

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) FI 956073 A7

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **956073**

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **01.06.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **18.12.1995**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **16.02.1996**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - **01.06.1994 PCT/US1994/006196**
Internationell ansökan - International
application

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

18.06.1993 US 080851

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • SmithKline Beecham Corporation, Corporate Intellectual Property, UW 2220, 709 Swedeland Road, P.O. Box 1539,
King of Prussia, PA 19406-0939, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Adusumilli, Prasad S., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • James, Kenneth W., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

Pehmeäkuoriset gelatiiniin kapseloidut osaset

Gelatininkapslade partiklar med mjukt skal

Pehmeäkuoriseen gelatiiniin kapseloituja partikkeleita -
Partiklar inkapslade i en mjukskalig gelatinkapsel

- 5 Tämä keksintö koskee pehmeäkuorista gelatiinikapselia, joka sisältää partikkeleita nestemäisessä vehikkelissä. Kapselin täyte on yhdistelmä farmaseuttisesti hyväksyttävästä nesteestä ja sopivankokoisista partikkeleista, joita lisätään nesteeseen sellaisena pitoisuutena, että samalla kun neste täyttää kapselin sisätilan, nämä partikkelit eivät täytä sitä kokonaan, niin että kun kapseli liikkuu, partikkelit siirtyvät nesteessä. Tällainen valmistustapa paljastaa paremmin kapsekin peukaloinnin .
- 15 Pehmeitä, elastisia kapseleita, jotka on valmistettu nestemäisestä gelatiinista, jota on pehmitetty polyolilla tai jollain muulla pehmentimellä, on käytetty menestyksellisesti sekä suun että peräaukon kautta annettaviin lääkevalmisteisiin. Nämä kapselit ovat pehmeitä, ja niillä on pallonmuotoisen gelatiinikuori, joka on täytetty nesteellä, tahnalla tai jauheella. Kapselit voidaan valmistaa monissa muodoissa, esimerkiksi nämä kapselit ovat kaupallisesti valmistettuja, pyöreitä, soikeita ja pitkänomaisia, putken tai peräpuikon muotoisia. Kaupalliset menetelmät tuottavat tavallisesti
- 20 kapselin, jossa on sauma, joka myötäilee kapselin pitkää akselia. Oraalisiin annosmuotoihin tämä sauma saadaan aikaan lämpösaumausmenetelmällä, siten että varmistutaan siitä, että tämä sauma on avautumiskohta, joka avautuu vatsassa nopeasti, se on, viittä minuuttia lyhyemmässä ajassa. Peräpuikkokapselit
- 25 formuloidaan tavallisesti siten, että tämä sauma rikkoutuu ruumiinontelon kosteudessa. Tämä lääkeaineen antomuoto ja siihen liittyvä lääkkeiden valmistusteknologia on hyvin dokumentoitu, ja se on saatavissa tutkimus- ja kaupallisista lähteistä.

35

Tämä keksintö sisältää pehmeän gelatiinikapselin teknologian muunnoksen, joka käyttää hyväksi nesteellä täytettyä lääke-

aineen antomuotoa. Tarkemmin sanottuna muunnos koskee partikkeleiden antoa mieluummin sellaisten pienten pallosten tai rakeiden muodossa, jotka on dispergoitu tai lietetty nesteeseen ja täytetty pehmeään gelatiinikapseliin, jossa partikkelit eivät täytä koko nestetilaa. Esimerkiksi nesteenä käytetään kasvisöljyä ja lääkeainetta käsittäviä tai sisältäviä partikkeleita pannaan tähän öljyyn sellaisena pitoisuutena, että kun partikkelit laskeutuvat, jäljelle jää öljystä osa, joka ei sisällä partikkeleita.

Tämä keksintö koskee parannettua gelatiinikapselin valmistusta, jossa parannus käsittää pehmeän gelatiinikapselin täytön seoksella, joka sisältää partikkeleita, joissa on ainakin yhtä hyvää tekevää ainetta ja myrkytöntä, nestemäistä kantaja-ainetta, joka voi sisältää hyvää tekevää ainetta, jolloin partikkelit eivät täytä kapselin koko sisätilavuutta, kun taas neste-partikkeliseos täyttää kapselin koko sisätilan.

Toisessa näkökohdassa keksintö koskee menetelmää peukaloinnin paljastavan, pehmeän gelatiinikapselin aikaan saamiseksi, jossa menetelmässä pehmeä gelatiinikapseli täytetään seoksella, joka käsittää partikkeleita, jotka sisältävät hyvää tekevää ainetta, jolloin partikkelit eivät täytä kapselin koko sisätilavuutta, kun taas nestepartikkeliseos täyttää kapselin koko sisätilavuuden.

Toisessa näkökohdassa keksintö koskee valmistusartikkeliä, joka on kapseli, jossa on pehmeä, joustava gelatiinikuori ja sisäinen täyte, joka käsittää farmaseuttisesti hyväksyttävän nestemäisen kantaja-aineen, joka sopii yhteen gelatiinipäällysteen kanssa ja joka sisältää pieniä, lääkeainetta kantavia partikkeleita, jotka eivät liukene nesteeseen, eikä partikkeleita ole enempää kuin noin 90 prosenttia kapselin sisätilavuudesta, kun partikkelien välistä tilaa ei oteta lukuun.

Laajimmassa mielessä tämä keksintö koskee pehmeää gelatiinikapseliä (SGC), joka on täytetty nesteellä ja liukenematto-

milla partikkeleilla mutta jossa partikkeleita ei ole niin paljon, että ne täyttävät kapselin kokonaan. Täten kun kapseli kallistuu, partikkelit liikkuvat kapselin sisäpuolella; kapseli ja neste formuloidaan siten, että liikkuvat partikkelit on mahdollista havaita. Liikkuvat partikkelit helpottavat sellaista kapselien havaitsemista, joissa on vikoja, kuten esimerkiksi kapselit, joihin on pantu vierasta ainetta tai joista täyte on vuotanut jostakin syystä. Tämä järjestelmä on erityisen käyttökelpoinen sen tähden, että se saa lopullisen käyttäjän huomaamaan kapselissa mahdollisen vian, jollainen saattaisi ilmaantua, kun kapsелеita muutetaan omavaltaisesti.

Tämä kapseli muodostuu kolmesta osasta, pehmeästä gelatiinipääällyksestä, yhteensopivasta, myrkyttömästä nesteestä, joka on partikkeleiden kantaja-aineena, sekä hyvää tekevää ainetta sisältävistä partikkeleista, joiden koko on sellainen, että lopulliseen tuotteeseen sopii lukuisia partikkeleita niiden häiritsemättä edestakaista liikettään kantaja-ainegelatiiniympäristössä, ja jotka partikkelit eivät tartu kapselin seinään eivätkä koaguloidu kantaja-aineessa.

Edullinen koostumus käsittää pehmeän gelatiinikuoren, joka sisältää kevyttä öljyä, jonka viskositeetti on kohtuullinen, sekä pyöreitä partikkeleita, jotka eivät liukene öljyyn tai muodosta aggregaatteja eivätkä tartu gelatiinikapselin seinään. Partikkeleita voi olla lukumäärältään niin paljon, että osa öljystä on partikkelitonta, kun kapseli on levossa. Toisin sanoen kapselissa on vähän ylätilaa, jonka täyttää suspendointiaine, edullisessa valmisteessa öljy, ja kapselin jäljelle jäävä osa sisältää partikkeleita. Ilmeisesti partikkelit, jotka on kerran sekoitettu kantaja-aineen kanssa, täytyy nähdä vielä paljain silmin. Lopullisesti valmiin SGC:n täytyy olla samalla tavoin riittävän läpinäkyvä, niin että se sallii nähdä partikkelit gelatiiniseinän läpi sekä kantajan normaalissa valaistuksessa, siitä huolimatta, miten kapseli on suunnattu. Suspendointiaineen viskositeetin tulee olla sellainen, että partikkelit voivat liikkua helposti kapselin

sisällä, kun sitä kallistetaan tai se kierähtää lepotasonsa ympäri; kuvitellaan kapselin kallistuvan tai pyörähtävän vähän, niin että partikkelit joutuvat liikkeeseen.

- 5 Mitä tulee gelatiiniseinän muodostaviin materiaaleihin, kaikkia tekniikan tason mukaisia, tunnettuja materiaaleja voidaan käyttää kuoren muodostamiseen. Sellaiset materiaalit voivat sisältää silloitus- tai polymerointiaineita, vakautteita, hapettumisenestoaineita, valoa absorboivia aineita suojaamaan
- 10 valolle herkkiä täyteaineita, säilöntäaineita yms.. Sellaiset materiaalit, jotka muodostavat pehmeän gelatiinikapselin seinämän, on hyvin dokumentoitu kirjallisuudessa, ja valmistajat ja ammattimiehet tuntevat ne myös hyvin. Tämän lisäksi formulointi- ja sekoitusaineosien valmistus teollista SGC:ien
- 15 valmistusta varten noudattaa mitä tahansa tapaa tai käyttää hyväksi mitä tahansa tekniikkaa, joka on tekniikan tason mukaan tunnettu.

- Tässä yhteydessä voidaan käyttää mitä tahansa myrkytöntä
- 20 nestettä, joka sopii yhteen SGC-teknologian sekä partikkeleiden kanssa. Ympäristön lämpötilassa tai sen läheisessä lämpötilassa nesteen täytyy olla juoksevaa siinä määrin, ettei se häiritse partikkeleiden liikettä. Ja nesteen tiheyden täytyy olla jonkin verran vähäisempi kuin partikkeleiden tiheys,
- 25 niin että partikkelit vajoavat tai virtaavat nesteessä, kun kapseli kallistetaan normaalissa käytössä. Voidaan käyttää kahden tai useamman nesteen yhdistelmiä; ne voivat olla mieluummin sekoitettuja nesteitä. Näiden nesteiden täytyy olla jossain määrin läpinäkyviä, niin että suspendoidut partikkelit voidaan havaita. SGC-teknologian mukaisesti vehikkeliin
- 30 voidaan sisällyttää lisäaineita, kuten säilöntäaineita, väriaineita, vakautteita, UV:tä absorboivia aineita yms.. Neste voi sisältää jotain ainetta sen aineen lisäksi, joka sisältyy partikkeleihin, joilla kapseli on ladattu. Jokaisen sellaisen
- 35 aineen tulisi liueta nesteeseen ja tehdä se sameaksi.

Edullisia nesteitä ovat öljyt ja polyolit, kuten glyseriini ja sille homologiset, polyhydriiset alkoholit sekä niiden esterit ja polykarbonaatit tai siirapit. Voidaan myös käyttää vahoja, jotka ovat huoneenlämpötilassa liukoisia, kuten Labrafac Lipophileä, Labrafil M1944CS:tä, Labrasolia, Transcutolia, Peceolia ja Plurolia, jota Gatefossé, Elmsford, New York, USA, valmistaa; trietyylisitraattia, asetyylitrietyylisitraattia, tri-n-butyylisitraattia tai asetyyli-n-butyylisitraattia, joita Morflex, Greensboro, NC, USA, valmistaa; glyceryylitriasetaatia tai muita nesteitä, jotka eivät liuota gelatiinia tai partikkeleita.

Yhtä hyvin voidaan käyttää näiden seoksia. Kasvis- ja mineraaliöljyt ovat jokseenkin käyttökelpoisia, koska ne ovat GRAS-materiaaleja ja niiden käytöllä on pitkä historia farmaseuttisessa formulaatiotekniikoissa. Käyttökelpoisten kasvisöljyjen luettelo sisältää esimerkiksi risiininsiemen-, kookos-, maapähkinä-, palmuydin-, kanuula-, avokado-, helokki-, riisilese-, purasruoho-, auringonkukka-, soi-japapu-, palmu-, maissi- ja safloriöljyn. Kaikkia voidaan käyttää hyvin niiden SGC-tuotteiden yhteydessä, joihin tässä viitataan. Listan tarkoituksena ei ole olla tyhjentävä; sikäli kuin neste on turvallinen ihmisten ja eläinten käytössä ja sillä on välttämättömät fysikaaliset ominaisuudet, jotka edellä mainitaan erikseen.

Tässä formulaatiossa voidaan käyttää mitä tahansa partikkelia, sikäli kuin se sisältää tai käsittää hyvää tekevää ainetta, se on stabiili suspendointinesteessä, sen näkee paljain silmin, ja se liikkuu kapselin sisällä, kun kapselia kallistetaan.

Termi "hyvää tekevä aine" tarkoittaa mitä tahansa yhdistettä tai materiaalia, joka vaikuttaa nisäkkääseen tavalla tai toisella, kun se nautitaan aiottua tarkoitusta varten edellä kuvatulla tavalla. Lääke on hyvää tekevä aine esimerkiksi tämän määritelmän mukaisesti tarkoituksiin. Mutta sen lisäksi

on olemassa lukuisia muita yhdisteitä, joilla on käyttäjään subjektiivista tai objektiivista hyvää tekevää vaikutusta ja jotka sisältyvät tämän termin merkityksen piiriin. Esimerkiksi antasidilla tai kaasua poistavalla tai sen muodostusta estävällä aineella voi olla hyvää tekevää vaikutusta, kun sitä käytetään huonon ruoansulatuksen hoitoon. Hengityksen raikastin saa aikaan objektiivisen tai subjektiivisen hyvää tekevän vaikutuksen moniin ihmisiin. Ravintoaineet, kuten vitamiinit, mineraalit tai aminohappolisät ovat hyvää tekeviä niille, jotka tarvitsevat täydennystä ruokavalioonsa. Mukaan luetaan myös mausteet ja makeutusaineet, jotka saavat aikaan subjektiivista hyötyä ja tarjoavat myös energialähteen. Nämä esimerkit valaisevat vain harvoja monista erilaatuisista materiaaleista, jotka on tarkoitettu sisällytettäväksi termin, hyvää tekevä aine, piiriin. Muut aineet tulevat olemaan selviä alan ammattimiehelle.

Lääkeaineilla ja lääkeaineiden annolla on suurinta mielenkiintoa tässä yhteydessä. Sanaa "lääkeaine" käytetään sen laajimmassa merkityksessä, ja se sisältää jokaisen aineen, jolla on farmakologista vaikutusta käyttäjään ja joka voidaan antaa SGC-teknologian kautta, käyttämällä partikkeleita, joita tässä yhteydessä kuvataan. Voidaan käyttää mitä tahansa kiinteää tai nestemäistä lääkemuotoa edellyttäen, että se voidaan valmistaa partikkelimuodossa, mikä pätee mihin tahansa yhdisteeseen, joka muodostaa hyvää tekevän aineen tämän keksinnön tarkoituksiin. Voidaan käyttää sekä rasva- että vesiliukoisia lääkeaineita. Mielenkiintoisimpia ovat lääkeaineet, joita käytetään yskän, kylmettymisen ja allergiaoireiden hoitoon. Niihin sisältyy antihistamiineja; tulehdus-, kipu- ja kuumelääkkeitä; nenän verentungosta vähentäviä aineita; limaa irrottavia yskänlääkkeitä; yskässä ja kylmettymisessä käytettyjä sedatiiveja yms.. Edullisimpia ovat fenyylipropanoliamiinin hydrokloridi, karamifeeniedisylaatti, asetaminofeeni, aspiriini tai muut tulehduksenvastaiset lääkeaineet, jotka eivät ole steroideja, pseudoefriinin hydro-

kloridi, dekstrometorfaanin hydrobromidi ja kloorifenira-
miinimaleaatti.

5 Mitä tulee partikkeleihin, koko, tiheys, stabiilius, adheesi-
on puuttuminen gelatiiniseinää kohtaan ja agglomeraation
puute ovat ainoat rajoittavat tekijät.

10 Sikäli kuin koosta on kysymys, pääperiaate on, että luodaan
sellainen partikkelikoko, että partikkelit näkyvät paljaalle
silmälle normaaleissa valaistusolosuhteissa, samalla kun
niistä tehdään riittävän pieniä, jotta ne virtaavat suspen-
dointiliuoksessa ja kierivät toistensa ympäri, kun kapselia
kallistetaan. Edullisten partikkeleiden koko on noin 149 -
1190 mikronin alueella. Partikkelikoko voi vaihdella jokai-
15 sessä annetussa kapselissa, sikäli kuin vaihtelu ei ole niin
suurta, että suuremmat partikkelit peittävät näkyvistä pie-
nemät partikkelit. Edullinen partikkelikoko on noin 420 -
840 mikronia (noin 20 - 40 meshiä).

20 Partikkelit voidaan lajitella millä tahansa lukuisista kei-
noista. Suuria partikkeleita voidaan pienentää jauhamalla ja
siivilöimällä. Pienistä partikkeleista voidaan tehdä halutun
kokoisia tavanomaisilla päällystysteknologioilla. Viitataan
tekniikan tason mukaisiin menetelmiin ja tekniikoihin, joilla
25 partikkeleita voidaan valmistaa edellä mainitun kokoisina.

Voidaan käyttää mitä tahansa partikkelin muotoa, sikäli kuin
muoto sallii vapaan liikkumisen. Partikkelin muoto voi vaih-
della annetun SGC:n piirissä, se on, se voi olla pyöreä, epä-
30 säännöllinen, pitkulainen, elliptinen, kuutiomainen. Partike-
leilla voi olla erilaisia muotoja, sikäli kuin ne voivat
virrata vapaasti toistensa yli, kun SGC:tä kallistetaan.
Pyöreät partikkelit, pienet pallot ovat edullisia.

35 On monia tapoja muotoilla partikkeleita, materiaalien yksin-
kertaisesta jauhamisesta ja siivilöinnistä alkaen yhä pienem-
pien siivilöiden läpi, kunnes saavutetaan oikea koko, aina

pyöreiden partikkeleiden muodostamiseen saakka, mikä tapahtuu sekoitus- ja päällystysjärjestelmillä. Nämä kaikki menettelyt ovat hyvin tunnettuja tekniikan tason mukaisessa formuloinnissa.

5

Partikkelit voivat koostua puhtaasta agenssista tai, kuten useammin on laita, agenssi voi olla päällystetty suojakerroksella, joka voi tai ei voi vaikuttaa, kuinka nopeasti partikkeli liukenee ja vapauttaa aktiivisen ainesosan. Partikkeleiden muodostaminen puhtaasta agenssista on enimmäkseen raakamateriaalin muotoilua jollakin tavoin, tavallisesti mekaanisin keinoin. Puhtaan yhdisteen suojaamiseksi voidaan lisätä jonkinlaatuinen päällyste. Useamminkin partikkelit halutaan päällystää sekä toiminnallisista että esteettisistä syistä.

10

15

Partikkeleiden päällystystapoja on useita. Esimerkiksi muotissa tapahtuva päällystys on hyvin toteutettu teknologia, jolla saadaan aikaan perusrakeita. Hienostuneempi lähestymistapa on muodostaa ydin ja sitten lisätä ytimelle yksi tai useampia päällystyskerroksia. Jos "siemenet" päällystetään eri tavoin, se merkitsee sitä, että joillakin on paksumpi päällystyskerros, yhteen kapseliin pakataan partikkeleita, joilla kaikilla päällyksen paksuus on erilainen, lääkeainetta voi vapautua pitemmän ajanjakson kuluessa. Tämän teknologian uranuurtaja oli R.H. Blythe US-patentissa 2 738 303. Hän

20

25

kuvaava siinä terapeutista valmistetta, joka on sellaisen yksikköannoksen muodossa, joka on valmistettu nonparellisiemenistä (sokerirakeista), ne on seulottu, pantu päällystysmuottiin, kostutettu siirapilla, sitten niitä on käsitelty dekstroamfetamiinisulfaatin ja kalsiumsulfaattidihydraatin seoksella, jossa mainittujen aineiden suhde oli 80:20, sitten ne on kuivattu. Tämä menettelytapa toistettiin useita kertoja, jotta lääke kerääntyi nonparellisiemenien päälle; se käsitellään talkilla, jotta ydinrae saadaan aikaan. Sitten näitä rakeita käsiteltiin vaha-rasvapäällystysliuoksella yhden tai useampia kertoja, jotta saatiin aikaan rakeita, joissa oli yksi tai useampia rasvakerroksia, jotka ympäröivät ydinraetta. Myöhempiin kehitysvaiheisiin sisältyy osmoottisen

35

seinämän muodostaminen ydinrakeen ympärille sekä valmisteet, joissa lääkeaine liukenee partikkelin seinämän muodostavaan materiaaliin ja kulkee sen läpi ulkopuolelle, kun partikkeli on alttiina vedelle. Tällaisia partikkeleita koskevan viitte-
 5 teen voi löytää kirjallisuudesta, esimerkiksi US-patentista 4 434 153; sen asiaankuuluvat osat sisällytetään tähän yhteyteen viitteinä. Katso myös US-patenttia 4 961 932, joka sisältää olennaisen listan patentteja, joiden mainitaan koskevan erittäin pieniä tai pieniä pillereitä sekä niitä sisältäviä annosmuotoja.
 10

Partikkeleissa voidaan käyttää väri vaihteluita, jotta niiden liike tulee selvemmäksi. Esimerkiksi punaisten, valkoisten ja sinisten partikkeleiden liike on paljon näkyvämpää, kuin mitä
 15 on havaittavissa, jos kaikki partikkelit ovat valkoisia. Voidaan käyttää värejä tai värilakkoja, minkä laatuksia tahansa, sikäli kuin ne ovat myrkyttömiä tai niillä ei ole käyttäjään epäsuotuisaa tai vahingollista vaikutusta.

Partikkeliliikkeen havaitsemiseksi partikkeleiden ja nesteen tiheyksien välillä täytyy olla ero. Jos esimerkiksi käytetään pieniä palloja, palloset voidaan valmistaa raskaammiksi kuin kantajaneste. Yhtä hyvin voidaan kuitenkin käyttää päinvas-
 20 taista tilannetta. Tämä merkitsee sitä, että nestemäisellä kantaja-aineella voi olla suurempi tiheys kuin palloilla, niin että kun kapselia kallistetaan, neste siirtyy ja työntää kelluvat palloset toiseen paikkaan kapselin sisällä.
 25

Partikkelin stabiilius verrattuna vaikuttavan aineen stabiiliuteen on toinen tekijä, joka täytyy ottaa huomioon, kun sovitetaan yhteen partikkelia ja nestettä sekä gelatiini-
 30 seinämän muodostavaa materiaalin koostumsuta. Kiinteä aine ei saa liueta suspendointiaineeseen, Toiseksi partikkelin täytyy pysyä kemiallisesti reagoimattomana, kun se on kosketuksissa nesteen, gelatiinia muodostavien materiaalien ja minkä tahansa materiaalien kanssa, jotka voivat vuotaa seinämän muodostavien materiaalien läpi. Ei ole mahdollista tunnistaa kaik-
 35

kia yhdistelmiä, jotka voisivat johtaa partikkelin ja kanta-
ja-aineen välisiin vuorovaikutuksiin. Sellaisia päällysteitä,
joiden tiedetään liukenevan annettuun vehikkeliin ei tulisi
käyttää päällystettyjen pallosten formulointiin, jos tämä
5 vehikkeli on valittu vehikkeli. Olisi pidettävä myös mieles-
sä, että gelatiinimateriaalit, joita käytetään SGC:n valmis-
tukseen, sisältävät olennaisia määriä vettä, joka voi liueta
suspendointivehikkeliin ja jolla voi olla haitallista vaiku-
tusta partikkeleihin.

10

Hyvää tekevän kemiallisen aineen stabiilius on myös harkin-
nanalaista, oikeastaan kun kyseinen aine on minkä tahansa
formulaation, ei ainostaan näiden valmisteiden kanssa. Ei ole
yksinkertaista reseptiä sellaisen tuotteen formuloinniseksi,
15 joka ei hajoa kemiallisesti. Kukin formulaatio täytyy muodos-
taa tapaus tapaukselta; sen hallitsee harjaantunut ammatti-
mies, joka tuntee formulointialan.

20

Nämä kapselit antavat käyttöön erinomaiset keinot antaa ab-
sorption voimistajia yhdessä annosmuodossa sellaisten lääke-
aineiden kanssa, joiden biologinen hyötyosuus on huono. Ab-
sorption voimistajat voidaan liuottaa öljyfaasiin ja lääkeai-
ne voidaan formuloida pieniin palloihin. Esimerkkejä sellai-
sista lääkeaineista, joiden biologinen hyötyosuus on huono,
25 ovat proteiinit, peptidit ja lipofiilliset lääkeaineet, kuten
esimerkiksi griseofulviini. Esimerkkejä absorption voimista-
jista ovat Labrafil M-1944 CS, Labrafil M-2125 CS, Lagrafac
Hydro, Labrafil WL-2609 BS, Labrafac CM-10 ja Labrasol.

25

30

Saman asian toinen variaatio voi olla sisällyttää valmistee-
seen lääkeaineen osittaistäyte jauheen muodossa, jotta hel-
pommin parannetaan sellaisten lääkeaineiden, kuten esimerkik-
si lipofiillisten lääkeaineiden, biologista hyötyosuutta,
joilla mainittu hyötyosuus on huono. Tällaisen annosmuodon
vapautumisominaisuuksiin voi kuulua, että koko annos vapautuu
35 välittömästi tai että on yhdistetty kuormittavan annoksen

35

välitön vapautuminen tai ylläpitoannoksen pitkitetty vapautuminen, jotta haluttu terapeuttilinen vaste tyydytetään.

Tässä annosmuodossa käytettävien aktiivisten lääkeainekomponenttien fysikaalisten ominaisuuksien mukaan öljyfaasi voidaan muuntaa, jotta aktiivisten lääkekomponenttien kuormittama annos liukenee. Sen tähden öljyfaasi koostuu kahdesta tai useammasta osasta, nimittäin nestekomponentista, johon lääkeaineet liukenevat, toisesta komponentista, jossa lääkeaineet ovat erittäin liukenemattomia, ja voi olla kolmas komponentti, jotta varmistetaan pallosten sopiva kostuminen haluttujen vapautumisprofiilien saavuttamiseksi. Edellä mainitut nestemäiset komponentit voivat olla öljyjen, kuten kasvisöljyjen, lipidien ja pinta-aktiivisten aineiden alueelta. Kasvisöljyihin sisältyy erittäin hyvin puhdistettuja öljyjä, kuten maissi-, maapähkinä-, soijapapuöljy jne.. Lipideihin kuuluvat Labrasol, Labrafac ja Labrafac CM10. Kolmas edellä mainittu nestekomponentti voi olla pinta-aktiivinen aine. Kolmen edellä mainitun nestemäisen komponentin lisäksi voidaan käyttää neljättä komponenttia valmistuksen apuaineena. Ihanteellisesti sen tulisi sekoittua muihin nestemäisiin komponentteihin ja jäähdytettäessä kiinteyttää koko öljyfaasi, kun sitä käytetään haluttuna pitoisuutena. Valmistuksen apuaineisiin sisältyy sellaisia öljyjä, kuten esimerkiksi kookospähkinäöljy, jotka ovat liuoksia huoneenlämpötilassa ja joilla on alhainen sulamispiste. Tällaisen valmistuksen apuaineen etuna on, että tämän annosmuodon valmistuksen aikana, sen jälkeen kun pienet pallot on suspendoitu öljyfaasiin, koko seos voidaan jäähdyttää, jotta siitä saadaan puolijähmeä, mikä estäisi pallosten laskeutumisen. Tämä puolikiinteä seos voidaan pumpata pehmeisiin gelatiinikapseleihin tämän annosmuodon valmistamiseksi. Valmistuksen apuaine voi myös helpottaa pienten pallojen liikkumista annosmuodon sisällä, jotta estetään pallosten tarttuminen toisiinsa ja gelatiiniseinään.

Öljyfaasiin liuotettujen lääkekomponenttien kuormitusannos absorboituisi nopeasti verivirtaan ja se antaisi halutun

terapeuttisen vaikutuksen välittömästi. Lääkeaineiden jatkuva vapautuminen öljyfaasiin lietetyistä pienistä palloista pitäisi yllä lääkeaineiden tasoa veressä halutun aikaa ja saisi aikaan terapeuttista hyötyä koko tämän ajan.

5

Öljyfaasin komponenttien sopiva valinta tekisi mahdolliseksi liuottaa lääkkeen kuormitusannokset vaihtelevin liukoisuusprofiilein.

10

Tätä annosmuotoa käyttämällä voidaan voimistaa veteen erittäin liukenemattoman, lipofiilisen lääkeaineen biologista hyötyosuutta.

15

Tätä annosmuotoa voidaan käyttää myös kahden sellaisen lääkeaineen antoon, jotka muutoin olisivat vuorovaikutuksessa toistensa kanssa, siten että lääkeaineista yksi liuotetaan öljyyn ja toinen olisi palloissa, tai vaihtoehtoisesti molemmat lääkeaineet voidaan valmistaa pienten pallojen muodostamassa kahdessa erillisessä sarjassa. Esimerkkejä sellaisista lääkeaineista ovat aspiriini ja fenyylipropanoliamiini.

20

25

Tämän annosmuodon toinen käyttö on, että annetaan kahden lääkkeen kaksi annosta, jolloin toinen niistä välittömästi luovuttaa yhden lääkeaineen koko annoksen, toisen lääkeaineen kuormitusannoksen ja toisen lääkeaineen ylläpitoannoksen, siten että lääkeainetta vapautuu jatkuvasti. Esimerkki yhdistelmäannoksesta, jota yleisesti myydään pieninä kapseleina, jotka voivat hyötyä tästä annosmuodosta, on Seldane-D, jossa terfenadiini voi olla liuotettuna kokonaisuudessaan öljyfaasiin ja pseudoefedriini.HCl voi olla pienten pallojen muodossa. Muut sellaiset yhdistelmät, jotka voivat hyötyä tästä annosmuodosta, ovat klemastiinifumaraatti-pseudoefedriini.-HCl, astemiatsoli-pse..HCl, keteritsiini-pse..HCl, klairitiini-pse..HCl sekä muut ei-sedatoivan antihistamiinin ja verentungosta vähentävän aineen yhdistelmät. Sellaisesta annosta, joka tapahtuu tästä annosmuodosta voivat samoin hyötyä myös lääkkeiden muut yhdistelmät, kuten esimerkiksi analgeet-

35

5 tinen ja veren tungosta vähentävä aine, antihistamiini ja verentungosta vähentävä aine, veren tungosta vähentävä aine ja yskänlääke, veren tungosta vähentävä aine, yskänlääke ja antihistamiini, analgeettinen aine, veren tungosta vähentävä aine ja antihistamiini, analgeettinen aine ja antihistamiini, analgeettinen aine, veren tungosta vähentävä aine, antihistamiini ja yskänlääke samoin kuin verenpainetta alentava lääke ja diureetti.

10 Vehikkelin ja partikkelin seoksia voidaan valmistaa millä tahansa käytettävissä olevilla keinoilla; tähän vaiheeseen ei kohdistu mitään erityisvaatimuksia. Nämä seokset valmistetaan siten, että lopullinen SGC-tuote sisältää lukuisia partikkeleita, mutta ei niin paljon, että ne täyttäisivät täysin
15 gelatiinikapselin tyhjän paikan. Mainituissa toisessa tavassa lopullinen tuote tulee olemaan SGC-tuote, joka on täytetty nesteellä, joka sisältää partikkeleita, joiden tilavuus ei täytä SGC:n tyhjää tilaa enempää kuin 90 prosenttia lopullisen SGC-tuotteen sisätilasta. Edullinen lähestymistapa on
20 sellainen, jossa partikkeleita on määrä, joka täyttää kapselin sisätilavuudesta noin 40 - 80 prosenttia.

Mitä tulee valmistukseen, tuote on mahdollista valmistaa käyttämällä pehmeän gelatiinikapselin standardivalmistustekniikoita. Käyttökelpoisten tekniikoiden esimerkkejä ovat
25 muottimenetelmä, pyörivä muotti -menetelmä, jonka uranuurtaja on R.P. Schere, sellainen menetelmä, jossa käytetään Norton-kapselilaitetta, sekä Accogel-laitetta ja -menetelmää, jonka Lederle on kehittänyt. Kukin näistä valmistusmenetelmistä
30 edustaa valmiita teknologioita, ja ne ovat laajalti jokaisen saatavissa, joka haluaa valmistaa pehmeitä gelatiinikapseleita. Millekään näistä prosesseista ei ole annettu etusijaa, koska kaikki täyttävät tämän keksinnön toteuttajan tarpeet.

35 Tässä keksinnössä voidaan käyttää mitä tahansa muotoa, sikäli kuin se voidaan valmistaa ja kun käytössä muoto ei ole rajoittava tekijä, joka häiritsee partikkelin ja nesteen liik-

kumista siinä määrin, että se ehkäisee keksinnön hyödyt. Kapselit voivat olla soikeita, kuutiomaisia, muodoltaan epätasaisia, kellolasin muotoisia, tai niillä voi olla monia sivuja, esimerkiksi ne voivat olla kahdeksan-, kuusi-, viisi-
5 kulmioita ja niin edelleen.

Täyttömenetelmässä täytyy välttämättä ottaa huomioon, että partikkelit laskeutuvat ilman, että valmistusmenetelmän aikana käytetään muita keinoja pitämään niitä vehikkeliin tasaisesti jakaantuneina. Tämän tavoitteen saavuttamiseksi on
10 monia tapoja; mikään menetelmä ei ole toistaan parempi.

Esimerkit

15 Esimerkki 1

Pienten pallojen valmistus

Pallot suspendoidaan valittuun öljyyn ja täytetään pehmeisiin gelatiinikapseleihin. Vaihtoehtoinen valmistustapa on myös täyttää palloset ja öljy samaan pehmeään gelatiinikapseliin
20 siten, että käytetään kahta annostelijaa. Pehmeä gelatiinikapseli täytetään pallosilla osittain, niin että näkyviin jää ylin tila, jossa on ainoastaan öljyä.

Osittain täytettyjen SGC:iden prototyypit valmistettiin seuraavalla tavalla:
25

Suuria, pehmeitä gelatiinikapseleita, jotka sisälsivät E-vitamiinia, ostettiin paikallisen apteekkiliikkeen varastosta. Yksittäisiin kapseleihin tehtiin rako toiseen päähän, niin että kapseli avautui riittävästi sen sisällön tyhjentämiseksi. Sitten nämä tyhjät kapselit pestiin absoluuttisella etanolilla useita kertoja, niin että kaikki aiemman sisällön
30 tähteet poistettiin, ja kapseleita kuivattiin huoneenlämpötilassa usean tunnin ajan. Sellaisia pallosia, jotka saatiin Central Pharmaceuticals, Inc.:ltä, Seymor, Intia, kaadettiin varovaisesti tyhjiin gelatiinikapseleihin. Ruiskua käyttäen kapseliin ruiskutettiin kevyttä mineraaliöljyä aukon läpi, kunnes kapseli oli täynnä. Gelatiinikapselin raon reunat
35

kostutettiin huolellisesti vähäisellä määrällä vettä ja työnnettiin vastakkain pitäen kapselia lujasti sormien välissä (5 - 10 minuuttia), kunnes reunat liittyivät yhteen.

- 5 Pallosten aktiivinen aineosa oli kloorifeneramiinimaleaatti (12,0 mg) ja fenyylipropanoliamiinin hydrokloridi (75,0 mg). Palloset päällystettiin eri tavoin, niin että jotkut palloset vapauttaisivat aktiivisen aineen välittömästi ja muut vapauttaisivat aktiiviset aineksensa useina ajankohtina 12 tunnin
- 10 mittaisen jakson kuluessa.

Patenttivaatimukset

1. Pehmeä gelatiinikapseli, t u n n e t t u siitä, että se sisältää seoksen, joka käsittää nestettä ja yhden partikkelin tai useampia partikkeleita, joka ei liukene tai jotka eivät
5 liukene nesteeseen, että siinä partikkelit täyttävät vähemmän kuin kapselin koko sisätilavuuden, neste ja partikkeliseos täyttävät kapselin sisätilavuuden.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen partikkeli, t u n n e t t u siitä, että partikkelit pystyvät liikkumaan nesteessä.
10

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kapseli, t u n n e t t u siitä, että siihen sisältyvät partikkelit ovat paljaalle silmälle näkyviä.
15

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kapseli, t u n n e t t u siitä, että partikkelit ovat pieniä palloja, joiden läpimitta on alueella, joka on noin 149 - 1190 mikronia.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kapseli, t u n n e t t u siitä, että neste on öljy.
20

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen kapseli, t u n n e t t u siitä, että öljy muodostaa puolikiinteän aineen, kun se jäähd-
25 dytetään huoneenlämpötilan alapuolelle.

7. Patenttivaatimuksen 5 mukainen kapseli, t u n n e t t u siitä, että öljy on kasvisöljy.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen kapseli, t u n n e t t u siitä, että se sisältää lisäksi valmistuksen apuaineen.
30

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kapseli, t u n n e t t u siitä, että partikkelit käsittävät aina 90 prosenttiin saakka kapselin sisätilavuudesta.
35

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kapseli, t u n n e t t u siitä, että seos sisältää vielä hyvää tekevää ainetta.

5 11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kapseli, t u n n e t t u siitä, että partikkelit sisältävät lääkeainetta.

12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kapseli, t u n n e t t u siitä, että partikkelit käsittävät noin 40 - 80 prosenttia kapselin sisätilavuudesta.

10

13. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen kapselin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että seos jäähdytetään, ennen kuin se pannaan kapselin sisätilavuuteen.

15 14. Pehmeä gelatiinikapseli, t u n n e t t u siitä, että se valmistetaan patenttivaatimuksen 13 mukaisella menetelmällä.

20 15. Menetelmä manipuloinnin ilmaisevan gelatiinikapselin aikaan saamiseksi, t u n n e t t u siitä, että se käsittää pehmeän gelatiinikapselin täyttämisen seoksella, joka käsittää partikkeleita, jotka sisältävät hyvää tekevää ainetta ja nestemäistä kantaja-ainetta, jossa kapselissa partikkelit täyttävät vähemmän kuin kapselin koko sisätilavuuden ja seos täyttää kapselin koko sisätilavuuden.

25

16. Patenttivaatimuksen 15 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että seos on puolikiinteä ennen kapselin täyttämistä.

30 17. Patenttivaatimuksen 15 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että nestekantaja sisältää vielä hyvää tekevää ainetta.

35 18. Patenttivaatimuksen 15 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että partikkelit ovat pieniä palloja, joiden läpimitat ovat alueella, joka on 149 - 1190 mikronia, neste

on öljy ja partikkelit käsittävät aina 90 prosenttiin saakka kapselin sisätilavuudesta.

5 19. Patenttivaatimuksen 15 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että neste on kasvisöljy.

10 20. Patenttivaatimuksen 15 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että partikkelit ovat aikaa myöten vapauttavia
pieniä palloja, jotka sisältävät hyvää tekevää ainetta sel-
laisten oireiden hoitoon, jotka muodostavat ryhmän, joka
koostuu yskästä, kylmettymisestä ja allergioista.

15 21. Pehmeä gelatiinikapseli, joka sisältää seoksen, joka
käsittää farmaseuttisesti hyväksyttävän, nestemäisen kantaja-
aineen sekä lääkeainetta kantavia partikkeleita, jotka eivät
liukene nesteeseen, partikkelit käsittävät noin 90 prosenttia
kapselin sisätilavuudesta.