

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

**2002 -37**

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **03.07.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **07.07.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/142704**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.02.2003**  
(Věstník č. 2/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/US00/18420**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/003677**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

**A 61 K 9/48**

**A 61 K 9/62**

(71) Přihlašovatel:

R. P. SCHERER TECHNOLOGIES, INC., Paradise  
Valley, NV, US;

(72) Původce:

Tanner Keith Edward, Safety Harbor, FL, US;  
Getz John J., Delray Beach, FL, US;  
Burnett Stephen, Clearwater, FL, US;  
Youngblood Elizabeth, Valrico, FL, US;  
Draper Peter Robert, LaSalle, CA;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,  
14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Filmotvorné prostředky s obsahem  
modifikovaných škrobů a jota-karagénanu a  
způsoby výroby měkkých kapslí s použitím  
modifikovaných škrobů a jota-karagénanu**

(57) Anotace:

Sušené filmové prostředky na výrobu pouzder měkkých kapslí na rotačním lisovacím zařízení, obsahující jota-karagénan a alespoň jeden modifikovaný škrob s hydratační teplotou pod 90 °C. Prostředky mají hmotnostní poměr modifikované škrobu k jota-karagénanu v rozmezí od 1,5 : 1 do 40,0 : 1 a spojují se na nepropustný uzávěr kapslí při tlacích v rozmezí od 207 kPa do 2 070 kPa a při teplotách spojování od 25 do 80 °C. Měkké kapsle tvoří pouzdro kapsle a náplňový materiál kapsle.

Filmotvorné prostředky s obsahem modifikovaných škrobů a jota-karagénanu a způsoby výroby měkkých kapslí s použitím modifikovaných škrobů a jota-karagénanu

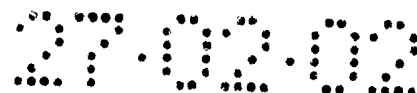
### Oblast techniky

Tento vynález se týká kapslí a zejména měkkých kapslí, které se typicky vyrábějí s použitím rotačního lisovacího zařízení. Přesněji se týká nových prostředků, které mají schopnost vytvářet filmy, ze kterých lze vyrábět pouzdra kapslí.

### Dosavadní stav techniky

Opouzdření roztoků nebo disperzí výživných nebo farmaceutických činidel v kapalném nosiči do kapslí nabízí četné výhody ve srovnání s jinými dávkovacími formami, například lisovanými, povlékanými nebo nepovlékanými tabletami nebo volnými kapalnými přípravky. Opouzdření roztoku nebo disperze umožňuje přesné dodávání jednotkové dávky, což je výhoda, která nabývá zvláštní důležitosti, musí-li být dodáváno poměrně malé množství účinné složky, například v případě určitých hormonů. Takovouto rovnoměrnost je obtížnější docílit cestou tabletovacích postupů, kde tuhé látky musí být rovnoměrně smíchány a slisovány stejně tak jako cestou začlenění celé dávky účinné složky do volného kapalného nosiče, což vyžaduje odměřování před každým orálním podáváním.

Měkké kapsle, nejobvykleji měkké želatinové kapsle, poskytují dávkovací formu, která je pacienty ochotněji přijímána, jelikož kapsle se snadno polykají a nemusejí se ochucovat, aby se zamaskovala nepříjemná chuť účinné složky. Měkké kapsle pacient rovněž snadněji transportuje než volné kapalně prostředky, protože z balení je potřeba odebrat jenom požadovaný počet dávek.



Měkké opouzdření léků dále poskytuje možnost zlepšit biologickou dostupnost farmaceutických činidel. Jakmile želatinové pouzdro praskne, tak se účinné složky rychle uvolňují v kapalně formě. Aby se účinné složky staly dostupnými pro absorpci, není nutný, na rozdíl od tabletováných přípravků, úplný rozpad kapsle. Rovněž poměrně nerozpustné účinné složky lze pro docílení rychlejší absorpce dispergovat v kapalném nosiči .

Tradičně se jak kapsle s měkkým pouzdem, tak i kapsle s tvrdým pouzdem vyrábějí s použitím želatiny savčího původu jako doporučeného materiálu pro výrobu pouzdra kapslí. Rotační lisovací způsob, který vyvinul Robert Scherer v roce 1933 pro výrobu jednodílných měkkých kapslí, využívá jedinečnou vlastnost želatiny, umožňující nepřetržitý způsob výroby měkkých kapslí. Vynalezený bezželatinový prostředek, který je popsán v této patentové přihlášce, je obzvláště výhodný při rotačním způsobu výroby měkkých kapslí.

Obvyklá výroba měkkých kapslí s použitím rotačního lisovacího způsobu používá želatinu savčího původu v podstatě následujícím způsobem. Suché želatinové granule se smíchají s vodou a s rozpustnými zvláčňovadly a směs se potom za vakua zahřeje, aby se vytvořila roztavená želatinová hmota. Želatinová hmota se během tváření nebo odlévání na filmy nebo pásy na licích kotoučích nebo bubnech udržuje v roztaveném stavu. Filmy nebo pásy se zavádějí pod klín a mezi rotační opouzdřovací lisovací nástroj. V opouzdřovacím lisovacím nástroji se kapsle zároveň z filmů nebo pásek tvářejí, stříhají a nepropustně (hermeticky) uzavírají. Nepropustné uzávěry se vytvářejí cestou spojení tlaku a tepla, když se kapsle plní a stříhá. Rotační lisovací výroba měkkých želatinových kapslí je podrobně popsána v publikaci „The Theory and Practice of Industrial Pharmacy – Teorie a praxe průmyslové farmacie“ (Lachman, Lieberman a Kanig, 3. vydání, vydal Lea & Febiger). Dobrý popis želatinového opouzdřování lze rovněž nalézt ve WO 98/42 294 (PCT/GB 98/00 830).

Želatinové přípravky, které jsou používány pro výrobu filmů vhodných pro výrobu kapslí rotačním lisovacím způsobem, typicky obsahují mezi 25 % až 45 % hmotnostními želatiny savčího původu. Hladiny pod 25 % hmotnostních mají sklon vést ke špatnému nepropustnému uzavírání kapslí. Pro hospodárnou výrobu měkkých kapslí jsou rozhodující fyzikální vlastnosti želatinového filmu. Film musí například být dostatečně pevný, aby přežil manipulaci v opouzdřovacím stroji, musí poskytovat dobré vlastnosti nepropustného uzávěru při teplotách pod teplotou tavení filmu, musí vykazovat rychlé rozpouštění v žaludečních šťávách a musí mít dostatečnou pružnost, která umožní tváření kapsle.

Prostředek zcela neživočišného původu podle tohoto vynálezu vyhovuje všem těmto požadavkům bez použití želatiny savčího původu a překvapivě vykazuje několik zlepšených vlastností.

Prostředek podle tohoto vynálezu, podobně jako želatina savčího původu, má mnohé vlastnosti, které příznivě ovlivňují jeho použití při výrobě měkkých kapslí. Jednou důležitou vlastností prostředků podle tohoto vynálezu, s ohledem na rotační lisovací způsob, je schopnost prostředků být odlévány ve formě filmů, které jsou mechanicky pevné a vykazují dostatečnou pružnost, která umožňuje roztažení během plnění. Jinými slovy, filmy podle tohoto vynálezu mají pro nepřetržitý průmyslový způsob přiměřenou rozměrovou stálost, pružnost a pevnost.

Další důležitou a jedinečnou vlastností prostředku podle tohoto vynálezu je to, že filmy, tvořící dvě poloviny kapsle, se spolu spojí během plnicího a stříhacího postupu, jsou-li vystaveny dostatečnému tlaku a zvýšené teplotě. Toto spojování se opírá o specifickou vlastnost filmů, která umožňuje spojování v podmínkách zvýšené teploty, dodávané vstřikovacím klínem a tlakem, dodávaným rotačním stříhacími lisovacími nástroji. Teplota, při které dochází ke spojování dvou protilehlých filmů, by měla být nižší než je teplota tavení filmu, tzn. teplota spojování nebo nepropustného uzavírání je nižší než teplota tavení filmového prostředku. Prokázalo se jako obtížné nalézt toto spojení vlastností v jiných polymerních systémech. Proto nejvíce navrhované náhrady za želatinu savčího původu selhaly následkem chybějící jedné nebo více těchto vlastností. To je hlavní důvod, proč želatina savčího původu je téměř výlučně používána jako materiál na výrobu pouzder měkkých kapslí.

Pro použití nepřetržitého rotačního způsobu je pro nepropustné uzavírání kapslí rozhodující, aby teplota spojování byla nižší než teplota tavení. Jestliže teplota spojování a teplota tavení jsou přibližně stejné, tak film se při průchodu klínem a rotačním lisovacím nástrojem téměř úplně roztaví. Při této teplotě film ztrácí svoje uspořádání. Následkem toho nelze kapsle vyrábět.

Nevýhody želatiny savčího původu zahrnují cena a plynulost dodávek. Želatina má řadu jiných nedostatků. Například, hovězí zdroje jsou poněkud nepřitažlivé pro jedince, kteří dávají přednost vegetariánským zdrojům. Želatina je rovněž náchylná k zesít'ování, které je způsobováno buď stárnutím neb následkem reakce se sloučeninami, například aldehydy. Zesít'ování omezuje nerozpustnost želatiny v žaludeční šťávě, což je obecně nežádoucí vlastnost měkkých

kapslí. Proto ve výrobě měkkých kapslí existuje potřeba náhrady za prostředky na bázi želatiny.

Další hydrokoloidy tvoří filmy, ale postrádají vlastnosti želatiny savčího původu, které jsou požadovány pro možnost jejich použití v rotačním lisovacím způsobu. Například řada modifikovaných potravinářských škrobů, které prodává společnost Grain Processing Corporation jako výrobky Pure-Cote<sup>®</sup>, jsou nízkoviskózní škroby, poskytující filmotvorné a přilnavostní vlastnosti. Tyto škroby tvoří čiré, pružné filmy, rychleschnoucí a bez příchuti. Tyto materiály jsou vhodné jako pojidla pro kořenění zákusků a potravin z obilovin a jako činidla na sklovité polevy pro cukrovinky a pečivo. Avšak tyto materiály jsou neschopné vytvářet hydratované filmy s požadovanou pevností a pružností pro použití při rotačním lisovacím způsobu. Dále, filmy vyrobené zcela ze škrobu mají nedostatečnou pružnost a pevnost pro přenos z licího bubnu do rotačního lisovacího nástroje. Filmy rovněž ulpívají příliš pevně k licímu bubnu, čímž se přenositelnost dále snižuje. Proto jsou potřeba prostředky, které napodobují chování a vlastnosti želatiny savčího původu, avšak překonávají její nedostatky.

Publikace japonské patentové přihlášky Kokai č. 63-164 858 popisuje prostředek pro povrchovou vrstvu měkkých kapslí, který umožňuje plnění hydrofilních materiálů do kapsle. Prostředek je směs alespoň jednoho přírodního polysacharidu vybraného z alginové kyseliny, derivátů alginové kyseliny, agaru, pryskyřice ze svatojánského chleba, karagénanu, guajakové pryskyřice, polysacharidu tamarindového semene, pektinu, xanthanové pryskyřice, glukomannanu, chitinu, pluranu a cyklodextrinu; a alespoň jedné látky vybrané z vícemocných alkoholů, vyšších alkoholů, monosacharidů, disacharidů a oligosacharidů. Oligosacharidy se popisují jako enzymové a kyselinové rozkladné produkty batata, brambor, kukuřice apod. Ačkoli se karagénan popisuje, nejsou činěny rozdíly mezi různými formami karagénanu (tzn. jota versus kappa). Kromě toho neexistuje podnět, že spojení dvou gelovacích činidel, jota-karagénanu a modifikovaného škrobu s hydratační teplotou pod 90 °C, by výhodně dávalo měkkou kapsli s vynikajícími fyzikálními vlastnostmi. Dále neexistuje popis nebo podnět, že se pro výrobu filmu, který lze použít v rotační lisovacím opouzdřovacím stroji pro výrobu měkkých kapslí, požaduje hmotnostní poměr modifikovaného škrobu k jota-karagénanu alespoň 1,5 : 1.

Mezinárodní patentová přihláška č. PCT/FR 98/01 744 (WO 97/07 347) popisuje prostředek pro výrobu měkkých a tvrdých kapslí, který využívá jota-karagénan jako jediné gelovací činidlo v koncentracích větších než 5 % hmotnostních. Tento odkaz popisuje použití škrobů a povrchově aktivních činidel v prostředku v hladinách do 20 % hmotnostních pro účel urychlení rozpadu kapsle po styku se žaludeční šťávou. Není uvedeno specifické poučení o typu škrobu, jenom to, že lze použít látky jako pšeničný, rýžový, kukuřičný nebo maniokový škrob, které mohou nebo nemusí být modifikovány. Tento odkaz nedává podnět nebo nepopisuje použití gelovacích škrobů a jota-karagénanů v hmotnostním poměru alespoň 1,5 : 1 pro tvorbu filmů výhodných pro výrobu měkkých kapslí, kde škrob je modifikovaný škrob s hydratační teplotou menší než 90 °C.

U.S. patent 5 342 626, Winston aj. popisuje prostředek obsahující gellanovou, karagénanovou a mannanovou pryskyřici pro výrobu měkkých kapslí. Tento patent kromě toho uvádí, že tyto tři směsi pryskyřic lze spojovat s přídatnými složkami, aby se vytvořil filmotvorný polymerní prostředek. Tento odkaz však nepopisuje přínos, který lze docílit použitím jota-karagénanu s určitými modifikovanými škroby.

Japonská patentová přihláška č. HEI9-25 228 popisuje film měkké kapsle, který má jako nezbytné složky agar a ve vodě rozpustné vyšší polymery, například karagénany. Tento odkaz nezmiňuje nebo nepopisuje spojení jota-karagénanu a modifikovaného škrobu s hydratační teplotou pod 90 °C pro tvorbu filmů, které mají vynikající vlastnosti pro přípravu měkkých kapslí.

Podobným způsobem popis japonské patentové přihlášky č. HEI5-310 529 popisuje film na vytváření kapslí, který obsahuje agar a karagénan. Odkaz upozorňuje, že jako výhodný byl zjištěn kappa-karagénan. V tomto odkazu není žádná zmínka o začlenění modifikovaných škrobů do filmotvorného prostředku.

Japonský veřejný bulletin patentového popisu č. 61-10 508 popisuje kapsle vyrobené z polysacharidů, které obsahují karagénan a bázi, která obsahuje vícemocné alkoholy. Vícemocné alkoholy zahrnují sorbitol, ethylenglykol, glykol, glycerin apod. Nejsou zmíněny jota-karagénan ani modifikované škroby.

Další odkaz, který navrhuje použití kappa-karagénanu pro vytváření kapslí, se nalézá v popisu japonské patentové přihlášky č.SHO60-12 943. Tento odkaz popisuje výlučné použití kappa-karagénanu v koncentracích od 1 do 12 % hmotnostních. Tento odkaz rovněž navrhuje, že pro zvýšení pevnosti filmu lze začlenit vhodná zvláčňovadla nebo želatiny.

PCT přihláška WO 00/10 538, Banner Pharmacaps, popisuje bezželatinovou kapsli, kterou tvoří:

- a) 8 až 50 % hmotnostních ve vodě rozpustného nebo ve vodě rozpustného zvláčňovadla;
- b) 0,5, až 12 % hmotnostních kappa-karagénanu;
- c) 0 až 60 % hmotnostních dextrinů; a
- d) 1 až 95 % hmotnostních vody,

přičemž kappa-karagénan obsahuje alespoň 50 % hmotnostních veškerých pryskyřic, které tvoří nebo přispívají ke tvorbě termoreverzibilních gelů v prostředku. Tato přihláška nenavrhuje spojení filmotvorného škrobu a jota pro tvorbu filmů, které mají vynikající vlastnosti pro přípravu měkkých kapslí.

U.S. patent č. 5 089 307, Ninomiya aj. popisuje teplem nepropustně uzavíratelný, jedlý film, tvořený filmovou vrstvou, která se skládá v podstatě z: 1) ve vodě rozpustného polysacharidu skládajícího se hlavně z karagénanu; 2) polyhydroxyalkoholu; a 3) vody. Film podle tohoto patentu má obsah vody nikoli větší než 25 % hmotnostních a hmotnostní poměr polyhydroxyalkoholu k ve vodě rozpustnému polysacharidu v rozmezí od 1 : 5 do 1 : 1. Zatímco odkaz zmiňuje všechny tři (3) formy karagénanu, kappa, jota a lambda, nenavrhuje nebo nepopisuje složení kapsle, která obsahuje jota-karagénan a modifikovaný škrob, například hydroxypropylovaný tapiokový škrob.

U.S. patent č. 5 817 323, Hutchison aj., popisuje prostředek pro použití na pouzdro požitelné kapsle, který je tvořený želatinou a zvláčňovadlem, například glycerolem, společně s další sloučeninou, která tvoří druhotnou matici pro zvláčňovadlo. Tato další složka se popisuje jako typicky jsoucí nebělený acetát bramborového škrobu. Tento patent nenavrhuje nebo nepopisuje použití jota-karagénanu jako elastifikačního činidla pro filmotvorné modifikované škroby.

U.S. patent č. 4 804 542, Fischer aj., popisuje želatinové kapsle skládající se z pláště kapsle a náplně, přičemž plášť obsahuje želatinu a alespoň 1 % hmotnostní činidla vybraného ze skupiny skládající se ze škrobů, škrobových derivátů, celulózy, celulóзовých derivátů, práškového mléka, nehygroskopických mono-, di- a oligosacharidů, trisilikátu hořčíku a oxidu křemičitého. Tato činidla se popisují jako schopná absorbovat vodu v množství alespoň 10 % hmotnostních jejich vlastní hmotnosti. Tento patent uvádí, že plášť kapsle může být použit při obsahu ve vodě mísitelných, ve vodě rozpustných, na vodu citlivých nebo hydrofilních materiálů. Tento patent nezmiňuje jota-karagénan.

U.S. patent č. 3 865 603, Szymanski aj., se týká modifikovaným škrobem nastavených želatinových prostředků. Tento patent popisuje modifikované škroby s hydratační teplotou pod 99 °C pro použití se želatinou savčího původu při hmotnostním poměru 1 : 9 až 1 : 1 (škrob k želatině). Není učiněna žádná zmínka o jota-karagénanu nebo o zvláštní potřebě výroby měkkých kapslí s teplotou nepropustného uzavírání podstatně nižší než je teplota tavení filmu.

### Podstata vynálezu

Tento vynález poskytuje prostředky pro výrobu kapslí, zejména měkkých kapslí a zvláště měkkých kapslí vyráběných s použitím rotačního lisovacího opouzdřovacího zařízení. Vynález poskytuje prostředky, které nepoužívají želatinu savčího původu a proto překonávají nevýhody spojené s materiály odvozenými z kolagenu. Prostředky podle tohoto vynálezu neobsahují žádná významná množství želatiny, ale místo toho vyžadují alespoň dvě (2) činidla: 1) modifikovaný škrob s hydratační teplotou pod 90 °C a 2) jota-karagénan.

Jak si kvalifikovaný odborník na výrobu měkkých kapslí uvědomí, film tvářený na bubnu opouzdřovacího stroje se nazývá „vlhký film“. Tento film se používá v rotační opouzdřovací stroji na vytváření plněných kapslí. Tyto kapsle se potom suší s použitím řady technik. Během sušení se voda odstraňuje z náplňového materiálu (když náplňový materiál je hydrofilní) a z pouzdra kapsle. Výsledkem je měkká kapsle se „suchým filmem“. Suchý film tvoří různé složky, tj. karagénan, zvláčňovadlo, modifikovaný škrob apod. a „vázaná voda“. Vázaná voda, od 6 do 12 % hmotnostních vztaženo na suchý film, není snadno odstranitelná s použitím obvyklých sušících technik a neuvažuje se, když se popisují složky suchého filmu, jako procenta prostředku. Hodnoty suchého filmu se počítají jako hodnoty zakládající se na předpokládaných hmotnostních procentech vázané vody.

Tak například Tabulka I ukazuje sloučeniny tvořící prostředek filmu podle tohoto vynálezu a typické ukázky rozmezí hmotnostních procent pro vlhký film a pro suchý film.

Tabulka I  
Vzorový přípravek

Složka	Vlhký film % hmotnostní	Suchý film % hmotnostní
Jota-karagénan	6 – 12	12 – 14
Modifikovaný škrob	12 – 30	30 – 60
Zvláčňovadlo	5 – 30	10 – 60
Pufř	0,5 – 2	1 – 4
Konzervační činidlo	0 – 0,2	0 – 0,4

Jak bude ukázáno na příkladech, jedno z hledisek předloženého vynálezu spočívá v objevu, že hmotnostní poměr modifikovaného škrobu k jota-karagénanu je rozhodující pro tvorbu uspokojivého filmu. Hmotnostní poměr modifikovaného škrobu k jota-karagénanu je alespoň 1,5 : 1, s výhodným rozmezím od 1,5 : 1 do 4 : 1. Další znak, který je výhodný pro charakterizování filmu podle tohoto vynálezu, je tlak spojování. Směs modifikovaného škrobu, jota-karagénan a dalších složek by měla dát vlhký film, který se spojuje při tlaku nad 207 kPa.

Popsán je tedy prostředek, který je vhodný pro tvorbu filmu pro opouzdřování materiálů, prostředek obsahuje modifikovaný škrob a jota-karagénan v hmotnostním poměru alespoň 1,5 : 1; uvedený film má schopnost spojovat se pod tlakem alespoň 207 kPa (30 psi). Dále je zde popsán prostředek, kde hmotnostní poměr modifikovaného škrobu k jota-karagénanu se pohybuje od 1,5 : 1 do 4 : 1, výhodněji od 2 : 1 do 3 : 1. Kromě toho se vynález týká filmotvorného prostředku, který má schopnost spojovat se za tlaku v rozmezí od 207 kPa do 2070 kPa (30 až 300 psi) a při teplotách v rozmezí od 25 do 80 °C. V ještě výhodnějším provedení má film podle tohoto vynálezu teplotu tavení o 2 až 25 °C, výhodněji o 3 až 15 °C a nejvýhodněji o 4 až 9 °C vyšší než je jeho teplota spojování.

Konkrétněji, prostředek podle tohoto vynálezu (vyjádřeno jako vlhký film) obsahuje od 5 do 50 % hmotnostních modifikovaného škrobu; výhodněji 15 až 40 % hmotnostních a výhodný modifikovaný škrob je hydroxypropylovaný kyselý modifikovaný kukuřičný škrob. Vynález je rovněž nejvýhodněji prostředek, kde jota-karagénan tvoří alespoň 6 a až do 12 % hmotnostních prostředku. Prostředek podle tohoto vynálezu může rovněž obsahovat zvláčňovadlo, např. glycerin a zvláčňovadlo může tvořit až 50 % hmotnostních prostředku, výhodněji do 30 % hmotnostních.

Je zde rovněž popsán sušený filmový prostředek pro měkké kapsle; prostředek se skládá v podstatě z 42 až 84 % hmotnostních gelotvorných látek, které tvoří směs jota-karagénanu a modifikovaného škrobu; zvláčňovadlo; a pufr.

Je zde rovněž dále popsán prostředek, který je vhodný pro tváření měkkých kapslí; prostředek obsahuje jota-karagénan a alespoň jeden modifikovaný škrob vybraný ze skupiny skládající se z hydroxypropylovaného tapiokového škrobu, hydroxypropylovaného kukuřičného škrobu, kyselého zředěného hydroxypropylovaného kukuřičného škrobu, bramborového škrobu, předželatinovaného modifikovaného kukuřičného škrobu a kde uvedený škrob má hydratační teplotu pod 90 °C a kde hmotnostní poměr modifikovaného škrobu k jota-karagénanu se pohybuje od 1,5 : 1 do 4,0 : 1. Vynález se rovněž týká měkkých kapslí, které se skládají z pouzdra a náplňového materiálu, kde pouzdro je film podle tohoto vynálezu.

Obecně tento vynález poskytuje prostředky, které účinně slouží jako náhrady obvyklých prostředků na bázi želatiny savčího původu. Prostředky tedy mají mnohé z žádaných důležitých vlastností želatiny. Prostředky podle tohoto vynálezu tvoří filmy, které jsou mechanicky pevné a vykazují pružnost, která je dostačující pro roztažení během plnění (vyfukování). Film podle tohoto vynálezu má tedy rozměrovou stálost, pružnost a pevnost odpovídající použití při nepřetržitém způsobu, který vyžaduje snímání z licího bubnu a následnou dopravu k rotačním lisovacím nástrojům. Neočekávaně je spojovací nebo nepropustně uzavírací teplota podstatně nižší než teplota tavení filmu podle tohoto vynálezu. Takto filmy, vytvořené z prostředků podle tohoto vynálezu, když jsou podrobeny dostatečnému tlaku a zvýšené teplotě, se zároveň během plnicí a stříhací části rotačního lisovacího způsobu spolu spojují.

Další neočekávanou vlastností filmů podle tohoto vynálezu je to, že nepropustné uzavírání se děje při podstatně nižších tlacích než které vyplývají ze zkušenosti s prostředky na bázi želatiny savčího původu. Například, obvyklé filmy na bázi želatiny savčího původu se nepropustně uzavírají při tlacích 1 724 kPa (250 psi), přičemž nové filmy podle tohoto vynálezu se nepropustně uzavírají při 207 kPa a výhodněji při 552 kPa (30 až 80 psi). To šetří energii a snižuje z rotačního lisování známé opotřebení. Rovněž film podle tohoto vynálezu, když je suchý (film obsahuje 6 až 12 % hmotnostních vody), je trvanlivý a nepropustný pro hydrofobní kapaliny.

Jak je použito v tomto popisu a v nárocích, výraz „spojování“ je míněn tak, že znamená svařování dvou (2) filmů s použitím tlaku tak, aby výsledkem byl spoj, který nelze snadno rozpojit. Spojování dvou filmů během rotačního lisovacího způsobu má za následek nepropustný uzávěr, který je přiměřený tomu, aby udržel kapalnou náplň měkké kapsle po dobu předpokládané životnosti pouzdra.

Ve výhodném provedení vynález poskytuje prostředek, který obsahuje alespoň jeden modifikovaný škrob a jota-karagénan v hmotnostním poměru od 1,5 : 1 do 4 : 1; zvláčňovadlo; pufr a volitelně konzervační činidla. Takové materiály lze tvářet na filmy, které mají dostatečnou uspořádanost, pružnost a pevnost pro přemísťování z teplotně řízené lící plochy. Neočekávaně bylo zjištěno, že spojení karagénanu, zejména jota-karagénanu a alespoň jednoho škrobu tvoří filmy, které mají vlastnosti umožňující, aby film byl zvrtně (reverzibilně) napínán během kroku plnění kapsle. Tyto prostředky, jako vlhké filmy, výhodně obsahují vodu, 6 až 12 % hmotnostních jota-karagénanu, 12 až 30 % hmotnostních modifikovaného škrobu, 5 až 30 % hmotnostních zvláčňovadel, 0,5 až 2 % hmotnostní pufrů a volitelně 0 až 0,2 % hmotnostní konzervačních činidel.

V jiném provedení vynález poskytuje filmy obsahující vodu a systém pevných látek. Ve filmech podle tohoto vynálezu systém pevných látek zahrnuje modifikovaný škrob a jota-karagénan. Filmy podle tohoto vynálezu jsou schopny udržet si tvar bez použití podpůrné konstrukce; nepozbývají tvar rozštěpováním, protahováním, rozpadem nebo jinak zhroucením filmu, když tento nemá podpůrnou konstrukci. Nicméně, filmy mohou být tahem nebo tlakem do určité míry roztaženy, když se uplatní přiměřená vnější síla.

Jak je použito v tomto popisu a v nárocích, výraz „modifikovaný škrob“ zahrnuje takové škroby, jako jsou hydroxypropylované škroby, kyselé zředěné škroby apod. Jediný přírodní škrob, udávaný jako funkční s jota-karagénanem pro přípravu filmů podle tohoto vynálezu, je bramborový škrob, tím výraz „modifikovaný škrob“ je míněn včetně přírodního, nemodifikovaného bramborového škrobu. Obecně jsou modifikované škroby výrobky připravené chemickým působením na škroby, například kyselinou ošetřené škroby, enzymy ošetřené škroby, oxidované škroby, zesít'ované škroby a jiné škrobové deriváty. Je výhodné, aby škroby byly derivatizovány modifikováním postranních řetězců hydrofilními nebo hydrofobními skupinami, aby tvořily složitější strukturu se silným vzájemným působením (interakcí) postranních řetězců.

Pečlivou prací vynálezců bylo vymezeno, že některé škroby jsou v prostředcích podle tohoto vynálezu stěžní funkční a zahrnují vyšší amylóзовé škroby, přírodní škroby jiné než bramborový škrob a zesít'ované škroby. Podobně by podle tohoto vynálezu nebyly výhodné hydrogenované škrobové hydroxyláty, které se používají pro podporu rozpadu želatinových kapslí.

Dvě vlastnosti, které pomáhají charakterizovat modifikované škroby, jsou podle tohoto vynálezu výhodné a jsou to 1) hydratační teploty pod 90 °C a 2) schopnosti vytvářet film. Pečlivým studiem četných škrobů bylo vymezeno, že podle tohoto vynálezu nejsou výhodné následující škroby: tapiokový dextrin, vyšší amylóзовý nemodifikovaný kukuřičný škrob, modifikovaný voskový kukuřičný škrob, nezrtnitý škrob, modifikovaný vyšší amylóзовý kukuřičný škrob a předželatizovaná rýžová mouka.

Dále je zde popsána požitelná měkká kapsle, která je tvořena:

1. měkkým, suchým pouzdrém, které obsahuje:
  - a) 12 až 24 % hmotnostních jota-karagénanu;
  - b) 30 až 60 % hmotnostních modifikovaného škrobu;
  - c) 10 až 60 % hmotnostních zvláčňovadla;
  - d) 1 až 4 % hmotnostní pufrového systému dihydrogenfosforečnanu sodného; akde uvedené pouzdro obklopuje:
2. náplňový materiál měkké kapsle.

V dalším provedení vynálezu je popsána kapsle, kde zvláčňovadlo je tvořeno glycerinem nebo sorbitolem nebo jejich směsí a modifikovaný škrob se vybírá z modifikovaného kukuřičného škrobu, kyselého modifikovaného hydroxypropylovaného kukuřičného škrobu a hydroxypropylovaného kyselého modifikovaného tapiokového škrobu.

Karagénan je známý již desetiletí jako výhodná potravinářská přísada. Zatímco sůl a cukr jsou spíše jednoduché potravinářské přísady, tak technologicky je karagénan poměrně komplexní a na trhu jsou stovky různých produktů, které se nazývají karagénan, s vysoce rozdílnými cenami a funkcemi. Karagénan se získává vodnou extrakcí přírodních kmenů mořských řas *Gigartinaceae*, *Solieriaceae*, *Phyllophoraceae* a *Hypneaceae*, rodů třídy *Rhodophyceae* (červené mořské řasy). Tři hlavní formy karagénanu jsou známy jako jota-, kappa- a lambda-karagénan. Lambda a kappa karagénany se typicky nevyskytují společně v téže rostlině, jelikož však různé druhy jsou sklizeny společně, tak extrakce dává typickou směs kappa a lambda s průměrem kolem 70 % kappa a 30 % lambda. *Euchema Spinosum* je zdroj mořských řas pro získávání jota-karagénanu buď jako extrakt nebo jako zpracovaná mořská řasa *Euchema*. Během zpracování karagénanů je obvyklé, že před dodáváním mořských řas do zařízení na získávání karagénanu nedochází k třídění. Mořské řasy se typicky prodávají na základě typu mořské řasy a obsahu písku, soli, kamení a vlhkosti a nikoli na základě funkční specifikace. Proto výrobci karagénanu musí zkoušet každou dodávku mořských řas, aby zjistili jakosti extrahovatelného karagénanu a aby viděli, jaká přizpůsobení výrobního postupu jsou potřebná pro získání požadované specifikace. Karagénany jsou ke koupi na trhu jako standardizované a nestandardizované karagénany. Standardizace se provádí buď míšením různých čistých karagénanových várek (křížové míšení – crossblending) nebo směřováním jedné nebo více karagénanových várek s dalšími přísadami, jako jsou soli (KCl, NaCl a CaCl<sub>2</sub>) nebo cukry (sacharóza, dextróza, maltodextriny, laktóza) nebo obojím, aby se docílila požadovaná specifikace. Jak je použito v tomto popisu a v nárocích, udaná hmotnostní procenta pro jota-karagénan zahrnují standardizační přísadu.

Všechny karagénany jsou ve vodě rozpustné pryskyřice, které mají obecný strukturní znak, že jsou to nevětvené polysacharidy s cukrovou páteří střídajících se jednotek, skládajících se z galaktózových jednotek spojených 1,3-β-D-vazbami a rovněž 1,4-α-D-vazbami. Základními vlastnostmi jota-karagénanu, kappa-karagénanu a lambda-karagénanu jsou funkcemi počtu a polohy esterových sulfátových skupin. Jota-karagénany obsahují přibližně 30 % hmotnostních 3,6-anhydro-D-galaktózy a 32 % hmotnostních estersulfátu. Molová hmotnost

se pohybuje od 100 000 do 500 000 daltonů. Gelující karagénany (kappa a jota) obsahují „vnitřní“ kruh – kruh 3,6-anhydro. Přítomnost estersulfátu způsobuje, že karagénany mají záporný náboj při všech hodnotách pH a je odpovědná za to, že karagénany jsou vysoce reaktivní molekuly. Prodávané karagénany jsou typicky nikoli dobře definované sloučeniny. Avšak pečlivou jakostní kontrolou jsou obchodně dostupné poměrně čisté materiály se specifikovanými vlastnostmi.

Typy gelujících karagénanů (kappa a jota) jsou biologicky syntetizovány živými mořskými řasami jako negelující předchůci; ty se potom přeměňují na gelující formu působením enzymu dekinázy, který katalyzuje tvorbu 3,6-anhydrogalaktózového kruhu. Jak bylo zmíněno shora, jota-karagénan produkuje jenom *Euchema Spinosum* a dává nejpevnější gely s ionty vápníku ( $\text{Ca}^{++}$ ). Gely jsou velmi pružné a zcela prosté syneréze (vylučování kapalně fáze stárnutím) při normálních koncentracích pro potravinářské použití (tj. při 0,5 až 2 % hmotnostních). Ačkoli jota-karagénan s  $\text{Na}^+$  negeluje, zředěné roztoky jota-karagénanu budou tvořit tixotropní roztoky rovněž s  $\text{Na}^+$ , protože působí jako stabilizující činidlo. V nejlepším způsobu podle tohoto vynálezu je obsah  $\text{Ca}^{++}$  se udržuje na minimu.

Spražené jednotky 1,3- a 1,4- v jota-karagénanu jsou D-galaktoso-4-sulfát a 3,6-anhydro-D-galaktoso-2-sulfát. Avšak některé z 3,6-anhydro-D-galaktoso-2-sulfátové kruhy lze nahradit D-galaktoso-6-sulfátem, který může značně snížit gelovací sílu jota-karagénanu.

Jota-karagénany výhodné v prostředí podle tohoto vynálezu by měly vyhovovat specifikaci stanovené USA a evropskými správními místy. Jota-karagénan by se neměl rozpadat a měl by vyhovovat minimálním viskózním standardům, což odpovídá molové hmotnosti 100 000 daltonů.

Na karagénanových gelech se často měří syneréze pro stanovení rozpadové odolnosti a odlišuje jota-karagénan od kappa-karagénanu. Po změření rozpadové odolnosti se gel přenesse na Petriho misku a přikryje se, aby se zabránilo odpařování z gelu. Typicky po čtyřech (4) hodinách se měří množství volné vody (syneréze). Vysoká hodnota udává silně gelující kappu, kdežto žádná syneréze udává jotu.

Tabulka II přehledně sestavuje analytické vzory a hodnoty jota-karagénanu.

Tabulka II  
Typické analytické parametry a hodnoty jota-karagénanu

Parametr	Typické hodnoty (Ca-jota)	Typické hodnoty (Na-jota)
Pevnost gelu	0 – 100 g/cm <sup>2</sup> (1,5% karagénan)	0
pH	7 – 10 (v 1,5% gelu)	7 – 10
Viskozita	10 – 30 cP (10 <sup>-2</sup> – 3·10 <sup>-2</sup> Pa·s) (1,5% při 75 °C)	10 – 30
Chloridy	0 – 1 % (jako KCl)	0 – 1 %
Vápník	2 – 6 %	0 – 0,5 %
Sodík	~ 1 %	3 – 5 %
Draslík	3 – 5 %	4 – 7 %

Rozsáhlým výzkumným úsilím vynálezci stanovili, že jota-karagénan samotný nedává přijatelný film a že modifikovaný škrob samotný nedává použitelný film pro opouzdření. Bez vázání se na teorii nebo mechanismu se má za to, že jota-karagénan a modifikované škroby vzájemně synergeticky působí na získání filmu o dostačující pevnosti a pružnosti, aby byl výhodný při opouzdřovacím způsobu.

Film vyrobený z prostředků podle tohoto vynálezu má žádoucí vlastnosti filmů vyrobených z želatiny a slouží jako účinná náhrada želatinových filmů ve skutečnosti ve všech způsobech, které používají vodné želatinové prostředky pro výrobu měkkých kapslí. Mezi těmito způsoby jsou rotační lisovací opouzdřovací způsob, vratný lisovací opouzdřovací způsob, soustředný bubnový způsob a způsob pro opatřování tablet povlakem filmu. Způsob opatřování povlakem filmu je rovněž rotační lisovací způsob, jak se popisuje v U.S. patentu č. 5 146 730, jehož popis je v celistvosti začleněn do odkazů tohoto dokumentu. Prostředky podle tohoto vynálezu tedy poskytují:

- i) mechanicky pevné, pružné filmy, s nastavením teplotně řízeného liciho bubnu obecně od 15 do 60 sekund, výhodně méně než na 20 sekund;
- ii) filmy, které když jsou uvedeny do vzájemného styku, se spojují při teplotách od 25 do 80 °C a tlacích od 207 do 2070 kPa (30 až 300 psi);
- iii) filmy, které se spojují (tvoří nepropustné uzávěry v rotačním lisovacím způsobu) při teplotách významně nižších než jsou teploty tavení filmů; a
- iv) pevné, trvanlivé suché filmy.

Ještě další výhody prostředků podle tohoto vynálezu zahrnují:

- i) hotové kapsle nemají sklon k zesíťování nebo nerozpustnosti následkem vzájemného působení s materiály, například aldehydy a fenoly a ketony, které mohou být přítomni v náplni kapsle nebo pouzdru nebo které se během času tvoří oxidací; a
- ii) hotové kapsle vykazují větší stálost, když jsou vystaveny zvýšené vlhkosti než kapsle, které jsou vyrobeny s použitím želatiny.

Prostředky podle tohoto vynálezu mají schopnost tvořit nevyztužené vlhké nebo suché nebo obojí filmy, tj. filmy, které nevyžadují vyztužení, aby si zachovaly tvar a uspořádání. Kromě toho se nerozpádají, netrhají nebo nepraskají, pokud není uplatněna nějaká významná vnější síla. Prostředky podle tohoto vynálezu se tvářejí na filmy jakýmkoli z různých vhodných způsobů. Ačkoli ve spojení s rotačním lisovacím způsobem je výhodné lití nebo vytlačování na lici bubnu, budou další způsoby tváření filmů kvalifikovaným technickým odborníkům, zjevné.

Do prostředků lze začlenit rovněž další složky, za předpokladu, že nemění vlastnosti teploty tavení a spojování filmu podle tohoto vynálezu. Typické ukázky těchto přídatných složek zahrnují ochucovací činidla, opacitní činidla, konzervační činidla, křehkost brzdící činidla, barviva a rozpadová činidla. Když se tyto složky přidávají, tak jsou prostředky podle tohoto vynálezu typicky v roztaveném stavu. Přijatelné je použití obvyklých jakostí farmaceutických nebo potravinářských přísad.

Jak je použito v tomto dokumentu, výraz „množství modifikovaného škrobu, účinné pro tvorbu strukturovaného filmu“ znamená množství modifikovaného škrobu, které je dostačující pro tvorbu filmu nebo gelu, který neteče, ale má rozměrovou stálost. Výhodněji výraz „účinné pro tvorbu strukturovaného filmu“ znamená množství modifikovaného škrobu, které je dostačující pro tvorbu rozměrově stálého filmu, který má tloušťku alespoň 0,01 palce (0,254 mm).

Výraz „účinné elastifikující množství“ znamená množství jota-karagénanu, které je dostačující, aby poskytlo prostředek na bázi škrobu ve formě filmu s dostatečnou pevností pro sejmutí z licího bubnu během rotačního lisovacího způsobu a rovněž dostačující pružnost pro změnu tvaru (deformaci) během rotačního lisovacího způsobu, když náplňový materiál je přítomen mezi dvojicí filmů prostředku (při vyfukování).

Výraz „teplota spojování“ znamená teplotu, při které dva protilehlé filmy, ve vzájemném styku se na stykovém rozhraní smísí za vzniku jednoho, nerozeznatelného a neoddělitelného uspořádání.

Hmotnostní poměr modifikovaného škrobu k jota-karagénanu je ve vynálezu alespoň 1,5 : 1, výhodněji od 1,5 : 1 do 4 : 1, nejvýhodněji od 2 : 1 do 3 : 1. Prostředky podle tohoto vynálezu mají neočekávaně důležitou vlastnost a to, že teplota tavení je podstatně vyšší než teplota spojování. Výhodně je teplota tavení filmu podle tohoto vynálezu o 3 až 15 °C a výhodněji o 4 až 9 °C vyšší než teplota spojování.

Bez vázaní se na jakoukoli teorii nebo mechanismus se má za to, že jota-karagénan funguje jako elastifikační činidlo. Jinými slovy, toto elastifikační činidlo činí jinak nepružný film z modifikovaného škrobu pružným. V důsledku toho mají filmy podle tohoto vynálezu „paměť“ a jsou schopny vracet se v podstatě do původní velikosti a tvaru po tom, co byly podrobeny deformující síle. Například film, vyrobený ze škrobo-karagénanových prostředků podle tohoto vynálezu, který se natahuje do délky nebo do šířky nebo oběma směry, se během doby v podstatě vrátí do své původní délky.

Jak bylo diskutována shora, modifikované škroby výhodné podle tohoto vynálezu zahrnují takové škroby, které mají hydratační teplotu pod 90 °C. Hydratační teploty pro většinu škrobů jsou dostupné v literatuře, například jako údaje o prodáváných výrobcích. Tam, kde nejsou z literatury dostupné, tak lze hydratační teploty snadno stanovit s použitím technik, které jsou kvalifikovaným technickým odborníkům známe. Vhodné škroby musí být rovněž schopny tvořit vodné směsi s vodou v koncentraci alespoň 20 % hmotnostních, aby se získala směs, která má viskozitu 60 000 až 80 000 centipoisů (cp) (60 až 80 Pa·s), měřeno při smykové četnosti 10 s<sup>-1</sup> při teplotě, při které k hydrataci škrobu dochází.

Typické ukázky prodáváných škrobů, které jsou výhodné podle tohoto vynálezu, zahrnují Pure Cote™ B760 a B790 (kyselý modifikovaný hydroxypropylovaný kukuřičný škrob), Pure Cote™ B796 (předželatinovaný modifikovaný kukuřičný škrob) a Pure Cote™ B965 (předsušený kyselý modifikovaný přírodní kukuřičný škrob), všechny prodávané společností Grain Processing Corporation, Muscatine, Iowa, USA. Další výhodné, komerčně dostupné modifikované škroby zahrnují C\* AraTex™ 75 701 (hydroxypropylovaný kyselý modifikovaný tapiokový škrob) prodávány společností Cerestar, Inc. Hammond, Indiana, USA; M250 a M180 (maltriny) a Pure-Dent™ B890 (modifikovaný kukuřičný škrob) od Grain Processing Corporation; a Midsol Crisp (modifikovaný vyšší amylozový kukuřičný škrob) od společnosti Midwest Grain, Inc., Atkinson, Kansas, USA. Jediný přírodní (nemodifikovaný) škrob, který je výhodný pro použití v tomto vynálezu je bramborový škrob. Takový škrob je k dostání u společnosti Roquette jako výrobek Potato Starch Supra Bacter.

Vynález může obsahovat geneticky (rekombinačně) modifikované a hybridizované škroby. Geneticky modifikované a hybridizované škroby zahrnují takové, které byly vyrobeny pro změnu fyzikálních vlastností nebo poměru amylozy k amylopektinu nebo obojího. Výhodný škrob je kysele hydrolyzovaný kukuřičný škrob, modifikovaný 2-hydroxypropyletherovými funkčními skupinami. Tento škrob má v Chemical Abstracts Service Registry označení č. 68 584-86-1. Materiál prodává jako PURE-COTE® B760 a B790 společnost Grain Processing Corporation.

Jota-karagénan je přítomen v prostředcích podle tohoto vynálezu v takovém množství, které ve spojení se škrobem účinně způsobuje, že prostředek má požadované vlastnosti jako želatina. Jak bylo diskutováno shora, kvalifikovaný technický odborník ocení, že film se vyskytuje jako prostředek jako vlhké pouzdro a jako suché pouzdro. To je důsledkem vypařování vody z filmu během postupu výroby měkkých kapslí. Výhodná množství jota-karagénanu se pohybují od 6 do 12 % hmotnostních prostředku vlhkého pouzdra. Výhodnější množství jota-karagénanu se pohybují od 7 do 12 % hmotnostních prostředku vlhkého pouzdra. Zejména výhodné prostředky obsahují od 9 do 11 % hmotnostních jota-karagénanu, vztaženo na hmotnost vlhkého prostředku. Ještě výhodnější prostředky obsahují 10 % hmotnostních jota-karagénanu, vztaženo na hmotnost vlhkého prostředku.

Jak bude ukázáno v příkladech, nelze v tomto vynálezu použít všechny členy rodiny karagénanů. Výhodné jsou standardizované jota-karagénany. Zejména výhodný standardizovaný jota-karagénan prodává společnost FMC Corporation, Princeton, New Jersey, USA, známý jako VISCARIN<sup>®</sup> SD389, standardizovaný 15 % hmotnostními dextrózy. Další výhodné jota-karagénany zahrnují nestandardizovaný jota-karagénan od společnosti SKWW BioSystems, Baup, Francie, známý jako XPU-HGI a nestandardizovaný jota-karagénan od společnosti FMC.

Obecně se mohou filmotvorné prostředky skládat z jota-karagénanu a alespoň jednoho modifikovaného škrobu a z vody, která prostředek doplňuje do 100 %. Nicméně výhodné prostředky podle tohoto vynálezu obsahují zvláčňovadlo. Vhodná zvláčňovadla zahrnují materiály, které se používají pro stejný účel při výrobě kapslí ze želatiny savčího původu. Typické ukázky zvláčňovadel jsou kterýkoli z palety polyhydroxylových alkoholů, např. glycerin, sorbitol, propylenglykol, polyethylenglykol apod. Další zvláčňovadla zahrnují sacharidy a polysacharidy. Sacharidy a polysacharidy, vhodné pro použití podle tohoto vynálezu, lze vyrobit hydrolýzou nebo hydrogenací nebo obojím jednoduchých nebo komplexních polysacharidů.

Tam, kde zvláčňovadla jsou použita, mohou být užita v množství do 60 % hmotnostních prostředku suchého pouzdra nebo 30 % prostředku vlhkého pouzdra. Výhodnější prostředky obsahují od 10 do 25 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost prostředku vlhkého pouzdra a 30 až 50 % hmotnostních prostředku suchého pouzdra.

Kapsli tvořící prostředek, tj. prostředek hmoty pouzdra rovněž může volitelně obsahovat inhibitor křehkosti. Příkladem inhibitorů křehkosti je směs sorbitolu a jednoho nebo více sorbitanů. Viz U.S. patent č. 4 780 316.

Volitelně může filmotvorný prostředek obsahovat konzervační činidlo a stabilizátory, například směs parabenů, obvykle methyl- nebo propylparabenů v přibližném poměru 4 : 1. Parabeny se mohou začlenit do prostředků v hladinách od 0 do 0,2 % hmotnostních pro vlhké pouzdro a od 0 do 0,4 % hmotnostních pro suché pouzdro. Je třeba poznamenat, že v následujících příkladech byla v pokusných prostředcích začleněna konzervační činidla pro usnadnění uchování nesusušeného vzorku pro pozdější vyhodnocování. Bez konzervačního činidla by se uchované mokré pásy zničily růstem mikroorganismů během jednoho nebo dvou dnů. V komerčním měřítku by se konzervační činidlo typicky k filmotvornému prostředku nepřidávalo,

protože mokrá páska by se rychle zpracovávala v opouzdřovacích strojích a potom sušičkami. Usušený film růst mikroorganismů nepodporuje.

Vynálezci zjistili, že použití pufového systému v prostředcích podle tohoto vynálezu je vysoce žádoucí. Použit lze jakýkoli známý pufr, přičemž výhodný je fosforečnanový pufr. Řízení pH taveniny a filmu je vysoce důležité, jelikož karagénan se v podmínkách vysoké teploty a kyselosti rychle rozpadá. Jak bylo zmíněno shora, obsah iontů  $\text{Ca}^{++}$  by měl být udržován na nejmenší hodnotě.

Měkké kapsle lze vyrábět v souladu s obvyklými technikami, jak je uvedeno v publikacích Ebert, W.R., „Soft elastic gelatin capsules: a unique dosage form – Měkké pružné želatinové kapsle: jedinečná dávkovací forma“, *Pharmaceutical Tech.*, říjen 1977; Stanley, J.P., „Soft Gelatine Capsules – Měkké želatinové kapsle“, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy – Teorie a praxe průmyslové farmacie*, 359 až 384 (Lea and Febiger, vyd. 1970); U.S. patenty č. 1 970 396; 2 288 327; a 2 318 718.

Typicky budou mít kapsle, vyrobené s použitím rotačního lisovacího způsobu, tloušťku vlhkého pouzdra pohybující se od 0,24 do 1,778 mm, výhodně od 0,508 do 1,27 mm a výhodněji od 0,508 do 0,762 mm. Kapsle podle tohoto vynálezu lze vyrábět v jakémkoli požadovaném tvaru s použitím shora uvedeného rotačního lisovacího způsobu.

Náplňový materiál pro měkké kapsle může být jakýkoli materiál ze širokého druhu materiálů, které jsou vhodné pro opouzdřování s použitím rotačního lisovacího zařízení. Do typů materiálů, které jsou vhodné pro opouzdřování se počítají oleje, hydrofilní kapaliny a emulze. Účinné složky, které mohou být obsaženy v olejích a emulzích, jsou hydrofobně a hydrofilně účinné. Kvalifikovaní techničtí odborníci znají a zjistí vhodné náplňové materiály. Tyto náplňové materiály mohou obsahovat kosmetické látky, potravinářské látky včetně vitaminů, kapaliny, polotuhé látky, suspenze, ochucovadla a farmaceutika. Po naplnění se typicky kapsle suší obvyklými technikami, například sušením na tácech, s použitím bubnových sušiček a dalšími vhodnými sušicími způsoby.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady ukazují určitá hlediska podle tohoto vynálezu. Nicméně musí být chápáno, že tyto příklady jsou podány jenom pro objasnění a nemají za účel mít zcela konečnou platnost co do podmínek a rámce vynálezu. Rovněž by mělo být oceněno, že když jsou dány typické reakční podmínky (např. teplota, reakční doba), lze rovněž použít podmínky, které jsou jak nad, tak i pod těmito specifikovanými mezemi, obecně ovšem méně výhodně.

Dále lze vynález pochopit z následujících neomezujících příkladů. Každý z následujících prostředků se připraví podle způsobu popsaného dále. Všechny teploty jsou vyjádřeny ve stupních Celsia ( $^{\circ}\text{C}$ ) a všechny díly jsou díly hmotnostní, pokud není stanoveno jinak.

## Příklad 1

## Příprava materiálu na pouzdro kapsle

Pro přípravu roztavené hmoty na tváření filmů byl použit mísič vybavený vhodným středním smykovým míchadlem a boční stírací zařízením. Nádoby mísiče lze podle potřeby zahřívat a chladit a volitelně může být konstruován tak, aby uvnitř nádoby bylo možno vytvořit podtlak.

Do mísiče byly přidána a smíšena příslušná množství každé ze složek (s výjimkou škrobu a karagénanu). Potom se přidaly škrob a karagénan a směs se míchala za vakua. Směs se zahřívala a nepřetržitě míchala do roztavení a homogenizace. Z každého přípravku se odebraly vzorky a nalily se na skleněnou desku, která měla teplotu místnosti. Pro tvorbu odlitků se používala lopatka nebo táhlo se žlábkem o šířce 150 mm a výšce 1,27 mm. Po ochlazení byl film (o tloušťce 0,6 mm až 0,8 mm) vyhodnocen na tuhost, křehkost a pevnost filmu. Ty filmy, které byly výzkumníkem hodnoceny jako mající určité možnosti, byly vyhodnocovány co do vlastností nepropustného uzavírání. Film se pečlivě sejmul ze skleněné desky a přeložil napůl a umístil do předehřívaného přístroje na uzavírání sáčků od společnosti Midwest Pacific Corp. Rameno se spustilo a vešlo do styku s přeloženým filmem za uplatnění tepla a tlaku. Toto zařízení je rovněž známo jako impulzní uzavírací přístroj a byl použit pro vyhodnocení nepropustné uzavíratelnosti vlhkých filmů v laboratoři. Zařízení poskytuje dobré vodítko pro posouzení, zda by pokusný film vytvořil nepropustný uzávěr. Spojení dvou filmů potom bylo kontrolováno a hodnoceno jako slabý nebo dobrý nepropustný uzávěr. Následně byla roztavená hmota naplněna do ohřívaného, výhodně elektricky ohřívaného zásobníku a udržována v roztaveném stavu až nazrála její potřeba pro opouzďování. Normální tlaky rotačního lisování pro želatinové filmy jsou v rozmezí od 200 do 300 liber (91 až 136 kg). Při těchto pokusech bylo stanoveno, že lze pro nepropustné uzavírání docílit snížení tlaku větší než 50 % (34 až 68 kg) a ještě vzniká dobrý nepropustný uzávěr.

Podle shora uvedeného byly připraveny následující přípravky.

## Přípravek 1

Přísada	Vlhký film % hmotnostní	Suchý film * % hmotnostní
PURE-COTE® B790	15,0	33,94
VISCARIN® SD389**	8,0	15,38
Glycerin USP*** (zvláčňovadlo)	20,0	45,25
Dihydrogenfosforečnan sodný (pufr)	1,0	2,26
Konzervační činidlo (parabeny)	0,20	0,45
Voda USP***	55,8	
Dextróza		2,71

## Přípravek 2

Přísada	Vlhký film % hmotnostní	Suchý film * % hmotnostní
PURE-COTE® B790	15,0	34,32
VISCARIN® SD389**	10,0	19,45
Glycerin USP*** (zvláčňovadlo)	17,5	40,05
Dihydrogenfosforečnan sodný (pufr)	1,0	2,29
Konzervační činidlo (parabeny)	0,20	0,46
Voda USP***	56,3	
Dextróza		3,43

## Přípravek 3

Přísada	Vlhký film % hmotnostní	Suchý film* % hmotnostní
PURE-COTE® B760	22,0	37,29
VISCARIN® SD389**	10,0	14,41
Glycerin USP***	25,8	43,73
Dihydrogenfosforečnan sodný	1,0	1,69
Konzervační činidlo	0,20	0,34
Voda USP***	41,0	
Dextróza		2,54

## Přípravek 4

Přísada	Vlhký film % hmotnostní	Suchý film % hmotnostní
PURE-COTE® B760	28,0	49,56
VISCARIN® SD389**	11,0	16,55
Glycerin USP*** (zvláčňovadlo)	15,8	27,96
Dihydrogenfosforečnan sodný	1,5	2,65
Konzervační činidlo	0,20	0,35
Voda USP***	43,5	
Dextróza		2,92

## Přípravek 5

Pří sada	Vlhký film % hmotnostní
PURE-COTE® B790	27
Genuvisco TPM-1®	10
Glycerin USP***	20
Voda USP***	43

## Přípravek 6

Pří sada	Vlhký film % hmotnostní
LYCATAB předželatin. škrob (Roquette)	27,3
VISCARIN® SD389	10,0
Glycerin USP***	15,0
Dihydrogenfosforečnan sodný	1,0
Konzervační činidlo	0,20
Voda USP***	46,5

Přípravek 7  
Přírodní bramborový škrob

Přísada	Vlhký film % hmotnostní
Bramborový škrob Potato Starch Supra Bacter (Roquette)	15,8
Jota-karagénan	8,0
Glycerin USP <sup>***</sup>	15,0
Dihydrogenfosforečnan sodný	1,0
Konzervační činidlo	0,20
Voda USP <sup>***</sup>	60,0

Přípravek 8

Přísada	Vlhký film % hmotnostní	Suchý film % hmotnostní
PURE-COTE <sup>®</sup> B790	23,5	41,96
Jota-karagénan XPU-HGI (SKW) (nestandardizovaný)	8,5	15,18
Glycerin USP <sup>***</sup>	23,0	41,07
Dihydrogenfosforečnan sodný	1,0	1,79
Voda USP <sup>***</sup>	44,0	

Přípravek 9  
Jenom kappa – žádný jota

Přísada	% hmotnostní
PURE-COTE®	20,0
Kappa-karagénan	6,0
Xanthanová pryskyřice	2,0
Glycerin USP***	20,0
Dihydrogenfosforečnan sodný	1,0
Konzervační činidlo	0,20
Voda USP***	50,8

Přípravek 10

Přísada	Vlhký film % hmotnostní	Suchý film % hmotnostní
PURE-COTE® B760	23,0	40,03
VISCARIN® SD389**	10,45	15,46
Glycerin USP***	23,0	40,03
Dihydrogenfosforečnan sodný	1,0	1,74
Voda USP***	42,55	
Dextróza		2,73

\* Vypočítaná hodnota suchého filmu

\*\* Standardizován 15 % hmotnostními dextrózy

Poznámka: Ve výpočtech suchého filmu obsah dextrózy z jota-karagénanu je stanoven samostatně.

\*\*\* USP - United States Pharmacopeia – americký lékopis

Všechny přípravky 1, 2, 3, 6, 8 a 10 poskytly výborné filmy, které vykazovaly výborné vlastnosti pružnosti a nepropustného uzávěru. Přípravek 2 poskytl nepropustný uzávěr, ale chabých vlastností ve srovnání s přípravky 1, 3 a 4. To mohl být následek poměru modifikovaného škrobu k jota-karagénanu 1,5 : 1, zatímco přípravky 3 a 4 měly hmotnostní poměr škrobu ke karagénanu v nadbytku 2,0 : 1. Přípravek 5 poskytl dobrý film, ale vlastnosti nepropustného uzávěru byly horší než u přípravků 3 a 4; to mohlo být následkem příliš vysokého poměru 2,7 : 1 škrobu ke karagénanu. U přípravku 7, s jediným nemodifikovaným škrobem, o kterém bylo zjištěno, že pracuje s jota-karagénanem, bylo shledáno, že odlévá přijatelný film, který prokazoval dobré vlastnosti nepropustného uzávěru. Na rozdíl od toho přípravek 9, který obsahoval pouze kappa-karagénan a žádný jota-karagénan, dával křehký film, který nemohl být nepropustně uzavřen. Tento pokus svědčí o tom, že kappa-karagénan v tomto vynálezu není náhradou za jota-karagénan.

#### Příklad 2

##### Rotační lisovací způsob

Při pokusu o výrobu plněných kapslí s použitím přípravků 1 až 4, 6, 8 a 10 byl použit standardní rotační lisovací stroj (viz publikaci „The Theory and Practice of Industrial Pharmacy – Teorie a praxe průmyslové farmacie“ Lachman, Lieberman a Kanig, 3. vydání, vydal Lea & Febiger). Náplňový materiál byl naplněn do zásobníku rotačního lisovacího opouzdrovacího stroje. Zásobník se zahříval a byl opláštěvaný. Pásky licího materiálu se tvářely kterýmkoli z obvyklých způsobů, včetně protlačovacího nebo gravitačního podávání kapalných přípravků 1 až 4, 6, 8 a 10 na otáčející se licí buben. Přípravky se obecně dodávaly na buben s teplotou o 2 až 5 °C nad teplotou tavení přípravku. Tyto teploty se měnily podle jednotlivých konkrétních přípravků. Opouzdrování náplňového materiálu mezi dvěma proužky filmu se provádělo obvyklým způsobem.

Kapsle, připravené podle obvyklého rotačního lisovacího způsobu s použitím přípravků 1, 3, 4 a 10, jak je uvedeno v tomto Příkladu, poskytly trvanlivé kapsle, které po usušení mají podobný vzhled jako tradiční kapsle z měkkého gelu, vyrobené ze želatiny savčího původu.

## Příklad 3

## Vyhodnocení vlastností kapslí

Kapsle, které byly vyrobeny podle shora uvedených Příkladů 1 a 2, byly zkoušeny na rozpad a odolnost vůči urychleným skladovacím podmínkám. Vzorky usušených kapslí byly zkoušeny s použitím standardního USP (USP - United States Pharmacopeia – americký lékopis) rozpadového zařízení, opatřeného řízenými kotouči. Zkušebním médiem byla 0,1 M HCl udržovaná na 37 °C. Kapsle praskaly během 3 minut a pouzdro se rozpadalo během 15 minut. Tyto výsledky jsou srovnatelné s výsledky, které se získaly s použitím obvyklých měkkých kapslí ze želatiny savčího původu.

Doplňkové vzorky se skladovaly v otevřených nádobách 3 měsíce při 40 °C a 75% relativní vlhkosti. („RH“ – Relative Humidity), což jsou standardní podmínky, které se používají pro urychlené vyhodnocování farmaceutických dávkovacích forem. Jako kontrolní vzorky se rovněž vyhodnocovaly s použitím stejných podmínek minerálním olejem naplněné měkké kapsle na bázi želatiny savčího původu. Kapsle z modifikovaného škrobu s jota-karagénanem zůstaly strukturálně nedotčené a vykazovaly jenom změknutí pouzdra. Na rozdíl od toho kapsle na bázi želatiny savčího původu se slepily dohromady a ztratily mnoho ze své strukturální integrity. Kapsle vyrobené v souladu s tímto vynálezem tedy vykazují ve srovnání s obvyklými měkkými kapslemi na bázi želatiny savčího původu dokonalou odolnost vůči vlhkosti a teplotě .

## Příklad 4

## Srovnávací analýza

V následující části je provedeno srovnání vlastností přípravku pouzdra kapsle a souvisejících parametrů rotačního lisování pro konvenční materiály na bázi želatiny savčího původu, tj. prostředku, kde film se tvořil jenom z karagénanu a prostředků z modifikovaného škrobu s jota-karagénanem podle tohoto vynálezu. Pouze karagénanový prostředek se vyrobil v podstatě podle popisu uvedeného ve zveřejněné mezinárodní přihlášce WO 97/07 347, s tou výjimkou, že se použil 17% karagénan místo 9%, jak je popsáno v mezinárodní přihlášce. Tabulka III uvádí pro každý z prostředků pro použití v rotačním licím způsobu vedle specifických procesních podmínek také teplotu tavení každého prostředku.

Tabulka III

Přípravek	Kontrolní vzorek želatina	Vynález škrob/karagénan	Kontrolní vzorek karagénan
		30 - 45 % želatiny; 10 - 30 % zvláč- ňovadla; voda q.s.	15 - 20 % škrobu; 8 - 10 % jota- karagénanu
Typická teplota tavení	50 - 55 °C	80 - 85 °C	95 - 98 °C
Provozní lití	60 - 65 °C	přibližně 90 - 95 °C	98 - 100 °C
Teplota spojování pro nepropustný uzávěr (klínová teplota)	40 - 42 °C	53 - 75 °C	98 - 100 °C
Tlak	100 - 300 psi (690 - 2 070 kPa)	50 - 200 psi (345 - 1 379 kPa)	nestanoveno
Typická tloušťka pásky	0,28 - 0,040 palce (7,112 - 1,016 mm)	0,020 - 0,025 palce (0,58 - 0,635 mm)	nestanoveno
Rychlost stroje (optimální)	2 - 3 ot/min	2 - 6 ot/min	nestanoveno

\* Teplota nepropustného uzavírání (klínová) byly seřizena na teplotu, při které se materiál spojuje, 98 až 100 °C, což je také teplota tavení. Při nižší teplotě nedochází k žádnému spojování. Bylo zkoušeno nepropustné uzavírání kapslí, ale páska se na klínu tavila. Nebyly vytvořeny žádné kapsle.

Tento příklad podporuje závěr, že prostředky ze škrobu a karagénanu podle tohoto vynálezu mají vlastnosti podobné želatině savčího původu a proto umožňují uspokojivé použití v rotačním lisovacím způsobu. Na rozdíl od toho film, který se vytvoří podle popisu z WO 97/07 347, není přijatelný pro tvorbu měkkých kapslí.

Filmy, které jsou odvozené z prostředků, které obsahují karagénan jako jediný filmotvorný materiál, nemají požadované vlastnosti želatinových filmů a jsou proto nevhodné pro použití v rotační licím způsobu.

## Příklad 5

Následující přípravky byly připraveny tak, jak je uvedeno v Příkladu 1 s tou výjimkou, že byly připraveny v 500gramovém měřítku. Připravené přípravky, jak je uvedeno v Tabulce IV, se nalily na skleněnou desku s použitím soupravy táhla od 1,0 do 1,27 mm výšky (0,040 až 0,050 palců) pro vytvoření pásek podle popisu v Příkladu 1. Pásy filmu se vyhodnotily za vlhka a potom se ponechaly ztuhnout/uschnout přes noc a potom se znovu vyhodnotily. Měřila se pevnost pásek, pružnost, čírost, textura a nepropustná uzavíratelnost za tepla. Všechny hodnoty jsou procenta hmotnostní, pokud není uvedeno jinak.

Tabulka IV

(1. část)

## Hmotnostní procenta vlhkého filmu

Složka	č. 11	č. 12	č. 13	č. 14	č. 15	č. 16
<sup>1</sup> Kappa-karagénan	5,65	5,65	10,0	10,0	5,0	2,5
<sup>1</sup> Lambda-karagénan	5,65					
<sup>1</sup> Jota-karagénan		5,65			5,0	7,5
<sup>2</sup> PURE-COTE™ B760			15,0	22,0	27,3	27,3
Voda	80,2	80,2	56,3	41,0	46,5	46,5
Glycerin	8,3	8,3	17,5	25,8	15,0	15,0
Konzervační činidlo	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>			1,0	1,0	1,0	1,0
Pryskyřice ze svatojánského chleba						
Xanthanová pryskyřice						
<sup>3</sup> XPU-APK kappa-karagénan						
<sup>3</sup> XPU-CMI směs jota/kappa						

Tabulka IV  
(2. část)

Složka	č. 17	č. 18	č. 19	č. 20	č. 21	č. 22
<sup>1</sup> Kappa-karagénan	1,0	10,0	8,0	10,0	10,0	10,0
<sup>1</sup> Lambda-karagénan						
<sup>1</sup> Jota-karagénan	9,0					
<sup>2</sup> PURE-COTE™ B760	27,3	13,55	20,0	20,0	20,0	23,0
Voda	46,5	45,0	45,0	48,3	48,3	42,8
Glycerin	15,0	30,0	25,8	20,0	20,0	22,0
Konzervační činidlo	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Pryskyřice ze svatojánského chleba		0,25			0,5	1,0
Xanthanová pryskyřice				05		
<sup>3</sup> XPU-APK kappa-karagénan						
<sup>3</sup> XPU-CMI směs jota/kappa						

Tabulka IV  
(3. část)

Složka	č. 23	č. 24	č. 25	č. 26	č. 27
<sup>1</sup> Kappa-karagénan					
<sup>1</sup> Lambda-karagénan					
<sup>1</sup> Jota-karagénan					
<sup>2</sup> PURE-COTE™ B760		27,3		20,0	15,0
Voda	68,8	46,5	74,5	50,0	55,0
Glycerin	20,0	15,0	20,0	20,0	20,0
Konzervační činidlo	0,2	0,2			
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	1,0	1,0			
Pryskyřice ze svatojánského chleba					
Xanthanová pryskyřice					
<sup>3</sup> XPU-APK kappa-karagénan	10,0	10,0			
<sup>3</sup> XPU-CMI směs jota/kappa			5,5	10,0	10,0

<sup>1</sup> Dodává společnost FMC Corporation, Princeton, New Jersey, USA

<sup>2</sup> Hydroxypropylovaný kukuřičný škrob

<sup>3</sup> Dodává společnost SKW Biosystems

Všechny přípravky, které obsahují kappa-karagénan, F11 až F23, dávaly křehký a chabý film bez ohledu na hladinu modifikovaného škrobu (PURE COTE B790). Ani včlenění lambda-karagénanu (F11) nebo jota-karagénanu (F12, F15 až F17) ke kappa nedalo použitelný film. Dokonce F17 s 1 % kappa, 9 % jota a 27,3 % modifikovaného kukuřičného škrobu (PURE Cote B790) dával film, který nebyl křehký a dával jen chabý nepropustný uzávěr. Přítomnost dokonce i nízkých hladin kappa-karagénanu má tudíž nepříznivý vliv na produkci použitelného filmu.

## Příklad 6

S použitím postupu, který je popsán v Příkladu 5, byly připraveny a vyhodnoceny doplňkové přípravky. Přípravky jsou uvedeny v Tabulce V.

Tabulka V

Složka	č. 28	č. 29	č. 30	č. 31
<sup>1</sup> Lambda-karagénan	10,0			
<sup>1</sup> Jota-karagénan LC-5 standardizovaný sacharózou		10,0		
Pure Cote™ B790	15,0	27,3	27,3	
<sup>2</sup> TH-1 nestandardizovaný jota			10,0	
<sup>3</sup> XPU-HG1 jota				10,0
Voda	56,3	46,5	46,5	68,8
Glycerin	17,5	15,0	20,0	20,0
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	1,0	1,0	1,0	1,0
Konzervační činidlo	0,2	0,2	0,2	0,2

<sup>1</sup> Dodává společnost FMC Corp.

<sup>2</sup> Dodává společnost Hercules Corp.

<sup>3</sup> Dodává společnost SKW Biosystems

Přípravek F28 (lambda-karagénan plus modifikovaný škrob) dal velmi chabý film, který netvořil nepropustný uzávěr. Na rozdíl od toho přípravky F29 a F30 (jota-karagénan plus modifikovaný škrob) daly velmi pevné filmy, který poskytly výtečné nepropustný uzávěry. Přípravek F31 (jenom jota) dal pevný film, který by však nevytvářel nepropustný uzávěr.

## Příklad 7

S použitím postupů, které jsou popsány v Příkladech 1 a 2, byly následující přípravky byly odlity na rotačním opouzdřovacím stroji a vytvářeny na měkké kapsle, které byly naplněné vitamínem E.

Tabulka VI

Složka	č. 32		č. 33	
	Vlhký film	Suchý film	Vlhký film	Suchý film
Viscarin SD-389 standardizovaný jota	10,25	14,97	0	0
Pure Cote B760	25,75	44,25	24,0	41,96
Glycerin	21,0	36,08	22,5	39,34
Fosforečnan sodný – pufr	1,0	1,72	1,0	1,75
Parabeny	0,2	0,34	0,2	0,35
Voda	41,8		42,8	
XPU HGI		2,64	9,5	16,61

Bylo zjištěno, že přípravky F32 a F33 se v rotačním opouzdřovacím stroji snadnou zpracovávají. Tyto přípravky představují nejlepší způsob vynálezu a dávají kapsle s velmi málo vadami. Kapsle se potom zkoušely v simulované žaludeční šťávě a bylo shledáno, že se rozpouštějí a rozpadají během pěti (5) minut, což je přibližná doba pro prodávané kapsle ze želatiny savčího původu.

## Příklad 8

V tomto pokusu byl pro výrobu měkkých kapslí použit hydroxypropylovaný tapiokový škrob ve spojení s jota-karagénanem. V Tabulce VII je uveden tapiokový přípravek č. 34 a porovnávací přípravek z kukuřičného škrobu.

Tabulka VII  
Procenta hmotnostní ve vlhkém prostředí

Složka	č. 34	č. 35
Jota-karagénan (Viscarin SD389)	10,25	10,25
Hydroxypropylovaný tapiokový škrob	25,75	
Glycerin	21,40	21,40
Dihydrogenfosforečnan sodný	41,60	41,60
Voda	1,0	1,0
Hydroxypropylovaný kukuřičný škrob	0	25,75

S použitím poloprovodního opouzdřovacího stroje byly z přípravku F34 a F35 úspěšně vyrobeny měkké kapsle. Výtěžek je mírou procesní účinnosti. Je vyjádřen jako procenta kapslí, které po usušení zůstaly nepropustně uzavřené, vztaženo na počet vyrobených kapslí. Výtěžek s použitím hydroxypropylovaného kukuřičného škrobu byl poněkud lepší než z modifikovaného tapiokového škrobu. Přípravek č. 35 se použil pro výrobu 100 000 měkkých kapslí s vitamínem E. Pro tuto výrobní várku byl zjištěn výtěžek 99,1 %, což se považuje za výtečné.

## Příklad 9

## Porovnávací

Přípravkem, který je uveden v Tabulce VIII, se zkoumá použití kappa-karagénanu jako jediného elastifikujícího činidla, protože je lacinější než jota-karagénan.

Tabulka VIII  
Procenta hmotnostní ve vlhkém prostředí

Složka	č. 34
Kappa-karagénan	8,0
Pryskyřice ze svatojánského chleba	0,5
Xanthanová pryskyřice	0,25
Hydroxypropylovaný kukuřičný škrob Pure Cote B790	18,00
Glycerin	30,2
Dihydrogenfosforečnan sodný	1,0
Voda	42,05

Přípravek č. 34 se naplnil do poloprovozního rotačního lisovacího opouzdřovacího stroje a výroba nepoškozených měkkých kapslí nebyla úspěšná. Přípravek by vytvořil film, ale následkem chabé mechanické pevnosti, nízkého součinitele pružnosti a neschopnosti tvořit nepropustné uzávěry se nemohly být žádné měkké kapsle vyrobít.

### Průmyslová využitelnost

Hospodárná výroba měkkých kapslí vyžaduje, aby pásy, které se použijí pro tvorbu gelů, měly určité specifické vlastnosti. Ačkoli želatina savčího původu zůstává zvoleným gelovacím činidlem, existují četné nedostatky, které by farmaceutický průmysl rád překonal novými, neželatinovými kapslemi.

Předložený vynález, který se zakládá na objevu týkajícím se synergetického působení mezi specifickou formou karagénanu a určitých modifikovaných škrobů, poskytne farmaceutickému průmyslu alternativu za želatinu savčího původu. Prostředky podle tohoto vynálezu byly uskutečněny pečlivým pokusnictvím a vědeckým pozorováním.

V předchozí části se poskytuje podrobný popis výhodných provedení předloženého vynálezu z důvodů osvětlení a nikoli pro omezení. Musí být chápáno, že všechny úpravy (modifikace), rozvětvení a ekvivalenty, které jsou zřejmé kvalifikovaným technickým odborníkům na základě tohoto popisu, jsou zamýšleny jako spadající do rámce vynálezu, jak je uplatňováno v nárocích.

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sušený filmový prostředek, vhodný na měkké kapsle, vyznačující se tím, že se v podstatě skládá ze 42 až 84 % hmotnostních gelotvorných složek, zahrnujících směs jota-karagénanu a modifikovaného škrobu; vody; zvláčňovadla a pufru.
2. Prostředek vhodný na tváření měkkých kapslí, vyznačující se tím, že obsahuje jota-karagénan a alespoň jeden modifikovaný škrob vybraný ze skupiny skládající se hydroxypropylovaného tapiokového škrobu, hydroxypropylovaného kukuřičného škrobu, kyselého zředěného hydroxypropylovaného kukuřičného škrobu, bramborového škrobu, předželatinovaných modifikovaných kukuřičných škrobů a tím, že škrob má hydratační teplotu pod 90 °C a tím, že hmotnostní poměr modifikovaného škrobu k jota-karagénanu se pohybuje od 1,5 : 1 do 4,0 : 1.
3. Prostředek podle nároku 1, vyznačující se tím, že zvláčňovadlo je glycerin.
4. Prostředek podle nároku 3, vyznačující se tím, že pufr je sodná nebo draselná sůl.
5. Prostředek podle nároku 3, vyznačující se tím, že dále obsahuje konzervační činidlo.
6. Kapsle skládající se z pouzdra a náplňového materiálu, vyznačující se tím, že pouzdro tvoří v podstatě film podle nároku 1.
7. Kapsle podle nároku 6, vyznačující se tím, že jota-karagénan je přítomen v účinném elastifikačním množství.
8. Kapsle podle nároku 6, vyznačující se tím, že modifikovaný škrob je přítomen v množství účinném pro uspořádaný film.
9. Prostředek vhodný pro tváření vlhkého filmu pro opouzdřovací materiály, vyznačující se tím, že obsahuje modifikovaný škrob a jota-karagénan v hmotnostním poměru alespoň 1,5 : 1, kde film je schopen spojovat se pod tlakem alespoň 207 kPa.



10. Prostředek podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že hmotnostní poměr je v rozmezí od 1,5 : 1 do 4 : 1.
11. Prostředek podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že hmotnostní poměr je v rozmezí od 2 : 1 do 3 : 1.
12. Prostředek podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že doplnkově obsahuje pufrový systém a t í m, že film je schopen spojovat se pod tlakem v rozmezí od 207 kPa do 2 070 kPa a teplota spojování je v rozmezí 25 až 80 °C.
13. Prostředek podle nároku 12, v y z n a č u j í c í s e t í m, že má teplotu tavení o 4 až 20 °C vyšší než je teplota spojování.
14. Prostředek podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m, že modifikovaný škrob tvoří 12 až 30 % hmotnostních filmového prostředku.
15. Prostředek podle nároku 14, v y z n a č u j í c í s e t í m, že modifikovaný škrob tvoří 20 až 30 % hmotnostních prostředku.
16. Prostředek podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že škrob je přírodní bramborový škrob.
17. Prostředek podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že modifikovaný škrob je kyselý modifikovaný hydroxypropylovaný kukuřičný škrob.
18. Prostředek podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že modifikovaný škrob se vybere ze skupiny skládající se předželatinovaného modifikovaného kukuřičného škrobu, předželatinovaného kyselého zředěného modifikovaného kukuřičného škrobu, předsušeného kyselého modifikovaného přírodního kukuřičného škrobu, hydroxypropylovaného kyselého modifikovaného tapiokového škrobu, maltrinů, modifikovaného kukuřičného škrobu a modifikovaného vyššího amyložového kukuřičného škrobu.
19. Prostředek podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jota-karagénan tvoří 6 až 12 % hmotnostních prostředku.

20. Prostředek podle nároku 19, v y z n a č u j í c í s e t í m, že karagénan tvoří 8 až 10 % hmotnostních prostředku.
21. Prostředek podle nároku 20, v y z n a č u j í c í s e t í m, že karagénan tvoří 10 % hmotnostních prostředku.
22. Prostředek podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že karagénan je standardizovaný jota-karagénan.
23. Prostředek podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že modifikovaný škrob a jota-karagénan tvoří alespoň 20 % hmotnostních prostředku.
24. Prostředek podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že doplňkově obsahuje zvláčňovadlo a pufr.
25. Prostředek podle nároku 24, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zvláčňovadlo se vybere ze skupiny skládající se z glycerinu, sorbitolu, propylenglykolu a polyethylenglykolu.
26. Prostředek podle nároku 25, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zvláčňovadlo tvoří nikoli více než 50 % hmotnostních prostředku.
27. Požitelná měkká kapsle, která zahrnuje měkké, suché pouzdro, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje
  - a) 12 až 24 % hmotnostních jota-karagénanu;
  - b) 30 až 60 % hmotnostních modifikovaného škrobu;
  - c) 10 až 60 % hmotnostních zvláčňovadla;
  - d) 1 až 4 % hmotnostní pufrového systému dihydrogenfosforečnanu sodného;a t í m, že pouzdro obklopuje náplňový materiál měkké kapsle.
28. Měkká kapsle podle nároku 27, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zvláčňovadlo zahrnuje glycerin nebo sorbitol nebo jejich směs a modifikovaný škrob se vybere z modifikovaného kukuřičného škrobu, kyselého modifikovaného hydroxypropylovaného kukuřičného škrobu a hydroxypropylovaného kyselého modifikovaného tapiokového škrobu.