

Изобретение относится к пуллулановым композициям для использования в фармацевтических, ветеринарных, пищевых, косметических и других продуктах в качестве пленки для заворачивания продуктов, заливных блюд или желе, предпочтительно дозированных лекарственных форм, таких как мягкие и твердые капсулы.

Обычные твердые капсулы делают из желатины способом погружения и формования. Способ погружения и формования основан на способности растворов горячей желатины к отверждению при охлаждении. Для промышленного производства фармацевтических капсул желатина наиболее предпочтительна из-за ее способности к образованию геля, пленки и поверхностно-активных свойств. При производстве твердых желатиновых капсул погружением и формованием полностью используются ее свойства по образованию геля и пленок. Типичный процесс погружения и формования включает стадии погружения формованных стержней в горячий раствор желатины, удаления стержней из раствора желатины, создания возможности для отвердевания при охлаждении раствора желатины, нанесенного на стержни, сушки и снятия образованных таким образом оболочек со стержней. Отверждение раствора на формованных стержнях после погружения является критической стадией для получения одинаковой по толщине оболочки капсулы.

На полностью автоматизированной промышленной установке для производства твердых желатиновых капсул процесс включает погружение формованных стержней в горячий желатиновый раствор, удаление стержней из раствора, переворачивание стержней с верхней на нижнюю сторону, сушку раствора желатины (геля), нанесенного на стержни, снятие оболочки капсулы и, наконец, разрезание и соединение крышки и тела. Быстрое затвердевание раствора желатины на погруженных стержнях после их доставания является ключевой стадией процесса. С другой стороны, раствор желатины может улетучиваться, что ведет к очень малой толщине, в результате получаются не качественные капсулы.

Делались попытки изготовления капсул из материалов, отличных от желатины, особенно из модифицированной целлюлозы. К удачным промышленным образцам относятся капсулы, сделанные из гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ).

Пуллулан - это природный, вязкий полисахарид, получаемый внеклеточно при выращивании определенных дрожжей на крахмальном сиропе. Он обладает хорошими свойствами для формирования пленки и особенно низкой пропускающей способностью для кислорода. Впервые о нем сообщалось в 1938 году. Компания Hayashibara начала его коммерческое производство в 1976 году.

Существует много патентов по использованию пуллулана в формованных предметах, пищевых пленках и покрытиях.

В патенте US 4623394 описаны формованные предметы, которые проявляют контролируемое разрушение в водной среде. Композиция сформованного предмета состоит в существенной мере из комбинации пуллулана и гетероманнана, в которой количество гетероманнана составляет в пересчете на сухое твердое вещество от 1 до 100 % от пуллулана.

В патенте JP5-65222-A описана мягкая капсула, способная стабилизировать легко окисляемое вещество, окруженное ею, которая обнаруживает легкую растворимость и способна выдерживать способ получения при штамповании. Мягкую капсулу получают при смешивании субстрата пленки для капсулы, такого как желатина, агар или каррагеенан (ирландский мох) с пуллуланом.

В патенте US 3784390-A, соответствующем патенту FR 2147112 и патенту GB 1374199, установлено, что некоторым смесям пуллулана, включающим, по крайней мере, один компонент из группы, включающей амилозу, поливиниловый спирт и желатину, может быть придана форма при давлении или экструзии при повышенной температуре или при испарении воды из их водных растворов с образованием таких тел, как пленки и покрытия. Для сохранения ценных свойств пуллулана до важного предела смесь не должна содержать более чем 120 % амилозы, 100 % поливинилового спирта и/или 150 % желатины по отношению к весу пуллулана в смеси.

В патенте US 4562020 изобретен непрерывный процесс для получения самоподдерживающейся глюкановой пленки, включающий отливку водного раствора глюкана на поверхность, обработанную коронным разрядом, бесконечного термически устойчивого пояса из пластика, высушивания глюканового раствора на нем при нагревании и отделения результирующей самоподдерживающейся глюкановой пленки. Пригодны такие глюканы, которые в существенной мере состоят из повторяющихся единиц мальтотриозы, такие как пуллулан или эльсинан.

В патенте JP-60084215-A2 представлена композиция пленочного покрытия для твердых фармацевтических средств, имеющего улучшенные адгезивные свойства у твердого агента. Пленку получают при смешивании пуллулана с базисным материалом для покровных пленок, таким как метилцеллюлоза.

В патенте JP-2000205-A2 изобретено покрытие, содержащее ароматическое вещество, для мягких капсул. Покрытие получено при добавлении многоатомного спирта к раствору пуллулана, содержащему ароматическое масло и поверхностно-активное вещество, такое как эфир сахара, имеющее высокий HLB.

В патенте US 2949397 описан способ получения бумаги, наполненной минералом, который включает стадию покрытия мелкодисперсными частицами минерального наполнителя с водной коллоидальной дисперсией растительного клея в виде замещенного маннана, выбранного из группы манногалактанов и глюкогалактанов.

В патенте US 3871892 описано приготовление пуллулановых эфиров при реакции пуллулана с алифатическими или ароматическими жирными кислотами или с их производными в присутствии подходящих растворителей и/или катализаторов. Пуллулановым эфирам может быть придана форма при формовании под давлением или при экструзии при повышенных температурах или при испарении растворителей из их раствора с образованием таких тел, как пленка или покрытие.

В патенте US 3873333 изобретены связующие или пасты, приготовляемые при разбавлении или однородном измельчении пуллуланового эфира и/или эфира в воде или в смеси воды и ацетона в количестве между от 5 до 40% от растворителя.

В патенте US 3932192 описан покровный материал для бумаги, содержащий пуллулан и пигмент.

В патенте US 4257816 изобретена новая смесь альгина, ТКР и кизельгуровой резины, которые пригодны для коммерческих применений резины, особенно в бумажной промышленности, где необходимо уплотнение, суспендирование, эмульгирование, стабилизирование, образование пленки и образование геля.

В патенте US 3997703 описан многослойный формованный пластик, имеющий как минимум один слой, включающий пуллулан, и по крайней мере один слой, выбранный из группы, включающей слои, полученные из гомополимеров и сополимеров олефиновых и/или винильных соединений, полиэфиров, полиамидов, целлюлоз, поливинилового спирта, гидрохлоридов каучука, бумаги и алюминиевой фольги.

В патенте GB 1533301 описан способ улучшения водостойкости пуллулана в результате добавления водорастворимых диальдегидов полисахаридов к пуллулану.

В патенте GB 1559644 также описан способ улучшения водостойкости изделий из пуллулана. Улучшенные изделия из пуллулана изготовлены в ходе процесса, включающего приведение смеси или покровной композиции (а) пуллулана или его производного, растворимого в воде, и (б) полиуронида или его водорастворимой соли в контакт с водными и/или спиртовыми растворами двух- или многовалентных ионов металлов.

Хотя капсулы имеются ввиду или включены в формулу изобретения этих патентов, их композиция не обладает достаточной способностью к отверждению или вообще не обладает ею. Соответственно, эти композиции непригодны для промышленного производства твердых капсул, и не описано ни одной попытки получения твердых пуллулановых капсул с помощью обычного процесса с погружением и формованием.

Другая проблема, связанная с обычными твердыми пуллулановыми капсулами, состоит в их плохом поверхностном скольжении, что требует больших усилий при открывании закрытых капсул и больших усилий при закрывании капсул. Действительно, они являются двумя ключевыми параметрами для хорошего осуществления заполнения на автоматическом высокоскоростном оборудовании для заполнения капсул. В ходе процесса заполнения оборудование для заполнения открывает, заполняет и снова закрывает капсулы в экстремально высоком ритме. Большие усилия, требуемые при открывании или закрывании, могут вести к таким дефектам, как неоткрывание, пробивание отверстий на концах капсулы и тому подобные, и, соответственно, к частым остановкам оборудования.

Поэтому предметом данного изобретения является создание улучшенной пуллулановой композиции, которая преодолевает недостатки предыдущих видов композиций. Эта задача решена в соответствии с композицией, образующей пленку, с контейнером для единичных доз, с каплетом, с капсулой, с водными растворами, с использованием водного раствора для изготовления твердых капсул при процессе с погружением и формованием и изготовлением твердых капсул из водных пуллулановых растворов, согласно независимым пунктам формулы изобретения.

Другие полезные свойства, аспекты и детали изобретения подтверждены зависимыми пунктами формулы изобретения, описанием изобретения и рисунком. Пункты формулы изобретения следует понимать в качестве первого неограничивающего приближения, определяющего объем изобретения в общих границах.

Изобретение предусматривает композицию, образующую пленку, которая включает пуллулан и систему отверждения.

Неожиданно было обнаружено, что добавление очень небольшого количества системы отверждения, которая предпочтительно включает гидроколлоиды, действующие в качестве образующего гель агента, наиболее предпочтительно полисахариды, проявляющие соответствующую способность к отверждению при охлаждении пуллуланового раствора, так что производство твердых пуллулановых капсул может быть осуществлено при обычном способе погружения и формования.

В одном из предпочтительных воплощений композиция, образующая пленку, может предпочтительно дополнительно включать соль, содержащую катионы, включающую, как минимум, один катион. При необходимости, композиция, образующая пленку, может дополнительно содержать, по крайней мере, один изолирующий агент.

В одном из аспектов данного изобретения композиции для пленки используют для производства твердых капсул при обычных процессах с погружением и формованием, также как нормально используют при производстве обычных твердых желатиновых капсул.

В одном из дополнительных аспектов данного изобретения готовят водные растворы, вклю-

чающие композиции, образующие пленки, согласно изобретению, для изготовления капсул. Система отверждения приводит к тому, что раствор затвердевает на стержнях, которые были погружены, таким образом гарантируя одинаковую толщину оболочки капсулы. Система отверждения предпочтительно состоит из агента, образующего гель, такого как упомянутые гидроколлоиды или полисахариды и, при необходимости, из солей и изолирующих агентов.

Соль, содержащая катионы, в композиции служит для повышения способности к отверждению агентов, образующих гель. Предпочтительны соли, содержащие такие катионы, как  $K^+$ ,  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $NH_4^+$ ,  $Ca^{2+}$  или  $Mg^{2+}$  и т.п. Количество катионов, предпочтительно, меньше чем 3%, особенно, от 0,01 до 1 % от веса водного раствора пуллулана. Предпочтительная концентрация соли в растворе меньше чем 2%.

Другой аспект данного изобретения предлагает композицию для использования в фармацевтических, ветеринарных, пищевых, косметических и других продуктах подобных пленок для заворачивания пищевых продуктов, заливных или желе, предпочтительно, для составов в форме доз, подобных мягким и твердым капсулам, в которых композиции пуллулана в водных растворах имеют достаточную способность к отверждению.

В особом аспекте данного изобретения предложены контейнеры для форм единичной дозировки агрохимических средств, для семян, для лекарственных растений, для пищевых материалов, для покрасочных материалов, фармацевтических или ароматизирующих средств, изготавливаемые из композиции для приготовления пленки данного изобретения. Предпочтительно, такими контейнерами являются капсулы, особенно фармацевтические капсулы. Места соединения половинок капсул предпочтительно покрывают одним или несколькими слоями композиции, образующей пленку, данного изобретения. Места соединения капсул предпочтительно покрывают при процессе с жидким расплавом. Капсулы данного изобретения предпочтительно заполняют продуктом для заполнения при низких температурах, предпочтительно, при комнатной температуре.

В другом аспекте данного изобретения предложены капли, закапсулованные в пленку, образованную композицией данного изобретения.

Преимущества пуллулана по сравнению с желатиной или ГПМЦ представлены ниже:

неживотного происхождения;

нет химической модификации, полностью природное;

консистенция продукта высокого качества, согласно процессу ферментационного контроля;

высокая гомогенность и прозрачность пленки.

Очень малое пропускание кислорода. Его капсулы особенно пригодны для наполнения продуктами, чувствительными к кислороду, такими как рыба и растительные масла.

Относительно низкое содержание воды, меньше чем в желатине.

Высокая стабильность различных свойств при хранении, таких как механические свойства и свойство растворения.

Добавление системы отверждения, основанной предпочтительно на полисахаридах, к раствору пуллулана создает возможность придания специфических и желательных свойств, способствующих образованию геля, для производства твердых пуллулановых капсул при обычном процессе с погружением. Для производства таких капсул очень важно, что образующий пленку раствор пуллулана, остающийся на формованных стержнях после погружения, препятствует улетучиванию со стержней. Иначе полученная пленка не будет иметь желательную одинаковую толщину.

Важно, что данное изобретение создает возможность получения твердых пуллулановых капсул на том же оборудовании, которое используется для получения обычных твердых желатиновых капсул и в тех же границах условий способа. Более того, капсулы, получаемые из композиций данного изобретения, имеют те же спецификации по размерам и позволяют использовать существующее оборудование по заполнению, и не требуют специфического и нового оборудования для процесса заполнения.

В одном из предпочтительных воплощений данного изобретения концентрация пуллулана в водном растворе для погружения находится в интервале от 10 до 60%, предпочтительно от 10 до 50%, более предпочтительно, от 15 до 40% и особо предпочтительно от 10 до 40% по весу.

Поскольку используют пуллулан с различным молекулярным весом, пуллулан имеет вязкость от 100 сПа·с до 2000 сПа·с при вышеуказанных концентрациях и при предпочтительной температуре погружения (40-70°C).

Применяют пуллулан без обессоливания (японское пищевое качество), однако обессоленный пуллулан (японское фармакологическое исключительное качество) предпочтительнее из-за его улучшенных механических свойств.

В предпочтительном воплощении данного изобретения система отверждения включает гидроколлоид или смеси гидроколлоидов.

Подходящие для данного изобретения гидроколлоиды или их смеси, проявляют синергические свойства и могут быть выбраны из группы, включающей природные морские водоросли, природные зерновые смолы, природные эксудаты растений, природные экстракты фруктов, биосинтетические смолы, желатины, крахмал, подвергнутый биосинтетическим процессам, или целлюлозные материалы, предпочтительны полисахариды.

В предпочтительном воплощении данного изобретения полисахариды выбирают из группы, включающей альгинаты, агаровую смолу, гуаровую смолу, смолу плодов рожкового дерева (кароб), каррагееван, деготную смолу, гуммиарабик, горную смолу, смолу *Khaya grandifolia*, трагакантовую камедь, смолу *kaaya*, пектин, арабиан (аробан), ксантан, геллан, крахмал, *Konjac mannan*, галактоманнан или фуноран и другие внеклеточные полисахариды. Предпочтительными являются внеклеточные полисахариды.

Предпочтительные внеклеточные полисахариды для использования в данном изобретении выбирают из группы, включающей ксантан, ацетан, геллан, велан, рамзан, фурицеллеран, сукциногличан, склерогличан, шизофиллан, тамариндовая смола, курдлан и декстран.

В другом предпочтительном воплощении данного изобретения гидроколлоидами системы отверждения являются каппа-каррагееван или гелановая смола или комбинации, подобные ксантану со смолой плодов рожкового дерева или ксантану с *Konjac mannan*.

Среди систем отверждения, упомянутых выше, системы каппа-каррагеевана с катионами и геллановой смолы с катионами особенно предпочтительны. Они дают гели с высокой прочностью при низкой концентрации и имеют хорошую совместимость с пуллуланом.

Количество отверждающих агентов составляет, предпочтительно, от 0,01 до 5% по весу и, особо предпочтительно, от 0,03 до 1% в водном растворе пуллулана данного изобретения.

В другом предпочтительном воплощении данного изобретения изолирующие агенты выбирают из группы, включающей этилендиаминтетрауксусную кислоту, уксусную кислоту, борную кислоту, лимонную кислоту, эдетиковую кислоту, глюконовую кислоту, молочную кислоту, фосфорную кислоту, винную кислоту или их соли, метафосфаты, дигидроксиэтилглицин, лецитин или бета-циклодекстрин и их комбинации. Особенно предпочтительны этилендиаминтетрауксусная кислота или ее соли, и лимонная кислота или ее соли.

В другом предпочтительном воплощении данного изобретения количество изолирующего агента предпочтительно составляет меньше 3%, особенно, от 0,01 до 1% веса водного раствора для погружения.

В случае, когда геллан используют в качестве агента, образующего гель, композиция предпочтительно содержит изолирующий агент для улучшения растворимости капсулы. Предпочтительными изолирующими агентами являются этилендиаминтетрауксусная кислота или ее соли, и лимонная кислота или ее соли. Предпочтительное количество составляет меньше чем 1% в композиции раствора.

Композиции пуллулана данного изобретения могут в другом предпочтительном воплощении дополнительно включать приемлемые фармацевтически или для пищи окрашивающие агенты в интервале от 0 до 10%, исходя из веса пленки. Окрашивающие агенты могут быть выбраны из группы, включающей азокрасители, хинофталоновые, трифенилметановые, ксантеновые или индигоидные красители, окиси или гидроокиси железа, двуокись титана или природные красители или их смеси. Примерами их являются патент синий V, кислота бриллиантовая зеленая BS, красный 2G, азорубин, темнокрасный 4R, малиновый, D+C красный 33, D+C красный 22, D+C красный 26, D+C красный 28, D+C желтый 10, желтый 2G, FD+C желтый 5, FD+C желтый 6, FD+C красный 3, FD+C красный 40, FD+C синий 1, FD+C синий 2, FD+C зеленый 3 или бриллиантовый черный BN, углерод черный, окись железа черная, окись железа красная, окись железа желтая, двуокись титана, рибофлавин, каротины, антоцианины, куркума, экстракт кошениля, хлорофиллин, кантаксантин, жженный сахар или бетанин.

Пуллулановые композиции согласно изобретению могут в другом предпочтительном воплощении дополнительно содержать по крайней мере один фармацевтически или для пищевых продуктов приемлемый пластификатор или ароматизирующий агент.

Еще в другом предпочтительном воплощении данного изобретения пуллулановые контейнеры, такие как капсулы, могут быть покрыты подходящим покровным агентом, таким как ацетофталат целлюлозы, ацетофталат поливинила, желатины метакриловой кислоты, фталат гипромеллозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, фталаты гидроксикалкиметилцеллюлозы, ацетосукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы или их смеси, для получения, например, свойств, необходимых для применения в кишечнике.

В предпочтительном воплощении данного изобретения композиция, образующая пленку, далее включает одно или более поверхностно-активных веществ.

Поверхностно-активные вещества в композиции улучшают поверхностные свойства таким образом, что капсула хорошо совместима с обычно применяемым автоматическим высокоскоростным оборудованием для заполнения капсул.

Мы неожиданно обнаружили, что добавление небольшого количества выбранных поверхностно-активных веществ, применимых для фармацевтических или пищевых продуктов, позволяет существенно улучшить скользящие свойства поверхности пуллулановой пленки, соответственно, получая усилия, необходимые для открывания и закрывания капсулы в пределах требований, предъявляемых оборудованием для заполнения.

В связи с этим данное изобретение предлагает композиции для твердых пуллулановых капсул с улучшенными характеристиками поверхности, содержащие пуллулан, систему отверждения и поверхностно-активные вещества, и водные растворы этой композиции, образующей пленку для изготовления капсул.

Используя этот предпочтительный водный раствор, можно производить твердые пуллулановые капсулы, хорошо приспособленные для заполнения, обычным способом погружения и формования, которые очень похожи на твердые желатиновые капсулы.

Другим ощутимым недостатком немодифицированной пуллулановой пленки для капсул является ее природа адгезии или липкость при прикосновении рукой. Свойства быстрого увлажнения пуллулана приводят к заметному прилипанию, если держать в руке пленку капсулы в течение 30 или более секунд.

Очевидным дополнительным недостатком является сложность проглатывания пленки капсулы, поскольку пленка может прилипнуть к языку, к небу, к горлу или озофагусу и менее удобна по сравнению с традиционными желатиновыми капсулами.

Удобство для пациента является главным преимуществом традиционных твердых желатиновых капсул, что подтверждено несколькими маркетинговыми исследованиями. Ссылка на возможность легкого прилипания является важным фактором, определяющим предпочтения пациентов капсулам с оральными дозировочными формами.

При устранении этого ощутимого недостатка пуллулановой пленки для капсул, неожиданно было обнаружено, что содержание поверхностно-активных веществ в пуллулановой пленке для капсул вызывает появление приемлемой для обращения с капсулой или для проглатывания капсулы временной водоталкивающей поверхности. Кроме того, выбранные поверхностно-активные вещества могут быть применены снаружи в качестве прозрачного покрытия в интервале от 0,5 до 100 мкм. Выбранные поверхностно-активные вещества растворимы в воде при 37°C.

Пуллулан является основным материалом в композиции для изготовления твердых капсул. Его предпочтительная концентрация в водных растворах, включающих поверхностно-активные вещества, составляет от 10 до 40%.

Предпочтительными агентами для образования геля при применении в качестве поверхностно-активных соединений являются каппа-каррагезан и геллан с концентрацией в растворе от 0,05 до 3%.

Поверхностно-активные вещества в композиции улучшают эксплуатационные поверхностные характеристики капсулы, связанные со скольжением и, таким образом, с эксплуатационными характеристиками при заполнении капсул на оборудовании для заполнения. Поверхностно-активные вещества могут быть катионными, анионными, неионными или амфотерными, предпочтительно выбирают вещества фармацевтического и пищевого качества, такие как лаурил сульфат натрия (ЛСН), диоктил сульфосукцинат натрия (ДСН), хлорид бензалкония, хлорид бензетония, цетримид (бромид триметилтетрадециламмония), жирнокислотные сложные эфиры сахаров, моноолеаты глицерина, жирнокислотные сложные эфиры полиоксиэтилен-сорбитана, поливиниловые спирты, диметилполисилоксан, сложные эфиры сорбитана или лецитин. Их количества по отношению к пуллулану предпочтительно составляют от 0,01 до 3%.

Вышеупомянутые и другие свойства данного изобретения будут более понятны при рассмотрении следующих примеров и последующей фигуры, на которой графически представлены результаты теста по растворению капсул, согласно данному изобретению, заполненных ацетиламинофеном в деионизованной воде при 37°C (USP XXIII растворение).

Следующие примеры и тесты, не ограничивая, показывают пуллулановую капсульную продукцию и ее свойства. Более того, примеры показывают, как изготавливают твердые капсулы, улучшают гладкость поверхности и улучшают заполнение капсул.

Пример 1. 1,0 кг пуллуланового порошка (PI-20, японского фармацевтического высшего качества) смешивают с 10 г каппа-каррагезана. К 4,0 кг деионизованной воды при перемешивании при комнатной температуре добавляют 20 г ацетата калия (0,2% по весу в растворе), затем добавляют вышеуказанную смесь (20% пуллулана и 0,2% каррагезана в растворе). Скорости добавления порошка и перемешивания должны быть достаточно высокими для того, чтобы не образовались комки, для растворения которых необходимо много времени. Раствор нагревают до 70°C при перемешивании для полного растворения каррагезана и пуллулана. Можно растворять компоненты сразу при 70°C, но при этом тенденция пуллулана к образованию комков будет значительно выше.

Пуллулановый раствор, приготовленный таким образом, освобождают от пены при медленном перемешивании и затем помещают в ванну для погружения пилотной установки от обычного оборудования для производства твердых желатиновых капсул. Поддерживая температуру пуллуланового раствора для погружения при 60°C, получают прозрачные твердые пуллулановые капсулы размера 0 в соответствии с обычным процессом с теми же спецификациями по размерам, что и обычные твердые желатиновые капсулы.

Пример 2. 1,0 кг пуллуланового порошка (PI-20) смешивают с 6 г геллана. К 4,0 кг деионизованной воды при перемешивании при комнатной температуре добавляют 20 г ацетата калия (0,4% по весу в растворе) и 2 г двухнатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (0,04% в растворе), затем добавляют вышеуказанную смесь (20% пуллулана и 0,12% геллана в растворе). Раствор нагревают до 75°C при перемешивании для полного растворения геллана и пуллулана.

Пуллулановый раствор, приготовленный таким образом, освобождают от пены при медленном перемешивании и затем помещают в ванну для погружения пилотной установки от обычного оборудования

для производства твердых желатиновых капсул. Поддерживая температуру пуллуланового раствора для погружения при 60°C, получают естественные прозрачные твердые пуллулановые капсулы размера 0 в соответствии с обычным процессом с теми же спецификациями по размерам, что и обычные твердые желатиновые капсулы.

Результаты теста по разложению:

Таблица 1. Результаты теста по разложению (согласно USP XXIII 1995-<701>, Разложение):

| Капсула                   | Образец 1 | Образец 2 |
|---------------------------|-----------|-----------|
| Время опорожнения капсулы | 3,0 мин   | 2,0 мин   |
| Время полного разложения  | 10,0 мин  | 11,8 мин  |

Результаты теста растворения капсулы, наполненной ацетиминофеном в деионизованной воде при 37°C (USP XXIII, Растворение) представлены на фиг. 1.

Пример 3. Улучшение скольжения пуллулановой пленки.

В 400г деминерализованной воды при комнатной температуре диспергируют при перемешивании 0,05 г ЛСН (500 млн.долей/пуллулан), 1 г каппа-каррагеенана (0,2 %), 1,25 г ацетата калия (0,25 %) и 100 г пуллулана (20%). Смесь нагревают до 70°C при перемешивании для полного растворения, и затем скорость перемешивания уменьшают для удаления пены. После этого раствор используют для нанесения на стеклянные пластины толщиной 4 мм для образования пуллулановых пленок с толщиной около 100 мкм после сушки при комнатной температуре.

Поведение при скольжении пуллулановой пленки оценивают тестом на наклонной плоскости, который обычно используют производители желатины. Метод определяет самый малый угол наклона стеклянной плоскости, при котором происходит скольжение одной стеклянной пластины, покрытой пленкой, по другой при расположении пленок одна на другой. Соответственно, чем меньше угол скольжения, тем лучше способность пленки к скольжению.

Повторяют вышеприведенный пример с поверхностно-активными соединениями перечисленными в табл. 2.

В табл. 2 приведены способности к скольжению для различных поверхностно-активных веществ и при разном количестве их.

Таблица 2. Способность пуллулана к скольжению (°)

| Поверхностно-активные вещества         | №  | 500 млн. долей | 1000 млн. долей | 5000 млн. долей |
|----------------------------------------|----|----------------|-----------------|-----------------|
| ЛСН                                    | 29 | 9              | 5               | 6               |
| Гидролизированный обезжиренный лецитин |    | 9              | 9               | 7               |
| Полисорбат 20                          |    | 12             | 12              |                 |
| Полисорбат 80                          |    | 10             | 9               |                 |
| Лаурат сорбитана                       |    | 10             | 8               |                 |
| Олеат сорбитана                        |    | 9              | 7               |                 |

Пример 4. Изготовление и оформление пуллулановых капсул.

В 142 л деминерализованной воды при комнатной температуре диспергируют при перемешивании 20 г гидролизованного обезжиренного лецитина (500 млн.долей/пуллулан), 363 г каппа-каррагеенана (0,2 %) и 40 кг пуллулана (22%). Смесь нагревают до 70°C при перемешивании для полного растворения. 455 г ацетата калия, предварительно растворенного в такой воде, затем добавляют в раствор. Жидкое тесто, приготовленное из 800 г TiO<sub>2</sub>, 3 л горячей воды и 3 л так приготовленного раствора пуллулана при сильном измельчении добавляют в раствор для производства белых непрозрачных капсул. После удаления пены, раствор окончательно стабилизируют при 60°C.

Делают второе идентичное приготовление. Два приготовленных состава используют для питания установки, обычно применяемой для производства твердых желатиновых капсул, и получают твердые белые непрозрачные пуллулановые капсулы аналогичным путем, что и твердые желатиновые капсулы.

Прозрачные твердые пуллулановые капсулы для сравнения, не содержащие поверхностно-активных веществ в рецептуре, получены тем же путем, что описан выше.

Улучшение твердых пуллулановых капсул при добавлении поверхностно-активных веществ иллюстрируется данными, приведенными в табл. 3, и подтверждается испытаниями по заполнению на оборудовании по заполнению KGF 400.

Таблица 3

| Капсула                                | Усилие при открывании<br>закрытой капсулы | Усилие при<br>закрывании |
|----------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------|
| Капсула из<br>примера 2                | 12 г                                      | 6,0 Н                    |
| Капсула из<br>примера для<br>сравнения | 36 г                                      | 7,6 Н                    |

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пленкообразующая композиция, включающая пуллулан, воду, систему отверждения, катионы и одно или более поверхностно-активных веществ.

2. Пленкообразующая композиция по п.1, в которой катионы предпочтительно выбирают из группы, включающей  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Li^+$ ,  $NH_4^+$ ,  $Ca^{++}$  и  $Mg^{++}$ .

3. Пленкообразующая композиция по п.1, в которой система отверждения дополнительно содержит по крайней мере один пассиватор.

4. Пленкообразующая композиция по п.3, в которой упомянутый по крайней мере один пассиватор выбирают из группы, включающей этилендиамин-тетрауксусную кислоту, уксусную кислоту, борную кислоту, лимонную кислоту, эдетиковую кислоту, глюконовую кислоту, молочную кислоту, фосфорную кислоту, винную кислоту или их соли, метафосфаты, дигидроксиэтил-глицин, лецитин или бета-циклодекстрин.

5. Пленкообразующая композиция по одному из пп.1-4, в которой содержание системы отверждения составляет от 0,01 до 5% по весу.

6. Пленкообразующая композиция по одному из пп.1-5, в которой система отверждения включает гидроколлоиды.

7. Пленкообразующая композиция по п.6, в которой гидроколлоиды системы отверждения выбирают из полисахаридов.

8. Пленкообразующая композиция по одному из пп.6 или 7, в которой гидроколлоиды системы отверждения выбирают из внеклеточных полисахаридов.

9. Пленкообразующая композиция по одному из предыдущих пунктов, в которой содержание пуллулана составляет от 85 до 95% по весу.

10. Пленкообразующая композиция по одному из предыдущих пунктов, в которой содержание катиона составляет менее 5% по весу, предпочтительно от 0,01 до 3% по весу, особо предпочтительно от 0,5 до 2% по весу.

11. Пленкообразующая композиция по одному из предыдущих пунктов, в которой содержание пассиватора составляет менее 5% по весу, предпочтительно от 0,01 до 3% по весу, особо предпочтительно от 0,5 до 2% по весу.

12. Пленкообразующая композиция по одному из пп.5-11, в которой гидроколлоиды системы отверждения выбирают из группы, включающей альгинаты, агаровую смолу, гуаровую смолу, смолу плодов рожкового дерева (кароб), каррагеенан, деготную смолу, гуммиарабик, горную смолу, смолу *Khaya grandifolia*, трагакантовую камедь, смолу *karaya*, пектин, арабиан (аробан), ксантан, геллан, крахмал, *Konjac mannan*, галактоманнан или фуноран.

13. Пленкообразующая композиция по одному из пп.5-11, в которой гидроколлоиды системы отверждения выбирают из группы, включающей ксантан, ацетан, геллан, велан, рамзан, фулцеллеран, суцциногликан, склерогликан, шизофиллан, тамариндовую смолу, курдлан или декстран.

14. Пленкообразующая композиция по одному из пп.5-11, в которой гидроколлоиды системы отверждения выбирают из геллановой смолы или каппа-каррагенана.

15. Пленкообразующая композиция по одному из пп.1-14, дополнительно содержащая пластификаторы и/или ароматизирующие агенты.

16. Пленкообразующая композиция по пп.1-15, дополнительно содержащая окрашивающие агенты в количестве от около 0 до 10% от веса композиции.

17. Пленкообразующая композиция по п.16, в которой окрашивающий агент или смесь окрашивающих агентов выбирают из группы, включающей азокрасители, хинофталоновые, трифенилметановые, ксантоновые или индигоидные красители, окиси или гидроокиси железа, двуокись титана или природные красители.

18. Пленкообразующая композиция по п.17, в которой окрашивающий агент или смесь окрашивающих агентов выбирают из группы, включающей патент синий V, кислоту бриллиантовую зеленую BS, красный 2G, азорубин, темно-красный 4R, малиновый, D+C красный 33, D+C красный 22, D+C крас-

ный 26, D+C красный 28, D+C желтый 10, желтый 2G, FD+C желтый 5, FD+C желтый 6, FD+C красный 3, FD+C красный 40, FD+C синий 1, FD+C синий 2, FD+C зеленый 3 или бриллиантовый черный BN.

19. Пленкообразующая композиция по п.17, в которой окрашивающий агент или смесь окрашивающих агентов выбирают из группы, включающей углерод черный, окись железа черную, окись железа красную, окись железа желтую, двуокись титана, рибофлавин, каротины, антоцианины, куркуму, экстракт кошениля, хлорофиллин, кантаксантин, жженый сахар и бетанин.

20. Пленкообразующая композиция по одному из предыдущих пунктов, в которой поверхностно-активные вещества выбирают из группы, включающей лаурил сульфат натрия (ЛСН), диоктил сульфосукцинат натрия (ДСН), хлорид бензалькония, хлорид бензетония, цетримид (бромид триметил-тетрадециламмония), жирнокислотные сложные эфиры сахаров, моноолеаты глицерилла, жирнокислотные сложные эфиры полиоксиэтилен-сорбитана, поливиниловый спирт, диметилполисилоксан, сложные эфиры сорбитана или лецитин.

21. Пленкообразующая композиция по одному из предыдущих пунктов, в которой содержание поверхностно-активного вещества составляет от 0,01 до 3% веса по отношению к количеству пуллулана.

22. Контейнер для единичной дозированной формы для агрохимических средств, семян, лекарственных растений, пищевых материалов, покрасочных материалов, фармацевтических средств или ароматизирующих средств, изготавливаемый из пленкообразующей композиции по одному из пп.1-21.

23. Контейнер по п.22, который представляет собой капсулу, предпочтительно фармацевтическую капсулу.

24. Контейнер по п.22 или 23, который имеет покрытие.

25. Контейнер по п.24, в котором покрытие выбирают из группы веществ, включающей ацетофталат целлюлозы, ацетофталат поливинила, желатины метакриловой кислоты, фталат гипромеллозы, фталат гидроксипропил-метилцеллюлозы, фталаты гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетосукцинат гидроксипропил-метилцеллюлозы или их смеси.

26. Контейнер по п.24, в котором покрытие представляет собой поверхностно-активное вещество.

27. Контейнер по п.26, в котором покрытие имеет толщину от 0,5 до 100 мкм.

28. Контейнер по п.26 или 27, в котором поверхностно-активные вещества выбирают из группы, включающей лаурилсульфат натрия (ЛСН), сульфосукцинат диоктилнатрия (ДСН), хлорид бензалькония, хлорид бензетония, цетримид (бромид триметилтетрадециламмония), жирнокислотные сложные эфиры сахаров, моноолеаты глицерилла, жирнокислотные сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана, поливиниловый спирт, диметилполисилоксан, сложные эфиры сорбитана или лецитин.

29. Таблетка в форме капсулы, снабженная покрытием из пленкообразующей композиции по одному из пп.1-21.

30. Контейнер, включающий две половинки, образующие капсулу, причем контейнер покрыт одним или несколькими слоями с пленкообразующей композицией по пп.1-21.

31. Контейнер по п.30, в котором половинки капсулы покрыты способом с применением жидкого расплава.

32. Контейнер по п.29 или 31, в котором капсула представляет собой контейнер по одному из пп.22-24.

33. Контейнер по одному из пп.22-32, в котором продукт, заполняемый в контейнер, может быть заполнен при низкой температуре, такой как комнатная температура.

34. Водный раствор пленкообразующей композиции по одному из пп.1-21 для изготовления капсул.

35. Водный раствор по п.34, включающий пуллулан в количестве от 10 до 60%, предпочтительно от 15 до 40% веса водного раствора.

36. Водный раствор по п.34 или 35, включающий отверждающий агент в количестве от 0,01 до 5%, предпочтительно от 0,03 до 1,0% веса водного раствора.

37. Водный раствор по одному из пп.34-36, включающий катионы в количестве меньше 3%, предпочтительно от 0,01 до 1,0% веса водного раствора.

38. Водный раствор по одному из пп.34-37, дополнительно включающий пассиваторы в количестве меньше 3%, предпочтительно от 0,01 до 1,0% веса водного раствора.

39. Применение водных растворов по одному из пп.34-38 для изготовления твердых капсул способом погружения и формования.

40. Способ изготовления твердых капсул из водных растворов пуллулана по одному из пп.34-38, в котором упомянутые твердые капсулы изготавливают путем погружения и формования с соблюдением параметров и применением оборудования, обычно применяемым для производства твердых желатиновых капсул.

