

425-250



Int. Cl.: B 65D

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un a

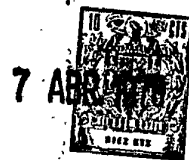
PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.

RESIDENCIA: No 8, Kyobashi 2-chome, Chuo-ku,
Tokyo, Japon

ENUNCIADO: UN METODO PARA PREPARAR UNA CAPSULA
DE GELATINA CON BUENAS PROPIEDADES DE
DESINTEGRACION

Prioridad: Patente n.º del



1

Esta invención se refiere a un método para preparar una cápsula de gelatina que tiene la propiedad de desintegrarse bien, y a cápsulas de gelatina que tienen la propiedad de desintegrarse bien.

5

Es ya conocido que la propiedad de desintegrarse de una cápsula de gelatina disminuye con el paso del tiempo. Esta tendencia se acusa especialmente cuando el contenido de la cápsula incluye uno de los siguientes materiales, a saber un azúcar reductor, tal como glucosa, manosa, lactosa o similares, o una sustancia, incluyendo polietilenglicol, que produce aldehydos gradualmente en el transcurso del tiempo; o una sustancia que tiene un grupo carbonilo, tal como aspirina, kitasamicina, ácido maleico, maridomicina, midecamicina, ácido ftálico, josamicina, carbomicina, espiramicina, ácido succínico, eritromicina, oleandomicina, ácido fumárico, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de polivinilo, dietilaminoacetato y copolímero de ácido metacrílico-metacrilato.

10

15

20

25

30

Las condiciones para los ensayos de desintegración de cápsulas se prescriben en la Farmacopea Japonesa o Normas Japonesas de Productos Antibióticos y la desintegrabilidad se considera como un factor importante al determinar la utilidad de una cápsula. A menos que la cápsula tenga una adecuada capacidad de desintegrarse, la medicina que vaya dentro de la cápsula no puede llenar su cometido con eficacia. Los autores de la presente invención han llevado a cabo un amplio estudio con vistas a mejorar las propiedades de desintegración de las cápsulas de gelatina. Los experimentos han revelado que es casi imposible evitar que las cápsulas de gelatina se deterioren por envejecimiento



1 recurriendo a los métodos conocidos de utilizar una sustan-
cia desintegradora que incluya carboximetilcelulosa cálcica,
celulosa cristalina y almidón de maíz, o un agente su-
perficialmente activo que se emplee sólo o en combinación
5 con el anterior material desintegrador.

Según un aspecto de la presente invención se
proporciona un método de preparación de una cápsula de gela-
tina que tiene una buena capacidad para desintegrarse, que
comprende el encapsulado, junto con la dosis, de un aditi-
10 vo farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo for-
mado por proteínas, aminoácidos, sustancias que tienen por
lo menos un grupo amino, antioxidantes, fosfatos de sodio
monobásicos y mezclas de dos o más de los anteriores.

Según un segundo aspecto de la presente invención,
15 se proporciona una cápsula de gelatina, que tiene una
buena capacidad de desintegración, que contiene un aditivo
farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo formado
por proteínas, aminoácidos, sustancias que tienen por lo me-
nos un grupo amino, antioxidantes, fosfatos de sodio mono-
20 básicos, y mezclas de dos o más de ellos, mezclados con los
demás productos contenidos en la cápsula.

La proteína puede ser, por ejemplo, caseína, ge-
latina, colágeno, gluten, leche desnatada, proteína de ju-
días o diastasa, el aminoácido puede ser por ejemplo argi-
25 nina, histidina, lisina, triptofano, glicina u ornitina, la
sustancia que tiene al menos un grupo amino puede ser por
ejemplo glucosamina, nicotinamida o urea, el antioxidante
puede ser por ejemplo bisulfito sódico ó hidrosulfito sódico.

30 Aunque no es crítico, es preferible que la can-



1 tidad del aditivo esté por encima de un 0,1% en peso sobre el contenido medicinal de la cápsula.

Los siguientes Ejemplos ilustran la presente invención.

5 Ejemplo 1

Se mezclan adecuadamente 20 partes en peso de hidrocloreuro de lisina con 70 partes en peso de almidón y 10 partes en peso de polietilenglicol en un mezclador. La mezcla se introduce, mediante una máquina de llenado, en 10 cápsulas de gelatina dura del Nº 1, en una cantidad de 350 mg/cápsula. Estas cápsulas se mantienen a 60°C durante 2 se manas antes de la determinación de la desintegrabilidad. En la Tabla 1, dada a continuación, se muestran los resultados del ensayo, comparando con las cápsulas sin aditivos. (El 15 líquido utilizado en la determinación es el líquido Nº 1 prescrito en la Farmacopea Japonesa).

Tabla 1

Aditivo	Tiempo de desintegración de cápsulas	
	Inmediatamente después de su producción	Después de mantenidas a 60°C durante 2 semanas
Hidrocloreuro de lisina	3 - 5 min	4 - 5 min
Ninguno	3 - 5 min	15 - 17 min

25 Ejemplo 2

Se repite el Ejemplo 1 excepto en que la mezcla es de 5 partes en peso de nicotinamida y 95 partes en peso de glucosa y las cápsulas duras resultantes se mantienen a 30 60°C durante 1 semana. Los resultados del ensayo aparecen



1 en la Tabla 2 siguiente. (El líquido de ensayo utilizado para la determinación es el líquido Nº 1 prescrito en la Farmacopea Japonesa.)

Tabla 2

5

Aditivo	Tiempo de desintegración de cápsulas	
	Inmediatamente después de su producción	Después de mantenerlas a 60°C durante 1 semana
10 Nicotinamida	2 - 3 min	3 - 5 min
Ninguno	2 - 3 min	15 - 16 min

Ejemplo 3

15

Se mezclan 25 partes en peso de caseína con 70 partes en peso de midecamina y 5 partes en peso de ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. La mezcla resultante se introduce en cápsulas de gelatina dura del Nº 2 en una cantidad de 250 mg por cápsula de la misma forma que en el Ejemplo 1. Las cápsulas resultantes (a) se mantienen a 40°C durante 2 meses y después se sumergen en un jugo gástrico artificial como el prescrito en las Normas Japonesas de Productos Antibióticos para el ensayo de desintegrabilidad de aquellas. Las cápsulas sin aditivo se emplean como control. Se repite el proceso (b) con la excepción de que se utilizan 25 partes en peso de polvo de proteínas de judías aisladas en lugar de caseína. Los resultados del ensayo se presentan en la siguiente Tabla 3.

20

25

30



Tabla 3

Aditivo	Tiempo de desintegración de cápsulas	
	Inmediatamente después de su producción	Después de mantenidas a 40°C durante 2 meses
(a) Caseína	2 - 5 min	2 - 6 min
(b) Proteínas aisladas de judías	2 - 6 min	2 - 10 min
Ninguno	2 - 6 min	19 - 21 min

Ejemplo 4

Se mezcla 0,1 partes en peso de bisulfito sódico con 99,9 partes en peso de kitasamicina. La mezcla resultante se introduce en cápsulas de gelatina dura del Nº 5 en una cantidad de 70 mg/cápsula de la misma forma que en el ejemplo 1. La kitasamicina sola también se introduce en las cápsulas de la misma manera. Las cápsulas llenas resultantes se mantienen a 60°C durante 2 semanas y después se sumergen en agua para determinar la desintegrabilidad de las mismas. Los resultados del ensayo se presentan en la Tabla 4 siguiente.

Tabla 4

Aditivo	Tiempo de desintegración de cápsulas	
	Inmediatamente después de su producción	Después de mantenidas a 60°C durante 2 semanas
Bisulfito sódico	2 - 4 min	4 - 5 min
Ninguno	2 - 4 min	18 - 19 min

7 AB



1

Ejemplo 5

Se mezclan 20 partes en peso de gelatina con 80 partes en peso de acetilspiramicina. La mezcla se introduce en cápsulas de gelatina dura del N^o 2 en una cantidad de 260 mg/cápsula. De la misma manera se rellenan cápsulas del N^o 2 de gelatina dura con acetilspiramicina sola. Los dos tipos de cápsulas resultantes se mantienen a 40°C durante 2 meses y después se sumergen en agua para determinar su desintegrabilidad. Los resultados del ensayo se muestran en la siguiente Tabla 5.

5

10

Tabla 5

Aditivo	Tiempo de desintegración de cápsulas	
	Inmediatamente después de su producción	Después de mantenidas a 40°C durante 2 meses
Gelatina	3 - 4 min	5 - 8 min
Ninguno	3 - 4 min	17 - 20 min

15

20

Ejemplo 6

Se mezclan 5 partes en peso de diastasa y 5 partes en peso de hidrocloreuro de lisina con 85 partes en peso de glucosa y 5 partes en peso de ácido maleico. Se rellenan con la mezcla cápsulas de gelatina dura del N^o 1 en una cantidad de 360 mg/cápsula. De la misma forma anterior se rellenan después cápsulas con una mezcla de 85 partes en peso de glucosa y 5 partes en peso de ácido maleico separadamente. Se mantienen los dos tipos de cápsulas resultantes a 60°C durante una semana y se sumergen en el líquido N^o 1 prescrito en la Farmacopea Japonesa para determinar la de-

25

30



1 sintegrabilidad. Los resultados del ensayo se muestran en la siguiente Tabla 6.

Tabla 6

5 Aditivo	Tiempo de desintegración de cápsulas	
	Inmediatamente después de su producción	Después de mantenidas a 60°C durante 1 semana
10 Diastasa e hidrocloreuro de lisina	2 - 4 min	5 - 6 min
Ninguno	3 - 4 min	18 - 22 min

Ejemplo 7

15 Se mezclan 15 partes en peso de gelatina y 15 partes en peso de fosfato sódico monobásico con 70 partes en peso de midecamicina. Con la mezcla se rellenan cápsulas de gelatina dura Nº 2 en una cantidad de 250 mg/cápsula de la misma forma que en el ejemplo 1. También se rellenan cápsulas con midecamicina sólo, de la misma manera. Los dos tipos de cápsulas resultantes se mantienen a 60°C durante 20 2 semanas y se sumergen en un jugo gástrico artificial prescrito en las Normas Japonesas de Productos Antibióticos para determinar la desintegrabilidad de las cápsulas. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 7 siguiente:

25

30



1

Tabla 7

5

Aditivo	Tiempo de desintegración de cápsulas	
	Inmediatamente después de su producción.	Después de mantenidas a 60°C durante 2 semanas.
Gelatina y fosfato sódico, monobásico	3 - 4 min	3 - 7 min
Ninguno.	3 - 5 min	19 - 22 min

10

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes.

REIVINDICACIONES

15

1.- Un método para preparar una cápsula de gelatina con buenas propiedades de desintegración, que comprende el encapsulado con la dosis de un aditivo farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo formado por proteínas, aminoácidos, sustancias que poseen al menos un grupo amino, antioxidantes, fosfatos de sodio monobásicos y mezclas de dos o más de ellos, en una proporción en peso del aditivo de al menos 1 %, y preferiblemente de alrededor del 25 % en peso.

20

2.- Un método según la reivindicación 1, donde la proteína farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo formado por caseína, gelatina, colágeno, gluten, leche desnatada, proteína de judías y diastasa.

25

3.- Un método, según la reivindicación 2, donde la proteína farmacéuticamente aceptable es caseína.

4.- Un método, según la reivindicación 2, donde la proteína farmacéuticamente aceptable es gelatina.



1

5.- Un método, según la reivindicación 2, donde la proteína farmacéuticamente aceptable es proteína de judías.

5

6.- Un método, según la reivindicación 1 ó 2, donde el aminoácido farmacéuticamente aceptable está seleccionado dentro del grupo formado por arginina, histidina, lisina, triptofano, glicina y ornitina.

10

7.- Un método, según la reivindicación 6, donde el aminoácido farmacéuticamente aceptable es lisina.

8.- Un método, según la reivindicación 6, donde la sustancia farmacéuticamente aceptable es nicotinamida.

15

9.- Un método, según la reivindicación 1, 2, ó 6, donde la sustancia farmacéuticamente aceptable que tiene al menos un grupo amino está seleccionada dentro del grupo formado por glucosamina, nicotinamida y urea.

20

10.- Un método según la reivindicación 1, donde el antioxidante farmacéuticamente aceptable es bisulfito sódico.

11.- Un método, según la reivindicación 1, donde el antioxidante farmacéuticamente aceptable es hidrosulfito sódico.

25

12.- Un método, según la reivindicación 1, donde el antioxidante farmacéuticamente aceptable es una mezcla de bisulfito sódico e hidrosulfito sódico.

13.- Un método, según la reivindicación 1, donde el aditivo farmacéuticamente aceptable es una mezcla de diastasa y lisina.

14.- Un método, según la reivindicación 1, donde el aditivo farmacéuticamente aceptable es una mezcla de gelatina y fosfato sódico monobásico.

15.- Un método, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la cantidad de aditivo farmacéutic

Bo



1 camente aceptable está por encima de un 0,1 % en peso sobre
el contenido de la cápsula.

5 16.- Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN METODO PARA PREPARAR UNA CAPSULA DE GELATINA CON BUENAS
PROPIEDADES DE DESINTEGRACION.

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de once páginas meca-
nografiadas.

Madrid, 10 Abril 1.974

BERNARDO UNGRIA

15

20

25