



286377

286377

PATENTE DE INTRODUCCION

Que por diez años para España y sus posesiones se solicita a favor de TRANCOA CHEMICAL CORPORATION, sociedad de nacionalidad norteamericana, domiciliada en 312 Ash Street Reaging, Massachussetts (EE.UU), por: PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE REVESTIMIENTOS EN MEDICAMENTOS SOLIDOS.

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se relaciona con recubrimientos o revestimientos para medicamentos sólidos o líquidos que normalmente son administrados oralmente para su disolución interna en el conducto gástrico o intestinal.

5 Los revestimientos actualmente usados ponen en libertad generalmente el medicamento cuando el revestimien



to se disuelve debido al pH de la parte del organismo
en la cual se quieren que sean eficaces. Puesto que exis-
te una gran diferencia desde una persona a otra en lo
10 que respecta al tiempo que una dosis de medicamento
puede permanecer en una parte cualquiera del sistema
digestivo, así como también variaciones individuales en
el pH del conducto digestivo, se comprenderá fácilmente
que el control de la liberación de medicamento variará
15 también de una persona a otra y que el valor medio de
este tiempo, esté o no combinado con el control del pH,
asegurará una liberación apropiada en todos los seres
humanos u otros animales.

Por consiguiente es un objeto importante de esta
20 invención proporcionar un revestimiento nuevo para un
medicamento que se desintegrará siempre y por consiguie-
nte liberará el medicamento en la zona gástrica o en con-
ducto intestinal, lo que dependerá de la composición
del revestimiento.

25 Es otro objeto de esta invención proporcionar métodos
ventajosos para preparar el nuevo revestimiento descri-

23



to en el objeto anterior.

Esta invención tiene por objeto revestir o cubrir medicamentos sólidos o líquidos para su administración oral. El revestimiento comprende un sustrato y por lo
30 menos una enzima con el sustrato que contiene por lo menos un componente que puede ser digerido por la enzima. La enzima está preferiblemente presente normalmente en la zona en la cual el medicamento tiene que ponerse
35 se en libertad, activo en un intervalo del pH que normalmente se encuentra en la zona de liberación y que pueda digerir el sustrato dentro de dicho intervalo del pH.

La invención se describirá además con referencia a los dibujos que se acompañan, en los cuales:

La Figura 1, ilustra una dosis típica en forma de tableta, píldora o cápsula.

Las Figuras 2-4 son secciones transversales de tres modificaciones, y

45 Las Figuras 5-7 son secciones transversales ampliadas de cápsulas que contienen un líquido.



El pH en la zona gástrica del sistema digestivo humano varia normalmente entre 1-4 con un promedio de 1.5 y en el conducto intestinal, entre 5 y 8 con un promedio aproximado de 6.6. En cada una de esas zonas están normalmente presentes enzimas específicas que son activas en diferentes intervalos del pH.

Los revestimientos de esta invención consiguen la liberación controlada del medicamento usando un sustrato como la base del revestimiento que es atacado por enzimas que están incorporadas en él. Estas enzimas se eligen preferiblemente de modo que tengan una actividad idéntica o semejante a los materiales enzimáticos presentes en la zona de liberación seleccionada.

Esto significa que las enzimas incorporadas en un revestimiento protector gástrico digerirán el sustrato en la zona gástrica ya que son activas en el intervalo del pH que normalmente existe en dicha zona, esto es 1-4. De una manera semejante, las enzimas elegidas para un revestimiento entérico son activas en un intervalo de pH de 5 a

23 MAR



8. Si la enzimas naturales no están presentes en la zona de liberación, el revestimiento las provee, y cuando las enzimas están presentes naturalmente, entonces la enzima en el revestimiento protector suplementa las que están presentes y mejora apreciablemente la digestión del subestrato ya que está en un contacto íntimo con el subestrato.

70

La Figura 1, ilustra una pildora típica formulada con un aglutinante, o una tableta comprimida o una cápsula de gelatina revestida con una película. En la Figura 2 un medicamento sólido 12 está contenido en un revestimiento 10 que está formado por un subestrato 14 que tiene distribuida sobre su superficie exterior una enzima 16. En la Figura 3 la enzima 16 está distribuida a través del subestrato 14, formando ambos el revestimiento 10, alrededor de la cápsula 15. En la Figura 4 se ha representado un revestimiento exterior adicional 18 que puede ser un revestimiento convencional saboreante o coloreante.

75

80

85

En las figuras 5-7 se ha representado un medicamen-



to liquido 114 llenando una porción de las cápsulas.
Se verá como las diferentes películas encapsuladoras
que forman la cápsula están formadas por un sustrato
que tiene una enzima 118 colocada, ya sea a través de
90 la película (Figuras 5 y 6) o sobre la superficie de la
cápsula en el sustrato, (Figura 7). La modificación
de la Figura 7 tiene la enzima 118 colocada en o cerca
la superficie de la cápsula. El medicamento liquido acuoso
o tamponado 14 puede ser un medicamento cualquiera
95 que por si mismo reaccionaria con la enzima ya que no
se pone en contacto con la enzima durante la formulación
y el almacenamiento de la cápsula. Pueden emplearse re-
vestimientos exteriores 122 como se ha ilustrado en la
Figura 6 sobre cualquiera de las modificaciones de es-
100 ta invención y pueden contener azúcar u otros agentes sabe-
boreantes o coloreantes. De una manera semejante el con-
tenido de enzima puede concentrarse sobre la superficie
exterior o distribuirse a través del sustrato de cada
una de las modificaciones de esta invención.



105 Cuando la cápsula o el revestimiento con su medicamen-
to líquido o sólido, es introducida en la zona en el sis-
tema digestivo en la cual tiene que ser puesto en liber-
tad, la enzima contenida en el recubrimiento exterior em-
pieza inmediata a digerir el sustrato y a desintegrar-
110 lo hasta el punto de que el medicamento que está debajo
es puesto en libertad. En el caso de la Figura, 3, la
cápsula de gelatina 15 se disolverá antes de la liberación
del medicamento. .

115 En la zona gástrica las principales enzimas presen-
tes son del tipo proteolítico (que atacan y digieren ma-
teriales proteínicos). La pepsina está normalmente presen-
te en una concentración grande juntamente con concentra-
ciones más pequeñas de renina y lipasa gástrica que actúan
sobre las grasas en forma de una emulsión muy fina.

120 En el conducto intestinal las enzimas que están pre-
sentes en cantidades perceptibles son tripsina (enzima
proteolítica), esteapsina (lipasa o enzimas lipolíticas)
y amilopsina (enzima amilítica). Estas enzimas digieren
o hidrolizan las proteínas, las grasas y los carbohidra-



125 tos, respectivamente.

Aunque las enzimas que digieren la celulosa no están presentes en el sistema digestivo humano, puede hacerse un revestimiento entérico de acuerdo con esta invención que contiene celulosa y una enzima que digiere la celulosa como celulasa.

130 Generalmente, se encuentra que los revestimientos o las películas apropiadas para hacer los medicamentos de esta invención pueden hacerse usando proteínas como zeína o caseína; grasas como grasas vegetales o grasas de leche, o una combinación de ellas; carbohidratos como almidón y otros semejantes; y acetato de celulosa y metilcelulosa. Las enzimas pueden ser proteolíticas, lipolíticas o amilolíticas o que digieren la celulosa, según el sustrato usado. Si la dosis se quiere poner en libertad en la zona gástrica, entonces la enzima que preferimos es pepsina y el material de sustrato será por necesidad un material proteínico como zeína o caseína de leche que la pepsina puede digerir en un intervalo del pH comprendido entre aproximadamente 1 y 4. Si tiene que



145 ponerse en libertad un medicamento en el conducto intestinal, puede elegirse entre un número mayor de enzimas y material de sustrato. Así, la enzima puede ser tripsina usada con un sustrato de proteína; lipasa pancreática (esteapsina) usada con un material que contiene grasa

150 sa como un sustrato; o celulasa usada con un sustrato que contiene celulosa. Por supuesto es posible y está comprendido en el campo de la invención usar una mezcla de enzimas como materiales del sustrato, particularmente si la dosis tiene que ponerse en libertad en el

155 conducto digestivo. La enzima usada es una enzima que puede digerir el sustrato en un intervalo del pH encontrado en la zona de liberación y de preferencia será una enzima que está presente naturalmente en la zona de liberación.

160 La cantidad de enzima que se incorpora en el sustrato puede variar entre 0.01 y 1.0 y de preferencia entre 0.05 y 0.2% en peso del sustrato. Se prefiere una concentración de enzima de aproximadamente 0.1%.

23 MA



165 Los revestimientos se aplican a los medicamentos sólidos, que están en forma de tabletas, pildoras o cápsulas, por las técnicas de revestimiento bien conocidas, preferiblemente dando al revestimiento la forma de una solución y aplicando después el revestimiento en una bandeja, Esto puede hacerse preparando una solución del

170 material subestrato e incorporando después en ella la cantidad necesaria de enzimas.

Hay tres métodos generales actualmente en uso para preparar cápsulas que deben contener líquidos. Esos mismos métodos generales pueden emplearse para formar las

175 cápsulas mejoradas que contienen líquidos de la presente invención.

El primer tipo de la Figura 5 se prepara usando moldes especiales de bronce fósforo no oxidable que se mueven lentamente sobre un transportador y se sumergen en una mezcla formadora de película. Cuando el transportador

180 continúa moviéndose, la película se seca formando la porción interior de la cápsula 110 que se corta a la longitud apropiada. De una manera semejante se hace la

23 MAR



185 porción exterior de la cápsula 112 y después se ajusta sobre la porción interior.

190 La cápsula 120 ilustrada en la Figura 6 se prepara sumergiendo moldes dentro de un baño del material formador de película y secando. Después de secar los moldes se sacan las cápsulas, se llenan y el cuello de la cápsula 121 se cierra. Finalmente en la Figura 7, se ha ilustrado un tercer tipo de cápsula que se forma utilizando dos placas y una prensa mecánica. Cada placa contiene un número específico de depresiones o moldes de la forma de una mitad de la cápsula. Se forma una lámina sobre la placa inferior y se vierte encima la cantidad correcta de líquido. Después se aplica con cuidado una segunda lámina de película encima del líquido para expulsar el aire. La placa superior se ajusta después con la ayuda de guías y el grupo combinado se coloca en la prensa para formar el cierre

195

200 130 entre las mitades inferior y superior 126 y 128 respectivamente. Se aplica presión para formar la cápsula y separando después las placas se separan las cápsulas del



del exceso de película.

205 Para preparar la película para formar las cápsulas que contienen líquido de esta invención, se prepara una solución que contiene el material formador de película necesario que incluye el sustrato y la enzima y después se elabora para formar uno de los tres tipos de cápsulas por los procedimientos descritos. En la preparación de 210 la solución formadora de película y el revestimiento de medicamento sólido el solvente usado debe ser eliminado fácilmente y no dejará ninguna material residual que sea tóxico o nocivo de alguna otra manera para el consumo humano. Puede ser necesario incorporar plastificadores o 215 aglutinantes para obtener la flexibilidad o la rigidez apropiada de la película según se desee. Los aglutinantes y los plastificadores deben ser también no tóxicos e inofensivos para el sistema humano. Serán generalmente materiales oleosos o cerúleos como ácidos esteárico o ácido 220 oleico.

Los espesores del revestimiento pueden variar en la



práctica según el procedimiento empleado. En general, se aplicarán 10 a 35 capas individuales (por ejemplo en la bandeja para revestimientos) sobre el medicamento sólido.

225 Los revestimientos de esta invención tienen generalmente un espesor comprendido entre aproximadamente 0.127 mm y 1.27 mm.

Los ejemplos que siguen, que se destinan simplemente a ilustrar la invención pero sin limitarla, se dan para describir mejor el procedimiento y el producto de esta invención.

230

EJEMPLO I

Se prepararon tabletas de una antihistamina en un tamaño estandar de 0.5 gramos por un procedimiento tableteador bien conocido como compresión en un molde. Estas tabletas se usaran en los Ejemplos I-IV que siguen para ilustrar el procedimiento de formar un revestimiento protector sobre tabletas de acuerdo con esta invención. Por supuesto, se comprenderá fácilmente que pueden usarse tabletas, pildoras o cápsulas de cualquier tipo de dosificación en lugar de las tabletas de antihistamina de este ejemplo.

235



240 Antes de añadir la solución de revestimiento se aplicó un chorro de aire suave sobre las tabletas para eliminar cualquier cantidad de polvo depositado sobre la tableta. Esto es importante porque dicho polvo puede penetrar dentro del revestimiento y obrar como una fuente de minúsculos agujeros o poros. Todas las operaciones de revestimiento se

245 realizaron a la temperatura ambiente. El procedimiento descrito en este ejemplo se siguió en todos los ejemplos que se dan a continuación y no se repetirá en su descripción.

 Se preparó una solución de revestimiento disolviendo

250 cinco gramos de ácido oleico y cinco gramos de ácido esteárico como plastificadores en 200 ml. de etanol (calidad química pura). La mezcla se calentó y se agitó suavemente para obtener la disolución completa. A esta solución se añadieron después 50 gramos de zeina como el material de sustrato y la disolución se obtuvo calentando y agitando suavemente.

255 A esta solución del sustrato se le añadieron después 50 mg (algo menos que 0.1% en peso de los sólidos totales y 0.1% en peso del sustrato) de pepsina y se agitó moderada-



260 mente hasta que se obtuvo una distribución uniforme a través de la solución. Esto representa la solución de revestimiento protector para usarla sobre las tabletas de antihistamina.

265 Esta solución de revestimiento se aplicó después en porciones divididas a las tabletas en una bandeja para revestimientos. Para mil tabletas de 0.5 gramos, se añadieron 8cc. de la solución y el volteo de las tabletas se continuó hasta obtener una distribución uniforme de la solución de revestimiento sobre las tabletas. Después se usó un chorro de aire caliente para evaporar el solvente. Cuando las tabletas estaban suficientemente secas se voltearon libremente cortando el chorro de aire y se añadieron 8 cc de la solución y las tabletas se voltearon con ella. De nuevo se usó de un chorro de aire caliente para evaporar el solvente. Este procedimiento de aplicar la solución, secar y voltear se continuó hasta que se habían aplicado a las tabletas 15 capas de la solución en el solvente.

23



280 Cuando las tabletas revestidas de este ejemplo se in-
trodujeron en un liquido que tenia un pH de 1.5 y que con-
tenia pepsina y destinado a estimular los jugos gástricos
pudo verse que el revestimiento se desintegraba rápidamen-
te por la digestión de la zeina para poner en libertad el
medicamento antihistamina.

EJEMPLO II

285 Se preparó una solución para revestimiento como en el
Ejemplo I hasta el punto en el cual se introdujo la pep-
sina. Se preparó una segunda solución de revestimiento
en el cual se añadió pepsina hasta una concentración de
aproximadamente 0.3% en peso del sustrato (zeina). Se
aplicaron a las tabletas diez capas de la primera solu-
ción del revestimiento sin pepsina de la manera descri-
290 ta en el Ejemplo I y después cinco capas de la misma ma-
nera con la segunda solución de revestimiento que conte-
nia la pepsina. Así. Así, se formó una tableta revestida
como la representa en la Figura 2 en la cual la enzima
(equivalente a aproximadamente 0.1% en peso del sustrato-

286377

23 MAR



295 to total) estaba concentrada principalmente en la superfi-
cie del sustrato. Cuando las tabletas revestidas resul-
tantes se sometieron a la misma prueba que en el Ejemplo
I se vió que el revestimiento se desintegraba rápidamente
poniendo en libertad el medicamento.

300

EJEMPLO III

300 Algunas de las tabletas revestidas del Ejemplo I se re -
vestieron además con azúcar en una bandeja para revesti-
mientos con una solución azucarada de una concentración
próxima al punto de cristalización. Las tabletas resultan-
tes tenían un acabado sumamente liso y era muy fácil in-
305 gerirlas oralmente. Eran también de un sabor agradable en
virtud del azúcar aplicable.

EJEMPLO IV

Se revestieron tabletas como en el Ejemplo I excepto
que la zeína se reemplazó por caseína de leche. El proce-
dimiento empleado para el revestimiento era exactamente
310 el mismo que en el Ejemplo I y las tabletas resultantes
eran satisfactorias para liberar el medicamento en un me-
dio en el cual el pH estaba comprendido entre 1 y 4.

23 M.



EJEMPLO V

Se preparan tabletas de aspirina de un tamaño estandar de 0.5 gramos por un procedimiento tableteador bien conocido como la compresión de un molde. Estas tabletas se usarán en los Ejemplos siguientes V-IX para ilustrar el procedimiento de formar un revestimiento entérico sobre tabletas de acuerdo con esta invención. Se comprenderá fácilmente, por supuesto, que pueden usarse cualesquiera tabletas apropiadas, pildoras, o capsulas de cualquier tipo de dosificación en lugar de las tabletas de aspirina de este ejemplo. Las tabletas se trataron con un chorro moderado de aire como en los Ejemplos I-IV.

Se preparó una solución de revestimiento disolviendo 5 gramos de ácido oleico en 200 gramos de etanol (calidad química pura) y después se añadieron cinco gramos de ácido esteárico. Se usó agitación y un calentamiento moderado para realizar la disolución necesaria de los agentes plastificadores en el alcohol. Cuando la disolución había terminado se añadieron 50 gramos de zeina co-

286377

23



mo el material del substrato y se continuó calentando y
agitando moderadamente hasta que toda la proteina se ha-
bia disuelto. A esta solución de substrato después de
enfriarla se le añadieron 50 miligramos de tripsina por
335 progresión geométrica para dar una dispersión completa
de la enzima en la solución de revestimiento.

El revestimiento entérico de este Ejemplo asi como
también los de los Ejemplos VI-IX se aplicó de la misma
manera que se ha descrito en el Ejemplo I para aplicar
340 15 capas sobre las tabletas de aspirina.

Cuando las tabletas de este Ejemplo se introdujeron
en un medio liquido con un pH de 6.5 y destinado a simu-
lar las condiciones que existen en la zona intestinal nor-
mal, el revestimiento entérico se desintegró rápidamente,
345 poniendo en libertad el medicamento.

EJEMPLO VI

Se preparó una solución de revestimiento como en el
Ejemplo V hasta el punto en el cual se introdujo la trip-
sina. Se preparó una segunda solución de revestimiento a
la cual se añadió tripsina hasta una concentración de
350 aproximadamente 0.3% en peso. A estas tabletas se les



aplicaron diez capas de la primera solución del revestimiento sin tripsina de la manera descrita en el Ejemplo I y después cinco capas de la misma manera con la segunda solución de revestimiento que contenía la tripsina.

355 Asi, se formó una tableta revestida como la representada en la Figura 2 en la cual la enzima (equivalente a aproximadamente 0.1% en peso del subestrato) estaba concentrada principalmente en la superficie del subestrato.

Cuando las tabletas revestidas resultantes se sometieron a la misma prueba que en el Ejemplo V se vió que el revestimiento se desintegraba rápidamente poniendo en libertad el medicamento.

360

EJEMPLO VII

Se preparó una solución para revestimiento disolviendo cinco gramos de ácido oleico en 200 gramos de etanol (calidad USP) y después se añadieron diez gramos de monoesterato de glicerilo y 20 gramos de grasa vegetal (una combinación de aceite de semilla de algodón y de aceite de soya hidrogenados). La mezcla se calentó lentamente y después se enfrió con agitación hasta formar una masa

365

23



370 homogénea. Inmediatamente antes de la congelación de esta masa que formaba el substrato del revestimiento se le añadieron 50 miligramos de lipasa pancreática (esteapsina) (equivalente a 0.14% en peso del revestimiento) mientras el sistema se agitaba lentamente para congelar la solución y obtener una dispersión uniforme de la enzima.

375

Este material se aplicó como un revestimiento sobre las tabletas de aspirina de la manera que se ha descrito antes en el Ejemplo I y las tabletas revestidas se comportaron de la misma manera que las tabletas del Ejemplo V.

380 Se empleó grasa animal (esto es, grasa de leche) en lugar de la grasa vegetal y la esteapsina se sustituyó por un polvo de páncreas con un contenido elevado de lipasa. El revestimiento resultante era tan eficaz como el obtenido usando la grasa vegetal y la esteapsina.

EJEMPLO VIII

385 Se preparó una solución para revestimiento disolviendo 25 gramos de acetato de celulosa, 25 gramos de metilcelulosa y cinco gramos de ftalato de isopropilo (plastificados) en 200 gramos de etanol (calidad USP). En es-

23



ta solución se suspendieron con agitación 50 miligramos
390 de Celulasa 4000 (una enzima que digiere la celulosa,
vendida por Wallerstein Co.) y la mezcla para revestimien-
tos resultantes se aplicó a tabletas como en el Ejemplo
I. Las tab~~l~~etas revestidas terminadas se comportaron co-
mo las del Ejemplo V.

EJEMPLO IX

395 Se preparó una cápsula que contenía un medicamento
acuoso apropiado para su liberación en la zona gástrica
haciendo una solución formadora de película que contenía
zeina como un material de sustrato y pepsina como la
enzima.

400 Se preparó una solución disolviendo cinco gramos de
ácido oleico y 5 gramos de ácido esteárico como plastifi-
cadores en 200 gramos de etanol (calidad químicamente pu-
ra) con calentamiento y agitación moderados. A esta so-
lución de los plastificadores se le añadieron 50 gramos
405 de zeina como el material de sustrato y se disolvió con
calentamiento y agitación adicionales. Finalmente se in-
corporaron 50 miligramos de pepsina en la solución resul-
tante por incrementos sucesivos para obtener la disper-

286377



410 sión completa de la enzima en todo el sistema. Este se
convirtió entonces en una solución formadora de película
que se elaboró para formar cápsulas como las que se han
ilustrado en la Figura 5. En esta solución se sumergie-
ron moldes de bronce fosforoso no oxidables para formar
sobre ellos una película contorneada que corresponde a la
415 cápsula interior 110 de la Figura 5. La cápsula exterior
112 se formó de una manera semejante y después se recor-
tarón y se unieron para formar la cápsula. Se llenaron con
una solución acuosa de un alcanóide salubre en agua por
las técnicas de llenado estandar.

420 Las cápsulas pudieron guardarse durante periodos de
tiempo prolongado sin que se produjera ninguna desintegra-
ción de la película. Cuando se introdujeron en un líquido
que tenía un pH de 1.5 y que simulaba los líquidos gás-
tricos, se desintegraron inmediatamente poniendo en liber-
425 tad la solución acuosa.

EJEMPLO X

Se formó una cápsula con la que se ha ilustrado en
la Figura 6 que era apropiada para liberar el medicamen-



to en el conducto instestinal humano. La solución forma-
dora de película se preparó disolviendo cinco gramos de
430 ácido oleico y 5 gramos de ácido esteárico como plasti-
ficadores en 200 gramos de etanol (calidad USP) con calen-
tamiento y agitación moderados. Después se añadieron 50
gramos de zeina y la disolución de este material de subes-
trato se realizó por un calentamiento y una agitación adi-
435 cionales moderados. Finalmente, se incorporaron 50 mili-
gramos de tripsina por incrementos sucesivos para obtener
una dispersión completa de la enzima y obtener la solu-
ción formadora de película final y después se utilizó pa-
ra hacer cápsulas como se ha ilustrado en la Figura 6.

440 En esta solución formadora de película se sumergieron
moldes de dimensiones apropiadas para formar pequeñas cáp-
sulas de una forma casi esférica que después se llenaron
con una solución acuosa de un alcaloide soluble y los
cuellos de las cápsulas se cerraron después.

445 Cuando estas cápsulas se introdujeron en un líquido
que simulaba las condiciones del pH del conducto intesti-
nal, se desintegraron rápidamente para poner en libertad

23 MAR



el medicamento liquido que contenia.

EJEMPLO XI

450 Varias de las cápsulas formadas en el Ejemplo X se
revestieron con una solución de azúcar de una concentra-
ción suficiente para estar próxima al punto de cristaliza-
ción. Las cápsulas asi revestidas tenian una superficie
física mejorada y un sabor agradable.

EJEMPLO XII

455 Se formó otro tipo de cápsula que correspondia a la
de la Figura 7 y que era apropiada para liberar un medi-
camento en el conducto intestinal. Estas cápsulas se pre-
pararon disolviendo cinco gramos de ácido oleico en 200
gramos de etanol (calidad reactivo analico) y añadiendo
después 10 gramos de monoestearato de glicerilo y 20 gra-
460 sa de leche, sirviendo esta última como el material del
subestrato. La mezcla se calentó lentamente y después se
enfrió con agitación. A medida que avanzaba el enfriamien-
to y antes de la solidificación final, se añadieron 50 mi-
ligramos de polvo de páncreas con un contenido elevado de
465 lipasa y se incorporaron muy bien en la solución formado-



ra de película.

Se preparó una solución semejante formadora de película sin la enzima y las dos soluciones se usaron para formar una cápsula que tenía la enzima concentrada sobre la superficie como se ha ilustrado en la Figura 7.

Esto se hizo tomando la primera solución formadora de película que contenía la enzima y formando las mitades superior e inferior de la cápsula introduciendo la solución dentro de moldes apropiados. Después que la solución formadora de película había empezado a solidificarse sobre los moldes en virtud de la eliminación de una parte del etanol, se introdujo después la segunda solución sin la enzima como una segunda capa o sea una capa interior sobre la primera capa de la solución. Las porciones superior e inferior se dejaron sedar y formar una película, laminándose las dos capas en una sola. Las mitades inferiores se llenaron después de acuerdo con los procedimientos estandar y la cápsula se formó cerrando juntas las mitades inferior y superior como se ilustra en la Figura, 7.

231



EJEMPLO XIII

485 Se prepararon cápsulas como en el Ejemplo IX excepto
que la solución formadora de película se formó disolviendo
25 gramos de acetato de celulosa y 25 gramos de metil
celulosa como materiales de sustrato juntamente con cinco
gramos de ftalato de isopropilo como un plastificador
490 en 200 gramos (calidad químicamente pura) de etanol. En
esta solución se dispersaron uniformemente 50 miligramos de
celulasa 4000, como la enzima.

Las cápsulas eran apropiadas para contener soluciones
acuosas o tamponadas que tenían que ponerse en libertad
495 en el conducto intestinal.

De una manera semejante, pueden formarse películas
para cápsulas partiendo de materiales carbohidratos apropiados
usando enzimas amolíticas como amilopsina.

Se comprenderá fácilmente que es posible introducir
500 considerables modificaciones en la composición de los
sustratos así como también en la manera como pueden
aplicarse los revestimientos sin apartarse de las características
esenciales de esta invención.

23



Una vez descrita la invención se reivindican:

REIVINDICACIONES

505

1ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE REVESTIMIENTOS EN MEDICAMENTOS SOLIDOS, destinados a ser ingeridos

oralmente y liberados en el conducto digestivo, según el cual se forma un sustrato que puede ser digerido por una enzima, y por lo menos una enzima normalmente presente en la zona de liberación del medicamento y que puede digerir dicho sustrato en el intervalo del pH que existe en dicha zona de liberación.

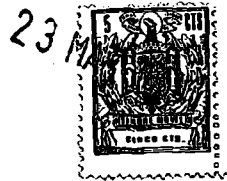
510

2ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE REVESTIMIENTOS EN MEDICAMENTOS SOLIDOS, que incluye las fases de formar una película en forma de una cápsula de un tamaño pre-

5 15

determinado, llenar la cápsula y cerrarla, caracterizado por el paso de formar dicha película partiendo de una solución formadora de película de un material sustrato que puede ser digerido por una enzima que puede digerir dicho material del sustrato en el intervalo del pH que existe en la zona en la cual dicho medicamento tiene que ser liberado.

520



3^a.-PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE REVESTIMIEN

TOS EN MEDICAMENTOS SOLIDOS, que comprende los pasos de

525 formar una solución de un material de sustrato que puede ser digerido por una enzima, incorporar en dicha solución por lo menos una enzima que puede digerir dicho material de sustrato de manera a dar una solución formadora de película, y fabricar cápsulas de una forma determinada partiendo de dicha solución formadora de película.

530

4^a.-PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE REVESTIMIEN

TOS EN MEDICAMENTOS SOLIDOS, de acuerdo con la reivindicación 7^a en el cual dicha fabricación de las cápsulas comprende forma mitades interior y exterior de una cápsula.

535 5^a.-PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE REVESTIMIEN

TOS EN MEDICAMENTOS SOLIDOS, de acuerdo con la reivindicación 7^a en el cual dicha fabricación de la cápsula comprende de formar esencialmente cápsulas esféricas que pueden ser cerradas herméticamente.

540 6^a.-PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE REVESTIMIEN

TOS EN MEDICAMENTOS SOLIDOS, de acuerdo con la reivindicación 7^a en el cual dicha fabricación de las cápsulas com



prende formar mitades substancialmente hemisféricas superior e inferior apropiadas para cerrarlas después.

545

7º.-PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE REVESTIMIENTOS EN MEDICAMENTOS SOLIDOS, que comprende los pasos de

formar una solución de un material del sustrato que puede ser digerido por una enzima, incorporar en dicha solución por lo menos una enzima que puede digerir dicho material del sustrato de manera a dar una solución formadora de película, fabricar cápsulas de una forma determinada con dicha solución formadora de película, llenar dichas cápsulas con dicho medicamento líquido y cerrar dichas cápsulas de manera a hacerlas estancas a los líquidos.

550

5 55

8º.-PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE REVESTIMIENTOS EN MEDICAMENTOS SOLIDOS, que comprende los pasos de

formar una solución de un material de sustrato que contiene un componente digerible, incorporar en la solución de sustrato resultante de una enzima que es activa en el intervalo del pH que existe en dicha zona de liberación y que puede digerir dicho componente en dicho intervalo del pH y aplicar la solución de revestimiento resul-

560

286377



tante a dosis sólidas individuales del medicamento.

565

9^º.-PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE REVESTIMIEN

TOS EN MEDICAMENTOS SOLIDOS, de acuerdo con la reivindicación 12 caracterizado además por el paso de aplicar una capa exterior a dicho revestimiento protector.

570

10^º.-PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE REVESTIMIEN

TOS EN MEDICAMENTOS SOLIDOS, de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, en el que la enzima adicionada es activa entre intervalos del pH comprendidos entre 1 y 4 para digestión del sustrato en el dicho intervalo existente en determinadas zonas del conducto digestivo y entre 5 y 8 para las restantes del organismo.

575

11^º.-PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE REVESTIMIEN

TOS EN MEDICAMENTOS SOLIDOS, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el cual dicha enzima está concentrada sobre la superficie exterior de dicha película.

580

12^º.-PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE REVESTIMIEN

TOS EN MEDICAMENTOS SOLIDOS, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que los reves

286377



23

286377

585 timiento cápsulares de protección de los dichos medicamentos son estancos a los líquidos y preferentemente se disponen con una capa exterior edulesada.

13ª.-PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE REVESTIMIENTOS EN MEDICAMENTOS SOLIDOS,

590 Según queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de treinta y dos hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara a la que le ilustran los dibujos que la acompañan.

Madrid, 23 MAR 1963

SECRETARÍA DE ESTADO
D. F.

23 MAR

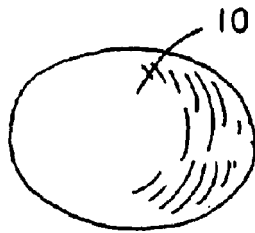


Fig. 1

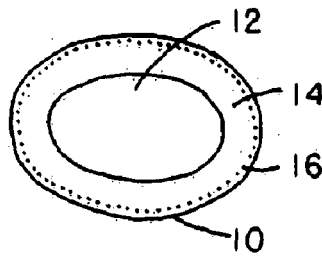


Fig. 2

286377

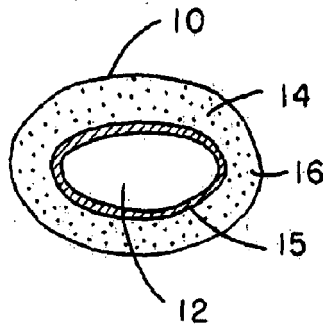


Fig. 3

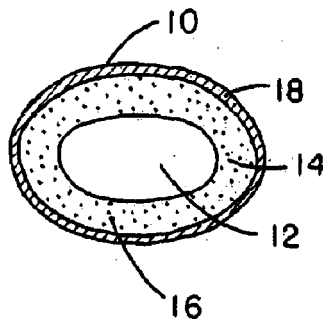


Fig. 4

ESCALA VARIABLE

Madrid, 23 MAR 1963

CARLOS BALLESTERO
P.R.

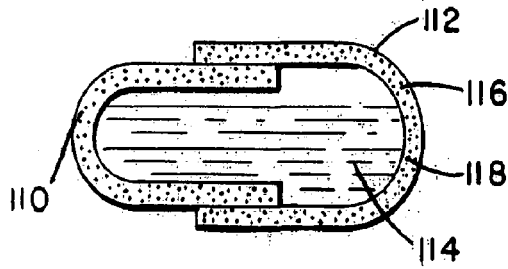
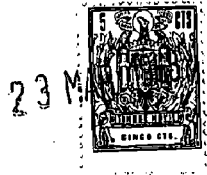


Fig. 5

286377

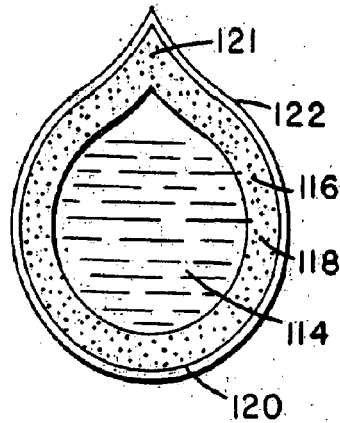


Fig. 6

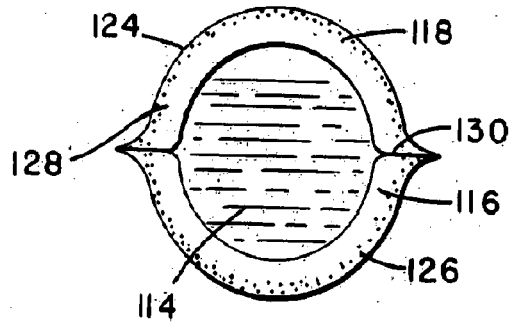


Fig. 7

ESCALA VARIABLE

Madrid, 23 MAR 1953
 CARLOS BARRISTERO
 P.R.