 minuuttia
Vertailu- näyte	4	2,0-3,5 minuuttia

Keksinnön mukaisen näytteen tapauksessa todettiin nielaistavuuden paranemistaipumusta.

Patenttivaatimukset

1. Kova kapseli, tunnettu siitä, että sen pinta on pinnoitettu fysiologisesti hyväksyttävällä, vettä hylkivällä aineella.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kova kapseli, tunnettu siitä, että fysiologisesti hyväksyttävää vettä hylkivää ainetta käytetään 0,1-10 paino-% kapselin perusaineesta las-
kien.
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kova kapseli, tunnettu siitä, että fysiologisesti hyväksyttävää vettä hylkivää ainetta olevan pinnoitteen paksuus on 0,1-100 µm.
4. Patenttivaatimuksen 1, 2 tai 3 mukainen kova kapseli, tunnettu siitä, että fysiologisesti hyväksyttävän vettä hylkivän aineen vesiliukoisuus on korkeintaan 0,03 g/l 25 °C:ssa.
5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kova kapseli, tunnettu siitä, että vettä hylkivä aine on yksi tai useampi sellainen aine, joka on valittu 1 alifaattisen tyydyttyneen hiilivedyn, jossa on 15-55 hiiliatomia, 2 öljyn tai rasvan, jonka sulamispiste on 60-90 °C, 3 silikonin, jonka viskositeetti on 95-1050 cs 25 °C:ssa, 4 rasvahapon, 5 rasvahapon esterin, 6 moniarvoisen alkoholin, jonka sulamispiste on 4-65 °C, ja 7 kalvon peruspolymeerin joukosta.
6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kova kapseli, tunnettu siitä, että vettä hylkivä aine on yksi tai useampi sellainen aine, joka on valittu paraffiinin, karnaubavahan, silikonin, steariinihapon, stearyylialkoholin, valkoisen vahan ja shellakan joukosta.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kova kapseli, t u n n e t -
t u siitä, että vettä hylkivä aine on yksi tai useampi sel-
lainen aine, joka on valittu kiinteään paraffiinin, karnaubava-
han, silikoniöljyn, valkoisen vahan ja shellakan joukosta.