



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) Número de Publicação: **PT 1315479 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 9/48 (2006.01) **C08J 5/18** (2006.01)
C08L 5/06 (2006.01) **C08L 3/08** (2006.01)
C08L 89/06 (2006.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2001.08.21**

(30) Prioridade(s): **2000.09.01 EP 0040242**

(43) Data de publicação do pedido: **2003.06.04**

(45) Data e BPI da concessão: **2006.11.15**
001/2007

(73) Titular(es):

WARNER-LAMBERT COMPANY LLC.
201 TABOR ROAD MORRIS PLAINS NJ 07950US

(72) Inventor(es):

DOMINIQUE CADE
ROBERT SCOTT
XIONGWEI HE

FR
BE
FR

(74) Mandatário:

MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA
AV LIBERDADE, Nº69 1250-148 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÕES DE PELÍCULA DE PECTINA**

(57) Resumo:

RESUMO"COMPOSIÇÕES DE PELÍCULA DE PECTINA"

A invenção diz respeito a composições formadoras de película que contêm pectina, pelo menos um polímero formador de película adicional e um sistema de solidificação para utilização em produtos farmacêuticos, veterinários, alimentares, cosméticos ou outros produtos como películas para embalar alimentos, aspícs ou geleias, de preferência formulações predoseadas como cápsulas moles ou duras, assim como soluções aquosas das composições para a produção dos ditos produtos.

DESCRIÇÃO

"COMPOSIÇÕES DE PELÍCULA DE PECTINA"

A invenção diz respeito a composições de película que contêm pectina, pelo menos um polímero formador de película adicional e um sistema de solidificação para utilização em produtos farmacêuticos, veterinários, alimentares, cosméticos ou outros produtos como películas para embalar alimentos, aspics ou geleias, para formulações pre-doseadas como cápsulas duras.

Utilizam-se preferencialmente composições de pectina para a produção de cápsulas duras para aplicações farmacêuticas e veterinárias. O conteúdo de pectina das composições confere propriedades entéricas a essas cápsulas, e pelo menos um polímero formador de película adicional aumenta o desempenho mecânico das cápsulas duras. A combinação com um sistema de solidificação permite a utilização das composições formadoras de película da invenção para a produção industrial de cápsulas entéricas através de processos convencionais de moldagem por imersão.

A utilização de equipamento convencional de moldagem por imersão para a produção de cápsulas de gelatina permite a produção de cápsulas entéricas com dimensões e propriedades idênticas que podem ser utilizadas com equipamento de enchimento convencional para cápsulas de

gelatina.

Os materiais entéricos têm uma solubilidade que depende do pH. São insolúveis em condições gástricas (simuladas por um pH de 1,2) e rapidamente solúveis em condições intestinais (simuladas por um pH de 6,8). Em geral, estes materiais são polímeros que contêm grupos carboxílicos, como o ftalato de acetato de celulose (CAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMCP), acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC-AS), copolímeros acrílicos, pectina ou alginatos.

As propriedades entéricas das composições farmacológicas são habitualmente alcançadas através de um processo de revestimento com materiais entéricos de grânulos, pastilhas, comprimidos ou cápsulas duras ou moles.

As composições de películas entéricas para cápsulas duras são descritas, por exemplo, na patente US 4,138,013. A composição formadora de película para moldagem por imersão consiste de (1) hidroxipropilmetilcelulose e um sal de amônio de um polímero de ftalato de acetato de celulose ou (2) de gelatina e um sal de amônio de um copolímero de ácido metacrílico e de um éster de ácido metacrílico. No entanto, descobriu-se que as cápsulas produzidas de acordo com as referidas técnicas têm como desvantagens uma solubilidade pobre no suco intestinal, um conteúdo elevado de solvente orgânico, uma estabilidade inadequada e problemas de difusão.

A patente EP-A-0 056 825 descreve melhorias com composições de película que contêm polímeros formadores de película como ésteres de celulose ou ésteres de éter de celulose, plastificantes, substâncias de aumento da viscosidade como éteres de celulose altamente viscosos e agentes antiespumantes.

A patente JP-A-04027352 diz respeito a cápsulas moles solúveis no intestino que têm uma camada de cobertura.

A patente JP-A-04036159 diz respeito a cápsulas moles que contêm geleia real, sendo que o conteúdo é composto por geleia real incluída em ciclodextrinas e óleo endurecido ou na cera de ligação.

A patente JP-A-58172313 diz respeito a cápsulas moles solúveis no intestino contendo na camada de cobertura gelatina, álcoois polihídricos solúveis em água ou os seus derivados solúveis em água e metoxilpectina baixa ou alginato de sódio.

A patente US 5,431,917 diz respeito a cápsulas duras que contêm um derivado de celulose solúvel em água, um agente gelatinizante e um adjuvante para a gelatinização em percentagens de 5 a 25% do peso, 0,1 a 0,5% do peso e 0,01 a 0,5% do peso, respectivamente.

A WO 00/18835 diz respeito a composições de película de amido modificado que consistem em amido modificado, hidrocolóides e catiões para a utilização, por exemplo, em produtos farmacêuticos, veterinários e outros produtos como

películas de revestimento ou para formulações predoseadas como cápsulas.

As cápsulas duras convencionais são produzidas a partir de gelatina através de um processo de moldagem por imersão. Este processo baseia-se na capacidade de solidificação de uma solução de gelatina quente através do arrefecimento. Numa máquina industrial completamente automatizada de cápsulas duras de gelatina, os pinos de moldagem são imersos numa solução de gelatina quente, são retirados da solução, invertidos, a solução de gelatina (gel) que resta nos pinos é seca, retirada dos invólucros das cápsulas e por fim o topo e o corpo das cápsulas são cortados e pré-unidos. A solidificação imediata da solução de gelatina nos pinos de moldagem após a imersão é o passo-chave do processo. Se não se desse, a solução de gelatina escorreria e formaria cápsulas com uma espessura de parede não uniforme e com propriedades inaceitáveis.

Na patente US 4,365,060 descreve outra composição de película entérica que consiste num éster misturado de uma alquil-, hidroxialquil- ou hidroxialquilalquilcelulose esterificada com anidrido de succinilo e um anidrido de ácido monocarboxílico alifático. No entanto, as soluções destas composições não possuem nenhuma capacidade de solidificação e não são portanto aplicáveis em processos de moldagem por imersão à escala industrial.

A patente JP-A-58138458 descreve um processo para imergir pinos de moldagem numa solução aquosa de sal de metal alcalino de succinato de acetato de

hidroxipropilmetilcelulose e gelatina e a imersão posterior numa solução ácida aquosa. Contudo, nesta composição o conteúdo de gelatina é demasiado baixo para proporcionar uma capacidade de solidificação que seja suficiente para a solução de imersão.

Surpreendentemente, descobriu-se que composições de película que se baseiam na pectina como material entérico com pelo menos um segundo material formador de película e um sistema de solidificação têm uma capacidade de solidificação suficiente para a produção industrial de cápsulas duras.

A composição de película para cápsulas duras compreende

- a) pectina
- b) um segundo polímero formador de película e
- c) um sistema de solidificação

em que o conteúdo de pectina é na ordem dos 5 a 50% do peso da composição de película, preferencialmente entre 10 e 40% do peso da composição de película, e o do segundo polímero é na ordem dos 60 a 95% do peso da composição de película, preferencialmente entre 50 e 85% do peso da composição de película.

A pectina tem propriedades entéricas excelentes. Um conteúdo de pectina relativamente baixo entre os 5 e 25%, preferencialmente entre 10 e 20% do peso da composição é suficiente para obter películas de cápsulas com

propriedades entéricas. Surpreendentemente, a cápsula da presente invenção consegue resistir à dissolução durante pelo menos 2 horas em testes de desintegração *in vitro* num pH de 1,2 e é facilmente solúvel num pH de 6,8 (>80% após 45 min. sob condições de dissolução USP).

As soluções aquosas das composições formadoras de película da arte anterior eram obrigatoriamente preparadas sob condições alcalinas e, por essa razão, bastante instáveis. Essa desvantagem é resolvida pelas composições da invenção porque a pectina que é utilizada como material entérico é solúvel em água e, por conseguinte, a solução é bastante estável.

Outra vantagem da pectina é que a própria pectina tem as propriedades de um agente de solidificação, como se descreve abaixo.

A desvantagem da pectina é a sua fragilidade, tal como outros materiais entéricos, se for utilizada isoladamente em composições formadoras de película ou em grandes quantidades. Surpreendentemente, descobrimos que este problema pode ser resolvido pela adição de pelo menos mais um material formador de película à composição formadora de película, que pode ser geralmente seleccionado de entre todos os materiais formadores de película hidrossolúveis com um grau de qualidade farmacológica e/ou alimentar. São, por exemplo, adequados a gelatina; pululano; álcool de polivinilo; amidos modificados como o amido hidroxipropilado ou o amido hidroxietilado; éteres de celulose como a hidroxipropilmetilcelulose, a

hidroxipropilcelulose, a metilcelulose, a hidroxietilcelulose ou a hidroxietilmetilcelulose; e suas misturas.

Além da melhoria das propriedades mecânicas da película da cápsula, a adição de um segundo material formador de película também aumenta o conteúdo do material sólido na solução de moldagem por imersão da composição de película.

O conteúdo de pectina é na ordem dos 5 a 50%, preferencialmente entre 10 e 40%, e o conteúdo de um segundo material formador de película entre os 40 a 95%, preferencialmente entre 50 e 85% do peso da composição formadora de película.

Preferem-se especialmente metoxilpectinas baixas (pectinas LM) com um grau de esterificação dos grupos carboxilo com metanol abaixo dos 50%.

A solução de imersão para o processo de produção da cápsula tem um conteúdo da composição formadora de película na ordem dos 15 a 40% do peso.

Para a produção de cápsulas entéricas por um processo de imersão industrial é essencial que a solução de imersão tenha uma capacidade de solidificação suficiente. Descobrimos, surpreendentemente, que a pectina, além das suas propriedades entéricas, pode proporcionar um comportamento de solidificação suficiente na presença de catiões bivalentes como Ca^{++} ou Mg^{++} . O conteúdo dos sais

bivalentes como CaCl_2 na solução de imersão é preferencialmente de 100 ppm a 5000 ppm (0,01 a 0,5% do peso), o que significa um quantidade de 0,04 a 2% do peso da composição de película final. Durante a preparação da solução, deve evitar-se a formação de picos de concentração dos sais bivalentes. As concentrações locais elevadas do sal bivalente resultarão na formação local de gel de pectina termicamente irreversível.

O comportamento de solidificação da solução formadora de película da invenção pode ser alcançado ou alterado pela adição de agentes de gelificação adicionais, preferencialmente polissacarídeos como o carragenina ou gelano. Descobriu-se que a adição de uma pequena quantidade desse agente de gelificação adicional pode fornecer uma capacidade de solidificação suficiente. O conteúdo de agente de gelificação na solução de imersão é preferencialmente entre 0,05 e 2% do peso, o que significa uma quantidade entre 0,2 e 8% do peso da composição de película final.

A temperatura da solução durante o processo de imersão também é importante para as propriedades de solidificação da solução de imersão. A temperatura deve ser preferencialmente acima dos 50 °C e dependente do conteúdo de pectina. Descobriu-se que a temperatura da solução de imersão tem de ser aumentada quando se tem conteúdos de pectina mais elevados.

A composição da invenção pode conter ainda num outro aspecto corantes aceitáveis dos pontos de vista

farmacológico e alimentar adicionais na ordem dos 0 a 10% com base no peso da composição de película final.

A composição da invenção pode conter num outro aspecto plastificantes ou aromatizantes aceitáveis dos pontos de vista farmacológico e alimentar adicionais.

Por fim, a solução formadora de película da invenção pode ser utilizada para unir cápsulas entéricas. Isto evita que a cápsula derrame ou que o corpo e o topo da cápsula se separem nos líquidos gástricos.

Os exemplos e testes que se seguem ilustram a produção de cápsulas duras entéricas com a composição das soluções de imersão da invenção e as suas propriedades entéricas.

Exemplo 1

Dissolveram-se em 3,9 kq de água desionizada a temperatura ambiente 2,5 g de CaCl_2 (0,05% do peso da solução de imersão final) e 100 g de glicerol (plastificante, 2%), e dispersaram-se depois 200 g de pectina LM (4%) e 800 g de amido de hidroxipropilo (16%). A mistura foi em seguida aquecida até 95 °C para dissolver todos os componentes sob agitação. Depois de travar a borbulhação pela redução da agitação, a solução foi equilibrada a 60 °C.

A solução foi posta dentro de um prato de imersão de uma máquina-piloto de um equipamento convencional de produção de cápsulas duras de gelatina. Mantendo a solução

de imersão a 60°C, produziram-se cápsulas duras entéricas transparentes naturais de tamanho 0, de acordo com o processo convencional com as mesmas especificações de dimensão das cápsulas duras de gelatina convencionais. As cápsulas finais têm uma composição de película de 16,3% de pectina, 65,3% de amido de hidroxipropilo, 8,1% de glicerol, 0,20% de CaCl₂ e 10% de humidade do peso da composição.

Exemplo 2

Dispersaram-se 200 g de pectina LM em 2,0 kg de água desionizada a temperatura ambiente, e aqueceu-se depois a mistura até 85 °C para dissolver a pectina. Depois de travar a borbulhação pela redução da agitação, a solução foi equilibrada a 60 °C. Prepararam-se 2,5 kg de solução de gelatina aquosa a 32% através do método convencional para a produção de cápsulas duras de gelatina. Adicionaram-se 11,75 g de solução aquosa de CaCl₂ a 20% à solução de gelatina, cuja borbulhação foi parada pelo repouso a 60 °C.

As duas soluções acima mencionadas foram misturadas uma à outra por agitação cuidadosa para evitar a formação de bolhas. A solução assim preparada (contendo 4,25% de pectina, 17,0% de gelatina e 0,05% de CaCl₂ do peso) foi depois posta num prato de imersão de uma máquina-piloto de um equipamento convencional de produção de cápsulas duras de gelatina. Mantendo a solução de imersão a 45 °C, produziram-se cápsulas duras entéricas transparentes naturais de tamanho 0, de acordo com o processo convencional com as mesmas especificações de dimensão das

cápsulas duras de gelatina convencionais.

As cápsulas finais têm uma composição de película de 16,9% de pectina, 67,4% de gelatina, 0,20% de CaCl_2 e 15,5% de humidade do peso da composição.

Exemplo 3

Adicionaram-se 250 g de polietilenoglicol 400, pré-aquecido a 60% sob agitação suave a 4,7 kg de solução a 60 °C, contendo por peso 4,25% de pectina, 17,0% de gelatina e 0,05% de CaCl_2 , preparada de acordo com o exemplo 2.

Produziram-se cápsulas duras entéricas transparentes naturais como no exemplo 2. As cápsulas finais têm uma composição de película de 13,9% de pectina, 55,8% de gelatina, 17,4% de PEG 400 e 0,16% de CaCl_2 e 12,7% de humidade do peso da composição.

Exemplo 4

Dispersaram-se 3,85 g de goma de gelano e 150 g de pectina LM em 2,0 kg de água desionizada a temperatura ambiente. A mistura foi depois aquecida a 85 °C para dissolução. Depois de parar a borbulhação, a solução foi equilibrada a 60 °C.

Prepararam-se 2,66 kg de solução de gelatina aquosa contendo 32% de gelatina por peso através do método convencional para a produção de cápsulas duras de gelatina e equilibrou-se a 60 °C.

Misturou-se e travou-se a borbulhação das duas soluções acima mencionadas. A solução final continha 3,12% de pectina, 17,7% de gelatina e 0,08% de goma de gelano do peso da solução.

Produziram-se cápsulas duras entéricas naturais do tamanho 0 da mesma maneira dos exemplos anteriores, mantendo a solução de imersão a 55 °C. As cápsulas finais tinham uma composição de película de 12,8% de pectina, 72,4% de gelatina e 0,33% de goma de gelano e 14,5% de humidade.

Avaliaram-se os desempenhos entéricos de todas as cápsulas através de desintegração e dissolução *in vitro* de acordo com o UPS XXIIII: primeiras 2 horas em líquido gástrico simulado (pH 1,2) e depois em líquido intestinal simulado (pH 6,8). Não se utilizou nenhuma enzima nestes testes.

As cápsulas foram enchidas com lactose contendo 0,1% de indigotina (FD&C blue N.º2) para um teste de desintegração ou enchidas com acetaminofeno para um teste de dissolução *in vitro*. As cápsulas foram depois unidas com a mesma solução utilizada, respectivamente, durante a produção das cápsulas para cada um dos exemplos. A união da cápsula previne a separação do topo e do corpo da cápsula durante o teste de desintegração.

Os resultados dos testes de desintegração estão apresentados na Tabela 1 e os resultados dos testes de dissolução estão apresentados na Figura 1.

Tabela 1

Resultados de desintegração		
Cápsula	Tempo de desintegração	
	pH 1,2	pH 6,8
Exemplo 1	>2 h	10,6 minutos
Exemplo 2	>2 h	3,5 minutos
Exemplo 3	>2 h	2,5 minutos
Exemplo 4	>2 h	4,8 minutos

Os testes realizados confirmaram a excelente resistência gástrica de todas as cápsulas, que permaneceram intactas mesmo após 2 horas de exposição a um pH de 1,2.

As cápsulas dos exemplos 1 a 3 dissolveram-se muito rapidamente após passarem para a solução tampão com pH 6,8. As cápsulas do exemplo 4 apresentaram algum atraso. A utilização de um agente de solidificação adicional seria uma possibilidade para modular o perfil de dissolução sob condições intestinais.

Lisboa, 11/01/2007

REIVINDICAÇÕES

1. Uma composição de película para cápsulas duras compreendendo

- a) pectina
- b) um segundo polímero formador de película e
- c) um sistema de solidificação

em que o conteúdo de pectina é na ordem dos 5 a 50% do peso da composição de película, preferencialmente entre 10 e 40% do peso da composição de película, e o do segundo polímero é na ordem dos 60 a 95% do peso da composição de película, preferencialmente entre 50 e 85% do peso da composição de película.

2. Uma composição de película de acordo com a reivindicação 1, em que o segundo polímero formador de película é seleccionado de entre gelatina, pululano, álcool de polivinilo, amido hidroxipropilado, amido hidroxietilado; hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, metilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxietilmetilcelulose, ou suas misturas.

3. Uma composição de película de acordo com a reivindicação 1 em que o sistema de solidificação consiste de pectina e de sais de catiões bivalentes.

4. Uma composição de película de acordo com a reivindicação 3 em que os sais de catiões bivalentes são seleccionados de entre sais de magnésio ou de cálcio.

5. Uma composição de película de acordo com a reivindicação 1 em que o sistema de solidificação consiste de pectina e de um agente de solidificação adicional seleccionado de entre carragenina ou de goma de gelano ou suas misturas.

6. Uma composição de película de acordo com a reivindicação 1 em que se incluem corantes e/ou agentes aromatizantes adicionais.

7. Uma composição de película de acordo com a reivindicação 1 em que se incluem plastificantes adicionais.

8. Uma solução aquosa formadora de película da composição de acordo com a reivindicação 1 para a produção de cápsulas duras entéricas.

9. Uma solução de acordo com a reivindicação 8 contendo a composição formadora de película da reivindicação 1 numa quantidade de 10 a 50%, preferencialmente de 15 a 40% do peso da solução aquosa.

10. Uma solução de acordo com a reivindicação 8 contendo o sal de um catião bivalente numa quantidade de 0,01 a 0,5% do peso da solução aquosa.

11. Uma solução de acordo com a reivindicação 10 caracterizada pelo facto de o sal de um catião bivalente ser um sal de magnésio e/ou de cálcio.

12. Uma solução aquosa de acordo com a reivindicação 8

contendo um agente de solidificação adicional seleccionado de entre carragenina e/ou goma de gelano, numa quantidade de 0,05 a 2% do peso da solução aquosa.

13. Utilização da solução aquosa de acordo com a reivindicação 8 para a produção de cápsulas duras entéricas por um processo de moldagem de imersão.

14. Produção de cápsulas duras entéricas a partir de uma solução aquosa contendo 10 a 50% do peso da composição formadora de película da reivindicação 1 através de um processo de moldagem de imersão com equipamento convencional de produção de cápsulas duras de gelatina a temperaturas entre 40 a 70 °C.

15. Utilização da solução aquosa de acordo com a reivindicação 9 para o processo de união de cápsulas entéricas.

Lisboa, 11/01/2007

