



(12)

## BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2013 00227**

(22) Data de depozit: **13/03/2013**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **29/11/2018** BOPI nr. **11/2018**

(41) Data publicării cererii:  
**28/02/2014** BOPI nr. **2/2014**

(73) Titular:  
• **SAPIENT S.R.L., CALEA CLUJULUI  
NR. 144-148, ORADEA, BH, RO**

(72) Inventatori:  
• **BLIDAR CRISTIAN - FELIX, BD. DACIA  
NR. 10, BL. A5, AP. 32, ORADEA, BH, RO**

(74) Mandatar:  
**INTELECT S.R.L., BD.DACIA NR.48,  
BL.D10, AP.3, OP 9-CP 128, ORADEA,  
JUDEȚUL BIHOR**

(56) Documente din stadiul tehnicii:  
**EP 03117510 B1; EP1498117 A1**

(54) **CAPSULĂ OPERCULATĂ GELATINOASĂ ȘI PROCEDEU  
DE UMLERE A ACESTEIA**



# RO 129214 B1

1           Invenția se referă la o capsulă operculată gelatinoasă, destinată tratamentelor  
combinate și/sau personalizate a unor boli și/sau afecțiuni suferite de un organism uman ori  
3           animal; capsula operculată cuprinde cel puțin două compartimente conținând substanțe  
active naturale ori sintetice, cu sau fără adjuvanți, care pot fi eliberate în organismul uman  
5           sau animal într-o succesiune programabilă prin intermediul unui procedeu de umplere cu  
substanțe active dispuse sub formă de straturi separate între ele cu pereți etanși.

7           Sunt cunoscute, în practica farmaceutică, o serie de capsule formate dintr-un înveliș  
tare (operculate) sau moale (perle), capsule gastrorezistente (enterosolubile), capsule cu  
9           eliberare modificată sau casete (capsule amilacee), fiecare dintre acestea având forme și  
capacități variabile, care conțin - în general - o doză unitară de substanță activă, fiind  
11          destinate administrării pe cale orală, dar și pe alte căi: vaginală, rectală etc. Dintre acestea,  
capsulele operculate sunt construite din: gelatină, amidon, HPMC (hidroxipropilmetil-  
13          celuloză) sau polizaharide obținute din carapacea crustaceelor, care acționează ca promotor  
de absorbție transcelulară, datorită caracterului cationic. Capsulele operculate clasice sunt  
15          compuse dintr-un corp peste care se îmbină, prin suprapunere parțială, un capac - astfel  
încât se formează un recipient închis, monocompartimentat. Sunt cunoscute și capsule  
17          operculate multicompartimentate și multifazice, produse prin introducerea mai multor capsule  
de dimensiuni reduse, într-o capsulă principală mai mare, sistem terapeutic care permite  
19          asocierea, în cadrul aceluiași tratament, a unor substanțe farmaceutice incompatibile sub  
aspect farmaceutic sau tehnologic, care conțin, la rândul lor, alte capsule mai mici.

21          Brevetul european **EP 03117510 B1** se referă la o capsulă care are un strat de  
căptușire a capsulei (2) dintr-o substanță solubilă în apă, cum ar fi, de exemplu, gelatină  
23          moale. Umplerea capsulei (1) este de preferință sub formă lichidă sau de pastă. Stratul de  
căptușeală este acoperit direct cu un strat de protecție mecanică stabil (3) dintr-o substanță  
25          solubilă în apă. În acest mod, sunt reținute mirosurile care penetrează prin căptușeala  
capsulei. În plus, capsula este protejată împotriva influențelor mecanice.

27          Brevetul european **EP1498117 A1** se referă la o compoziție farmaceutică sub formă  
de capsule gelatinoase, cuprinzând (a) o compoziție activă de miez cuprinzând cel puțin un  
29          compus activ farmaceutic și opțional adjuvanți farmaceutici convenționali; (b) cel puțin un  
strat protector de stingere, poziționat între compoziția miezului activ și suprafața interioară  
31          a carcasei de capsulă de gelatină, care cuprinde cel puțin un agent de răcire, agentul de  
stingere se poate lega chimic de impuritățile volatile care inițiază reticularea gelatinei printr-o  
33          reacție chimică substanțial ireversibilă după ce impuritățile menționate au fost eliberate fie  
de adjuvanți și/sau compus(și) activ(i) din respectiva compoziție a miezului activ și (c) o  
35          carcasă de capsulă de gelatină care înfășoară respectiva compoziție de miez activă,  
incluzând orice material adjuvant și orice strat de călire adăugat la compoziția miezului activ.  
37          O astfel de compoziție a îmbunătățit stabilitatea la depozitare.

Aceste produse prezintă următoarele dezavantaje:

39          - la capsulele operculate clasice, prin îmbinarea dintre corpul capsulei și capac se  
formează un volum care - de obicei - nu este ocupat în totalitate de substanța activă; în  
41          spațiul rămas neocupat din capsulă va pătrunde aer, care - în decursul timpului - poate  
provoca denaturarea anumitor caracteristici importante ale substanței active, ceea ce impune  
43          stabilirea unui termen scurt de expirare;

45          - capsulele multifază fabricate prin introducerea unor capsule mici într-o capsulă mai  
mare presupun consum mare de materiale și sunt greu de administrat la anumiți pacienți (de  
exemplu: apar dificultăți la înghițire).

# RO 129214 B1

Scopul invenției constă în creșterea eficienței tratamentelor combinate pentru diferite boli/afecțiuni cu substanțe active naturale ori sintetice, cu sau fără adjuvanți, administrate sub forma unor capsule ce permit evitarea posologiei incorecte a tratamentului combinat cu substanțe active care, dacă ar interacționa, ar duce la scăderea eficienței tratamentului.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în realizarea unei capsule operculate gelatinoase care permite stratificarea substanțelor active sub formă de pudră prin presare în compartimente diferite, păstrând aproape de maximum timpul de înjumătățire a substanțelor active și, de asemenea, care permite eliberarea substanțelor active în organismul pacientului într-o succesiune programabilă, în condițiile optimizării dimensiunilor capsulei, și procedeul de umplere a capsulei cu o cantitate redusă de material.

Capsula operculată gelatinoasă înlătură dezavantajele soluțiilor cunoscute prin aceea că această capsulă operculată gelatinoasă este formată dintr-un corp **1** având grosimea peretelui de 0,02...0,18 mm și un capac **2** având grosimea peretelui de 0,02...0,18 mm, și este stratificată în interior cu 1...5 pereți **3, 4, 5, 6, 7** despărțitori etanși care au grosimea de 0,02...0,18 mm, astfel încât interiorul capsulei poate conține 2...6 substanțe active naturale ori sintetice, cu sau fără adjuvanți, dispuse în straturi de volume diferite, prevăzute în funcție de cantitatea din fiecare substanță activă necesară într-un anumit tratament; circumferința zonei de îmbinare dintre corpul **1** și capacul **2** este izolată cu o bandă **8** care acoperă cu câte 0,25...1,75 mm atât corpul **1**, cât și capacul **2** pe toată circumferința îmbinării.

Procedeul de umplere a unei capsule conform invenției înlătură dezavantajele prin aceea că respectivele capsule operculate gelatinoase se realizează pe parcursul a 3...7 etape succesive, astfel: în prima etapă, se introduce într-un corpul **1** o substanță activă naturală ori sintetică, cu sau fără adjuvanți, sub formă de pudră, apoi se poziționează prin presare un perete **3** care izolează etanș primul strat astfel format în corpul **1**; în etapa următoare, se poate introduce în corpul **1** o substanță activă naturală ori sintetică, cu sau fără adjuvanți, sub formă de pudră, apoi se poziționează prin presare un perete **4** care izolează etanș al doilea strat astfel format în corpul **1**; în etapa următoare, se poate introduce în corpul **1** o substanță activă naturală ori sintetică, cu sau fără adjuvanți, sub formă de pudră, apoi se poziționează prin presare un perete **5** care izolează etanș al treilea strat astfel format în corpul **1**; în etapa următoare, se introduce într-un capac **2** o substanță activă naturală ori sintetică, cu sau fără adjuvanți, sub formă de pudră; în etapa următoare, se poate poziționa prin presare un perete **6** care izolează etanș primul strat astfel format în capacul **2**, apoi se introduce în capacul **2** o substanță activă naturală ori sintetică, cu sau fără adjuvanți, sub formă de pudră; în etapa următoare, se poate poziționa prin presare un perete **7** care izolează etanș al doilea strat astfel format în capacul **2**, apoi se poate introduce o substanță activă naturală ori sintetică, cu sau fără adjuvanți, sub formă de pudră în capacul **2**; în etapa următoare, capacul **2** închide corpul **1**, prin suprapunere parțială, pe o zonă de îmbinare cu lățimea de 0,5...3,5 mm; îmbinarea dintre corpul **1** și capacul **2** este etanșezată și consolidată prin aplicarea la cald a unei benzi **8**, care acoperă cu câte 0,25...1,75 mm atât corpul **1**, cât și capacul **2**, pe toată circumferința îmbinării.

Prin aplicarea invenției se obțin următoarele avantaje:

- cantitatea de material din care este constituită capsula este incomparabil mai redusă decât în cazul sistemelor "capsulă în capsulă";
- cantitatea de substanțe active sub formă de pudră introduse prin presare ocupă întregul volum util al capsulei, optimizând dimensiunile acesteia;
- timpul de înjumătățire a substanțelor active se păstrează aproape de maximum, prin prevenirea intrării în contact cu aerul a conținutului capsulei din zona de îmbinare a corpului cu capacul;

# RO 129214 B1

1 - substanța (substanțele) care se eliberează în prima treaptă, fiind separate în straturi  
diferite, în urma eliberării lor în mediul acid din stomac, pot să fuzioneze ori să interacționeze  
3 cu acidul din stomac (mediul acid stomacal putând avea rol de „catalizator”), sau nu,  
formând, de exemplu, o barieră protectoare pentru stomac, în fața compusului medica-  
5 mentos care se va elibera în etapa 2 (de exemplu, pentru medicamentele din grupul  
aspirinelor);

7 - sunt separate între ele substanțele cu rol protector/rol activ farmacologic, care, în  
condițiile amestecării lor într-un singur compartiment, ar putea interacționa cu substanța  
9 medicamentoasă (sau între ele), conducând la scăderea eficienței de protejare a mucoasei  
stomacale și/sau duodenale;

11 - se optimizează randamentul în cazul administrării unor principii active având  
perioada de înjumătățire foarte scurtă (de ordinul săptămânilor, zilelor sau chiar al orelor),  
13 pentru a căror formare este necesară interacțiunea dintre două substanțe primare într-un  
mediu apos (după caz, acid sau bazic);

15 - pot fi pregătite tratamente combinate personalizate pentru diferite afecțiuni,  
evitându-se astfel, omiterea prin „uitare” a administrării uneia dintre substanțele active, de  
17 către pacient, iar pe de altă parte, se previne posologia incorectă a tratamentului combinat.

Invenția se referă la o capsulă operculată gelatinoasă conform fig. 1, ce reprezintă  
19 o secțiune longitudinală printr-o capsulă formată dintr-un corp **1** având grosimea peretelui  
de 0,02...0,18 mm și un capac **2** având grosimea peretelui de 0,02...0,18 mm, capsula fiind  
21 stratificată în interior cu unul până la cinci pereți **3, 4, 5, 6, 7** despărțitori etanși care au  
grosimea de 0,02...0,18 mm, astfel încât interiorul capsulei poate conține 2...6 substanțe  
23 active naturale ori sintetice, cu sau fără adjuvanți, dispuse în straturi de volume diferite, în  
funcție de cantitatea necesară din fiecare substanță activă, într-un anumit tratament;  
25 circumferința zonei de îmbinare dintre corpul **1** și capacul **2** este acoperită de o bandă **8**;  
corpul **1**, capacul **2** și fiecare dintre pereții **3, 4, 5, 6, 7** despărțitori etanși pot fi realizați din  
27 materiale cu solubilitate diferită, astfel încât timpii de dezintegrare în organism pentru corpul  
**1**, capacul **2** și pentru fiecare dintre pereții **3, 4, 5, 6, 7** despărțitori etanși pot varia între  
29 30...43000 s și sunt ajustați în funcție de specificul unei aplicații medicale, pentru ca în  
situația unor tratamente combinate, eliberarea substanțelor active din straturi diferite ale  
31 capsulei să fie realizată succesiv și programabil, de exemplu: o substanță activă va fi  
eliberată la nivelul stomacului, altă substanță activă va fi eliberată la nivelul duodenului, alte  
33 substanțe active vor fi eliberate la nivelul intestinului subțire, pe parcursul căruia poate fi  
temporizată eliberarea unor substanțe active diferite pentru jejun sau pentru ileon; banda **8**  
35 va fi realizată dintr-un material având timpul de dezintegrare similar cu capacul **2**.

Procedeul de umplere a unei capsule operculate gelatinoase se desfășoară pe  
37 parcursul a 3...7 etape succesive, astfel: în prima etapă, se introduce în corpul **1** o substanță  
activă naturală ori sintetică, cu sau fără adjuvanți, sub formă de pudră, apoi se poziționează  
39 prin presare primul perete **3** despărțitor etanș care asigură izolarea primului strat de  
substanțe active din corpul **1**; în etapa următoare, se poate introduce în corpul **1** o substanță  
41 activă naturală ori sintetică, cu sau fără adjuvanți, sub formă de pudră, apoi se va poziționa  
prin presare al doilea perete **4** despărțitor etanș care asigură izolarea celui de-al doilea strat  
43 din corpul **1**; în etapa următoare, se poate introduce în corpul **1** o substanță activă naturală  
ori sintetică, cu sau fără adjuvanți, sub formă de pudră, apoi se va poziționa prin presare al  
45 treilea perete **5** despărțitor etanș care asigură izolarea celui de-al treilea strat din corpul **1**;  
în etapa următoare, se va introduce în capacul **2** o substanță activă naturală ori sintetică, cu  
47 sau fără adjuvanți, sub formă de pudră; în etapa următoare, se poate poziționa prin presare

# RO 129214 B1

un perete **6** despărțitor etanș care asigură izolarea primului strat din capacul **2**, apoi se va introduce în capacul **2** o substanță activă naturală ori sintetică, cu sau fără adjuvanți, sub formă de pudră; în etapa următoare, se poate poziționa prin presare un perete **7** despărțitor etanș care asigură izolarea celui de-al doilea strat din capacul **2**, apoi se poate introduce o substanță activă naturală ori sintetică, cu sau fără adjuvanți, sub formă de pudră, în capacul **2**; în penultima etapă, capacul **2** va închide corpul capsulei **1**, prin suprapunere parțială, pe o zonă de îmbinare de 0,5...3,5 mm; în ultima etapă a procedurii de umplere, în zona de îmbinare dintre corpul **1** și capacul **2** se aplică la cald o bandă **8**, care acoperă cu câte 0,2...1,75 mm atât corpul **1**, cât și capacul **2** pe toată circumferința îmbinării, pentru etanșeizarea și consolidarea îmbinării dintre corpul **1** și capacul **2** ale capsulei.

Se dau, în continuare, trei exemple de realizare a invenției, în vederea obținerii unor variante de tratament combinat, prin programarea diferită a eliberării succesive a substanțelor active naturale ori sintetice, în organismul pacientului, în legătură cu figura, care reprezintă o secțiune longitudinală printr-o capsulă.

## Exemplul 1

La început, se dizolvă capacul **2**, acesta eliberând substanța activă primară, pregătitoare pentru eliberarea celor din corpul **1**; apoi se dizolvă corpul **1**, eliberându-se deodată substanțele din acesta; timpii necesari eliberării substanței primare/pregătitoare/protectoare din capacul **2** și cel pentru substanța activă din corpul **1** vor fi configurați în funcție de natura și tipul substanțelor active și/sau a tratamentului urmat de pacient; configurarea se face ținând cont de compoziția elementelor capacului **2**, pereților despărțitori etanși **3, 4, 5, 6, 7** și, respectiv, corpului **1**; astfel, în capacul **2** poate să existe o substanță cu rol de filmare a peretelui stomacal, timpul necesar acestui proces fiind de aproximativ **5** min, urmat apoi de eliberarea substanței active din corpul capsulei, care în lipsa substanței protectoare ar conduce la iritarea mucoasei stomacale.

## Exemplul 2

Prin construcție, capacul **2** are timpul de dezintegrare în stomac de 1 min, iar corpul **1** are timpul de dezintegrare între 7...8 min, pereții despărțitori etanși **3, 4, 5** din corpul **1** având timpul de dezintegrare de 2 min, iar eliberarea substanțelor se va face în felul următor: după 1 min de la înghițirea capsulei, se eliberează toate substanțele din capacul capsulei **2**, apoi după încă 2 min (adică la 3 min de la înghițirea capsulei) se va elibera prima substanță din corpul capsulei, cuprinsă între pereții despărțitori etanși **4** și **5**, apoi după încă 2 min (adică la 5 min de la înghițirea capsulei) se va elibera următoarea substanță din corpul capsulei, cuprinsă între pereții despărțitori etanși **3** și **4**, iar ultima substanță se va elibera după următoarele 2 min (adică la 7 min de la înghițirea capsulei).

## Exemplul 3

În cazul administrării unui principiu activ cu perioada de înjumătățire foarte scurtă (de ordinul săptămânilor, zilelor ori chiar al orelor), pentru a cărei formare este necesară interacțiunea dintre două substanțe primare într-un mediu apos (după caz, acid sau bazic), substanțele primare vor fi introduse în straturi diferite din corpul **1** și/sau capacul **2**, pereții respectivelor straturi fiind configurați pentru a se dezintegra concomitent și programat pentru un anumit nivel al tubului digestiv (stomac, duoden, intestin subțire), astfel încât principiul activ se formează cu numai 20...50 s înainte de absorbirea acestuia în organism.

# RO 129214 B1

## Revendicări

1

3 1. Capsulă operculată gelatinoasă, **caracterizată prin aceea că** este formată dintr-un  
corp (1) având grosimea peretelui de 0,02...0,18 mm și un capac (2) având grosimea  
5 peretelui de 0,02...0,18 mm, și este stratificată în interior cu 1...5 pereți (3, 4, 5, 6, 7)  
despărțitori etanși care au grosimea de 0,02...0,18 mm, astfel încât interiorul capsulei poate  
7 conține 2...6 substanțe active naturale ori sintetice, cu sau fără adjuvanți, dispuse în straturi  
de volume diferite, prevăzute în funcție de cantitatea din fiecare substanță activă necesară  
9 într-un anumit tratament; circumferința zonei de îmbinare dintre corpul (1) și capacul (2) este  
izolată cu o bandă (8) care acoperă cu câte 0,25...1,75 mm atât corpul (1), cât și capacul (2)  
11 pe toată circumferința îmbinării.

13 2. Capsulă operculată gelatinoasă, conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea**  
**că** are corpul (1), capacul (2) și fiecare dintre pereții (3, 4, 5, 6, 7) realizați din materiale cu  
solubilitate diferită, astfel încât timpii de dezintegrare în organism pentru corpul (1), capacul  
15 (2) și pentru fiecare dintre pereții (3, 4, 5, 6, 7) variază între 30...43000 s, timpi care sunt  
ajustați în funcție de specificul unei aplicații medicale, fiind eliberate, într-o succesiune  
17 programabilă, substanțe active naturale ori sintetice aflate în straturi diferite ale capsulei.

19 3. Capsulă operculată gelatinoasă, conform revendicării 2, **caracterizată prin aceea**  
**că** banda (8) este realizată dintr-un material având timpul de dezintegrare similar cu capacul  
(2).

21 4. Capsulă operculată gelatinoasă, conform revendicării 2, destinată administrării unui  
principiu activ având perioada de înjumătățire foarte scurtă, pentru a cărui formare este  
23 necesară interacțiunea dintre două substanțe primare într-un mediu apos (după caz, acid sau  
bazic), **caracterizată prin aceea că** substanțele primare sunt introduse în straturi diferite din  
25 corpul (1) și/sau capacul (2), pereții respectivelor straturi fiind realizați astfel încât se  
dezintegrează concomitent, iar principiul activ se formează cu numai 20...50 s înainte de  
27 absorbirea lui în organism.

29 5. Procedeu de umplere a unei capsule operculate gelatinoase, **caracterizat prin**  
**aceea că** se realizează pe parcursul a 3...7 etape succesive, astfel: în prima etapă, se  
introduce într-un corp (1) o substanță activă naturală ori sintetică, cu sau fără adjuvanți, sub  
31 formă de pudră, apoi se poziționează prin presare un perete (3) care izolează etanș primul  
strat astfel format în corpul (1); în etapa următoare, se poate introduce în corpul (1) o  
33 substanță activă naturală ori sintetică, cu sau fără adjuvanți, sub formă de pudră, apoi se  
poziționează prin presare un perete (4) care izolează etanș al doilea strat astfel format în  
35 corp (1); în etapa următoare, se poate introduce în corpul (1) o substanță activă naturală ori  
sintetică, cu sau fără adjuvanți, sub formă de pudră, apoi se poziționează prin presare un  
37 perete (5) care izolează etanș al treilea strat astfel format în corpul (1); în etapa următoare,  
se introduce într-un capac (2) o substanță activă naturală ori sintetică, cu sau fără adjuvanți,  
39 sub formă de pudră; în etapa următoare, se poate poziționa prin presare un perete (6) care  
izolează etanș primul strat astfel format în capacul (2), apoi se introduce în capacul (2) o  
41 substanță activă naturală ori sintetică, cu sau fără adjuvanți, sub formă de pudră; în etapa  
următoare, se poate poziționa prin presare un perete (7) care izolează etanș al doilea strat  
43 astfel format în capacul (2), apoi se poate introduce o substanță activă naturală ori sintetică,  
cu sau fără adjuvanți, sub formă de pudră, în capacul (2); în etapa următoare, capacul (2)  
45 închide corpul (1), prin suprapunere parțială, pe o zonă de îmbinare cu lățimea de  
0,5...3,5 mm; îmbinarea dintre corpul (1) și capacul (2) este etanșezată și consolidată prin  
47 aplicarea la cald a unei benzi (8), care acoperă cu câte 0,25...1,75 mm atât corpul (1), cât  
și capacul (2), pe toată circumferința îmbinării.

