

12 **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

21 Anmeldenummer: **86116604.9**

51 Int. Cl.4: **A61J 3/07**

22 Anmeldetag: **28.11.86**

30 Priorität: **06.12.85 DE 3543154**

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
16.06.87 Patentblatt 87/25

84 Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

71 Anmelder: **BOEHRINGER INGELHEIM KG**

D-6507 Ingelheim am Rhein(DE)
BE CH DE ES FR GR IT LI LU NL SE AT
Anmelder: **Boehringer Ingelheim International**
G.m.b.H

D-6507 Ingelheim am Rhein(DE)
GB

72 Erfinder: **Freund, Bernhard, Dr.**
Karl-Domdey-Strasse 28
D-6535 Gau-Algesheim(DE)

54 **Teilbare Kapsel.**

57 Die Erfindung betrifft eine teilbare Kapsel für hochviskose, pulverförmige, granuliert oder auch tablettenförmige Arzneimittelzubereitungen und Verfahren zu ihrer Herstellung.

EP 0 225 565 A2

Teilbare Kapsel

Die Erfindung betrifft eine teilbare Kapsel sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

Für die Dosierung erstarrender, hochviskoser, pulverförmiger, granulierter und in Sonderfällen auch tablettenförmiger Arzneimittelzubereitungen werden vorzugsweise Hartgelatine-Kapseln eingesetzt.

Während bei anderen galenischen Zubereitungen teilbare Formen zur flexibleren Dosierbarkeit bekannt sind, wie z.B. teilbare Tabletten, teilbare Weichgelatine-Kapseln, scheiterte die Entwicklung einer kostengünstig herstellbaren teilbaren Hartgelatine-Kapsel an den besonderen Eigenarten dieser galenischen Form.

Ein einfaches Teilen der länglichen Hartgelatine-Kapsel in zwei Hälften ähnlich wie bei Tabletten mit Bruchrillen, ist aus naheliegenden Gründen nicht möglich, da bei einem Öffnen der Hartgelatine-Kapsel eine exakte Dosierung des Arzneimittels nicht mehr gewährleistet ist und die zurückbleibende zweite Dosis nicht mehr sicher aufbewahrt werden kann. Zudem sind viele Kapseln mit einem Sicherheitsverschluß versehen, der sich nur unter Zerstörung der Kapsel öffnen läßt.

Aus der DE-OS 33 40 262 ist eine teilbare Kapsel bekannt, die aus zwei länglichen mit je halbkreisförmigem Querschnitt bestehenden Teilkapseln besteht, die nach dem Füllen mit einem Arzneimittel zu einer Kapsel üblicher Form verbunden werden. Das besondere Merkmal der beschriebenen teilbaren Hartgelatine-Kapsel ist die besonders geformte Teilkapsel üblicher Länge, aber mit einem halbkreisförmigen Querschnitt, dessen Fläche etwas kleiner ist als die Hälfte der kreisförmigen Querschnittsfläche der fertig montierten Kapsel

Im Gegensatz zu der in der DE-OS beschriebenen Ausführungsform sind die im Handel erhältlichen Kapselformen im allgemeinen standardisiert, wobei die oben beschriebenen Ausführungsformen gegebenenfalls als Sonderanfertigungen hergestellt werden müßten. Dies ist nur durch beträchtliche zusätzliche Aufwendungen an den Maschinen möglich.

Es ist die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine teilbare Kapsel unter Verwendung herkömmlichen Kapselmaterials bereitzustellen, sowie Verfahren zu deren Herstellung.

Es ist eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine galenische Form zur Applikation von Arzneimittelkombinationen bereitzustellen, die inkompatibel sind. Eine weitere Aufgabe ist die Schaffung eines Arzneimitteldepots mit verzögerter Freisetzungsrates.

Es wird eine teilbare Kapsel (1) aus mindestens zwei länglichen Teilkapseln (2) mit kreisförmigen oder ellipsoiden Querschnitt entlang der Achse aa vorgeschlagen, wobei die Teilkapseln (2) aus einem Unterteil (3) und einem hierauf aufgesteckten Oberteil (4) bestehen und längs einer gemeinsamen Längsachse angeordnet sind und

a) über ihre Stirnseiten (5) oder ihre Längsseiten (Fig. IV) durch ein pharmazeutisch unbedenkliches Klebemittel verbunden sind, oder

b) eine gemeinsame, die Teilkapseln ganz oder teilweise umschließende Umhüllung (6) aufweisen.

Erfindungsgemäß kann die teilbare Kapsel in folgenden Ausführungsformen vorliegen:

A) Die beiden Teilkapseln (2) sind in einer äußeren Kapsel (6a) mit mindestens doppelter Länge einer Teilkapsel (2) eingesteckt, wobei die äußere Kapsel nicht mit einem Sicherheitsverschluß versehen ist (Abb. I), so daß ein Öffnen und Schließen der Kapsel ohne Beschädigung möglich ist.

B) In einer weiteren Ausführungsform sind die beiden kleinen Teilkapseln (2) durch eine zylinderförmige Umhüllung (6b) aus einem pharmazeutisch unbedenklichen Material verbunden (Abb. IIa,b,c).

Diese Umhüllung kann aus einem rohrförmigen Zylinder (6b) aus Hartgelatine mit kreisförmigen oder elliptischen Querschnitt bestehen, dessen Querschnitt etwas größer ist als der der Teilkapseln (2), wobei die Teilkapsel steckförmig verbunden sind (Abb. IIa). Die teilbare Kapsel (1) kann durch einfaches Auseinanderziehen der Teilkapseln (2) geteilt werden, wobei die Sicherheitsverschlüsse (7) verhindern, daß die Hülle der Teilkapseln (2) beim Teilungsvorgang geöffnet werden.

In einer besonderen Ausführungsform kann der Zylinder (6c) mit einer Sollbruchstelle (8), beispielsweise durch Perforation oder einem leicht reißbaren Band oder Faden zur einfachen Teilung der Kapsel versehen werden. In diesem Fall können die Teilkapseln (2) mit dem Zylinder (6c) verklebt sein.

Das Material des Zylinders kann so beschaffen sein, daß es durch Benutzung mit einer Flüssigkeit, beispielsweise Speichel, sofort weich und flexibel wird, so daß auch eine geteilte Kapsel problemlos zu schlucken ist.

In noch einer anderen Ausführungsform sind die Teilkapseln (2) von einer Umhüllung (6d) aus einer pharmazeutisch unbedenklichen, schrumpffähigen Folie überzogen. Die Umhüllung kann derart gestaltet sein, daß sie die äußere

Fläche der Teilkapseln vollständig oder teilweise umschließt. Die Bruchstelle (9) ist durch den Schrumpfungsprozess an den Stirnseiten (5) der Teilkapseln vorgebildet und kann gegebenenfalls durch weitere Maßnahme, z.B. Perforation, weiter geschwächt werden. Bei dieser Ausführungsform sind bei jeder Teilkapsel (2), auch nach der Teilung, Ober- und Unterteil durch die Umhüllung aus der geschrumpften Folie fest miteinander verbunden, so daß die Kapsel ohne Zerstörung nicht geöffnet werden kann. Bei dieser Ausführungsform ist die Verwendung der sogenannten "Sicherheitskapseln" aus Gründen der Arzneimittelsicherheit nicht erforderlich.

Eine größere Anzahl von Kapseln kann durch eine schrumpffähige Umhüllung zu einer Einheit zusammengefaßt sein, so daß der Patient je nach benötigter Dosierung entsprechende Teilmengen abbricht.

C) In einer anderen Ausführungsform sind die Teilkapseln (2) über die Stirnseiten (5) ihrer Unter- bzw. Oberteile oder ihrer Seitenteile durch ein pharmazeutisch unbedenkliches Klebemittel (10) verbunden. (Abb. III und IV). Entsprechende Klebstoffe sind aus dem Stand der Technik bekannt. Anstelle eines Klebstoffes können die Gelatinekapseln auch durch Ultraschalltechniken verbunden werden.

Ein besonderer Vorteil der erfindungsgemäßen teilbaren Kapsel ist, daß die Teilkapsel beispielsweise unter dem Handelsnamen "Suprokapsel" erhältlich ist. Aufwendige Sonderformen der Teilkapseln sind nicht erforderlich. Die Teilkapseln können somit unter Verwendung der standardisierten handelsüblichen Abfüllautomaten gefüllt und verschlossen werden.

Falls erforderlich oder gewünscht, können die einzelnen Teilkapseln in einer teilbaren Kapsel aus verschiedenen Materialien bestehen. Durch eine geeignete Auswahl der Zusammensetzung dieser Materialien kann der Zeitpunkt der Wirkstofffreigabe beeinflußt werden. Entsprechende Materialien sind aus dem Stand der Technik bekannt. Dies ist besonders dann von Interesse, wenn bei Kombinationspräparaten die Wirkstoffe in zeitlich vorherbestimmbarer Reihenfolge freigesetzt werden sollen. Durch eine Teilung der Kapsel ist zusätzlich eine individuelle Anpassung der Dosierung an den Patienten möglich. Durch eine geeignete Farbgebung der Kapseln kann das Verwechslungsrisiko durch den Patienten nahezu ausgeschlossen werden.

Arzneimittelkombinationen, die chemisch miteinander reagieren d.h. inkompatibel sind, können in einfacher Weise getrennt abgefüllt und anschließend zu einer Kapsel mit zwei Teilkapseln vereinigt werden.

Erfindungsgemäß können die teilbaren Kapseln, bestehend aus mindestens zwei Teilkapseln, wie folgt hergestellt werden:

a) Eine teilbare Kapsel gemäß der Ausführungsform A wird durch Einlegen der beiden Teilkapseln in das Unterteil der äußeren Kapsel und anschließendem Aufbringen des Verschlussoberteils hergestellt. Hierbei kann auf eine bekannte Technik zurückgegriffen werden, wie sie beim Einlegen von Filmtabletten in Kapseln angewendet wird.

b) Eine teilbare Kapsel der Ausführungsform B wird beispielsweise wie folgt hergestellt:

Die bereits gefüllten Teilkapseln werden auf einer Rüttelrinne ausgerichtet und quer auf einem Transportband abgelegt. Zwei gegenüberliegende Bänder transportieren die Teilkapseln vor eine Füllstation, in deren Mitte die zylinderförmige Hülle (6b,c) bereitgelegt wird. Zwei Stößel oder die sich verengenden Bandseitenteile schieben von beiden Seiten die Teilkapseln in die zylinderförmige Hülle (6b,c). Die zylinderförmige Umhüllung (6c) kann mit einem leicht reißbaren Band oder Faden (8) oder aber mit einer Sollbruchstelle (8), z.B. in Form einer Perforation, versehen sein. In diesem Fall kann vor dem Zusammenstecken der Teilkapseln ein pharmazeutisch unbedenklicher Kleber aufgetragen werden, so daß die Teilkapseln mit der Hülle fest verbunden werden.

Eine teilbare Kapsel, die von einer schrumpffähigen Folie als Umhüllung (6d) umgeben ist, kann wie folgt hergestellt werden:

Die bereits gefüllten Teilkapseln werden auf einem Transportband auf ein Band aus einer schrumpffähigen Folie gelegt und wenn nötig ausgerichtet, anschließend wird die Folie durch Hilfsvorrichtungen so geführt, daß sich die Folie trichterförmig um die Teilkapseln legt, bis diese völlig von der Folie umhüllt sind, wobei sich die Ober- und Unterseite der schrumpffähigen Folie teilweise überlappen können. Im gleichen Arbeitsgang wird die Folie zu einer an die Teilkapseln eng anliegenden Röhre verschweißt; nachfolgend können Hilfseinrichtungen, z.B. eine Perforation (9), zu einer späteren besseren Teilung angebracht werden. Daran anschließend wird geschrumpft, wobei sich Teilkapseln und Umhüllung zu einer festen Einheit verbinden. Nach einer Teilung der Kapselketten in eine gewünschte Teilmenge mit zwei oder mehr Teilkapseln kann noch einmal geschrumpft werden, um eventuell bei der Teilung entstandene Grate zu beseitigen.

c) Eine teilbare Kapsel der Ausführungsform C wird wie folgt hergestellt:

Die gefüllten Teilkapseln werden wie unter b) beschrieben, mit den Stirnseiten zueinandergeführt und mit einem Tropfen eines pharmakologisch unbedenklichen Klebers miteinander verbunden. Für

den Kleber eignen sich folgende pharmazeutische Hilfsstoffe: Gelatine, verkleisterte Stärke, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Celluloseäther, Polyvinylpyrrolidon, Polyacrylate. Es ist jedoch selbstverständlich, daß auch andere Verfahren, als das unter b) beschrieben, zum Zusammenführen der beiden Teilkapseln Verwendung finden können.

Ansprüche

1. Teilbare Kapsel für erstarrende, hochviskose, pulverförmige und/oder granuliertem Arzneimitelzubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß diese aus mindestens zwei länglichen Teilkapseln - (2), mit kreisförmigem oder ellipsoidem Querschnitt entlang der Achse aa, wobei die Teilkapseln in an sich bekannter Weise aus einem Unterteil (3) und einem hierauf aufgesteckten Oberteil (4) bestehen und längs einer gemeinsamen Längsachse angeordnet sind und

a) über ihre Stirnseiten (5) oder über ihre Seitenteile durch ein pharmazeutisch unbedenkliches Klebemittel verbunden sind, oder

b) eine gemeinsame, die Teilkapseln (2) ganz oder teilweise umschließende Umhüllung (6) aufweisen.

2. Teilbare Kapsel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilkapseln (2) von einer, gegebenenfalls wieder verschließbaren, äußeren Kapsel (6a) umhüllt sind.

3. Teilbare Kapsel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilkapseln (2) von einer zylinderförmigen Umhüllung (6b,c,d) aus einem pharmazeutisch unbedenklichen Material umgeben sind, wobei die zylinderförmige Umhüllung Vorrichtungen, wie z.B. eine Perforation, einen reißbaren Faden oder Band, zur besseren Teilung der Kapsel enthalten kann (8).

4. Teilbare Kapsel nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die zylinderförmige Umhüllung (6d) aus einem geschrumpften, pharmazeutisch unbedenklichen Material besteht.

5. Teilbare Kapsel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilkapseln über ihre Stirnseiten durch einen pharmakologisch unbedenklichen Kleber verbunden sind.

6. Verfahren zur Herstellung einer teilbaren Kapsel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilkapseln (2) in das Unterteil der äußeren Kapsel (6a) gefüllt werden und dieses anschließend mit dem dazugehörigen Oberteil verschlossen wird.

7. Verfahren zur Herstellung einer teilbaren Kapsel nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilkapseln (2) über ihre Stirnseiten steckförmig durch eine zylinderförmige Umhüllung (6b) verbunden werden.

8. Verfahren zur Herstellung einer teilbaren Kapsel nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilkapseln (2) über ihre Stirnseiten steckförmig durch eine zylinderförmige Umhüllung (6c) unter Zugabe eines Klebemittels verbunden werden, wobei die Umhüllung (6c) Vorrichtungen - (8) zur späteren Teilung enthält.

9. Verfahren zur Herstellung einer teilbaren Kapsel nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilkapseln auf eine schrumpffähige Folie gelegt werden, die Folie zu einer Röhre verschweißt, anschließend geschrumpft, mit Vorrichtungen zur besseren Teilung versehen wird und dann gegebenenfalls in Teilmengen mit zwei oder mehreren Teilkapseln geteilt wird.

10. Verfahren zur Herstellung einer teilbaren Kapsel nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilkapseln über ihre Stirnseiten entlang einer gemeinsamen Längsachse durch einen pharmazeutisch unbedenklichen Kleber verbunden werden.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

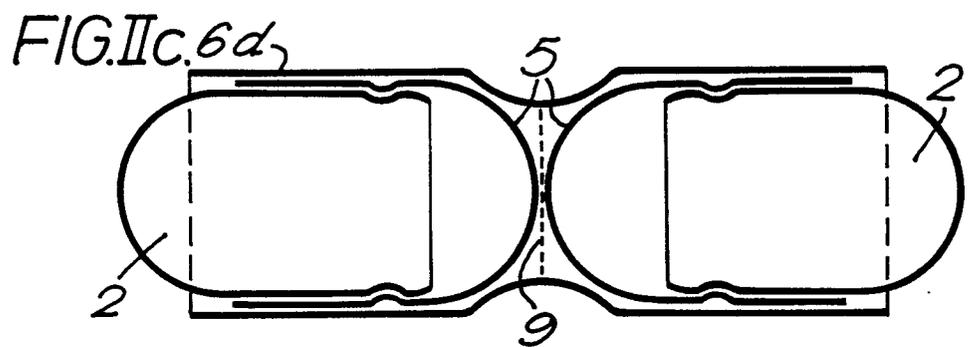
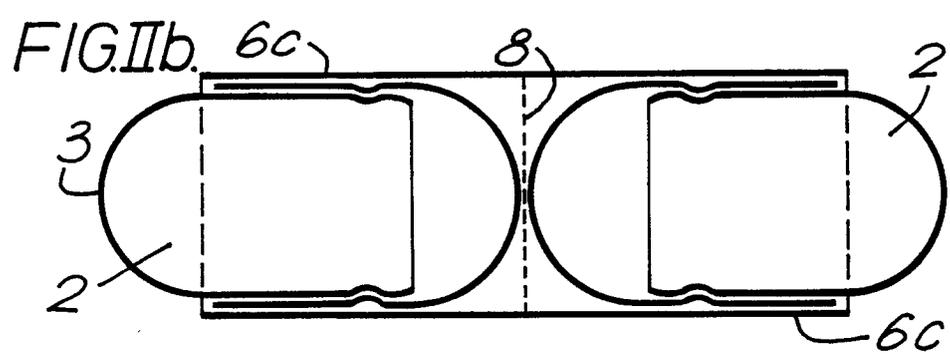
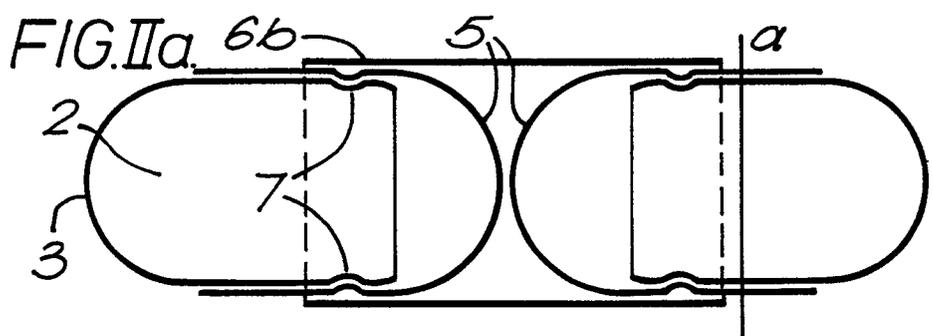
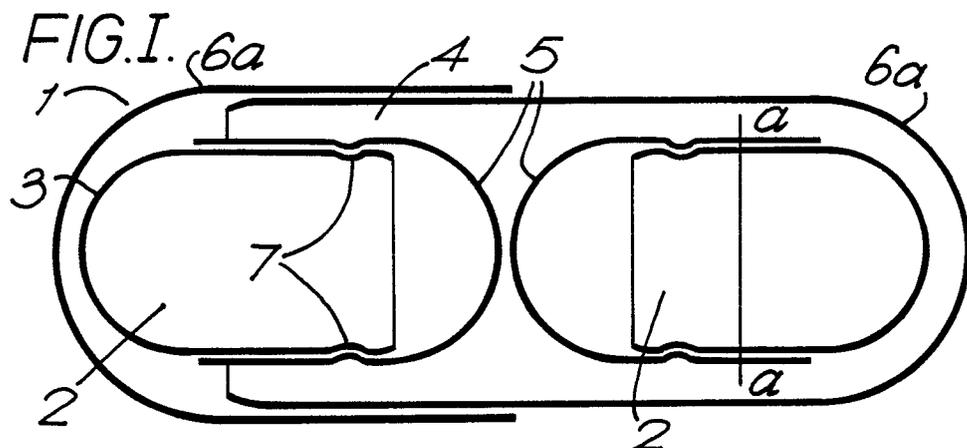


FIG. III

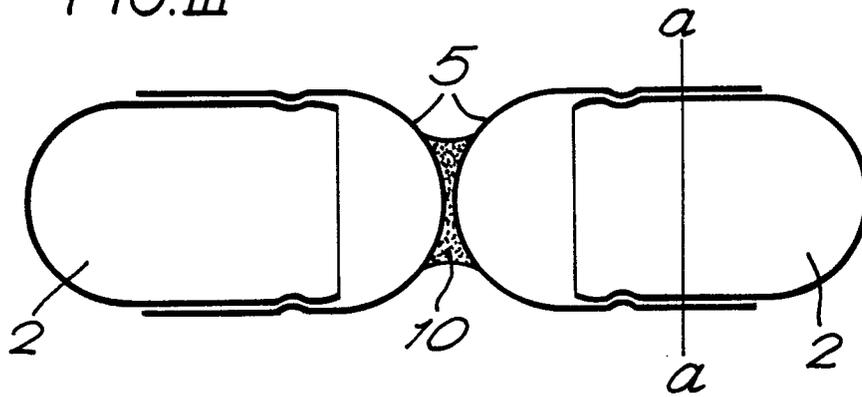


FIG. IV

