

13



379655

379655

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION	
CLASE	609 A61
SUBCLASE	h k

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

en España, a favor de SANOL-ARZNEIMITTEL Dr. SCHWARZ GmbH, de nacionalidad alemana, con domicilio en 4019 Monheim (Rhld.), cuya Patente se refiere a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE CAPSULAS DE GELATINA SOLUBLES EN EL INTESTINO DELGADO; RESISTENTES AL JUGO GASTRICO".

====oOo====

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

La cápsula de gelatina ha podido conseguir sobre todo últimamente una gran parte del mercado de las formas farmacéuticas. Una de sus ventajas principales es la rápida liberación de las sustancias activas encapsuladas, conseguida por una rápida solubilidad de la envolvente de gelatina y una inmediata liberación de las sustancias activas no comprimidas.

5.

El campo de aplicación, sobre todo de la cápsula de gelatina dura, se halla por lo tanto preferentemente en medicamentos que han de liberarse en

10.



379655

- el estómago inmediatamente después de la ingestión. La rápida liberación sería a menudo también deseable cuando existe una sustancia sensible a los ácidos, como es el caso por ejemplo en preparados fermentados, sobre todo pancreatina. En la fabricación de comprimidos y grageas hay unida aquí al proceso de comprimido una descomposición lenta del núcleo - con un aprovechamiento insuficiente de la actividad fermentadora. Pero hasta la fecha solo se ha alcanzado en forma insuficiente el tratamiento de cápsulas de gelatina para conseguir una resistencia del estómago o bien la fabricación de cápsulas resistentes al jugo gástrico. Según Czetsch-Lindenwald "Arzneikapseln" ("Cápsulas farmacéuticas"), Editor Cantor 1962, página 82, para conseguir una resistencia al jugo gástrico de cápsulas, se pueden recorrer -- principalmente tres caminos distintos:
1. Endurecimiento (curtición) ulterior de la envolvente de gelatina;
  2. Recubrir las cápsulas con revestimientos resistentes al jugo gástrico;
  3. Introducción de sustancias resistentes al jugo gástrico en la envolvente de gelatina o fabricar la envolvente de la cápsula de sustancias resistentes al jugo gástrico en lugar de gelatina (claro es que entonces no se podría hablar de "cápsulas de gelatina").
- Los tres métodos adolecen de fallos y en cada caso exigen medidas de control exactas para ase



379655

gurar los efectos deseados.

5. El inconveniente de la resistencia del es  
tómago que se consigue por endurecimiento ulterior  
de la envolvente de gelatina es en primer lugar la  
aparición del endurecimiento complementario en el -  
almacenamiento. Boymond, P., Sfiris, J. y Amacker,  
P., Pharm. Industrie, 28, 836 (1966) indican, entre  
otras cosas, lo siguiente:

10. "La siguiente tabla 3 muestra el tiempo de  
descomposición de cápsulas que en 1 minuto en una -  
solución de formalina al 1% se lavaron dos veces --  
con acetona y se secaron a temperatura normal. De -  
aquí se ve claramente que el tiempo de descomposi--  
ción aumenta al avanzar el almacenamiento. Se ve --  
15. palpablemente que este método es insuficiente para  
la fabricación de cápsulas útiles que se disuelvan  
en el intestino".

20. En la tabla reproducida en el texto de es  
ta publicación se indica que el tiempo de descompo-  
sición en jugo duodenal de cápsulas de gelatina tra-  
tadas con formalina aumenta de 5 minutos a 1 hora 37  
minutos después de un almacenamiento de 18 meses.

25. Para aplicar a cápsulas de gelatina reves-  
timientos resistentes al jugo gástrico, valen en prin-  
cipio los mismos procedimientos que en la fabrica--  
ción de comprimidos y grageas con revestimiento re-  
sistente al jugo gástrico. Como inconveniente se ci  
ta en Czetsch-Lindenwald, loc. cit., que por cierto  
puede aplicarse una película consistente por poco -  
30. tiempo, pero que no aguanta ni condiciones de alma-

379655



- cenamiento desfavorables ni la acción del jugo gástrico. De aquí viene que el endurecimiento con formaldehído es hoy en día el único método eficaz para la preparación resistente al jugo gástrico de las cápsulas de gelatina blandas.
5. Pero el perito sabía también que estos revestimientos acusan el inconveniente decisivo de que son poco consistentes sobre cápsulas de gelatina. Por el denominado "efecto de pellejos de alubias" se producen con facilidad grietas en la envoltura de barniz y por último el desportillado. El recubrimiento con barnices es por lo tanto más adecuado para cargas pequeñas, como las que se utilizan por ejemplo en ensayos clínicos breves.
10. O sea que en primer lugar se manifiestan las dificultades del recubrimiento de cápsulas de gelatina en la formación de grietas, en la aparición de desportilladuras ("efecto de pellejos de alubias") y en una aplicación irregular del barniz. Se supone que estos fenómenos están en relación con la superficie lisa de las cápsulas, en la que solo se lleva a cabo una ligazón insuficiente con el barniz aplicado. Algunos ensayos para el tratamiento de la superficie de las cápsulas pulverizándola con mezclas de agua-alcohol que apuntaban a conseguir una mejor adherencia del barniz subsiguiente, no acusaron el resultado apetecido: la envoltura de la cápsula manifestaba reblandecimiento, se produjeron deformaciones y sustancias activas encapsuladas evidenciaron pérdidas de la actividad debido a la humedad.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

379655



5. El procedimiento según el invento para la fabricación de cápsulas de gelatina solubles en el intestino delgado, resistentes al jugo gástrico y estables al transporte y al almacenamiento, se caracteriza porque cápsulas de gelatina corrientes no resistentes al jugo gástrico llenas de la ó de las sustancias activas se recubren por pulverización con un barniz previo que contiene un coloide filmógeno soluble total ó parcialmente tanto en agua como también en disolventes orgánicos o una mezcla de varios de tales coloides y a continuación en forma en sí conocida con un barniz resistente al jugo gástrico.

10. Con sorpresa se vió que al emplearse el barniz especial previo o de base según el invento y que aún no alcanza la resistencia al jugo gástrico, se aplica irreprochablemente un barniz subsiguiente resistente al jugo gástrico, el cual no tiene los inconvenientes descritos hasta ahora. El barniz previo contiene una sustancia filmógena preferentemente soluble en su mayor parte tanto en disolventes orgánicos o bien en mezclas de estos disolventes, así como también total o parcialmente en agua, o una mezcla de varias de estas sustancias.

15. Como productos idóneos para la capa intermedia o bien el barniz previo, son indicados por ejemplo; polietilenoglicoléster de ácidos grasos superiores, (preferentemente), con una longitud de cadena de  $C_{12}$  a  $C_{18}$ ; sales alcalinas de ésteres sulfúricos de alcoholos grasos, preferentemente con una longitud de cadena del resto de alcoholo graso de  $C_{12}$  a  $C_{18}$ ; carboxivinil



579655

polímeros (también denominados polímeros acrílicos) y éteres de celulosa como éter alquílico o éter hidroxialquílico de la celulosa de distintos grados de alcoholado; sobre todo metiléter de celulosa.

5. Preferentemente se utilizan como sustancias de esta clase polivinilpirrolidonas de diferente tamaño molecular, sobre todo con un peso molecular de  $10^4$  a  $10^6$  ó hidroximetilpropilocelulosa o mezclas de ambas sustancias.

10. Para demostrar las ventajas que poseen las cápsulas resistentes al jugo gástrico fabricadas con el procedimiento según el invento, 300 g de cápsulas fabricadas según este procedimiento y 300 g de cápsulas que sin aplicación de un barniz previo se cubrieron únicamente con el barniz de celuloacetatoftalato

15. de por lo demás igual composición, juntamente con 450 g de grageas que debían de servir para recargar más el preparado, se introdujeron en un mezclador tetraédrico de unos 30 cm longitud de los cantos y se accionó al mezclador con una velocidad de unas 15 revoluciones por minuto. Después de 2 horas se sacaron las cápsulas y se compararon unas con otras.

20. Se vió que en casi todas las cápsulas que se fabricaron sin aplicación del barniz previo se había desprendido el barniz de la superficie de las cápsulas, mientras que en las cápsulas fabricadas con arreglo al procedimiento según el invento se produjo este fenómeno en solo aprox. 1 - 2% de las cápsulas. Respectivamente, un ensayo realizado a continuación con respecto a la resistencia al jugo gástrico, únicamen-

25.  
30.

379655



te dió valores irreprochables en las cápsulas fabricadas con este procedimiento.

5. En un segundo ensayo, cápsulas barnizadas con resistencia al jugo gástrico con arreglo a este procedimiento y otras que sin aplicación del barniz previo estaban recubiertas únicamente con barniz de acetatoftalato de celulosa de por lo demás igual composición, se guardaron durante 14 días a 40° C en un armario de incubación. Una prueba que se hizo a continuación, dió por resultado que en las cápsulas fabricadas sin barniz, previo podía eliminarse mecánicamente con facilidad la película de barniz, mientras que este fenómeno no se produjo en las cápsulas fabricadas de acuerdo con el procedimiento según el invento.

10. Los ejemplos a continuación sirven para aclarar el presente invento. La aplicación a pancreatina como relleno de las cápsulas es solo como ejemplo. Se puede emplear también otras sustancias activas a discreción como relleno de las cápsulas de gelatina.

EJEMPLO 1:

20. 50 Kg de cápsulas de gelatina dura "Snap fit tamaño 0" llenas de pancreatina se recubrieron primeramente con la solución siguiente:

Acetatoftalato de celulosa.

25. Polivinilpirrolidona (peso molecular aproximado 25000).

Alcohol.

Cloruro de metileno.

A continuación se aplicó la solución siguiente:

Acetatoftalato de celulosa.

30. Cera de abejas.

379655



1,2 propilenoglicol.  
1,5 sorbitanmonooleato.  
Cloruro de metileno.  
Alcohol.

5.

EJEMPLO 2

50 Kg de cápsulas de gelatina dura "Snap fit tamaño 0" llenas de pancreatina se recubrieron primeramente con la solución siguiente:

10.

Acetatoftalato de celulosa  
Hidroximetilpropilcelulosa.  
Alcohol.

Cloruro de metileno.

A continuación se aplicó la solución siguiente:

15.

Acetatoftalato de celulosa.  
Cera de abejas.  
1,2 propilenoglicol.  
1,5 sorbitanmonooleato.  
Alcohol.

20.

Cloruro de metilo.

EJEMPLO 3:

50 Kg. de cápsulas de gelatina dura "Snap fit tamaño 0" llenas de pancreatina se recubrieron primeramente con la solución siguiente:

25.

Acetatoftalato de celulosa.  
Polivinilpirrolidona  
Hidroximetilpropilcelulosa.  
Alcohol.

Cloruro de metileno.

30.

A continuación se procedió como en el ejemplo 2.

379655



EJEMPLO 4:

50 Kg de cápsulas de gelatina dura "Snap fit tamaño 0" llenas se recubrieron primeramente con la solución siguiente:

5. Acetatoftalato de celulosa.  
Carboxivinilpolímeros (peso molecular aproximadamente  $2 \times 10^6$ ).  
(Producto comercial CARBOPOL 934 de la firma Goodrich).
10. Alcohol alquílico.  
Cloruro de metileno.  
A continuación se procedió como en el ejemplo 2.  
En el ensayo de la resistencia irreprochable al jugo gástrico de las cápsulas fabricadas de acuerdo con el
15. procedimiento, se utilizó un jugo gástrico artificial según USP XVII de pH 1,2 de la composición siguiente:
- |           |                      |
|-----------|----------------------|
| 0,2 g     | NaCl,                |
| 0,32g     | pepsina,             |
| 0,7 ml    | HCl (35 - 38 % W/W), |
| ad 100 ml | agua,                |
20. así como un jugo gástrico de pH 3, que en su composición es igual al del pH 1,2, reduciéndose la cantidad de HCl hasta que el valor pH fué de aproximadamente 3,0. Se empleó esta segunda forma de ensayo de jugo gástrico debido a que por investigaciones de Andersson, S., Handbook of
25. Physiology, section VI, Vol. II, página 865, Am. Physiolog. Soc. Washington D.C. 1.967 resulta que sobre todo después de ingestión de comidas, las condiciones reales en el es-
30. tómago no presentan un ambiente tan intensamente ácido.



379655

- La duración del tratamiento con jugo gástrico artificial en los ensayos subsiguientes fué - de 2 horas, pero en parte también de 1 hora, ya que investigaciones de Griffith, G.H., et al., Gastroenterology 54, 1 (1968) en personas demostraron que el tiempo medio de vaciado del estómago es de 55 minutos ( $\pm$  15 minutos). Un ensayo de la resistencia al jugo gástrico se efectuó inspeccionando el contenido de las cápsulas. Después de un tratamiento de 2 horas con jugo gástrico pH 1,2 a 37° C, se abrieron las 10 cápsulas del ensayo. El contenido de ninguna cápsula denotaba que hubiera penetrado humedad.

- Para probar la apertura de las cápsulas a continuación del paso por el estómago, se empleó un jugo duodenal artificial de la composición siguiente:

	0,68	g <sup>a</sup> KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ,
	1,0	g pancreatina,
	NaOH	q.s.,
20.	ad 100 ml	agua.

Se empleó lejía sódica hasta que el valor pH fué 7,5.

- Las cápsulas se mantuvieron en jugo duodenal artificial de pH 7,5 y a 37° C en un aparato de resorcpción en movimiento. Después de 12 minutos por término medio, las cápsulas empezaron a abrirse en uno de los extremos, después de 20-25 minutos se había salido todo el contenido de las cápsulas. La liberación de la pancreatina en las cápsulas puede comprobarse también por determinación de la actividad -



de las lipasas del líquido del tratamiento.

16

5.-

La presente solicitud que corresponde a la -  
presentada en ALEMANIA, con fecha 14 de mayo de 1969  
bajo el número P 19 24 647.0, se acoge a los benefi-  
cios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Pro-  
piedad Industrial.

N O T A

10.-

Se declara como de propiedad y novedad para  
todo el territorio español el contenido de las si-  
guientes:

R E I V I N D I C A C I O N E S

15.-

1ª.- Procedimiento para la fabricación de --  
cápsulas de gelatina solubles en el intestino delga-  
do, resistentes al jugo gástrico, caracterizado por  
el hecho de que las cápsulas de gelatina no resisten  
tes al jugo gástrico que contienen la o las sustan-  
cias activas, se someten primeramente a un proceso de  
recubrimiento mediante pulverización con un barniz -  
previo que contiene un coloide filmógeno soluble to-  
tal o parcialmente tanto en agua, como en disolventes  
orgánicos o como en una mezcla de tales coloides; cu-  
yas cápsulas ya recubiertas se someten finalmente a un  
proceso de pulverización con un barniz resistente al  
jugo gástrico.

20.-

2ª.- Procedimiento para la fabricación de cáp-  
sulas de gelatina solubles en el intestino delgado, -  
resistentes al jugo gástrico, caracterizado por el he-  
cho de producir un barniz previo a base de polivinil -  
pirrolidonas de diferente tamaño molecular con un peso  
molecular de  $10^4$  a  $10^6$ , hidroximetilpropilocelulosa o

30.-



carboxivinilpolímeros con un peso molecular aproximado de  $2 \times 10^6$ , o por mezclado de todas estas sustancias anteriores.

5.-

3<sup>a</sup>.- Procedimiento para la fabricación de capsulas de gelatina solubles en el intestino delgado, resistentes al jugo gástrico, caracterizado por el hecho de que el barniz previo de la reivindicación anterior se aplica a las cápsulas mediante un proceso de pulverización que dota a éstas de una ligera película que contiene una cantidad del mencionado barniz alrededor de 0,1 a 10 mg. por cada cápsula pulverizada.

10.-

4<sup>a</sup>.- PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE CAPSULAS DE GELATINA SOLUBLES EN EL INTESTINO DELGADO, RESISTENTES AL JUGO GASTRICO.

15.-

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de DOCE hojas, escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 13 de mayo de 1.970

**E. GONZALEZ VACAS**  
P. P.