

87447



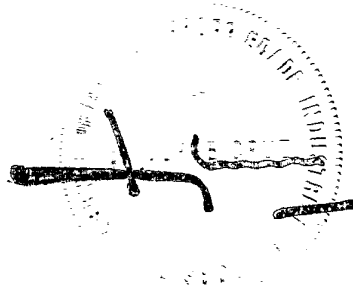
## MEMORIA DESCRITIVA

### Resumo

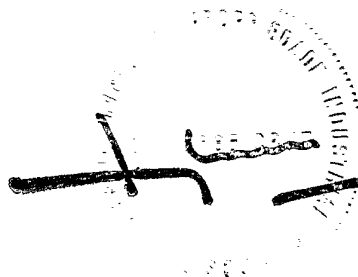
O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de cápsulas duras de gelatina que são constituídas por gelatina contendo até 10% de um material fibroso de preferência hidrofílico. As cápsulas não fendem depois de armazenadas quando cheias com materiais higroscópicos ou deliquescentes.

=====  
LILLY INDUSTRIES LIMITED.

"PROCESSO APERFEIÇOADO PARA A PREPARAÇÃO DE CÁPSULAS DE GELATINA".



O processo de preparação consiste em se incluir o referido material higroscópico ou deliquescente dentro de um invólucro constituído por uma mistura de gelatina e de um material fibroso (por exemplo carboximetilcelulose de sódio). De preferência, o material fibroso apresenta fibras com comprimento até 1000 microns.



O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de cápsulas do tipo que é usado para conter doses calibradas de composições farmacêuticas ou veterinárias e, em particular, para a preparação de cápsulas duras de gelatina constituídas por duas partes.

Estas cápsulas estão manufacturadas, por exemplo, mergulhando os moldes, cuja configuração é a de hastes, numa solução quente de gelatina, deixando a gelatina ganhar ponto secando sobre as referidas hastes e removendo os invólucros assim formados das mesmas.

No processo de secagem verifica-se uma perda de água o que tem como resultado uma cápsula dura de gelatina com um equilibrio do teor de água de cerca de 13-16%.

A remoção de outras quantidades de água dos invólucros das cápsulas faz com que as paredes de gelatina se tornem quebradiças. Se isto ocorrer após o enchimento e junção das metades das cápsulas poderá verificar-se uma perda do conteúdo das mesmas em virtude de danos devidos ao manuseamento mecânico durante a embalagem ou em virtude de pressões indevidas sobre a parede da cápsula durante a remoção da embalagem.

A perda de água e a consequente fragilidade podem ser causadas por um certo número de factores. Assim, as cápsulas podem ser armazenadas ou transportadas antes ou após o enchimento e junção das metades em condições ambientais inadequadas e conducentes a uma perda de água para a atmosfera.

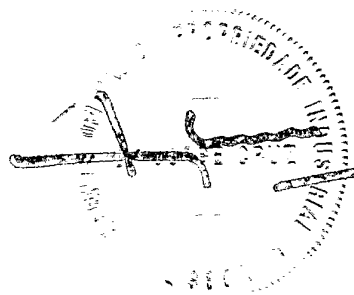


Do mesmo modo pode ser desejável encapsular-se materiais higroscópicos ou deliquescentes para evitar que elas absorvam humidade da atmosfera sofrendo uma possível degradação. No entanto, se se usarem cápsulas duras de gelatina para este fim, verifica-se uma tendência para que o conteúdo higroscópico ou deliquescente extraia água da gelatina da cápsula.

Isso pode então torná-las quebradiças e possivelmente provocar a danificação das cápsulas e ainda a perda ou danificação do conteúdo. O risco de danificação das cápsulas é particularmente elevado durante a sua remoção das embalagens - "blister" (bolha), em que se aplicam tensões extraordinárias aos invólucros das cápsulas.

Assim, as cápsulas de gelatina constituídas por duas partes, que contêm material higroscópico ou deliquescente e que são fornecidas em embalagens - "blister" podem tornar-se quebradiças durante o período que medeia entre a manufactura e a utilização, daí resultando que, quando o utente tenta remover a cápsula da embalagem - "blister", as tensões aplicadas à cápsula possam fazer com que fenda ou quebre, perdendo-se o seu conteúdo.

Fizeram-se tentativas para resolver o problema da fragilidade das cápsulas duras de gelatina. Uma forma foi, por exemplo, adicionar à solução de gelatina com a qual as cápsulas tinham sido formadas, materiais capazes de lhes conferir plasticidade tais como glicerina, sorbitol ou outros polióis.



Estes materiais são usados geralmente na manufactura de cápsulas moles de gelatina formadas por uma só peça. Uma outra tentativa foi a de incorporar materiais tais como, ftalato de dietilo ou triacetina, que são usados como materiais destinados a conferir plasticidade ao revestimento de comprimidos.

Nenhuma das tentativas feitas até agora produziu cápsulas duras de gelatina satisfatórias que possam ser armazenadas com conteúdos higroscópicos ou deliquescentes sem se tornarem quebradiças. As soluções atrás propostas conduzem quer ao enfraquecimento das cápsulas, quer à impossibilidade da sua execução devido a problemas de incompatibilidade de polímeros.

Descobriu-se agora um método para preparar cápsulas duras de gelatina constituídas por duas partes que veio resolver o problema da fragilidade e do fender das paredes da cápsula após armazenamento quando as mesmas são usadas para conter materiais higroscópicos ou deliquescentes.

O presente invento divulga, portanto, um invólucro de cápsula dura de gelatina constituída por duas partes que compreende a mistura de gelatina e de um material fibroso. Tal como é usado no presente invento, o termo "invólucro de cápsula constituída por duas partes" significa uma cápsula que compreende um corpo com uma configuração cilíndrica e um tampo, apresentando ambos uma extremidade fechada e uma extremidade aberta, sendo o corpo de menor diâmetro do que o tampo de forma a que este possa cingir a extremidade aberta do mesmo, enfiando-se o tampo sobre o referido corpo.



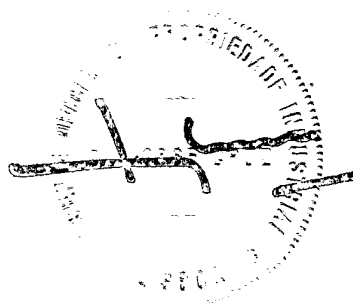
O material fibroso é, de preferência, hidrofílico e do tipo que incha quando absorve água. O material fibroso está presente na gelatina para além dos excipientes e aditivos normais tais como, por exemplo, corantes, molhantes, preservativos e outros.

A quantidade de material fibroso que se adiciona à gelatina não é crítica. Assim, pode, por exemplo, estar presente numa quantidade que vai até um máximo de cerca de 10%. Encontra-se, de preferência, presente numa quantidade que atinge um máximo de cerca de 5% em peso, e, melhor ainda, de cerca de 0,5% a cerca de 2,0%. A quantidade óptima dependerá, em certa medida, das propriedades do material fibroso seleccionado e pode facilmente ser determinada por um perito da especialidade.

O material fibroso é usado sob a forma de pó, sendo o comprimento das fibras inferior a cerca de 1000 microns e, de preferência, até um máximo de cerca de 3000 microns, por exemplo, de cerca de 50 microns a cerca de 300 microns.

Como exemplo de um material deste tipo pode mencionar-se a Croscarmellose (USNF), uma forma de ligação cruzada da carboximetilcelulose de sódio tal como é fornecida, por exemplo, pelo FMC com a designação de "AcDiSol" para ser usada como desintegrante de comprimidos e como promotor da dissolução.

Trata-se de um material fibroso constituído por fibras de 50-300 microns de comprimento que tem as propriedades de a) inchar quando colocado em contacto com a água e b) reter a água absorvida.

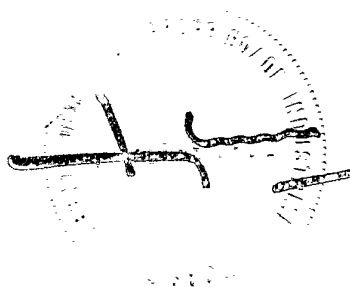


Entre outros materiais fibrosos que podiam ser usados vantajosamente podem mencionar-se a titulo de exemplo, a celulose microcristalina e as fibras de polietileno de elevada densidade. No entanto prefere-se que o material fibroso seja um material hidrofílico com propriedades de forte retenção de água.

Os materiais atrás mencionados foram-no apenas a título de exemplo e qualquer perito da especialidade poderá seleccionar outros materiais com base nas propriedades pretendidas e atrás mencionadas. Como é evidente, aquando da sua ingestão, o pó fibroso deverá ser aceitável do ponto de vista farmacêutico ou veterinário.

As cápsulas do presente invento podem ser manufacturadas pelos técnicas normalmente usadas na técnica da especialidade. A quantidade necessária de material fibroso é adicionada à gelatina quer antes, quer durante, quer depois da sua dissolução, por exemplo, sob a forma de uma suspensão aquosa, e o banho de gelatina derretida é agitado para se obter uma suspensão homogénea a partir da qual se moldam as cápsulas pelo método usual.

Os efeitos benéficos do presente invento são claramente demonstrados através do exemplo que se segue.

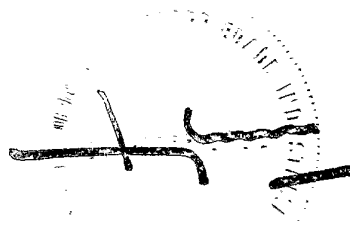


### EXEMPLO

Manufacturaram-se lotes nº 0 de cápsu-  
las de gelatina em que se incorporou 1% e 2% de Croscarmello-  
se por adição sob a forma de uma suspensão a 1% p/v. Um de-  
terminado número de cápsulas contendo fibras foram um e ou-  
tro cheios com 150 mgm de Carnitina, um sólido cristalino  
fortemente higroscópico.

Testaram-se a intervalos de 5 minutos  
cada lote de cápsulas através de uma inspecção visual a fim  
de verificar se havia cápsulas fendidas ou quebradas.

As cápsulas experimentais revelaram  
uma resistência muito maior a tornarem-se quebradiças. As  
cápsulas preparadas a partir de gelatina contendo 1% de Cros-  
carmellose não revelaram fendas, enquanto que as preparadas  
com 2% de Croscarmellose apenas revelaram uma incidência de  
fendas muito baixa nas condições extremas a que foram sujei-  
tas, quando comparadas com as cápsulas normais que se torna-  
ram todas elas quebradiças num período compreendido entre  
10 minutos e 2 horas.



## R E I V I N D I C A Ç Õ E S

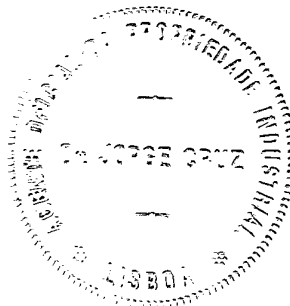
1a. - Processo para a preparação de um invólucro para uma cápsula dura de gelatina constituída por duas partes, caracterizado por se incluir no referido invólucro uma mistura de gelatina e de um material fibroso.

2a. - Processo para a preparação de um invólucro para cápsula de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o material fibroso constituir até 10% de mistura.

3a. - Processo para a preparação de um invólucro para cápsula de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado por o material fibroso ser hidrofílico.

4a. - Processo para a preparação de um invólucro para cápsula de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por o material fibroso ser carboximetilcelulose de sódio de ligação cruzada.

5a. - Processo para a preparação de um invólucro para cápsula de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por as fibras do material fibroso terem comprimentos de até 1000 microns.



6a. - Processo para a preparação de um invólucro para cápsula de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por o comprimento das fibras estar compreendido dentro de uma gama de 50 a 300 microns.

7a. - Processo para a preparação de um invólucro para cápsula de acordo com as reivindicações 1 a 6, caracterizado por o material fibroso se encontrar presente numa quantidade compreendida entre 0,5 e 2%.

8a. - Processo para a preparação de uma cápsula dura de gelatina contendo um material higroscópico ou deliquescente, caracterizado por se incluir o referido material num invólucro para cápsula preparado de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7.

Lisboa, 7 de Setembro de 1988

**J. PEREIRA DA CRUZ**  
Agente Oficial da Propriedade Industrial  
RUA VICTOR CORDON, 10-A, 1.º  
1200 LISBOA