



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2013 00227

(22) Data de depozit: 13.03.2013

(41) Data publicării cererii:  
28.02.2014 BOPI nr. 2/2014

(71) Solicitant:  
• 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

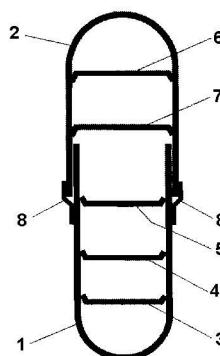
(54) CAPSULĂ OPERCULATĂ GELATINOASĂ STRATIFICATĂ CU  
ELIBERARE SUCESIVĂ PROGRAMABILĂ A  
SUBSTANȚELOR ACTIVE NATURALE ORI SINTETICE CU  
SAU FĂRĂ ADJUVANȚI ȘI PROCEDEU DE FABRICAȚIE

(57) Rezumat:

Invenția se referă la o capsulă cu eliberare controlată a substanțelor active, și la un procedeu de obținere a acesteia. Capsula conform invenției este formată dintr-un corp (1) și un capac (2), fiind prevăzută cu 1...5 pereți (3, 4, 5, 6, 7) despărțitori etanși, având o grosime a peretelui de 0,02...0,18 mm, conținând 2...6 substanțe active naturale sau sintetice, corpul (1) și capacul (2) fiind îmbinate, îmbinarea fiind izolată cu o bandă (8). Procedeu conform invenției constă din introducerea unei prime substanțe active în corpul capsulei, după care se poziționează primul perete despărțitor etanș, formând un prim strat în corpul capsulei, similar se formează celelalte straturi de substanțe active în corpul capsulei, având timpi de eliberare diferiți, după care similar se formează straturi de substanțe active în capacul capsulei, apoi capacul se îmbină cu corpul capsulei pe o zonă de 0,5...3,5 mm, și peste care se aplică o bandă care etanșează și consolidează toată circumferința îmbinării.

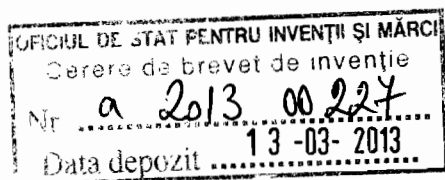
Revendicări: 5

Figuri: 1



Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).





**CAPSULĂ OPERCULATĂ GELATINOASĂ STRATIFICATĂ  
 CU ELIBERARE SUCESIVĂ PROGRAMABILĂ A SUBSTANȚELOR ACTIVE  
 NATURALE ORI SINTETICE CU SAU FĂRĂ ADJUVANȚI  
 ȘI PROCEDEU DE FABRICAȚIE**

Capsulele sunt preparate farmaceutice formate din învelișuri care conțin doze unitare de substanțe active asociate sau nu cu substanțe auxiliare, fiind destinate administrării pe cale orală.

**Invenția se referă la** o capsulă operculată gelatinoasă, destinată utilizării în vederea tratării și/sau ameliorării unor boli și/sau afecțiuni suferite de un organism uman ori animal și care cuprinde cel puțin două compartimente conținând substanțe active naturale ori sintetice cu sau fără adjuvanți care pot fi eliberate în organismul uman sau animal într-o succesiune programabilă.

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

Aceste produse prezintă următoarele **dezavantaje**:

- 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 spațiul rămas neocupat din capsulă va pătrunde aer, care – în decursul timpului – poate provoca denaturarea anumitor caracteristici importante ale substanței active, ceea ce impune stabilirea unui termen scurt de expirare;

- 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 (ex: dificultăți la înghițire).

**Scopul invenției** îl constituie creșterea eficienței tratamentelor cu substanțe active naturale ori sintetice, administrate în special pe cale orală, sub forma capsulelor operculate gelatinoase.

**Problema tehnică** pe care o rezolvă invenția constă în fabricarea unei capsule care să permită stratificarea substanțelor active din interior, în vederea eliberării acestora în organismul pacientului conform unei succesiuni programabile, în condițiile optimizării dimensiunilor capsulei și necesitând o cantitate redusă de material în procesul de producție.

Invenția înlătură dezavantajele soluțiilor cunoscute, **prin aceea că**, în conformitate cu Figura 1 reprezentând o secțiune longitudinală, o capsulă operculată gelatinoasă formată din corp **1** având grosimea peretelui de  $0,1 \text{ mm} \pm 0,08 \text{ mm}$  și capac **2** având grosimea peretelui de  $0,1 \text{ mm} \pm 0,08 \text{ mm}$ , este stratificată în interior cu unul până la cinci pereți despărțitori etanși **3, 4, 5, 6, 7** care au grosimea de  $0,1 \text{ mm} \pm 0,08 \text{ mm}$ , astfel încât interiorul capsulei poate conține două până la șase substanțe 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; circumferința zonei de îmbinare dintre corpul **1** și capacul **2** este acoperită de o bandă izolantă **8**; corpul **1**, capacul **2** și fiecare dintre pereții despărțitori etanși **3, 4, 5, 6, 7** pot fi realizați din materiale cu solubilitate diferită, încât timpii de dezintegrare în organism pentru corpul **1**, capacul **2** și pentru fiecare dintre pereții despărțitori etanși **3, 4, 5, 6, 7** pot varia între 30 secunde și până la 12 ore și sunt ajustați în funcție de specificul unei aplicații medicale, pentru ca în situația unor tratamente combinate, eliberarea substanțelor active din straturi diferite ale 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 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 izolantă **8** va fi realizată dintr-un material având timpul de dezintegrare similar cu capacul **2**; procedeul de umplere a unei capsule operculate gelatinoase se desfășoară astfel: se introduce în corpul **1** o substanță activă naturală ori sintetică, cu sau fără adjuvanți, sub formă de pudră, apoi se poziționează prin presare primul perete despărțitor etanș **3** care asigură izolarea primului strat din corpul **1**; după care 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 doilea perete despărțitor etanș **4** care asigură





izolarea celui de-al doilea strat din corpul 1; după care 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 treilea perete despărțitor etanș 5 care asigură izolarea celui de-al treilea strat din corpul 1; apoi se va introduce în capacul 2 o substanță activă naturală ori sintetică, cu sau fără adjuvanți, sub formă de pudră; după care se poate poziționa prin presare un perete despărțitor etanș 6 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; după care se poate poziționa prin presare un perete despărțitor etanș 7 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; după care capacul 2 va închide corpul capsulei 1, prin suprapunere parțială, pe o zonă de îmbinare de  $2 \pm 1,5$  mm; pentru etanșizarea și consolidarea îmbinării dintre corpul 1 și capacul 2 ale capsulei, se aplică la cald o bandă izolantă 8, care acoperă cu câte 0,25 - 1,75 mm atât corpul 1 cât și capacul 2 ale capsulei, în zona de îmbinare dintre corpul 1 și capacul 2.

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:

**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 corpul 1; 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 minute, 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 1 minut, iar corpul 1 are timpul de dezintegrare între 7-8 minute, pereții despărțitori etanși 3, 4, 5 din corpul 1 având timpul de dezintegrare de 2 minute, iar eliberarea substanțelor se va face în felul următor: după primul minut de la înghițirea capsulei se eliberează toate substanțele din capacul capsulei 2, apoi după încă 2 minute (adică la 3 minute de la înghițirea capsulei) se va elibera substanța 1 din corpul capsulei cuprinsă între pereții despărțitori etanși 4 și 5, apoi după încă 2 minute (adică la 5 minute 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 minute (adică la 7 minute 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 ori 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 câteva zeci de secunde înainte de absorbirea lui în organism.

Prin aplicarea invenției se obțin următoarele **avantaje**:

- cantitatea de material din care e 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;
- substanța(-ele) 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 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 medicamentos care se va elibera în etapa 2 (de exemplu, pentru medicamentele din grupul aspirinelor);
- 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 medicamentoasă (sau între ele), conducând la scăderea eficienței de protejare a mucoasei stomacale și / sau duodenale;
- se optimizează randamentul în cazul administrării unor principii active având perioada de înjumătățire foarte scurtă (de ordinul săptămânilor, zilelor ori chiar al orelor), pentru a căror formare este necesară interacțiunea dintre două substanțe primare într-un mediu apos (după caz, acid ori bazic);
- pot fi pregătite tratamente combinate personalizate pentru diferite afecțiuni, evitându-se astfel, pe de o parte omiterea (prin „uitare” a) administrării uneia dintre substanțele active, de către pacient, iar pe de altă parte, evitând o posologie incorectă a tratamentului combinat.



## Reven dic ă r i

1. Capsulă operculată gelatinoasă conform Fig.1, **caracterizată prin aceea că**, este formată din corp (1) având grosimea peretelui de  $0,1 \text{ mm} \pm 0,08 \text{ mm}$  și capac (2) având grosimea peretelui de  $0,1 \text{ mm} \pm 0,08 \text{ mm}$  și este stratificată în interior cu unul până la cinci pereți despărțitori etanși (3), (4), (5), (6), (7) care au grosimea de  $0,1 \text{ mm} \pm 0,08 \text{ mm}$ , astfel încât interiorul capsulei poate conține două până la șase substanțe 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; circumferința zonei de îmbinare dintre corpul (1) și capacul (2) este acoperită de o bandă izolantă (8).

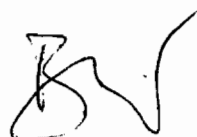
2. Capsulă operculată gelatinoasă, conform Reven dic ă r i i 1, **caracterizată prin aceea că**, are corp (1), capac (2) și fiecare dintre pereții despărțitori etanși (3), (4), (5), (6), (7) realizați din materiale cu solubilitate diferită, încât timpii de dezintegrare în organism pentru corp (1), capac (2) și pentru fiecare dintre pereții despărțitori etanși (3), (4), (5), (6), (7) variază între 30 secunde și până la 12 ore, fiind ajustați în funcție de specificul unei aplicații medicale, pentru ca eliberarea substanțelor active naturale ori sintetice din straturi diferite ale capsulei, să fie realizată succesiv și programabil.

3. Capsulă operculată gelatinoasă, conform Reven dic ă r i i 2, **caracterizată prin aceea că**, banda izolantă (8) va fi realizată dintr-un material având timpul de dezintegrare similar cu capacul (2).

4. Capsulă operculată gelatinoasă, conform Reven dic ă r i i 2, destinată administrării unui principiu activ având perioada de înjumătățire foarte scurtă, pentru a cărei formare este necesară interacțiunea dintre două substanțe primare într-un mediu apos (după caz, acid ori bazic), **caracterizată prin aceea că**, 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, încât principiul activ se formează cu numai câteva zeci de secunde înainte de absorbirea lui în organism.



5. Procedeu de fabricație a unei capsule operculate gelatinoase conform Fig.1, **caracterizat prin aceea că**, se introduce în corp (1) o substanță activă naturală ori sintetică, cu sau fără adjuvanți, sub formă de pudră, apoi se poziționează prin presare primul perete despărțitor etanș (3) care asigură izolarea primului strat din corpul (1); după care 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 doilea perete despărțitor etanș (4) care asigură izolarea celui de-al doilea strat din corpul (1); după care 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 treilea perete despărțitor etanș (5) care asigură izolarea celui de-al treilea strat din corpul (1); apoi se va introduce în capac (2) o substanță activă naturală ori sintetică, cu sau fără adjuvanți, sub formă de pudră; după care se poate poziționa prin presare un perete despărțitor etanș (6) 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; după care se poate poziționa prin presare un perete despărțitor etanș (7) 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); după care capacul (2) va închide corpul (1), prin suprapunere parțială, pe o zonă de îmbinare cu lățimea de  $2 \pm 1,5$  mm; pentru etanșezarea și consolidarea îmbinării dintre corpul (1) și capacul (2) ale capsulei, se aplică la cald o bandă izolantă (8), care acoperă cu câte 0,25-1,75 mm atât corpul (1) cât și capacul (2) ale capsulei, pe circumferința zonei de îmbinare dintre corpul (1) și capacul (2).



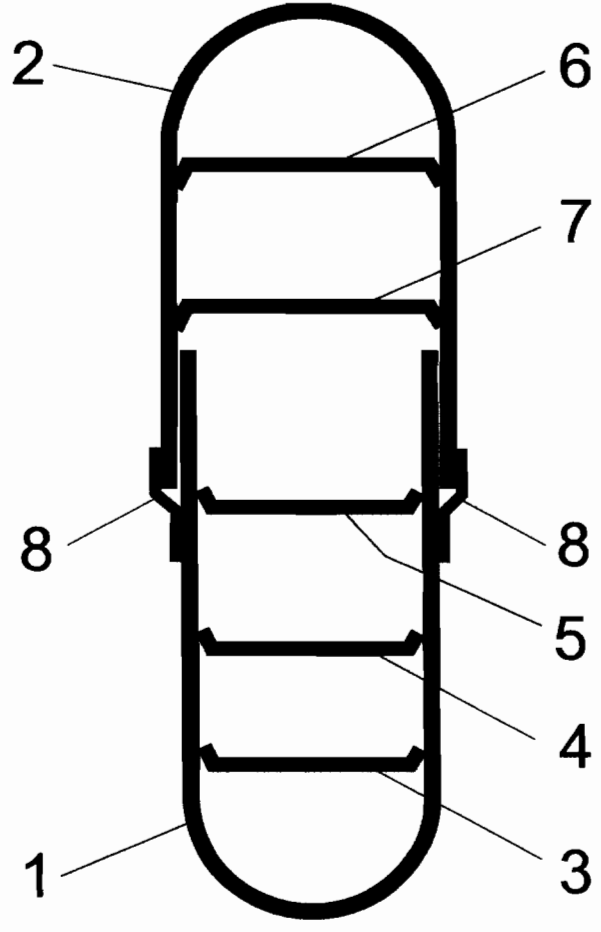


Fig. 1

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*