



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 134 105** ⁽¹³⁾ **C1**

(51) МПК⁶ **A 61 K 9/48**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 96101153/14, 01.06.1994
(30) Приоритет: 18.06.1993 US 08/080.851
(46) Дата публикации: 10.08.1999
(56) Ссылки: Иванова Л.А. Технология лекформ. - М.: Медицина, 1991, т.2, с.226-277. GB 1595185, 12.08.81. US 4196188, 01.04.81. US 4612187, 16.09.86. FR 2348697, 18.11.77. FR 2457101, 19.12.80.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 16.01.96
(86) Заявка РСТ: US 94/06196 (01.06.94)
(87) Публикация РСТ: WO 95/00125 (05.01.95)
(98) Адрес для переписки: 103735, Москва, ул.Ильинка 5/2, Союзпатент

(71) Заявитель:
Смитклайн Бичам Корпорейшн (US)
(72) Изобретатель: Прасад С.Адусумилли (US),
Кеннет В.Джеймс (GB)
(73) Патентообладатель:
Смитклайн Бичам Корпорейшн (US)

(54) МЯГКАЯ ЖЕЛАТИНОВАЯ КАПСУЛА

(57) Реферат:
Изобретение относится к фармации. Капсула содержит частицы, например, лекарственного средства, в жидком носителе (масле). Частицы составляют около 90%

внутреннего объема капсулы, а смесь жидкости и частиц заполняет внутренний объем капсулы. Технический результат - предостерегает пользователя о дефекте капсулы. 2 с. и 11 з.п.ф-лы.

RU 2 134 105 C1

RU 2 134 105 C1



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 134 105** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **A 61 K 9/48**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 96101153/14, 01.06.1994
(30) Priority: 18.06.1993 US 08/080.851
(46) Date of publication: 10.08.1999
(85) Commencement of national phase: 16.01.96
(86) PCT application:
US 94/06196 (01.06.94)
(87) PCT publication:
WO 95/00125 (05.01.95)
(98) Mail address:
103735, Moskva, ul.Ill'inka 5/2, Sojuzpatent

(71) Applicant:
Smitklajn Bicham Korporejshn (US)
(72) Inventor: Prasad S.Adusumilli (US),
Kennet V.Dzhejms (GB)
(73) Proprietor:
Smitklajn Bicham Korporejshn (US)

(54) **SOFT GELATINE CAPSULE**

(57) Abstract:
FIELD: pharmacy. SUBSTANCE: capsule
has particles of drug in a liquid carrier
(oil). Content of particles is about 90% of

internal capsule volume and a mixture of
liquid and particles fills in an internal
capsule volume. EFFECT: precaution of
capsule defect for user. 13 cl, 1 ex

RU 2 1 3 4 1 0 5 C 1

RU 2 1 3 4 1 0 5 C 1

Изобретение относится к мягким желатиновым капсулам, содержащим частицы в жидком носителе. Содержимое капсулы представляет собой комбинацию фармацевтически приемлемой жидкости и частиц соответствующего размера, которые добавляют в жидкость в такой концентрации, чтобы жидкость заполняла внутреннее пространство капсулы, а частицы не полностью заполняли это пространство и, когда капсулу переворачивают, эти частицы должны менять свое положение в жидкости. При такой концентрации степень уплотнения частиц более заметна.

Мягкие эластичные желатиновые капсулы, изготовленные из жидкого желатина, пластифицированного полиолом или другим пластификатором, успешно используются для перорального введения лекарственных средств, а также в качестве свечей. Такие капсулы представляют собой мягкую сферическую желатиновую оболочку, заполненную жидкостью, пастой или порошком. Можно изготовить капсулы различных форм, например шарообразной, овальной, продолговатой, в виде трубки или в форме свечи. Промышленность обычно выпускает капсулы, имеющие шов вдоль большей оси капсулы. Капсулы для перорального применения изготавливаются путем запечатывания капсулы по шву под действием нагрева, причем запечатывание производится таким образом, чтобы капсула раскрывалась по шву, что быстро происходит в желудке, т.е. менее, чем через пять минут. Капсулы, используемые в качестве свечей, обычно изготавливают таким образом, чтобы этот шов раскрывался в присутствии влаги, которая находится в полостях тела. Эта форма введения лекарственных препаратов и соответствующие технологии изготовления капсул хорошо описаны из научной и коммерческой литературы.

Настоящее изобретение предлагает модифицированную мягкую желатиновую капсулу, в которой используется принцип введения в организм лекарственного препарат в жидкости. Более конкретно, указанная модификация касается введения в организм частиц, предпочтительно в форме небольших гранул или шариков, диспергированных или суспендированных в жидкости, которыми заполняют мягкие желатиновые капсулы, причем указанные частицы заполняют жидкость неплотно. Например, в качестве жидкости можно использовать растительное масло, а частицы, состоящие из лекарственного препарата или содержащие лекарственный препарат, вводят в это масло в такой концентрации, чтобы когда частицы осаждаются, то оставалась некоторая часть масла, не содержащая этих частиц.

Настоящее изобретение включает продукт производства, который представляет собой капсулу, имеющую мягкую гибкую желатиновую оболочку и содержимое, включающее фармацевтически приемлемый жидкий носитель, совместимый с желатиновой оболочкой, а также небольшие частицы, несущие лекарственный препарат, которые не растворимы в жидкости, причем частицы присутствуют в количестве не более 90% от внутреннего объема капсулы, исключая пространство между частицами.

В самом широком смысле настоящее изобретение охватывает мягкие желатиновые капсулы, которые заполнены жидкостью и нерастворимыми частицами, но количество этих частиц не настолько велико, чтобы полностью заполнить капсулу. Поэтому когда капсулы наклоняют, частицы перемещаются внутри капсулы; капсула и жидкость изготовлены таким образом, чтобы позволить частицам перемещаться. Перемещение частиц дает возможность легче замечать те капсулы, которые имеют дефекты, например капсулы, в которые попали нежелательные материалы извне, или капсулы, из которых по тем или иным причинам вытекло содержимое. Основное достоинство этой системы состоит в том, что позволяет предостеречь конечного пользователя о дефекте капсулы, например, когда содержимое капсулы слишком уплотнено.

Капсула по изобретению имеет три составляющих: мягкую желатиновую оболочку, совместимый с ней нетоксичный жидкий носитель для частиц, а также частицы, содержащие "агент, оказывающий благоприятное действие", причем размеры частиц таковы, что множество частиц заполняют готовый продукт таким образом, что частицы беспрепятственно перемещаются вперед и назад в носителе/внутри желатиновой оболочки, причем частицы не прилипают к стенкам капсулы и не слипаются друг с другом в носителе.

Предпочитаемый вариант осуществления изобретения включает мягкую желатиновую оболочку, содержащую легкое масло с умеренной вязкостью, а также скругленные частицы, которые не растворяются в масле и не слипаются друг с другом, а также не прилипают к стенкам желатиновой капсулы. Частицы присутствуют в капсуле в таком количестве, что когда капсула находится в покое, то часть масла в ней не содержит частиц. Другими словами, капсула должна иметь определенное пространство, заполненное суспендирующим агентом (в предпочитаемом варианте осуществления изобретения таким агентом является масло), а остальное пространство капсулы содержит частицы. Совершенно очевидно, что частицы, перемещаемые с носителем, должны быть видны невооруженным глазом. Аналогичным образом готовая капсула должна быть достаточно прозрачной, чтобы частицы были видны через желатиновые стенки и носитель при нормальном освещении, независимо от положения капсулы. Вязкость суспендирующего агента должна быть такой, чтобы частицы могли легко перемещаться внутри капсулы, когда капсулу слегка встряхивают или когда ее переворачивают; предполагается, что для того, чтобы заставить частицы двигаться, капсулу необходимо слегка встряхнуть или перевернуть.

Что касается желатинового материала, образующего стенки капсулы, то для изготовления оболочки может быть использован любой известный материал. Такие материалы могут содержать агенты сшивания или полимеризующие агенты, стабилизаторы, антиокислители, светопоглощающие агенты для защиты светочувствительного содержимого, консерванты и т.п. Материалы для

изготовления стенок мягких желатиновых капсул широко описаны в литературе и известны производителям и специалистам. При подборе и смешивании ингредиентов для изготовления мягких желатиновых капсул можно применять любую известную технологию и любой известный способ.

В рамках настоящего изобретения может быть использована любая нетоксичная жидкость, совместимая с мягкими желатиновыми капсулами и с частицами. При окружающей температуре эта жидкость должна обладать достаточной текучестью для того, чтобы не препятствовать движению частиц. Плотность жидкости должна быть меньше плотности частиц, чтобы частицы оседали или плавали в жидкости, когда капсулу слегка встряхивают в процессе нормального использования. Можно использовать комбинации из двух или более жидкостей; желательнее, чтобы это были смешиваемые жидкости. Указанные жидкости должны быть до определенной степени прозрачными, чтобы можно было наблюдать суспендированные частицы. Носитель может содержать добавки, такие как консерванты, красители, стабилизаторы, агенты, поглощающие ультрафиолетовое излучение, и т.п., в соответствии со стандартной технологией использования мягких желатиновых капсул. Жидкость может содержать агент, кроме агента, содержащего в частицах, которыми наполнена капсула. Любой такой агент должен быть растворимым в жидкости и должен делать жидкость темной.

Предпочтительными жидкостями являются масла и полиолы, такие как глицерин и аналогичные спирты, содержащие несколько атомов водорода, а также их сферы, поликарбонаты или сиропы. Можно использовать также воски, которые при комнатной температуре находятся в жидком состоянии, например Labrabac Lipophile, Librafil M1944CS, Labrasol, Franscutol, Peseol и PluroI производства компании Эльмсфорд, Нью-Йорк, США; триэтилцитрат, ацетилтриэтилцитрат, три-н-бутилцитрат или ацетилтри-н-бутилцитрат производства компании Mogflex, Гринсборо, США; глицерилтриацетат или другие жидкости, которые не растворяют желатин или частицы.

Можно использовать и смеси этих жидкостей. Можно применять растительные или минеральные масла, поскольку эти материалы давно применяются для изготовления лекарственных препаратов. Например, список применяемых в данном случае растительных масел включает касторовое масло, кокосовое масло, арахисовое масло, масло из ядер пальмовых орехов, каноловое масло, масло авокадо, розовое масло, масло из рисовых отрубей, масло бурачника, подсолнечное масло, соевое масло, пальмовое масло, кукурузное масло и сафлоровое масло. Все эти масла вполне пригодны для изготовления капсул по изобретению. Приведенный список не является исчерпывающим; если жидкость безопасна для употребления человеком или животными и обладает нужными физическими свойствами, она может применяться для изготовления капсул по изобретению.

Согласно изобретению можно использовать любые частицы, если эти частицы состоят из "агента, оказывающего

благоприятное действие" или этот агент входит в их состав, если они стабильны по отношению к суспендирующей жидкости, видны невооруженным глазом и перемещаются в капсуле при легком встряхивании последней.

Термином "агент, оказывающий благоприятное действие" обозначается либо соединение, или материал, которые при их употреблении оказывают желаемое действие на млекопитающее. Например, в рамках настоящего изобретения лекарственный препарат является "агентом, оказывающим благоприятное действие". Однако помимо этого есть множество соединений, которые субъективно или объективно оказывают благоприятное действие на пользователя и которые входят в рамки настоящего изобретения. Например, антацидное средство или средство от газов могут оказывать благоприятное действие при лечении нарушений пищеварения. Освежитель дыхания оказывает объективное и субъективное положительное действие на многих людей. Питательные вещества, такие как витамины, минеральные добавки или аминокислоты оказывают благоприятное действие на тех, кто нуждается в дополнении рациона питания. Ароматизаторы и сластители оказывают субъективное благоприятное действие, а также являются источником энергии и поэтому входят в рамки изобретения. Эти примеры иллюстрируют лишь некоторые из многочисленных материалов, которые входят в рамки изобретения в качестве "агентов, оказывающих благоприятное действие", остальные материалы очевидны для специалистов.

Лекарства и лекарственные препараты представляют особый интерес в рамках изобретения. Термин "лекарства" используется здесь в самом широком смысле и включает любой агент, оказывающий фармакологическое действие на пользователя и назначаемый пациенту в капсулах по изобретению, содержащих частицы по изобретению. Могут быть использованы любые лекарства в твердой или жидкой форме при условии, что они произведены в виде частиц, как и любое соединение, являющееся "агентом, оказывающим благоприятное действие" в рамках настоящего изобретения. Могут применяться и лекарства, растворимые в животных жирах, и лекарства, растворимые в воде. Лекарства, предназначенные для лечения кашля, вызванного простудой, и аллергических симптомов, представляют особый интерес в рамках изобретения. Эти лекарства включают антигистаминные препараты; лекарства для лечения воспалений, болей и гипертермии; средства от насморка; откаркивающие средства; седативные средства, используемые для лечения кашля и простуды и т.п. Наиболее предпочтительными являются фенилпропаноламина гидрохлорид, керамифенэдизилат, ацетаминофен, аспирин и другие нестероидные противовоспалительные средства, псевдозэфрина гидрохлорид, декстрометорфана гидробромид и хлорфенирамина малеат.

Что касается частиц, то единственные

ограничения касаются размеров, плотности, стабильности, частицы не должны прилипать к желатиновым стенкам капсулы и не должны слипаться друг с другом.

Что касается размеров, то частицы должны быть видимы невооруженным глазом при нормальном освещении, причем они должны быть достаточно малого размера, чтобы плавать в суспендирующей жидкости и перемещаться одна за другой при встряхивании капсулы. Предпочтительно, частицы должны иметь размеры от около 149 до 1190 микрон. В капсуле могут находиться частицы разных размеров, если более крупные частицы не заслоняют собой мелкие. Предпочтительно, частицы должны иметь размеры от 420 до 840 микрон (около 20-40 меш).

Обеспечить нужный размер частиц можно различными способами. Более крупные частицы можно перемолоть и просеять. Более мелкие частицы можно увеличить до нужного размера с помощью известных способов нанесения покрытий. Способы получения частиц указанных выше размеров являются известными.

Настоящее изобретение допускает использование частиц любой формы, если эта форма не препятствует свободному движению частиц. Форма частиц в капсулах может быть различной, т.е. круглой, неправильной, продолговатой, эллиптической, квадратной. Частицы могут отличаться друг от друга по форме, если это не препятствует их свободному перемещению при встряхивании капсулы. Предпочтение отдается частицам круглой формы и шарикам.

Существует много способов для того, чтобы придать частицам нужную форму, начиная от простого перемалывания и просеивания через несколько сит со все меньшими размерами ячеек до тех пор, пока не будут получены частицы нужного размера, до изготовления круглых частиц путем перемешивания и создания оболочек. Все эти способы хорошо известны.

Частицы могут состоять из чистого агента или, чаще всего, агент покрывают защитным слоем, который в некоторых случаях влияет на скорость растворения частиц и высвобождения активного ингредиента. Если частицы изготавливают из чистого агента, то требуется просто изготовить частицы нужной формы, для чего обычно используют механические средства. Для предохранения чистого соединения часто используют различные покрытия. Чаще всего частицы снабжают покрытиями не только из функциональных соображений, но и из эстетических. Существует много способов получить частицы с покрытиями. Например, широко распространен способ нанесения покрытий кристаллизацией, с помощью этого способа обычно получают шарики. Более сложный способ предусматривает создание ядра, на которое наносят один или несколько слоев покрытия. Если "затравочные кристаллы" покрыты неравномерно, т.е. слой покрытия на одних кристаллах толще, чем на других, и частицы с покрытиями различной толщины помещены в одну капсулу, то лекарственный препарат может поступать в организм в течение растянутого периода времени. Такая технология была впервые разработана Р.Х. Блайтом, патент США N

2738303. Он описывает терапевтический препарат в виде отдельных доз лекарственного средства, который получен следующим способом: непарельные (non-pareil) затравочные кристаллы (сахарные шарики) просеивают, помещают в кристаллизатор для нанесения покрытий, смачивают сиропом, а затем обрабатывают смесью сульфат декстроамфетамина: дигидрат сульфата кальция 80:20, после чего высушивают. Этот процесс повторяют несколько раз до получения нескольких покрытий из лекарственного препарата на непарельном (non-pareil) кристалле; после этого кристалл с покрытием покрывают тальком до получения ядра в виде шарика. Такие шарики один раз или несколько обрабатывают раствором воска в жире до получения шариков, содержащих ядро и один или несколько слоев покрытия. Более поздние разработки предлагают создавать осмотическую стенку вокруг ядра, а также такие препараты, где лекарство растворяется в материале, образующем стенку частицы, и переходит через нее наружу, растворяясь в воде. Описание таких частиц дано в литературе, например, в патенте США N 4434153, здесь его изобретение упомянуто для сведения. См. также патент США 4961932, который содержит список патентов, относящихся к пилюлям сверхмалого и малого размера, а также к лекарственным препаратам в форме отдельных доз, содержащихся в таких пилюлях.

Для того, чтобы движение частиц по изобретению было более заметным, эти частицы могут быть окрашены в различные цвета. Например, движение красных, белых и голубых частиц будет лучше видно, чем движение частиц одного белого цвета. Для этой цели можно использовать любые красители, если они не являются токсичными и не оказывают неблагоприятного действия на пользователя.

Для того, чтобы наблюдать движение частиц необходимо, чтобы плотность частиц отличалась от плотности жидкости. Например, если используются шарики, то эти шарики могут быть тяжелее жидкости-носителя. Но может быть и наоборот. Т.е. жидкий носитель может быть тяжелее шариков, так что когда капсулу встряхивают, жидкость будет смещаться и проталкивать плавающие шарики в другой участок капсулы.

При подборе частиц и жидкости, а также желатинового материала для изготовления стенок капсул необходимо учитывать стабильность частиц в сравнении со стабильностью агента. Твердые частицы не должны растворяться в суспендирующем агенте. Во-вторых, частицы не должны вступать в химические реакции с жидкостью, с желатиновым материалом, образующим стенки капсулы, и с материалами, которые могут выделяться из этих стенок. Невозможно описать все комбинации, которые могут привести к взаимодействию частиц и носителей. Покрытия для частиц, о которых известно, что они растворяются в данном носителе, использовать в данном случае нельзя. Следует также учитывать, что желатиновые материалы, используемые для изготовления капсул по изобретению, содержат значительные количества воды, которая может растворяться в

супендирующем носителе и оказать неблагоприятное действие на частицы.

Стабильность агента, оказывающего благоприятное действие, также следует учитывать. Не существует единого рецепта для создания продукта, который не подвергается химическому разложению. Каждый раз эту проблему следует решать в зависимости от конкретного случая; решение проблем такого рода известно специалистам в данной области.

Капсулы по изобретению представляют собой прекрасное средство доставки в организм агентов, улучшающих абсорбцию лекарственных препаратов, одновременно с лекарственными веществами, плохо усваиваемыми организмом. Соответствующие агенты можно растворять в масле, а лекарственное средство может содержаться в капсуле в виде шариков. В числе плохоусваиваемых лекарственных препаратов белки, пептиды и липофильные лекарственные препараты, такие как гризеофульвин. В числе агентов, улучшающих абсорбцию лекарственных препаратов, Лабрафил М-1944 Cs, Лабрафил М-2125 Cs, Лабрафак Гидро, Лабрафил WL-2609 Bs, Лабрафак CM-10 и Лабразол.

Эту же проблему можно решить другим способом - часть лекарственного препарата может содержаться в форме порошка, что позволит улучшить абсорбцию таких плохо усваиваемых лекарств, как, например, липофильные лекарства. В этом случае либо вся доза лекарства может быть в порошкообразной форме, либо только часть этой дозы лекарства, что позволит продлить период абсорбции лекарственного средства.

В зависимости от физико-химических характеристик активного лекарственного компонента, который должен применяться в данной лекарственной форме, можно изменить принцип выбора масла и подобрать такое масло, в котором лекарственный препарат растворится. Таким образом, масляная фаза может содержать два или более компонентов, а именно: один жидкий компонент, в котором растворено лекарственное средство, и второй жидкий компонент, в котором присутствуют нерастворимые лекарственные препараты; может присутствовать и третий жидкий компонент, обеспечивающий смачивание шариков, что позволит добиться нужного периода абсорбции. Вышеупомянутые жидкие компоненты могут включать различные масла, например растительные масла, липиды и поверхностно-активные вещества (ПАВ). Растительные масла включают рафинированные масла, такие как кукурузное масло, арахисовое масло, соевое масло, и т. п. Липиды включают Лабразол, Лабрафак и Лабрафак CM10. Третий жидкий компонент может представлять собой поверхностно-активное вещество. Кроме того, в качестве вспомогательного может применяться четвертый жидкий компонент. Идеально такой вспомогательный компонент должен смешиваться с другим жидким компонентом и при охлаждении он должен вызывать отверждение всей жидкой фазы (если такой компонент добавлен в нужной концентрации). Вспомогательный компонент включает масла, например кокосовое масло, которое при комнатной температуре

находится в жидком состоянии и обладают низкой температурой плавления. Использование такого компонента создает преимущества при изготовлении лекарственных препаратов в форме отдельных доз, когда после супендирования шариков в масляной фазе всю смесь охлаждают до полутвердого состояния, предотвращая осаждение шариков. Такую полутвердую смесь можно закачать в мягкие желатиновые капсулы. Вспомогательный компонент может усиливать движение шариков внутри капсулы, предотвращая их слипание друг с другом и прилипание к стенкам капсулы.

Залитая в капсулу доза лекарственного компонента, растворенная в масляной фазе, быстро абсорбируется кровотоком и окажет требуемое терапевтическое действие немедленно. Непрерывное высвобождение лекарственных веществ из шариков, супендированных в масляной фазе, будет поддерживать уровень лекарства в крови в течение нужного периода времени и обеспечит терапевтическое воздействие в течение всего этого периода.

Правильный выбор компонентов масляной фазы позволит растворять дозы лекарственных препаратов, обладающие разной растворимостью.

Указанная лекарственная форма может быть использована и для доставки в организм двух лекарственных веществ, которые в других лекарственных формах взаимодействовали бы друг с другом, растворяя одно из лекарств в масле, а второе - в шариках или наоборот, причем оба лекарственных препарата могут быть приготовлены в виде шариков двух отдельных видов. В качестве примеров таких лекарства можно упомянуть аспирин и фенилпропаноламин.

Еще одно применение указанной лекарственной формы заключается в доставке в организм двух доз двух лекарственных препаратов, причем один из них высвобождается сразу, а доза второго лекарственного препарата высвобождается постепенно. Примером комбинированной лекарственной формы, выпускаемой в настоящее время в виде капсул малого размера, является Селдан-D; этот препарат можно успешно изготавливать в виде капсулы по изобретению, в которой терфенадин может быть полностью растворен в масляной фазе, а псевдоэфедрин HCl может присутствовать в форме шариков. Примеры других комбинаций лекарственных препаратов, которые желательно выпускать в виде данной лекарственной формы, включают клемастина фумарат/псевдоэфедрин HCl, астемиазол/псевдоэфедрин HCl, цетеризин/псевдоэфедрин HCl, Кларитин/псевдоэфедрин HCl, а также другие комбинации антигистаминных препаратов, не оказывающих седативного действия, и противоотечных препаратов. Аналогично можно составлять комбинации других лекарственных препаратов, например анальгетик/противоотечное средство, антигистаминный препарат/противоотечное средство, противоотечное средство/противокашлевое средство, противоотечное средство/противокашлевое средство/антигистаминный препарат,

противокашлевое средство/антигистаминный препарат, анальгетик/противоотечное средство/антигистаминный препарат, анальгетик/антигистаминный препарат, анальгетик/противоотечное средство/антигистаминный препарат/противокашлевое средство, антигипотензивное средство/диуретик.

Смеси носителей и частиц можно получать различными способами; никаких особых требований к этому этапу не предъявляется. Смеси необходимо приготавливать так, чтобы частицы, содержащиеся в готовой капсуле по изобретению, не полностью заполняли желатиновую капсулу. Другими словами, готовая капсула по изобретению представляет собой капсулу, заполненную жидкостью, содержащей частицы, объем которых составляет не более 90% внутреннего объема готовой капсулы по изобретению. В предпочтительном варианте осуществления изобретения частицы присутствуют в количестве от около 40 до около 80% от внутреннего объема капсулы.

Что касается технологии производства, то для получения продукта по изобретению можно использовать технологию производства стандартных мягких желатиновых капсул. Примеры подходящих производственных технологий включают технологию использования плоских штампов, технологию использования поворотных форм, изобретенную Р.П. Шерером, технологию использования машины Нортон для изготовления капсул, а также машины Аккогель и способ, разработанный Ледерлем. Каждая из этих технологий хорошо разработана и широко известна всем специалистам, занимающимся изготовлением желатиновых капсул. Настоящее изобретение не отдает предпочтений ни одной из указанных технологий, и каждая из них соответствует требованиям, выдвигаемым в рамках настоящего изобретения.

В рамках настоящего изобретения могут применяться капсулы любой формы, если форма капсулы не препятствует движению жидкости настолько, что сводятся на нет преимущества изобретения. Капсулы могут быть овальными, квадратными, прямоугольными, иметь форму колокольчиков, песочных часов, или многоугольника, т.е. пяти-, восьми-, шестиугольника и т.п.

Способ заполнения капсул должен обязательно учитывать тот факт, что частицы оседают, за исключением тех случаев, когда используются те или иные средства, которые позволяют сохранять равномерное распределение частиц в носителе в процессе заполнения. Существует много способов добиться этого; настоящее изобретение не отдает предпочтения ни одному из данных способов.

Приведенные ниже примеры иллюстрируют настоящее изобретение. Не следует считать, что рамки изобретения ограничены данными примерами.

Пример 1

Получение шариков

Шарики суспендируют в масле по выбору и заполняют ими мягкие желатиновые капсулы. Альтернативный способ предусматривает раздельную подачу шариков и масла в одну мягкую желатиновую капсулу с

использованием двух дозаторов. Шариками заполняют мягкую желатиновую капсулу таким образом, чтобы оставалось свободное место, которое заполнено только маслом.

Прототипы частично заполненных мягких желатиновых капсул изготавливали следующим способом.

Крупные мягкие желатиновые капсулы, содержащие витамин Е, закупили в местной аптеке. Отдельные капсулы разрезали с одного конца, чтобы образовалось достаточное отверстие для опорожнения содержимого капсулы. Содержимое капсул выдавливали через отверстие. Опорожненные капсулы затем несколько раз промывали абсолютным этанолом до тех пор, пока не удаляли все следы содержавшегося ранее продукта, и высушивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Шарики, приобретенные в компании Central Pharmaceuticals, Inc., Seymour: Indiana, осторожно высыпали в порожние мягкие желатиновые капсулы. Легкое минеральное масло впрыскивали в капсулы с помощью шприца через отверстие до полного заполнения капсулы. Края желатиновой капсулы вокруг отверстия тщательно смачивали небольшим количеством воды и сдавливали, плотно сжимая пальцами (5 - 10 минут), до запечатывания краев.

Активными ингредиентами в шариках были 12,0 мг хлорфенерамина малеата и 75,0 мг фенилпропаноламина HCl. Шарики имели различное покрытие с тем, чтобы одни шарики высвобождали содержащиеся в них активные ингредиенты в определенные моменты в течение 12 часов.

Формула изобретения:

1. Мягкая желатиновая капсула, содержащая жидкость и одну или более частиц, не растворимых в жидкости, отличающаяся тем, что частицы заполняют менее суммарного внутреннего объема капсулы, а смесь жидкости и частиц заполняет внутренний объем капсулы.

2. Капсула по п.1, отличающаяся тем, что частицы способны перемещаться в жидкости.

3. Капсула по п.1, отличающаяся тем, что содержащиеся в ней частицы видны невооруженным глазом.

4. Капсула по п.1, отличающаяся тем, что частицы представляют собой шарики диаметром в пределах от около 149 до около 1190 мкм.

5. Капсула по п.1, отличающаяся тем, что жидкость представляет собой масло.

6. Капсула по п.5, отличающаяся тем, что масляные формы при охлаждении до температуры ниже комнатной становятся полутвердыми.

7. Капсула по п.5, отличающаяся тем, что масло представляет собой растительное масло.

8. Капсула по п.7, отличающаяся тем, что включает дополнительно вспомогательный агент.

9. Капсула по п.1, отличающаяся тем, что частицы составляют до 90% от внутреннего объема капсулы.

10. Капсула по п.1, отличающаяся тем, что смесь содержит агент, оказывающий благоприятное действие.

11. Капсула по п.1, отличающаяся тем, что частицы содержат лекарство.

12. Капсула по п.1, отличающаяся тем, что

частицы составляют от около 40 до около 80% внутреннего объема капсулы.

13. Мягкая желатиновая капсула, содержащая фармацевтически приемлемый жидкий носитель и частицы, несущие

лекарственный препарат, не растворимые в жидкости, отличающаяся тем, что частицы составляют около девяноста процентов внутреннего объема капсулы.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

-8-

RU 2 1 3 4 1 0 5 C 1

RU 2 1 3 4 1 0 5 C 1