



HU000228201B1

(19) **HU****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **228 201**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 01 05382**(51) Int. Cl.: **A61K 9/48** (2006.01)(22) A bejelentés napja: **1994. 09. 27.****A61J 3/07** (2006.01)(40) A közzététel napja: **1995. 10. 30.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2013. 01. 28.**(65) Közzétételi szám: **T/70 417**

(62) Megosztás esetén a korábbi bejelentés ügyszáma:

P 43 32 931.4 **1993. 09. 28.** **DE****P9402772** **1994. 09. 27.** **HU**

(73) Jogosult(ak):

R.P. Scherer GmbH. & Co. KG.,**Eberbach/Baden (DE)****Novartis AG., Bázél (CH)**

(72) Feltaláló(k):

dr. Brox, Werner, Beerfelden (DE)**dr. Zande, Horst, Schönbrunn (DE)****dr. Meinzer, Armin, Freiburg (DE)**

(74) Képviselő:

ifj. Szentpéteri Ádám, S.B.G. & K. Budapesti**Nemzetközi Szabadalmi Iroda, Budapest**

(54)

Lágyzselatin-kapszulák és eljárás azok előállítására

(57) Kivonat

A találmány tárgya lágyzselatin-kapszulák, melyek hordozó közegben farmakológiai szempontból hatékony anyagot tartalmaznak, mely lényege, hogy a kapszulázás időpontjában olyan migrálásra képes glicerintől eltérő komponenst tartalmaz, amely jelen van a kapszulatöltetben is, és amely a hatékony anyag oldószere, amely zselatinnal képes elegyedni vagy szilárd oldatot képezni.

01-5382

S.B.G.C.K.

NYOMDAPÉLDÁNY

15 104

B1

~~73-995/88E~~

H-1000 Budapest, Széchenyi utca 112.
Telefon: 31-24, 31-31, 31-34, 31-35

LÁGYESELATIN-KAPSZULÁK ÉS ELJÁRÁS AZOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

~~NOVARTIS AG BÄZEL, CH~~

R.P. Scherer GmbH and Co. KG EBERBACH/BADEN, DE

Feltalálók:

Dr. BROX Werner, Beerfelden,

Dr. MEINZER Armin, Freiburg,

Dr. ZANDE Horst, Schönbrunn,

Németország

A bejelentés napja: 1994. 09. 27.

Elsőbbsége: 1993. 09. 28. (P 43 32 931.4), Németország

80301-2703-PT-tm

A találmány lágyzselatin-kapszulákra, valamint azok előállítására szolgáló eljárásra vonatkozik. A találmány szerinti kapszulák tokja zselatinból, lágyítószerekből - elsősorban 1,2-propilén-glikolból -, valamint adott esetben további segédanyagokból készül, töltetük pedig oldószert, segédanyagokat és egy vagy több, farmakológiai szempontból aktív anyagot tartalmaz.

Vannak olyan, farmakológiai szempontból aktív anyagok, amelyeket biogyógyászati és/vagy fizikai-kémiai tulajdonságaik miatt nehéz nagyipari eljárásokkal elfogadható készítményekké formálni, de jól alkalmazhatók cseppfolyós alakban, például valamilyen összetett, több komponensből álló hordozóközeggel együtt kiszerelve. A hordozóközegben nagyon eredményesen lehet alkalmazni olyan vegyületeket, mint az 1,2-propilén-glikol, valamint a dimetil-izoszorbid. A hordozóközeget össze lehet állítani olyan módon, hogy a gyomorban emulziót képezzen, és ezáltal a farmakológiai szempontból aktív anyag felszívódását megkönnyítse.

Vannak olyan esetek, amikor a hordozóközeget igen nagy körültekintéssel kell elkészíteni - még kisebb összetételbeli eltérések sem engedhetők meg -, mert ellenkező esetben a rendszer egyensúlya visszafordíthatatlanul felborul, és a kedvező tulajdonságok megváltoznak. Így például módosulhatnak a kapszulába töltött anyag oldhatósági tulajdonságai, és a hatóanyag kicsapódik. A kicsapódási folyamat visszafordíthatatlan is lehet, és így a hatóanyag a kezelt beteg szervezetébe a szükségesnél kisebb dózisban jut be. A kapszulába töltött anyag emulgeálódási tulajdonságai is megváltozhatnak, és ennek következtében a kapszulák bevétele után a gyomorban emulzió nem tud létrejönni, vagyis a farmakológiai szempontból aktív anyag nem képes megfelelő mértékben és reprodukálható módon felszívódni.

Ha ilyen csappfolyós készítményeket lágyzselatin-kapszulákban szerelünk ki, nagyon kényelmes módszer kínálkozik az említett farmakológiai szempontból aktív hatóanyagok adagolására. Ezzel kapcsolatban azonban meg kell említenünk, hogy a kereskedelmi szempontból elfogadható, folyadékkal töltött lágyzselatin-kapszulák gyártása sok nehézséggel jár, amelyek korlátozzák ennek a megoldásnak az alkalmazhatóságát. A gyártás során a kapszulátokat például nedves zselatinszalagokból alakítják ki, majd az így elkészült nedves kapszulákat megszárítják. Ebben az eljárási fázisban vagy még ezt követően azt tapasztaltuk, hogy a kapszulába töltött anyag komponensei bevándorolhatnak a kapszulatokba, illetve fordítva is lejátszódhat ez a migrációs folyamat. Így megváltozik a kapszulába töltött anyag összetétele, legalábbis a kapszulátöltet és a kapszulatok határfelülete közelében levő hátrétegben, és ennek eredményeként a kapszulába töltött anyag jó tulajdonságai hátrányosan változnak.

Az elmúlt években vízben alig oldódó hatóanyagokhoz hordozóközegként kifejlesztettek olyan mikroemulzió-előkoncentrátumokat, amelyek biológiailag határozottan jobban hasznosíthatók. Ilyen mikroemulzió-előkoncentrátumokat ismertetnek ciklosporin hatóanyaghoz például a 3 930 928. sz. német közrebocsátási iratnak megfelelő, 2 222 770. sz. nagy-britanniai közrebocsátási iratban. A mikroemulzió-előkoncentrátumok hidrófil fázisból, lipofil fázisból, valamint felületaktív anyagból állnak. Hidrófil fázisként kifejezetten megemlítik és a példák szerinti eljárásokban alkalmazzák a propilénglikolt, pontosabban az 1,2-propilénglikolt. A 2 222 770. sz. nagy-britanniai közrebocsátási iratban a mikroemulzió-előkoncentrátumok egyik alkalmazási formájaként a keményzselatin-kapszulákon kívül megemlítik a lágyzselatin-kapszulákat is, egyéb parenterálisan vagy helyileg alkalmazható

kiszerezési formák mellett (13. oldal, 16.-25. sorok). Azt tapasztaltuk, hogy ha a lágyzselatin-kapszulákban levő mikroemulzió-előkoncentrátumok hidrofíll fázisként 1,2-propilén-glikolt tartalmaznak, az 1,2-propilén-glikol hajlamos arra, hogy a kapszula-töltetből a kapszulatokba vándoroljon. Így nemcsak a kapszulatok meglágyulása, hanem a mikroemulzió-előkoncentrátum tönkremenetele is bekövetkezik, minthogy kivonódik belőle a hidrofíll komponens.

Tekintettel arra, hogy a propilén-glikol - közelebbről az 1,2-propilén-glikol - jó hidrofíll oldószer, kívánatos lenne ennek az oldószernek az alkalmazása a kapszula-töltetek elkészítéséhez is. Igaz, könnyen lehet gyártani olyan kapszulákat, amelyek tokja lágyítószerként például glicerint vagy szorbitot tartalmaz, de ezek a lágyzselatin-kapszulák nem stabilak, minthogy az idő múlásával propilén-glikol vándorol a kapszula-töltetből a kapszulatokba, amely így meggyengül, sőt deformálódik, mert a kapszulának csökken a térfogata és a kapszula belsejében csökken a nyomás annak következtében, hogy a kapszula-töltetből az oldószer egy része az oldószertokba vándorol.

Tapasztalataink szerint például az 1,2-propilén-glikol migrációját meg lehet akadályozni, ha ezt a vegyületet beletesszük a zselatinszalag anyagába, aminek természetesen az lesz a következménye, hogy az elkészült kapszulatok is tartalmaz 1,2-propilén-glikolt. Ezzel kapcsolatban azonban meg kell említenünk, hogy nehézségekkel találtuk szemben magunkat, amikor ipari méretekben próbáltunk 1,2-propilén-glikolt tartalmazó lágyzselatin-kapszulákat gyártani.

A 121 321. sz. európai szabadalmi leírásban olyan lágyzselatin-kapszulákat ismertetnek, amelyek cseppfolyós polietilén-glikolban oldva vagy szuszpendálva tartalmaznak legalább egy,

farmakológiai szempontból aktív anyagot. Magában a zselatintokban zselatin, zselatinlágyító és - ridagedésgátló adalékként - olyan elegy van, amely szorbitot és legalább egy szorbitánt tartalmaz. Amennyiben szükséges, több hidroxilcsoportot tartalmazó alkoholokat adagolnak a kapszulatok anyagához, hogy megakadályozzák a kapszulák törékennyé válását. A leírásban megemlítik, hogy ez a cél elérhető olyan, több hidroxilcsoportot tartalmazó alkoholok adagolásával, mint a glicerín, a szorbit és a propilén-glikol. Ebben a szabadalmi leírásban az is olvasható, hogy magában a kapszula-töltetben is lehetnek ilyen, több hidroxilcsoportot tartalmazó alkoholok; tételenen ismét a glicerint, a szorbitot és a propilén-glikolt sorolják fel. Ezzel kapcsolatban azonban fel kell hív-nunk a figyelmet arra, hogy a példákban egyértelműen csak a gli-cerin alkalmazása szerepel úgy a kapszula-töltet, mint a kapszu-latokat illetően. Ez annak tudható be, hogy kudarcot vallottak azzal a próbálkozással, hogy a glicerint propilén-glikollal helyet-tesítsék. Annak ellenére, hogy a propilén-glikol alapján véve megfelelő lágyítószer zselatinhoz, ha ipari méretekben az ugyne-vezett Rotary Die Process (forgószerzéses eljárás) alkalmazásá-val állítanak elő ilyen lágyzselatin-kapszulákat, a hűtődobokra öntött zselatinszalagokat csak nehezen lehet a hűtődoboktól el-választani és a kapszulázást végző formázóhengerekre juttatni. Ennek az az oka, hogy a lágyítóként propilén-glikolt tartalmazó zselatinszalagok sokkal ragadósabbak, mint a lágyítóként gli-ce-rint vagy szorbitot tartalmazók. Ezzel magyarázható, hogy gyakor-lati alkalmazásra még nem kerültek eddig olyan lágyzselatin-kap-szulák, amelyek tokja zselatint és propilén-glikol lágyítót tar-talmaz.

A 257 386. sz. európai szabadalmi leírásban olyan zselatin-kapszulákat ismertetnek, amelyeknek töltete legalább 5 %-ban

etanolt és legalább 20 mg-ban egy vagy több, 6-18 szénatomos karbonsavval képzett parciális gliceridet tartalmazó oldószerkeverégyből áll. A leírásban említést tesznek arról, hogy a kapszulatok lágyítószerként glicerint, propilén-glikolt, szorbitot és szorbitánokat tartalmazhat, konkrétan azonban csak a glicerint, a szorbit és a szorbitánok alkalmazását ismertetik a kapszulatokkal kapcsolatban, minthogy - amint erről már szó esett - a propilén-glikol nemkívánatos módon ragadóssá teszi az anyagot.

Tekintettel arra, hogy a Rotary Die Process szerinti zselatinkapszula-gyártás során nehézségeket okoz, ha a kapszulatok anyaga propilén-glikolt tartalmaz, igény volt olyan eljárás kidolgozására, amelynek alkalmazása esetén még abban az esetben is lehetséges a forgószerszámos módszerrel zselatinkapszulát előállítani, ha a kapszulatok anyaga tapadást előidéző komponenst, például 1,2-propilén-glikolt tartalmaz.

Meglepetéssel tapasztaltuk, hogy amennyiben a hűtődobot hűtőfolyadékkal hűtjük, a korábban megfigyelt, nehézségeket okozó tapadást meg lehet szüntetni vagy legalábbis olyan mértékben lehet csökkenteni, hogy ipari méretekben is megvalósítható a tapadást elősegítő komponenst tartalmazó lágyzselatin-kapszulák gyártása.

A találmány tehát lehetőséget biztosít olyan lágyzselatin-kapszulák előállítására, amelyeknek tokjában zselatin, lágyítók és - amennyiben kívánatos vagy szükséges - további segédanyagok vannak, a kapszulák töltete pedig oldószer és segédanyagok mellett egy vagy több, farmakológiai szempontból aktív anyagot tartalmaz, azzal a megjegyzéssel, hogy a kapszulátöltetben az oldószer vagy legalábbis annak egy része vándorolni (migrálni) képes komponens, de a kapszulák ennek ellenére stabilak.

A találmány szerinti eljárás alkalmazása esetén még a 121 321. sz. európai szabadalmi leírásban ismertetett, töltetükben cseppfolyós polietilén-glikolt, tokjukban pedig 1,2-propilén-glikolt tartalmazó lágyzselatin-kapszulák gyártása is lehetségessé válik.

A találmány tárgyát képezik azok a folyadékkal töltött lágyzselatin-kapszulák is, amelyek azzal jellemezhetők, hogy tokjuk tartalmaz egy olyan, glicerintől különböző, migrálni képes komponenst, amely jelen van a kapszulák töltetében is.

A találmány vonatkozik olyan eljárásra is, amelynek értelmében folyadékelegyek zselatinba kapszulázásával állítunk elő olyan lágyzselatin-kapszulákat, amelyekben az elegy egyik komponense hajlamos a zselatinba vándorolni. Ezt az eljárást az jellemzi, hogy a kapszulázási eljáráshoz felhasznált zselatinkompozíció is tartalmazza az említett, glicerintől különböző, migrálni képes komponenst.

A találmány vonatkozik olyan eljárásra is, amellyel olyan módon lehet előállítani tokjukban zselatint, valamint tapadást eredményező komponenst tartalmazó lágyzselatin-kapszulákat, hogy a kapszulatokok gyártásakor a zselatinszalagokat hűtőfolyadékkal hűtjük le. Célszerű, de nem feltétlenül szükséges, hogy a tapadást előidéző komponens vándorlásra képes legyen.

A vándorolni képes tipikus komponensek közé tartoznak azok a nemillékony, farmakológiai szempontból elfogadható oldószerek, amelyek a zselatinnal képesek elegyedni vagy szilárd oldatot képezni. Szó esett már arról, hogy ilyen oldószerként említik a 121 321. sz. európai szabadalmi leírásban a glicerint. Ezzel kapcsolatban azonban meg kell jegyeznünk, hogy a glicerin nem különösebben jó oldószer, és alkalmazása általában nem idéz elő tapad-

dást. A glicerín jelenléte természetesen nincs kizárva a találmány szerinti megoldások esetén sem, amint erről a továbbiakban még szó lesz.

A tipikus migráló oldószerek közé tartoznak a tetrahidrofuril-alkohol étere, például a glikofurol; a dietilén-glikol-monoetil-éter, például a transzkutol, az 1,3-dimetil-2-imidazolidinon, a dimetil-izoszorbid, a polietilén-glikol (például a 200 és 600 közötti molekulatömegű polietilén-glikolok) és különösen a propilén-glikol vagy a többi, hasonló migrációs képességű oldószer. A kapszulák tokjában levő, migrálásra képes komponens koncentrációját úgy célszerű beállítani, hogy a kapszulatok és a kapszulatöltet között közvetlenül a kapszulázás után megközelítőleg stabil koncentrációegyensúly alakuljon ki. Az egyensúlyi állapot fennállása alatt a migrálásra képes komponens a kapszulatokból a kapszulatöltetbe vándorolhat - ennél fogva a kapszulatöltetben nő, a zselatintokban pedig csökken a koncentrációja -, ugyanakkor ennek a komponensnek a migrációja a kapszulatokba a kapszulatöltetből sokkal kisebb mértékű.

A találmány egyik megvalósítási változata szerint a töltetben levő hordozóanyag legalább részben 1,2-propilén-glikol, de nem tulnyomórészt polietilén-glikol. A találmány tárgyát képezik ennek megfelelően olyan lágyzselatin-kapszulák is, amelyeknek tokja zselatint, lágyítóanyagokat és - amennyiben kívánatosak vagy szükségesek - további segédanyagokat foglal magában, töltetük pedig olyan oldószert tartalmaz, amely legalább részben 1,2-propilén-glikol, de nem tulnyomórészt polietilén-glikol, és az jellemző rájuk, hogy tokjukban 1,2-propilén-glikol is van.

A leírásban - az Európai Gyógyszerkönyvvel és a Francia szabvánnyal ellentétben - a zselatin szót nemcsak a nem módosított, hanem a módosított - például a szukcinált - zselatinok megjelölé-

sére is használjuk.

A farmakológiai szempontból aktív anyagok tipikus példái közé tartoznak a vízben nehezen oldódó anyagok, amelyek vízoldhatósága 1 m/v%-nál kisebb. Ilyen anyagok a ciklosporinok és a makrolidok is. A ciklosporinok a ciklusos poli-N-metilezett undekapeptidek egy szerkezetileg elkülönülő csoportját alkotják, és ennek a csoportnak minden vegyülete rendelkezik általában kisebb vagy nagyobb mértékben immunválaszt gátló, gyulladást csökkentő, vírusellenes és/vagy parazitaellenes aktivitással. Az elsőként azonosított ciklosporin az A-ciklosporin^(vagy ciklosporin), amely gombák anyagcsere-terméke. Szerkezete a Merck Indexben [11. kiadás, Merck and Co., Inc., Rahway, New Jersey, Amerikai Egyesült Államok (1989)] látható a 2759. sorszám alatt. Számos más ciklosporin is ismert, amint ez a 2 222 770. sz. nagy-britanniai közrebocsátási irat példáiból is kitűnik. Ezek közé tartoznak például a természetes ciklosporinok - így az A-ciklosporin és a G-ciklosporin -, valamint a szintetikus ciklosporinok, így a [3'-deoxi-3'-oxo-MeBmt]¹-[Val]²-ciklosporin és az [O-(2-hidroxi-etil)-(D)Ser]⁸-ciklosporin. A farmakológiai szempontból aktív anyag valamilyen makrolid is lehet, például rapamicin vagy annak valamelyik származéka. Már nagyszámu rapamicinszármazékot szintetizáltak, így például az 5 221 670. sz. és az 5 221 740. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban ismertetteket. A 4 316 885. sz., a 4 650 803. sz. és az 5 151 413. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban például bizonyos acil-rapamicin- és amino-acil-rapamicin-származékok szerepelnek, az 509 795. sz. és az 515 140. sz. európai szabadalmi leírásból például rapamicinszármazékként karbonátok és amid-észterek ismerhetők meg. A 92/14737. sz. PCT-bejelentés tárgya például a 27-demetil-rapa-

micin, az 5 138 051. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásé pedig a 26-dihidro-rapamicin. A rapamicin alkoxi-észter-származékaival például az 5 233 036. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, egyes pirazolszármazékaival pedig az 5 164 399. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás foglalkozik. Egy nagyon előnyösen alkalmazható rapamicinszármazék - a 40-0-(2-hidroxi-etil)-rapamicin - a WO 93/02604. sz. PCT-bejelentés közrebocsátásakor került nyilvánosságra.

Az FK 506 makrolidot - amely elnyomja a szervezet immunválaszt - a 9993. sz. Streptomyces tsukubaensis termeli. Ennek a makrolidnak a szerkezete a Merck Index mellékletében található A5. sz. tételként. Nagyszámu olyan rokonvegyület is ismeretes, amely megőrzi az FK 506 bázikus szerkezetét és immunhatását. Ezek a vegyületek több szakirodalmi helyen megtalálhatók, így például a 184 162. sz., a 315 973. sz., a 323 042. sz., a 423 714. sz., a 427 680. sz., a 465 426. sz. és a 474 126. sz. európai szabadalmi leírásokban, a WO 91/13889. sz. és a WO 91/19495. sz. PCT-bejelentésekben, a 484 936. sz., az 532 088. sz. és az 532 089. sz. európai szabadalmi leírásokban, valamint a WO 93/5059. sz. PCT-bejelentésben. Ezeket a vegyületeket a leírásban "FK 506 vegyületek" elnevezéssel szerepeltetjük. Példavegyületként megemlítjük az FK 506-ot, az aszkomicint, valamint azokat a vegyületeket, amelyeket például a 427 680. sz. európai szabadalmi leírás 66a. példájában ismertetnek. Más, előnyösen alkalmazható vegyületek szerepelnek a 465 426. sz. európai szabadalmi leírásban.

A leírásban eddig említett, farmakológiai szempontból aktív anyagok bármelyikét lehet alkalmazni a találmány szerinti kapszulákban, így a példákban ismertetésre kerülő módon.

A hordozóközeg a vándorolni képes komponensek mellett a legkülönbözőbb komponenseket tartalmazhatja, amint erről még szó esik majd. Tartalmazhat például olyan komponenst, amely bizonyos mértékig illékony azon a hőmérsékleten, amelyen a kapszulák készülnek vagy tárolva vannak. Ilyen komponens lehet az etanol, amelynek egy része átjut a kapszulatok falán, amíg be nem áll az egyensúly.

A találmánynak különösen olyan légyzselatin-kapszulák gyártásánál van nagy jelentősége, amelyeknek töltete vízzel összekeverve emulziót képez, mint például a WO 94/5312. nemzetközi bejelentési számú PCT-bejelentésben ismertetettek. A kapszulatöltet lehet tehát mikroemulzió-előkoncentrátum, amely például 1,2-propilén-glikolt tartalmaz hidrofil komponensként. Ilyen kapszulatölteteket ismertetnek a 2 222 770. sz. és a 2 257 359. sz. nagy-britanniai közrebocsátási iratokban.

A hordozóközeg egyéb komponensként tartalmazhat például valamilyen hidrofil vagy lipofil komponenst, felületaktív anyagokat és kotenzideket egymással összekeverve, homogén elegy formájában.

A kapszulatöltet - például tengericsera-olaj formájában - tartalmazhatja 12-20 szénatomos zsírsavak mono-, di- és trigliceridjeinek elegyét. Előnyös, ha olyan, kevés telített zsírsavat tartalmazó mono-, di- és triglicerideket használunk fel, amelyeket a glicerín ipari méretekben végzett átészterezésekor keletkező anyagokból a szakterületen ismert elválasztási műveletekkel - például a glicerín kimosásával és kifagyasztásával végrehajtott, elválasztási technikákkal, így centrifugálással kiegészített tisztítással - lehet előállítani, a telített zsírsavtartalom eltávolítása miatt megnövelt telítetlen zsírsavtartalommal.

A telített zsírsavkomponens teljes mennyisége a zsírsavak össz-mennyiségére vonatkoztatva rendszerint 15 m% - például 10 m% vagy 5 m% - alatt van. A telített zsírsavtartalom csökkenését a monoglicerid-frakcióban az elválasztási művelet után lehet látni. Alkalmass elválasztási módszert ismertet a WO 93/09211. sz. PCT-bejelentés.

Tekintettel arra, hogy a kapszulatóltetből a kapszulatokba csökken a nemkívánatos migráció mértéke, a kapszulatokhoz felhasználandó, vándorlásra képes komponens mennyisége attól függ, hogy milyen a migráló anyag megfelelő kezdeti és végső koncentrációja a kapszulatóltetben. Így a migráló komponens mennyiségét meg lehet úgy állapítani, hogy annak koncentrációja a kapszulatokban a szárítást követően 2-40 m%, például 5-40 m% legyen. Ezt úgy lehet elérni, hogy 1-35 m% mennyiségű, migrálásra képes oldószert adunk a zselatinkompozícióhoz. A zselatinkompozícióban kezdetben víz is van, amely azonban a következő szárítási művelet során eltávozik.

A migrálásra képes komponens és a zselatin tömegaránya általában (1:1)-(1:4).

Előnyös, ha a vándorlásra képes komponens mennyisége a megszáritott kapszulatokban 10 m% és 32 m% között van. Ez a mennyiség úgy biztosítható, hogy a vizes zselatinkompozícióhoz 4-30 m% migráló komponenszt adunk. Különösen jó eredményeket lehet elérni hidrofíll komponensként 1,2-propilén-glikolt tartalmazó mikroemulzió-előkoncentrátumokkal, ha a vizes zselatinkompozícióhoz 8-25 m% mennyiségű, migrálásra képes komponenszt adagolunk.

Egy másik meglepő előny is származik a találmány szerinti eljárás alkalmazásából: ha ugyanis a kapszulatokban légyitóként valamilyen migráló komponenszt - például 1,2-propilén-glikolt - alkalmazunk, csökken a zselatin feloldásához és megolvasztásához

szükséges víz mennyisége. A nagyon viszkózus vagy szirupszerű glicerinnel és a szilárd szorbittal ellentétben a migráló komponens - például az 1,2-propilén-glikol - alacsony viszkozitású folyadék lehet. Ha a zselatintokok gyártásához felhasznált zselatin-oldatban csökken a víztartalom, annak megvan az a nagy előnye, hogy a nedves kapszulák szárítása folyamán kisebb mennyiségű víz jut bele a kapszulatöltetbe a szárítás előtt nedves tokból. Így vízben csak kis mértékben oldódó gyógyszereknel meg lehet akadályozni sok esetben azt, hogy a hatóanyag a kapszulatöltetben ki-kristályosodva kicsapódjék. Ráadásul az így előállított kapszulák stabilabbak is, mert a víz lassan diffundál be a kapszulatöltetbe a kapszulatokból.

A kapszulatok tartalmazhat még természetesen lágyítóként a migrálásra képes komponensen felül bizonyos mennyiségű glicerint, továbbá olyan, szokásosan felhasznált adalékokat, mint emulgenek a színezékek, a színezőpigmentek, az ízanyagok, a cukor, az oligoszacharidok és a poliszacharidok. Ezzel kapcsolatban azonban meg kell jegyeznünk, hogy ^{(előnyös,} ha a kapszulatok nedves állapotban - vagyis a kapszulázáskor - elegendő mennyiségű migráló komponenst tartalmaz ahhoz, hogy a migráló komponensnek a kapszulatöltetből a kapszulatokba való vándorlását mérsékelni lehessen, sőt akár meg is lehessen akadályozni. Az egyensúlyi koncentrációt elsősorban az határozza meg, hogy milyen a kapszulatöltetben a migrálásra képes komponens - például a propilén-glikol - koncentrációja, de függhet a koncentrációérték attól is, hogy a kapszulatöltetben és a kapszulatokban milyen lipofil komponensek, felületaktív anyagok, kotenzidok, valamint egyéb komponensek vannak jelen, és milyen mindezeknek a komponenseknek a koncentrációja. Néhány egyszerű és ilyen esetekben szokásosan végrehajtott előzetes vizsgálattal meg lehet határozni, hogy egy adott összetételű kapszulatöltethez

ilyen optimális mennyiségű, migrálásra képes komponensnek kell lennie a vizes zselatinkompozícióban.

Abban az esetben, ha a kapszulatokban a migráló komponenssel kombinálva további lágyítószerként glicerint is alkalmazunk, a glicerinnak a nedves kapszulatok tömegére vonatkoztatott mennyisége 18 %, előnyösen 12 % alatt lehet. A migráló komponens és a glicerín tömegaránya általában (1:1)-(1:0,2).

A találmány szerinti eljárást lényegében ugyanolyan módon valósítjuk meg, ahogy a forgószerszámos eljárást szokás, amelyet részletesebben többek között Lachmann és munkatársai ismertetnek [The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 2. kiadás, 404.-419. oldal]. A 139. ábrából, valamint ennek az ábrának a 414. oldalon található ismertetéséből (jobboldali oszlop, utolsó bekezdés) nyilvánvalóan kitűnik, hogy a zselatinszalagot egy levegővel szárított, forgó dob felett vezetik át. A hideg levegő hőmérsékletére a 13,3-14,4 °C tartományt adják meg, de az ebbe a tartományba eső hőmérsékletű levegő nem tudja megfelelően lehűteni a zselatint.

A mellékletként csatolt 1. ábrán a betűk jelentése a következő:

- A: hűtőberendezés a hűtőközeghez;
- B: a hűtőközeg betáplált árama;
- C: zselatin;
- D: elosztókamra;
- E: hűtődob;
- F: zselatinszalag;
- G: a hűtődob forgásirányának jelzése;
- H: a zselatinszalag levétele; és
- I: a használt hűtőközeg visszaáramoltatásának jelzése.

A találmány tárgyát képezi a lágyzselatin-kapszulatokok formázásakor a zselatinszalagok hűtésére szolgáló hűtődob is, amely megfelelő szerkezettel rendelkezik ahhoz, hogy a felületét hűtőfolyadék - például víz - segítségével hűteni lehessen. A hűtődob kapcsolatban lehet a lágyzselatin-kapszulákat gyártó géppel.

A találmánynak megfelelően a hűtődobot - amint ez a mellékelt vázlatos ábrán látható - hűtőfolyadék, különösen előnyös esetben víz hűti, amelyet olyan sebességgel áramoltatunk, hogy nagy hőmennyiség gyors eltávolításával biztosítsuk a zselatinszalagok mielőbbi alapos lehülését.

A zselatinszalagok megfelelő hőmérséklete 65°C körül van, amikor a hűtődobbal érintkeznek. A szalagokat hatásosabban és egyenletesebben lehet lehűteni a találmány szerinti hűtődobbal, mint léghűtéses hűtődobokkal.

A találmány szerinti hűtődobhoz kevésbé tapadnak a zselatinszalagok, amelyeket könnyen el lehet választani a hűtődobtól, mielőtt mintegy 20°C -ra lehültek. Így a zselatinszalagok kihülése nemcsak gyorsabban, hanem egyenletesebben is megy végbe. Előnyös, ha a hűtővíz hőmérséklete $15-20^{\circ}\text{C}$, az 1,2-propilén-glikolt nem tartalmazó zselatinszalagoké pedig $20-22^{\circ}\text{C}$. Ha a zselatinszalagok 10 $\text{m}\%$ -ban tartalmaznak migráló komponenst, például 1,2-propilén-glikolt (a később ismertetésre kerülő 1. és 3. példák megfelelően), a zselatinszalagok előnyös hőmérséklete $18-20^{\circ}\text{C}$, míg 21 $\text{m}\%$ ilyen komponenst tartalmazó szalagok esetén (2. példa) az előnyös hőmérséklet még alacsonyabb, például $16-18^{\circ}\text{C}$.

A hűtőközeg hőmérsékletét hőfokszabályzóval pontosan lehet szabályozni, például hűtőtermosztátban.

A hűtőközeg - például a víz - térfogatsebessége akkor megfelelő, ha körülbelül 300 l/h és körülbelül 500 l/h között van.

A térfogatsebesség áramlásmérő műszerrel jól szabályozható. A térfogatsebességet természetesen lehet csökkenteni vagy növelni, például abban az esetben, ha különösen vastag vagy vékony a zselatinszalag, illetve csökken vagy nő a hűtődob forgási sebessége. Egy mintegy 50 cm átmérőjű hűtődob forgási sebessége általában körülbelül 0,5 fordulat/min.

A hűtőközeget - például a vizet - egykörösén vagy előnyösen kétkörösén - amint ez a mellékelt ábrán is látható - lehet átszivattyuzni a hűtődobon. Abban az esetben, ha felső és alsó áramra választjuk szét a hűtőközeget, a zselatinszalagot különösen hatásosan és egyenletesen tudjuk hűteni.

A hűtődobot olyan fémből vagy fémötvözetből - például alumíniumból vagy acélból - lehet elkészíteni, amely jól vezeti a hőt.

Az eddig hivatkozott szakirodalmi helyek által nyilvánosságra hozott ismereteket a találmány leírását kiegészítő referenciának tekintjük.

A következő adatokat közöljük a példákban szerepeltetett egyes segédanyagokra vonatkozóan:

- a Labrafil M 2125 CS kereskedelmi néven ismert és forgalomba hozott átészterezett etoxilezett növényolaj, amelyet tengericsira-olajból állítanak elő; savszáma körülbelül 2 mg KOG/g-nál kisebb, elszappanosítási száma 155-175 mg KOH/g, HLB-értéke 3 és 4 között van, jódszáma pedig 90-110 g J₂/100 g;

- a Cremophor RH 40 kereskedelmi névvel forgalmazott termék polietilén-glikolból és hidrogénezett ricinusolajból áll; elszappanosítási száma körülbelül 50-60 mg KOH/g, savszáma kisebb körülbelül 1 mg KOH/g értéknél, Fischer szerinti víztartalma kisebb, mint körülbelül 2 m%, törésmutatója (n_D^{60}) mintegy 1,453-1,457 és HLB-értéke körülbelül 14-16; és

- a segédanyagokra vonatkozóan további adatokat a szakiro-

dalomból, például H. Fiedler könyvéből [Lexikon der Hilfsstoffe, 3. kiadás, 2. kötet, 707. oldal], valamint a gyártók által készített tájékoztatókból lehet szerezni.

A következő példák a találmány szerinti légyzselatin-kapszulák, valamint az azok előállítására szolgáló, találmány szerinti eljárás további ismertetését célozzák.

1. PÉLDA

Oldószerként és hígítószerként 12 m% 1,2-propilénnglikolt tartalmazó foszfolipidoldat 500 mg-ját olyan zselatinkompozícióval kapszulázzuk, amelynek összetétele a következő:

A komponens megnevezése	A komponens mennyisége, m%
Zselatin	47,5
1,2-Propilénnglikol	10,0
Glicerín	6,0
Víz	36,5
Összesen:	100,0

Kapszulázás és szárítás után a kapszulákat üvegpalackokba csomagoljuk. Az így előállított és tárolt kapszuláknak jó az alakjuk, és néhány évig tárolhatók.

1. ÖSSZEHASONLÍTÓ PÉLDA

Oldószerként és hígítószerként 12 m% 1,2-propilénnglikolt tartalmazó foszfolipidoldat 500 mg-ját olyan zselatinkompozícióval kapszulázzuk, amelynek összetétele a következő:

A komponens megnevezése	A komponens mennyisége, m%
Zselatin	49,0
Glicerín	11,9
Víz	39,1
Összesen:	100,0

Kapszulázás és szárítás után a kapszulatokok olyan mértékben deformálódnak, hogy kereskedelmi célra alkalmatlanok.

2. PÉLDA

a) Lágyzselatin-kapszulákba töltésre alkalmas, hidrofil komponensként 1,2-propilén-glikolt tartalmazó mikroemulzió-előkoncentrátum:

A komponens megnevezése	A komponens mennyisége, mg/kapszula
1,2-Propilén-glikol	100,0
Tengericsíra-olajból származó mono-, di- és trigliceridek	160,0
Cremophor ^R RH 40 (1)	190,0
A-ciklosporin	50,0
Összesen:	500,0

(1) A Cremophor^R RH 40 a BASF cég (Ludwigshafen, Németország) védjegye és terméke, amely poli(oxi-etilén)-nel glikollá átalakított hidrogénezett ricinusolaj.

b) Lágyítószerként 1,2-propilén-glikolt tartalmazó zselatin-kompozíció mikroemulzió-előkoncentrátum kapszulázásához:

A komponens megnevezése	A komponens mennyisége, mg
Zselatin	47,5
1,2-Propilén-glikol	21,0
Víz	31,5
Összesen:	100,0

A mikroemulzió-előkoncentrátum kapszulázása után a kapszulákat megszáritjuk. A megszáritott kapszulákat olyan üvegpalackokba töltjük, amelyekbe nem hatolhat be nedvesség. Az így elkészített és tárolt lágyzselatin-kapszulák több mint két évig, például több mint három évig stabilak, megjelenésükre nézve kifogástalanok maradnak, azaz a kapszulák keménysége és alakja megfelelő.

A kapszulázás után 2, 7, 18 és 35 nap elteltével a következő 1,2-propilén-glikol-mennyiségeket mérjük a mikroemulzió-elő-koncentrátumban és a kapszulatokban:

A kapszulázás után eltelt idő, nap	A kapszulában levő 1,2-propilén-glikol mennyisége, mg	A kapszulatokban levő 1,2-propilén-glikol mennyisége	
		mg	mg
2	104,8	70,6	24,6
7	107,3	72,0	25,8
18	104,1	69,0	25,1
35	101,5	70,7	25,7

A kapszulában, valamint a kapszulatokban megközelítőleg változatlan maradt az 1,2-propilén-glikol mennyisége az egész vizsgált időszakban, azaz a mikroemulzió-előkoncentrátum összetétele nem változik.

3. PÉLDA

a) Lágyzselyatin-kapszulákba töltésre alkalmas, hidrofíll komponensként 1,2-propilén-glikolt és a hidrofíll komponensben társoldószerként etanol-t tartalmazó mikroemulzió-előkoncentrátum:

A komponens megnevezése	A komponens mennyisége, mg/kapszula
1,2-Propilén-glikol	150,0
Etanol	150,0
Tengericsíra-olajból származó mono-, di- és trigliceridek	320,0
Cremophor ^R RH 40 (1)	380,0
A-ciklosporin	100,0
Összesen:	1100,0

b) Légyitószerként 1,2-propilénглиkolt és glicerint tartalmazó zselatinkompozíció mikroemulzió-előkoncentrátum kapszulázásához:

A komponens megnevezése	A komponens mennyisége, m%
Zselatin	47,5
1,2-Propilénглиkol	10,0
Glicerín	6,0
Víz	36,5
Összesen:	100,0

A mikroemulzió-előkoncentrátum kapszulázása után a 2. példának megfelelően a kapszulákat megszárítjuk és üvegpalackokba töltjük. Az így elkészített és tárolt kapszulák több mint két évig stabilak, megjelenésükre nézve kifogástalanok maradnak, azaz a kapszulák keménysége és alakja megfelel a követelményeknek.

A kapszulázás után 18 és 42 nap elteltével a következő 1,2-propilénглиkol-mennyiségeket mérjük a mikroemulzió-előkoncentrátumban és a kapszulatokban:

A kapszulázás után eltelt idő, nap	A kapszulában levő 1,2-propilénглиkol mennyisége, mg	A kapszulatokban levő 1,2-propilénглиkol mennyisége	
		mg	m%
18	156,0	61,6	15,6
42	152,4	60,8	15,4

2. ÖSSZEHASONLÍTÓ PÉLDA

a) Légyzselatin-kapszulákba töltésre alkalmas, hidrofíll komponensként 1,2-propilénглиkolt tartalmazó mikroemulzió-előkoncentrátum:

A komponens megnevezése	A komponens mennyisége, mg/kapszula
1,2-Propilén-glikol	180,0
Tengericsira-olajból származó mono-, di- és trigliceridek	360,0
Cremophor ^R RH 40 (1)	360,0
A-ciklosporin	100,0
Összesen:	1000,0

b) Lágyítószerként glicerint tartalmazó zselatinkompozíció mikroemulzió-előkoncentrátum kapszulázásához:

A komponens megnevezése	A komponens mennyisége, mg
Zselatin	49,0
Glicerin	11,9
Víz	39,1
Összesen:	100,0

A mikroemulzió-előkoncentrátum kapszulázása után a kapszulákat a 2. és a 3. példával összehangban megszáritjuk és üvegpackokba csomagoljuk. Az így elkészített és tárolt kapszulák nem stabilak. A kapszulatok deformáltak és a tárolási idő növekedésével egyre lágyabbá és ragadósabbá válnak, vagyis ez a megoldás ipari gyártás céljára nem alkalmas.

A kapszulázás után 2, 7, 18 és 56 nap elteltével a következő 1,2-propilén-glikol-mennyiségeket mérjük a mikroemulzió-előkoncentrátumban és a kapszulatokban:

A kapszulázás után eltelt idő, nap	A kapszulában levő 1,2-propilén-glikol mennyisége, mg	A kapszulatokban levő 1,2-propilén-glikol mennyisége	
		mg	m%
2	128,3	42,0	9,4
7	120,5	50,7	11,8
18	106,8	59,4	13,2
56	100,2	74,2	16,3

A kapszulában levő 1,2-propilén-glikol mennyisége az idő múlásával csökken, minthogy 1,2-propilén-glikol diffundál a kapszulatokba. A hidrofíli komponens mennyiségének csökkenése stabilitási problémákat okoz a mikroemulzió-koncentrátumban.

4. PÉLDA

a) Lágyzselatin-kapszulákba töltésre alkalmas, hidrofíli komponensként 1,2-propilén-glikolt és a hidrofíli komponensben társoldószerként etanolt tartalmazó mikroemulzió-előkoncentrátum:

A komponens megnevezése	A komponens mennyisége, mg/kapszula
1,2-Propilén-glikol	35,0
Etanol	75,0
Tengericsíra-olajból származó mono-, di- és trigliceridek	172,0
Cremophor ^R RH 40 (1)	202,5
DL-alfa-tokoferol	0,5
A-ciklosporin	50,0
Összesen:	535,0

b) Lágyítószerként 1,2-propilén-glikolt és glicerint tartal-

mazó zselatinkompozíció mikroemulzió-előkoncentrátum kapszulázásához:

A komponens megnevezése	A komponens mennyisége, m%
Zselatin	46,6
1,2-Propilén-glikol	12,0
Glicerín	5,1
Víz	35,3
Titán-dioxid	1,0
Összesen:	100,0

A mikroemulzió-előkoncentrátum kapszulázása után a kapszulákat megszárítjuk, majd üvegpalackokba csomagoljuk. Az így elkészített és tárolt kapszulák több mint három évig stabilak, megjelenésükre nézve kifogástalanok maradnak, azaz a kapszulák keménysége és alakja megfelel a követelményeknek.

A kapszulázás után 7, 18 és 35 nap elteltével a következő 1,2-propilén-glikol-mennyiségeket mérjük a mikroemulzió-előkoncentrátumban és a kapszulatokban:

A kapszulázás után eltelt idő, nap	A kapszulában levő 1,2-propilén-glikol mennyisége, mg	A kapszulatokban levő 1,2-propilén-glikol mennyisége	
		mg	m%
7	50,8	36,0	12,2
18	51,5	33,4	11,6
35	53,2	32,4	11,3

A kapszulázást követően - különösen az első 7 napban - nő a kapszulatóltet 1,2-propilén-glikol-tartalma. Ezzel kapcsolatban megjegyezzük, hogy a nagyobb 1,2-propilén-glikol-tartalomnak nincs semmiféle negatív hatása a mikroemulzió-előkoncentrátum stabili-

tására.

5. PÉLDA

a) Lágyzselatin-kapszulákba töltésre alkalmas, hidrofíll komponensként 1,2-propilén-glikolt és a hidrofíll komponensben társoldószerként etanolt tartalmazó mikroemulzió-előkoncentrátum:

A komponens megnevezése	A komponens mennyisége, mg/kapszula
1,2-Propilén-glikol	37,5
Etanol	75,0
Labrafil M 2125 CS	75,0
Cremophor ^R RH 40 (1)	262,0
DL-alfa-Tokoferol	0,5
[3'-Dezoxi-3'-oxo-MeBmt] ¹ -	50,0
-[Val] ² -ciklosporin	
Összesen:	500,0

b) Lágyítószerként 1,2-propilén-glikolt és glicerint tartalmazó zselatinkompozíció mikroemulzió-előkoncentrátum kapszulázásához:

A komponens megnevezése	A komponens mennyisége, m%
Zselatin	46,0
1,2-Propilén-glikol	10,0
Glicerin	8,5
Víz	35,5
Összesen:	100,0

A mikroemulzió-előkoncentrátum kapszulázása után a kapszulákat megszárítjuk, majd üvegpalackokba csomagoljuk. Az így elkészített és tárolt kapszulák több évig stabilak maradnak és megjelenésüket illetően kifogástalanok.

A kapszulázás után 2, 7, 18 és 56 nap elteltével a következő

1,2-propilén-glikol-mennyiségeket mérjük a mikroemulzió-előkoncentrátumban és a kapszulatokban:

A kapszulázás után eltelt idő, nap	A kapszulában levő 1,2-propilén-glikol mennyisége, mg	A kapszulatokban levő 1,2-propilén-glikol mennyisége	
		mg	mg
2	48,5	31,6	11,1
7	49,5	28,6	10,6
18	49,4	26,6	10,4
56	49,1	26,4	10,4

A kapszulázást követően - különösen az első 2 napban - nő a kapszulátöltet 1,2-propilén-glikol-tartalma. Ezzel kapcsolatban azonban megjegyezzük, hogy a mikroemulzió-előkoncentrátum vízzel összekeverve stabil marad.

6. PÉLDA

a) Lágyzsélatin-kapszulákba töltésre alkalmas, hidrófil komponensként 1,2-propilén-glikolt és a hidrófil komponensben társoldószerként etanolt tartalmazó mikroemulzió-előkoncentrátum:

A komponens megnevezése	A komponens mennyisége, mg/kapszula
1,2-Propilén-glikol	150,0
Etanol	140,0
Tengericsíra-olajból származó mono-, di- és trigliceridek	374,0
Cremophor ^R RH 40 (1)	225,0
DL-alfa-Tokoferol	1,0
G-ciklosporin	100,0
Összesen:	990,0

b) Lágyítószerként 1,2-propilén-glikolt tartalmazó zselatin-kompozíció mikroemulzió-előkoncentrátum kapszulázásához:

A komponens megnevezése	A komponens mennyisége, m%
Zselatin	47,0
1,2-Propilén-glikol	21,0
Víz	32,0
Összesen:	100,0

A mikroemulzió-előkoncentrátum kapszulázása után a kapszulákat megszárítjuk, majd üvegpalackokba csomagoljuk. Az így elkészített és tárolt kapszulák több évig stabilak maradnak és megjelenésüket tekintve kifogástalanok.

A kapszulázás után 7, 18 és 35 nap elteltével a következő 1,2-propilén-glikol-mennyiségeket mérjük a mikroemulzió-előkoncentrátumban és a kapszulatokban:

A kapszulázás után eltelt idő, nap	A kapszulában levő 1,2-propilén-glikol mennyisége, mg	A kapszulatokban levő 1,2-propilén-glikol mennyisége	
		mg	m%
7	178,0	84,4	20,2
18	171,7	91,2	21,2
35	169,1	96,4	21,9

A kapszulázást követően az első 7 napban nő az 1,2-propilén-glikol mennyisége a kapszulátöltetben, majd kismértékben csökken. Ezzel kapcsolatban azonban meg kell jegyeznünk, hogy a mikroemulzió-előkoncentrátum elég stabil marad.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Lágyzselatin-kapszulák, melyek hordozó közegben farmakológiai szempontból hatékony anyagot tartalmaznak, azzal j e l l e m e z v e, hogy a kapszulázás időpontjában olyan migrálásra képes glicerintől eltérő komponenst tartalmaz, amely jelen van a kapszulatöltetben is, és amely a hatékony anyag oldószere.
2. Az 1. igénypont lágyzselatin-kapszulák, azzal jellemezve, hogy a migrálásra képes komponens olyan nem illékony, gyógyászati szempontból elfogadható oldószer, amely zselatinnal képes elegyedni vagy szilárd oldatot képezni.
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti lágyzselatin-kapszulák, azzal jellemezve, hogy a migrálásra képes komponens tetrahidrofuril-alkohollal képzett éter, dietil-lénglikol-monoetil-éter, 1,3-dimetil-2-imidazolidinon, dimetil-izoszorbid, polietilénlikol vagy propilénlikol.
4. A 3. igénypont szerinti lágyzselatin-kapszula, azzal jellemezve, hogy a migrálásra képes komponens 1,2-propilénlikol.
5. Az 1. igénypont szerinti lágyzselatin-kapszulák közül azok, amelyek tokja zselatint, lágyítószerket és - ha kívánatos vagy szükséges - további segédanyagokat, töltete pedig olyan oldószert tartalmaz, amelynek legalább egy része 1,2-propilénlikol, azonban a polietilénlikol nem képez túlnyomó részt, azzal jellemezve, hogy a kapszulatok 1,2-propilénlikolt tartalmaz.
6. Az előző igénypontok bármelyike szerinti lágyzselatin-kapszulák, azzal jellemezve, hogy a kapszulatöltet valamilyen lipofil komponenst tartalmaz.

7. Az előző igénypontok bármelyike szerinti lágyzselatin-kapszulák, azzal jellemezve, hogy a kapszulatöltet valamilyen felületaktív anyagot tartalmaz.
8. Az előző igénypontok bármelyike szerinti lágyzselatin-kapszulák, azzal jellemezve, hogy a kapszulatöltet vízzel elegyítve képes emulziót alkotni.
9. Az előző igénypontok bármelyike szerinti lágyzselatin-kapszulák, azzal jellemezve, hogy a kapszulatöltet olyan mikroemulzió-előkoncentrátum, amely hidrofil és migrálásra képes komponensként 1,2-propilén-glikolt tartalmaz.
10. Az előző igénypontok bármelyike szerinti lágyzselatin-kapszulák, azzal jellemezve, hogy a kapszulatok legalább 5 m% migrálásra képes komponenszt tartalmaz.
11. Az előző igénypontok bármelyike szerinti lágyzselatin-kapszulák, azzal jellemezve, hogy a kapszulatok 5-40 m% mennyiségű, migrálásra képes komponenszt tartalmaz.
12. Az előző igénypontok bármelyike szerinti lágyzselatin-kapszulák, azzal jellemezve, hogy a megszáritott kapszulák töltete komponensként etanolt tartalmaz.
13. Az előző igénypontok bármelyike szerinti lágyzselatin-kapszulák, azzal jellemezve, hogy a megszáritott kapszulák tokja szárítás után legfeljebb 32 m% mennyiségű, migrálásra képes komponenszt tartalmaz.
14. A 13. igénypont szerinti lágyzselatin-kapszulák, azzal jellemezve, hogy a megszáritott kapszulák tokja 10-32 m% mennyiségű, migrálásra képes komponenszt tartalmaz.
15. Az előző igénypontok bármelyike szerinti lágyzselatin-kapszulák, azzal jellemezve, hogy a kapszulák tokja glicerint tartalmaz.

16. Az előző igénypontok bármelyike szerinti lágyzselatin-kapszulák, azzal jellemezve, hogy a t/tf-nál kisebb vízdoldhatóságú, farmakológiai szempontból aktív anyagot tartalmaznak.

17. A 16. igénypont szerinti lágyzselatin-kapszulák, azzal jellemezve, hogy farmakológiai szempontból aktív anyagként valamilyen ciklosporint tartalmaznak.

18. A 17. igénypont szerinti lágyzselatin-kapszulák, azzal jellemezve, hogy farmakológiai szempontból aktív anyagként A- vagy G-ciklosporint tartalmaznak.

19. A 15. igénypont szerinti lágyzselatin-kapszula, azzal jellemezve, hogy a migrálásra képes komponens és glicerín tömegaránya 1:1 és 1:0,2 közötti.

20. A ciklosporin készítményt tartalmazó lágyzselatin-kapszula, ahol a készítmény 1,2-propilén-glikolt tartalmaz, azzal jellemezve, hogy a kapszulátok a kapszulázás időpontjában 1,2-propilén-glikolt tartalmaz.

21. A 20. igénypont szerinti lágyzselatin kapszula, azzal jellemezve, hogy a kapszulátok a kapszulázás időpontjában glicerint tartalmaz.

22. A 20. vagy 21. igénypont szerinti lágyzselatin-kapszula, azzal jellemezve, hogy a készítmény mikroemulzió-előkoncentrátum.

23. Eljárás folyadékelegyek zselatinba kapszulázásával lágyzselatin-kapszulák előállítására, ahol a folyadékelegy egy komponense zselatinba migrálásra képes, azzal jellemezve, hogy a kapszulátokokat olyan zselatinkompozíciókból készítjük, amelyek szintén tartalmazzák az adott, glicerintől eltérő, migrálásra képes komponens.

24. A 23. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy migrálásra képes komponensként propilén-glikolt alkalmazunk.

25. A 23. vagy 24. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy folyadékelegyként A ciklosporin hatóanyagot tartalmazó mikroemulzió előkoncentrátumot alkalmazunk.

26. Eljárás lágyzselatin-kapszulák előállítására, melyek kapszulatokja zselatint, és egy tapadóssághoz vezető komponenst tartalmaznak, azzal jellemezve, hogy a zselatint szalag formában alkalmazzuk, és a kapszulahéj előállítása során a zselatin szalag hűtését folyékony hűtőközeggel végezzük.

27. A 26. igénypont szerinti eljárás olyan lágyzselatin kapszulák előállítására, amelyeknek tokja zselatint, lágyítószeret és - ha kívánatos vagy szükséges - további segédanyagokat, töltete pedig olyan oldószert tartalmaz, amelynek legalább egy része 1,2-propilén-glikol, azonban a polietilén-glikol nem képez túlnyomó részt, azzal jellemezve, hogy hűtőfolyadékot tartalmazó hűtődobot használunk a zselatinszalagok vezetésére és hűtésére.

28. A 26. vagy 27. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az 1-22. igénypontok szerinti kapszulákat állítjuk elő.

29. A 28. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy A ciklosporint tartalmazó kapszulákat állítunk elő.

30. A 26-29. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hűtőfolyadékként vizet alkalmazunk.

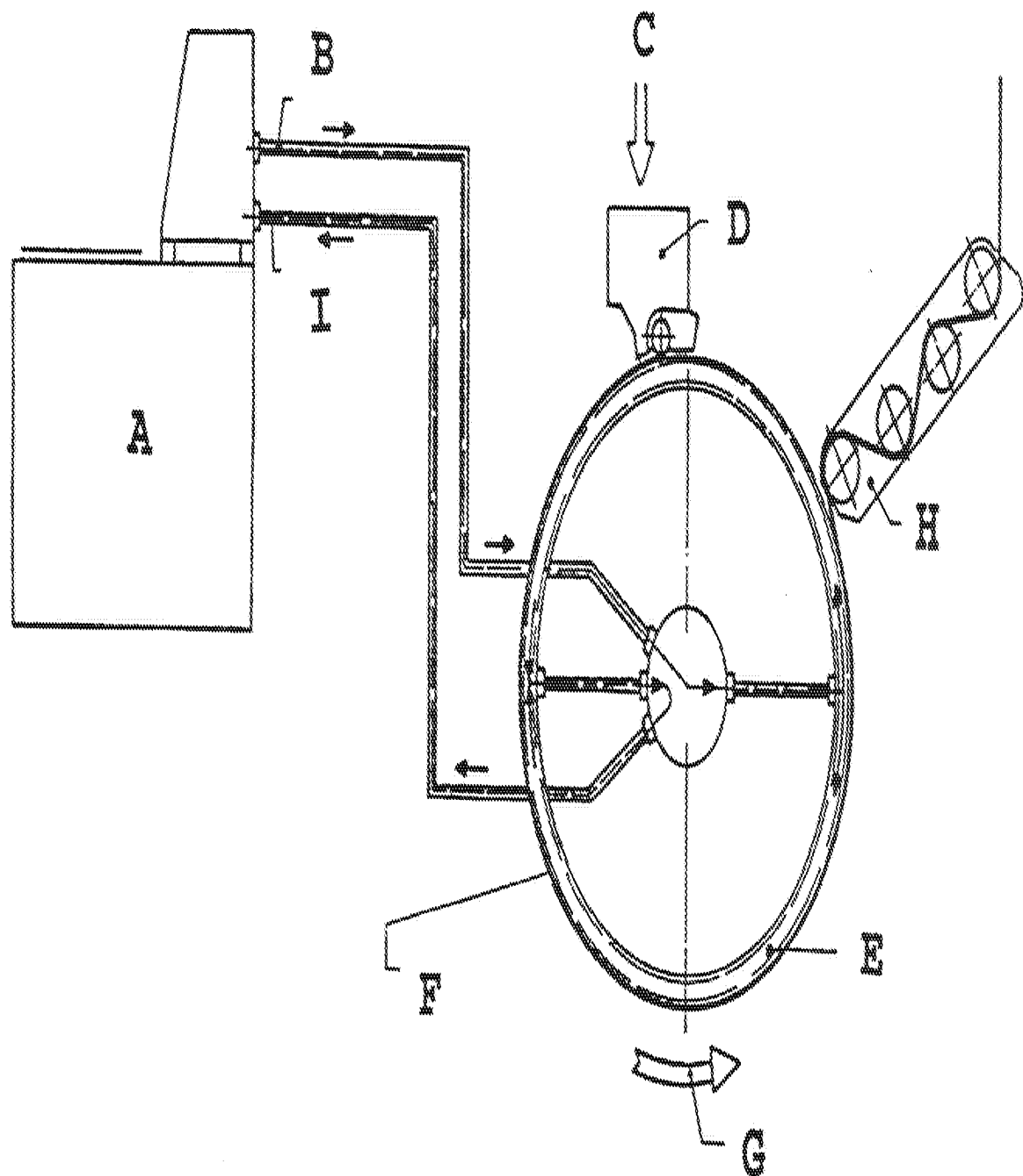
31. A 23-30. igénypontok bármelyike szerint előállított kapszulák.

1. lép. rajz kész

[Handwritten signature]

2012. X. 30.

ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvédi Iroda
tagja
1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099



1. ábra

BA