



No. 05-129656-00005-0000

Fecha: 2007-12-26 16:48:14 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 329 CTOINFORMACION Folios: 49

SEÑOR

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF: Expediente 05-129-656

TÍTULO SOLICITADO: "Composición farmacéutica que contiene (S)-1-(2S, 3S)-3-hexil-4-oxo-oxetan-2-ilmetil dodecil N-formil-L-leucinato"

PUBLICACIÓN: Gaceta 577 de 29-06-2007, número de publicación 99.

PRIORIDAD: No invoca prioridad

SOLICITANTE: Grupo Internacional Farmacéutico GRUFARMA S.A.

APODERADO: María del Pilar Galindo.

TRÁMITE: SUSTENTACION DE OPOSICIÓN

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de las sociedades **TECNOQUÍMICAS S.A.**, y **LAFRANCOL S.A.**, dentro del trámite de la referencia, en ejercicio de lo dispuesto por el artículo 42 inciso 2º de la Decisión 486 de 2000, por medio del presente escrito, procedo a sustentar y complementar la oposición presentada el 27 de Septiembre de 2007, en los siguientes términos:

I. RATIFICACIÓN

Comendidamente me permito insistir en los argumentos planteados en la oposición referida, los cuales, como se dijo en su momento, demuestran que la solicitud de la referencia incumple los requisitos de patentabilidad establecidos por los

82 141
128
128

artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000, y que por ello no merece recibir el beneficio patentario.

- En primer término, es claro para ese despacho que los inhibidores de lipasa - Orlistat, entre otros-, sus propiedades, e indicación terapéutica como inhibidor de lipasa gastrointestinal, se conocen en publicaciones desde 1985; es este el caso de lo revelado en la aplicación europea EP 0 129748, equivalente a la patente americana US 4,598,089 y concedida en 1986-07-01 y que, según información de la División de Nuevas Creaciones de la SIC, carecen de protección en el país. De igual manera, es conocido internacionalmente el empleo comercial de orlistat en productos farmacéuticos bajo diversas formulaciones y formas de presentación, todos ellos para el tratamiento de la obesidad, de forma que al examinar el objetivo verdadero de los gránulos y los excipientes, con los que se presenta el principio inhibidor THL, tampoco nos encontramos con nada que tenga ni novedad ni altura inventiva.
- Las composiciones pretendidas en la solicitud en curso son anticipadas por lo revelado en la patente americana US 4,598,089 -antes mencionada-, en especial en la columna 7, líneas 3 a 51, donde se describe que los compuestos de fórmula (I) entre los que se encuentra Orlistat ó Tetrahidrolipstatina, pueden ser administrados en preparaciones farmacéuticas por vía oral como tabletas, tabletas cubiertas, grageas, cápsulas duras y de gelatina blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Estas formulaciones pueden ser procesadas con vehículos farmacéuticos inertes, inorgánicos u orgánicos; para el caso de tabletas, grageas y cápsulas duras y de gelatina blanda se pueden emplear como ejemplos de excipientes lactosa, almidón de maíz o derivados, talco, ácido esteárico; además pueden contener agentes preservantes, solubilizantes, agentes endulzantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, antioxidantes, entre otros.
- La patente americana US 6,734,314, publicada el 11 de mayo de 2004 y titulada "PREPARATION OF ORLISTAT AND ORLISTAT CRYSTALLINE FORMS", revela que el principio activo Orlistat puede ser formulado en una variedad de composiciones farmacéuticas junto con uno o más excipientes dependiendo de la forma escogida; para el caso de composiciones sólidas

83
142
429
127

se pueden emplear diluentes como por ejemplo, celulosa microcristalina, celulosa microfina, lactosa, almidón, almidón pregelatinizado, entre muchos otros; también señala que las composiciones sólidas de la invención incluyen polvos, granulados, agregados y composiciones compactadas y que las formas de dosificación corresponden a **cápsulas** que contienen dicha composición, preferiblemente polvos o granulados en **cápsulas duras o blandas**.

- La solicitud internacional PCT/WO 9834607 publicada en 13-08-1998 revela en la página 2 un producto que contiene THL como ingrediente activo, estabilizantes, excipientes farmacéuticamente aceptables y se caracteriza porque están en forma de partículas con un diámetro en el rango entre 0.25mm y 2mm, como vemos, esta anterioridad anticipa de manera evidente lo que se pretende con la actual solicitud colombiana (especialmente reivindicaciones 1 y 2), es decir, no sólo revela composiciones que contienen Orlistat o THL, sino que dicho principio activo se encuentra acompañado de excipientes adecuados y de un estabilizante y por si fuera poco, se encuentran en forma de gránulos con un determinado rango de tamaño de partícula. Si bien es cierto no coinciden los rangos de tamaño de partícula declarados en uno y otro documento, no lo es menos que, para cualquier persona medianamente versada en la materia y teniendo en cuenta que en el estado del arte se encuentra un documento que revela un rango de tamaños entre 0.25 y 2mm, sería obvio darse a la tarea de proponer un rango menor a 0,25mm o superior a 2mm para evitar infracciones de derechos de patentes o simplemente para darle una ligera modificación que, como en el caso que nos ocupa, no permite la comprensión del problema técnico ni de la solución "aportada por la invención", además no demuestra las ventajas con respecto a lo ya revelado, en consecuencia, el nivel inventivo del capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente colombiana 05-129-656 se encuentra claramente afectado por obra de lo revelado tanto en las patentes americanas US 4,598,089, y US 6,734,314 y la WO 98/34607.
- Ahora bien, es del caso reconocer que existen excipientes que son distintos en uno u otro caso, pero su empleo no supone un asombroso aporte técnico, ya que una persona medianamente versada en la materia técnica, conociendo las características, propiedades y aplicaciones de THL, conociendo la función que

84143
130
130

cumplen los excipientes dentro de una formulación, y conociendo composiciones que los emplean de manera combinada, derivaría efectivamente, tras la etapa de preformulación, una composición que incluya el mismo principio activo y excipientes de la misma clase y aplicación farmacotécnica. En este orden de ideas, el conocimiento previo de estas y otras sustancias, hace que carezca de nivel inventivo la composición pretendida en la solicitud colombiana en cuestión.

II. COMPLEMENTO DE INFORMACIÓN.

Por si los anteriores argumentos no fuesen suficientes, es del caso mencionar otras anterioridades que hacen referencia a la formulación de cápsulas que contienen como principio activo orlistat, anterioridades como la patente americana **US 6,251,421** publicada el 26 de junio de 2001 y titulada "PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING PSYLLIUM FIBER AND A LIPASE INHIBITOR" reivindica la formulación en forma de cápsulas (y de otras formulaciones orales como las tabletas) específicamente en sus reivindicaciones 5, 6, 7, 9 y 10 donde además, como es el caso de las reivindicaciones 6, 9, 10 y 12, se mencionan rangos de dosificación que incluyen la dosificación preferida de orlistat por la solicitud colombiana en trámite (120 mg). De la misma forma y más explícitamente, esta anterioridad en sus ejemplos expone varias formulaciones que pueden servir de referencia para formular orlistat en formas farmacéuticas orales diversas.

Lo mismo ocurre con la patente americana **US 6,358,522** publicada el 19 de Marzo de 2002 y titulada "PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING LIPASE INHIBITOR" ya que en sus reivindicaciones 1, 9, 10, 11, 13 y 14 se refiere al uso de orlistat, en las reivindicaciones 10, 13 y 14 se refiere a los rangos de dosificación del orlistat y la reivindicación 12 y los ejemplos a las formulaciones orales, inclusive cápsulas.

Otros documentos que contemplan los mismos aspectos antes mencionados a través de lo que exponen en sus capítulos reivindicatorios y algunos ejemplos son la patente americana **US 2003/0181512** publicada el 25 de septiembre de 2003 y titulada "PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING LIPASE

88144
131
131

INHIBITORS" y la publicación internacional **WO 2004/096202** publicada el 11 de noviembre de 2004 y titulada "PHARMACEUTICAL FORMULATION COMPRISING ANTI-OBESITY AGENT AND ACIDULANT".

Es importante resaltar también, que junto con la información de las anterioridades citadas y teniendo en cuenta que los componentes de la formulación de la solicitud colombiana en trámite son componentes ampliamente utilizados y reconocidos en la formulación de gránulos que posteriormente van a ser encapsulados, la selección, inclusión y formulación de los mismos, se reduce a la aplicación de los ensayos de preformulación y formulación que deben realizarse, como es de conocimiento de cualquier persona medianamente versada en la materia, en el momento de escoger y formular los componentes de la formulación que aseguren la calidad, seguridad y eficacia del medicamento a producirse, en este caso gránulos para encapsular en capsulas de gelatina dura¹.

- Es también relevante resaltar que la solicitud colombiana en trámite en su reivindicación número 1, expresa el rango de tamaño de partícula de los gránulos incluidos en la composición farmacéutica, el cual puede ser determinado a través de diversos métodos granulométricos pertenecientes al estado del arte y de común empleo en la industria², ya que este proceso (granulometría) debe ser llevado a cabo, no sólo para la formulación de la solicitud colombiana sino por toda tipo de formulación cuya eficiencia y eficacia dependan de ciertas características de dichos gránulos, así las cosas, a la solicitud colombiana en trámite no podría atribuírsele nivel inventivo por el hecho de caracterizar la formulación por el tamaño de partícula, adicionalmente, estos ensayos se encuentran descritos y estandarizados para su aplicación, permiten obtener unos datos y fijar unos parámetros o unos valores específicos dentro de estas mediciones con ciertos niveles de variabilidad estadística permitidos dentro de las mismas para poder determinar si el granulado cumple con los requerimientos necesarios de biodisponibilidad y calidad de la formulación.

¹ Vila Jato J.L. Tecnología Farmacéutica. Ed. Síntesis. Madrid 2001. Volumen I, Parte 1, Capítulo 1, páginas 27 a 30 y Volumen II, Parte 1, Capítulo 1, páginas 55-74.

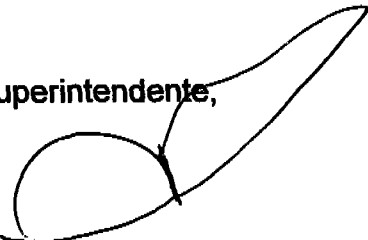
² Vila Jato J.L. Tecnología Farmacéutica. Ed. Síntesis. Madrid 2001. Volumen I, Parte 1, Capítulo 2, páginas 75 a 79 y 94 a 114.

Por todo lo anterior, ruego se analicen los argumentos expuestos con el rigor y detenimiento habituales y que en consecuencia se decrete, además de la negación de la solicitud en comento, el archivo del expediente que la contiene.

III. ANEXOS

- La patente americana US 6,251,421 publicada el 26 de junio de 2001 y titulada "PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING PSYLLIUM FIBER AND A LIPASE INHIBITOR".
- La patente americana US 6,358,522 publicada el 19 de Marzo de 2002 y titulada "PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING LIPASE INHIBITOR".
- La patente americana US 2003/0181512 publicada el 25 de septiembre de 2003 y titulada "PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING LIPASE INHIBITORS".
- Vila Jato J.L. Tecnología Farmacéutica. Ed. Síntesis. Madrid 2001. Volumen I, Parte 1, Capítulo 1, páginas 27 a 30, Capítulo 2, páginas 75 a 79 y 94 a 114.
- Vila Jato J.L. Tecnología Farmacéutica. Ed. Síntesis. Madrid 2001. Volumen II, Parte 1, Capítulo 1, páginas 55-74.

Señor Superintendente,


JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR
C.C. 79.152.473 de Usaquén
T.P. 44655 del C. S de la J.



US006251421B1

(12) **United States Patent**
Niazi

(10) **Patent No.:** **US 6,251,421 B1**
(45) **Date of Patent:** **Jun. 26, 2001**

(54) **PHARMACEUTICAL COMPOSITION
CONTAINING PSYLLIUM FIBER AND A
LIPASE INHIBITOR**

6,030,953 * 2/2000 Bailly et al. 514/24

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

(76) **Inventor:** **Sarfaraz K. Niazi**, 20 Riverside Dr.,
Deerfield, IL (US) 60015

01090131 * 4/1989 (JP)

(*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this
patent is extended or adjusted under 35
U.S.C. 154(b) by 0 days.

* cited by examiner

(21) **Appl. No.:** **09/669,500**

Primary Examiner—Thurman K. Page

Assistant Examiner—Rachel M. Bennett

(22) **Filed:** **Sep. 25, 2000**

(74) **Attorney, Agent, or Firm**—Welsh & Katz, Ltd.

(51) **Int. Cl.**⁷ **A61K 9/20; A61K 9/48;**
A61K 9/14; A61K 9/46; A61K 9/50

(57) **ABSTRACT**

(52) **U.S. Cl.** **424/441; 424/464; 424/451;**
424/484; 424/486; 424/489; 424/466; 424/501;
424/738; 514/772.4

The present invention provides orally administrable pharmaceutical compositions containing an inhibitor of gastrointestinal lipase, and at least one compound selected from the group consisting of psyllium husk, its seeds and leaves thereof. Methods are provided for preventing and treating anal leakage of oil in a patient to whom a composition containing an inhibitor of gastrointestinal lipase is orally administered.

(58) **Field of Search** **424/464, 451,**
424/486, 484, 489, 497, 466, 441, 501,
738; 514/772.4

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

5,540,917 * 7/1996 Isler et al. 424/78.01

13 Claims, No Drawings

\$ 146
87
133
133

PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING PSYLLIUM FIBER AND A LIPASE INHIBITOR

BACKGROUND OF THE INVENTION

The present invention relates to pharmaceutical compositions containing an inhibitor of gastrointestinal lipase, and at least one compound selected from the group consisting of psyllium husk, its derivatives and salts thereof.

Psyllium husk, has a long history of use in traditional and herbal medicine and has been in use in the United States over 60 years ago. Psyllium husk is derived from the seed or leaves of the *Plantago ovata* plant. Besides *Plantago ovata*, psyllium is also known as Ispaghula and Ispagol. *Plantago ovata* is an annual herb native to Asia, the Mediterranean region, and North Africa. Psyllium grows in sand and silty soils. Currently, psyllium is extensively cultivated in India and Pakistan. India provides about 85% of the psyllium available in the world market. The US is the world's largest importer of psyllium husk. Psyllium has a long history of use through the world and has been used in traditional medicine in the United States, Europe, India, and China. Some of the uses of psyllium in traditional medicine are as laxative, emollient, demulcent, and diuretic.

Currently in the United States, psyllium husk is most often used as a bulk fiber laxative, in foods or in various fiber supplements. In 1998, the Food and Drug Administration (FDA) authorized the use in a health claim in the labeling of foods and dietary supplements containing psyllium husk. The health claim may state that diets low in saturated fat and cholesterol that include 7 grams of soluble fiber per day from psyllium may reduce the risk of heart disease by lowering cholesterol levels in the blood.

Psyllium is a bulk forming fiber. Other fibers that belong to the class of bulk forming fibers are cellulose, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, karaya, malt soup extract, polycarbophil, and wheat bran. Bulk forming fibers are laxatives because of their water holding properties. They exert their action primarily through mechanical effects by bulking the colonic contents and shortening transit time.

Anal leakage of oil (oily spotting) is an adverse effect which is occasionally observed in patients treated with lipase inhibitors. It results from physical separation of some liquid unabsorbed dietary fat from the bulk of the fecal mass in the lower large intestine.

SUMMARY OF THE INVENTION

It has now been found that by combining a lipase inhibitor with effective amounts of psyllium, psyllium husk or the seeds or leaves thereof, the phenomenon of anal leakage of oil can be strongly reduced. The present invention is directed to pharmaceutical compositions containing an effective amount of an inhibitor of gastrointestinal lipase, and an effective amount of at least one compound selected from the group consisting of psyllium fiber or husk, its derivatives and salts thereof. The compositions of the present invention also optionally include auxiliary excipients.

The present invention is also concerned with the use of psyllium, psyllium husk or the seeds or leaves thereof for the combined simultaneous, separate or chronologically spaced use with an inhibitor of gastrointestinal lipase, such as orlistat or Pluronic L101, in the treatment of obesity and hyperlipaemia and their comorbidities, such as type II diabetes mellitus.

Artificial non-absorbed fats, mostly sucrose polyester, are used in the food industry for the production of low fat foods, such as low fat potato chips, low fat cookies, low fat salad dressings and low fat ice cream. The ingestion of higher amounts of such foodstuffs containing non-absorbable fats can induce oily leakage.

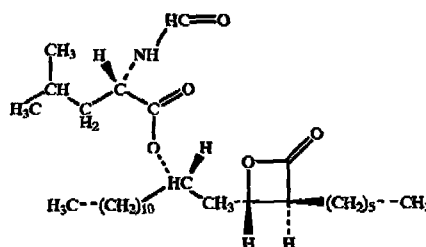
The pharmaceutical compositions of the present invention reduce fat absorption through inhibition of gastrointestinal lipase. The invention is further concerned with the use of psyllium, psyllium husk or the seeds or leaves thereof for treating or preventing the syndrome of anal leakage of oil occurring after the administration of an inhibitor of gastrointestinal lipase, such as orlistat or Pluronic L101, or after ingestion of food containing poorly absorbable or non-absorbable fats or oils or of undigestible oily fat substitutes.

Methods are provided for treating or preventing the syndrome of anal leakage of oil in a patient to whom a composition containing an inhibitor of gastrointestinal lipase is orally administered in unit dosage form.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Examples of lipase inhibitors which can be used in the compositions of the present invention are orlistat or Pluronic L101, lipstatin, panclicins, hesperidin, ebelactones, esterastin and their derivatives, and valilactone or such natural compounds as *Cassia Nomame*. The most preferred lipase inhibitor is orlistat or Pluronic L101.

Orlistat reduces the absorption of dietary fat. Its use for the control or prevention of obesity and hyperlipaemia, is described in U.S. Pat. No. 4,598,089. Orlistat is an N-formyl-L-leucine ester with (3S,4S)-3-hexyl-4-[(2S)-2-hydroxytridecyl]-2-oxetanone. Its chemical structure is as follows:



Another example of gastrointestinal lipase inhibitor is Pluronic L101 which is a hydrophobic surface-active agent, and potent in-vitro inhibitor of human pancreatic lipase. When administered as a 1 percent or 3 percent dietary admix to meal-fed rats, pluronic L-101 produced a significant and dose-dependent decrease in body weight gain while not affecting food consumption. Excretion of dietary fat in the feces was enhanced significantly in a dose-dependent manner during Pluronic L-101 treatment.

Pluronic is a poloxamer, a nonionic surfactant, and a block copolymer of propyleneoxide and ethylene oxide. The propylene oxide block is sandwiched between two ethylene oxide blocks, as follows:



where $x, z=2-128$ $y=16-67$

In Pluronic L101, $x, z=7$; $y=54$

Any conventional auxiliary excipients can be used in formulating the dosage forms of the present invention.

Examples of auxiliary excipients which can be used in the pharmaceutical compositions of the invention are binders, diluents and lubricants, such as AVICEL, polyvinyl pyrrolidone (povidone), talc and sodium stearyl fumarate; sweeteners, such as sorbitol, glucose, saccharose, saccharine-sodium salt and sodium cyclamate; flavor agents, such as passion fruit, citron and lime; flavor enhancers, such as citric acid, monosodium citrate, sodium chloride and choline sulfate; effervescent agents, such as sodium bicarbonate and tartaric acid, disintegrants, antimicrobial agents, such as p-hydroxybenzoic acid methyl or propyl ester; detergents and coloring agents, such as beta-carotene.

The experiment for loss of free fecal oil is based on the observation that mice, due to steadily grooming their furs, distribute any excreted free fecal oil all over their bodies. This results in an easily visible brownish coloring of the fur (oily fur greasing). In mice weighing 20-25 g, excretion of free oil is provoked by administering an excessive dose of orlistat or Pluronic L101 (300 $\mu\text{mol/kg/day}$) together with a diet containing 7% fat, resulting in a daily fat intake of 1 g/day. The diet consists of mashed Hamburger, butter, French fries and string beans. When the diet contained psyllium, the extent of oily fur greasing is reduced, when compared to controls.

The compositions of the present invention reduce fat absorption in a patient through the use of a gastrointestinal lipase inhibitor to inhibit gastrointestinal lipase. The compositions also treat and prevent the syndrome of anal leakage of oil that can occur in a patient upon administration of the gastrointestinal lipase inhibitor. The compositions of the invention contain from 10 to 50, preferably from 20 to 40, parts by weight of psyllium, psyllium husk, seeds or leaves from 10 to 200, preferably from 20 to 80, parts by weight of auxiliary excipients for 1 part by weight of an inhibitor of gastrointestinal lipase, such as orlistat or Pluronic L101. The inhibitor of gastrointestinal lipase in the compositions of the invention is present in an amount at least sufficient to reduce the absorption of fat in the meal consumed by a patient.

The composition of the invention can also be in the form of a commercial pack containing an inhibitor of gastrointestinal lipase and psyllium, psyllium husk or the seeds or leaves thereof, with instructions for its use for the simultaneous, separate or chronologically spaced use in the treatment of obesity or hyperlipaemia.

For the treatment or prevention of obesity or hyperlipaemia, a composition of the invention containing from 10 mg to 1 g of an inhibitor of gastrointestinal lipase, such as orlistat, and from 15 g to 20 g, preferably from 2 g to 10 g, of psyllium, psyllium husk or the seeds or leaves thereof, can be administered orally once, twice or three times per day.

The compositions of the invention can be administered to patients in oral dosage forms. For example, the compositions can be administered as drinkable formulations, such as solutions or suspensions prepared from powder, granules, pellets, tablets to be reconstituted or effervescent tablets; or in form of chewable formulations, such as tablets, capsules or lozenges. They can also be incorporated into food preparations, such as wafers, crackers or bread, or can be in form of swallowable formulations, such as tablets or capsules.

A preferred composition of the invention is a tablet for the treatment of obesity, consisting essentially of orlistat or Pluronic L101 as the active ingredient and psyllium husk, wherein the dosage is from 10 to 120 mg of orlistat or Pluronic L101 and from 0.5 to 5 g of psyllium husk. Most preferably, the tablet consists essentially of about 60 mg of

orlistat or Pluronic L101 and about 2.5 g of psyllium husk. Preferably, the tablet is chewable.

A further preferred composition of the invention is a wafer for the treatment of obesity, consisting essentially of orlistat or Pluronic L101 as the active ingredient and psyllium husk, wherein the dosage is from 10 to 200 mg of orlistat or Pluronic L101 and from 1 to 10 g of psyllium husk. Most preferably, the wafer consists essentially of about 120 mg of orlistat or Pluronic L101 and about 5 g of psyllium husk.

In accordance with the present invention, methods are provided for treating or preventing the syndrome of anal leakage of oil in a patient to whom a composition containing an inhibitor of gastrointestinal lipase is being orally administered in unit dosage form. Treating or preventing the syndrome of anal leakage of oil in a patient is accomplished by orally administering to a patient per meal consumed by the patient a composition in unit dosage form containing an inhibitor of gastrointestinal lipase, and at least one compound selected from the group of psyllium husk, its derivatives, and salts thereof. The gastrointestinal lipase inhibitor is present in this composition in an amount at least sufficient to reduce the absorption of fat in the meal consumed by a patient. In general, this amount is preferably from about 10 mg to about 500 mg. The psyllium husk compound is preferably present in the unit dosage form in an amount of from about 500 mg to about 20 g.

A preferred method of treating or preventing the syndrome of anal leakage of oil occasionally occurring after the oral administration of a lipase inhibitor, comprises orally administering a lipase inhibitor, preferably orlistat or Pluronic L101, and psyllium husk in a dosage amount from 10 to 200 mg of lipase inhibitor and from 0.5 to 10 g of psyllium husk per fat containing meal. Most conveniently, this method comprises orally administering to a patient a composition in unit dosage form containing orlistat or Pluronic L101 and psyllium husk. The dosage amount of the composition is from 10 to 120 mg of orlistat or Pluronic L101 and from 2 to 6 g of psyllium husk, particularly about 60 mg of orlistat or Pluronic L101 and about 2.5 g of psyllium husk per fat containing meal consumed by the patient. Preferably, the composition is orally administered to the patient at breakfast, lunch and dinner.

EXAMPLE 1

Granules or pellets for the simultaneous, separate or chronologically spaced administration of orlistat or Pluronic L101 and psyllium husk are prepared as follows:

45 g of psyllium husk and 45 g of AVICEL RC-591 (microcrystalline cellulose) are mixed and kneaded with demineralized water to a suitable consistency. 10 g of psyllium husk are added and mixed in. The wet mass is sieved and then dried in a fluidized bed to give granules. Alternatively the wet mass is extruded and spheronized and then dried in a fluidized bed to give pellets. A quantity of 5 g or 10 g of granules or pellets is filled into sachets as unit dose. Alternatively, this material is filled into appropriate containers. The dosing may be performed with appropriate spoons.

5
EXAMPLE 2

Powder for reconstitution:	
Orlistat or Pluronic L101	0.12 g
Psyllium husk	5 g
Sorbitol	7.11 g
AVICEL CL 611	1.20 g
.beta.-carotene	0.06 g
Citric acid	0.10 g
p-Hydroxybenzoic acid methyl ester	0.15 g
p-Hydroxybenzoic acid propyl ester	0.03 g
Flavoring agent (passion fruit)	0.13 g
AVICEL PH 105	8.00 g
Monosodium citrate	1.00 g
Saccharine-sodium salt	0.10 g
Total	23 g

An oral suspension is obtained by adding tap-water to the above powder to a volume of about 100 ml.

EXAMPLE 3

Granulates or pellets:	
Orlistat or Pluronic L101	0.120 g
Psyllium husk	5.0 g
AVICEL PH 101	4.88 g

The above ingredients are mixed and kneaded with demineralized water to obtain a suitable consistency. The wet mass is sieved and dried in a fluidized bed at a temperature below 35 degrees C. to give granules. Alternatively, the wet mass is extruded and spheronized and then dried in a fluidized bed to give pellets. A quantity of 10 g of the granules or pellets is filled into sachets as a unit dose. Alternatively, the material is filled into appropriate containers. The dosing can be performed with appropriate syring.

EXAMPLE 4

Effervescent tablets:	
Orlistat or Pluronic L101	0.120 g
Saccharose powder	1.669 g
Psyllium husk	2.5 g
Sodium cyclamate	0.115 g
Saccharine sodium salt	0.004 g
Sodium bicarbonate	0.7 g
Tartaric acid (crystallized)	1.12 g
Sodium chloride (milled)	0.04 g
Chinine sulfate	0.007 g
Flavoring agent	0.025 g
Total	6.3 g

Orlistat or Pluronic L101, saccharose, psyllium husk, sodium cyclamate and saccharin sodium are mixed and sieved. The mixture is kneaded with a mixture of ethanol and demineralized water, granulated and dried at a temperature below 35 degree. C. in a fluidized bed to give a mixture A. Sodium bicarbonate, tartaric acid, sodium chloride, chinine sulfate and the flavoring agent are mixed and sieved to give a mixture B. A and B are mixed and compressed to effervescent tablets of 6.3 g and a diameter of 30 mm.

6
EXAMPLE 5

Chewable tablets:	
Orlistat	0.060 g
Psyllium husk	2.5 g
Sorbitol	1.84 g
AVICEL CE-15	1.0 g
Talc	0.480 g
Sodium stearyl fumarate	0.120 g
Total	6.0 g

Orlistat or Pluronic L101, psyllium husk, sorbitol and AVICEL CE-15 are mixed and sieved. Talc and sodium stearyl fumarate are sieved and mixed with the first obtained mixture and then the mixture is compressed to chewable tablets of 6.0 g and a diameter of 2 cm.

EXAMPLE 6

Psyllium wafers for the simultaneous, separate or chronologically spaced administration of orlistat are prepared as follows:

Corn flour (5 g) and 5 g of psyllium are mixed. Soybean oil (2 g) is added and the mixture is mixed for 15 minutes. Water is added to form a wet mass which is then extruded. The wet wafers are dried in an oven at 35. degree. C. and then packaged.

EXAMPLE 7

Wafers:	
Psyllium husk	5 g
Soybean oil	2 g
Corn flour	5 g
Orlistat or Pluronic L101	120 mg

The process is the same as in Example 6 but orlistat or Pluronic L101 is first dissolved in soybean oil and added to the blend. After the wet massing with water and extrusion, the wafers are dried at 35 degree C.

EXAMPLE 8

Wafers: the proportions of the ingredients and the procedure are the same as in Example 7, but molten tripalmitin is substituted for soybean oil.

EXAMPLE 9

Psyllium wafers for the simultaneous, separate or chronologically spaced administration of orlistat are prepared as follows:

Psyllium husks (5 g) and 5 g of maltodextrin are mixed. Molten tripalmitin (2 g) is added to the mixture. The mass is then wetted with water and the wet mass is extruded. The wafers are dried at 35 degree C.

78
90
136
138

7

EXAMPLE 10

Wafers:	
Psyllium husks	5 g
Maltodextrin	5 g
Triplamitin	2 g
Orlistat or Pluronic L101	120 mg

The process is the same as in Example 9 but orlistat or Pluronic L101 is dissolved in molten triplamitin and then added to the blend. The wafers are dried at 35 degree C.

While the invention has been described with reference to a preferred embodiment, it will be understood by those skilled in the art that various changes may be made and equivalents may be substituted for elements thereof without departing from the scope of the invention. In addition, many modifications may be made to adapt a particular situation or material to the teachings of the invention without departing from the essential scope thereof. Therefore, it is intended that the invention not be limited to the particular embodiment disclosed as the best mode contemplated for carrying out this invention, but that the invention will include all embodiments and equivalents falling within the scope of the appended claims.

Various features of the invention are set forth in the following claims.

What is claimed is:

1. A pharmaceutical composition in oral dosage form for humans, said composition comprising an inhibitor of gastrointestinal lipase, said gastrointestinal lipase is present in an amount of from about 10 mg to about 500 mg, and a compound comprising psyllium husk, seeds or leaves thereof, said compound is present in an amount of from about 500 mg to about 20 g, wherein said composition contains 10 to 50 parts by weight of the compound per 1 part by weight of the inhibitor of gastrointestinal lipase.

2. The composition according to claim 1, wherein the compound is present in an amount of from about 2 g to about 10 g and the inhibitor gastrointestinal lipase is present in an amount of from about 10 mg to about 500 mg.

3. The composition according to claim 1, wherein the inhibitor of gastrointestinal lipase is orlistat or a poloxamer.

4. The composition according to claim 1, wherein the compound is psyllium husk.

5. The composition according to claim 1, wherein the oral dosage form is selected from the group consisting of tablets, capsules, lozenges, liquid formulations, wafers and crackers.

8

6. The composition according to claim 1, wherein the compound is psyllium husk and the inhibitor of gastrointestinal lipase is orlistat or a poloxamer, said psyllium husk being present in the composition in an amount of from about 0.5 g to about 5 g and said orlistat or a poloxamer being present in the composition in an amount of from about 01 mg to about 120 mg.

7. The composition according to claim 6, wherein said unit dosage form is a tablet.

8. The composition according to claim 7, wherein the tablet contains about 2.5 g of psyllium husk and about 60 mg of orlistat or a poloxamer.

9. The composition according to claim 2, wherein the unit dosage form is a wafer containing from about 1 g to about 10 g of psyllium husk and from about 10 mg to about 200 mg of orlistat or a poloxamer.

10. The composition according to claim 9, wherein the wafer contains about 5 g of psyllium husk about 120 mg of orlistat or a poloxamer.

11. The composition according to claim 1, wherein the composition contains at least one auxiliary excipient.

12. A method of treating or preventing the syndrome of anal leakage of oil in a patient to whom a composition containing an inhibitor of gastrointestinal lipase is being orally administered in unit dosage form, comprising orally administering to a patient per meal consumed by the patient a composition in unit dosage form containing an inhibitor of gastrointestinal lipase present in an amount at least sufficient to reduce absorption of fat in a meal consumed by the patient, said inhibitor of gastrointestinal lipase being present in an amount of from about 10 mg to about 500 mg, and at least one compound selected from the group consisting of psyllium husk, seeds and leaves thereof, said compound being present in the unit dosage form in an amount of from about 500 mg to about 20 g.

13. A pharmaceutical composition in unit dosage form for the prevention of anal leakage of oil in a patient, said composition comprising a pharmaceutically effective amount of an inhibitor of gastrointestinal lipase, and a pharmaceutically effective amount of a compound comprising psyllium husk or any component of psyllium.

* * * * *



US006358522B1

(12) **United States Patent**
Hug et al.

(10) Patent No.: **US 6,358,522 B1**
 (45) Date of Patent: **Mar. 19, 2002**

(54) **PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS
 CONTAINING LIPASE INHIBITOR**

5,643,874 A * 7/1997 Bremer et al. 514/12

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

(75) Inventors: **Manuela Hug, Weil am Rhein (DE);
 Hans-Peter Märki, Basel; Marcel
 Meier, Pratteln, both of (CH)**

EP 0 638 317 2/1995
 WO WO 92/17077 10/1992
 WO WO 98/34607 8/1998

(73) Assignee: **Hoffmann-La Roche Inc., Nutley, NJ
 (US)**

OTHER PUBLICATIONS

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this
 patent is extended or adjusted under 35
 U.S.C. 154(b) by 0 days.

Chemical Abstract No. XP-002123841, vol. 127, No. 20
 (1997).

Chemical Abstract No. XP-002123842, vol. 128, No. 24
 (1998).

Sjostrom, et al., Randomised placebo-controlled trial of
 orlistat for weight loss and prevention of weight regain in
 obese patients, *The Lancet*, vol. 352, No. 9123, pp. 167-172
 (1998)

(21) Appl. No.: **09/370,846**

(22) Filed: **Aug. 10, 1999**

* cited by examiner

(30) **Foreign Application Priority Data**

Aug. 14, 1998 (EP) 98115311
 May 12, 1999 (EP) 99109516

Primary Examiner—Dameron L. Jones

(74) *Attorney, Agent, or Firm*—George W. Johnston; John
 P. Parise

(51) Int. Cl.⁷ **A61K 9/28; A61K 9/68**

(52) U.S. Cl. **424/441; 424/464; 424/400;
 514/57**

ABSTRACT

(58) Field of Search **424/400, 405,
 424/408, 410, 439, 441, 464, 465, 474;
 252/380; 514/23, 54, 57**

The present invention provides orally administrable phar-
 maceutical compositions containing an inhibitor of gas-
 trointestinal lipase, one (or more) additive(s) of the group
 consisting of substantially non-digestible, substantially non-
 fermentable, hydrophilic and/or hydrocolloidal food grade
 thickeners and emulsifiers, and auxiliary excipients. Meth-
 ods are provided for preventing and treating anal leakage of
 oil in a patient by administering the compositions of the
 present invention to the patient.

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,005,195 A 1/1977 Jandacek
 4,598,089 A 7/1986 Hadvary et al.
 5,447,953 A 9/1995 Isler et al.

14 Claims, No Drawings

128 151
 82
 138

1

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS
CONTAINING LIPASE INHIBITOR

BACKGROUND OF THE INVENTION

The present invention relates to pharmaceutical compositions containing an inhibitor of gastrointestinal lipases, one (or more) additive(s) of the group consisting of substantially non-digestible, substantially non-fermentable, hydrophilic and/or hydrocolloidal food grade thickeners and emulsifiers, and excipients.

An example of an inhibitor of gastrointestinal lipases is orlistat, previously known as tetrahydrolipstatin or THL. Orlistat reduces the absorption of dietary fat. Its use for the control or prevention of obesity and hyperlipidaemia is described in U.S. Pat. No. 4,598,089. Orlistat is the N-formyl-L-leucine ester with (3S,4S)-3-hexyl-4-[(2S)-2-hydroxy-tridecyl]-2-oxetanone.

Anal leakage of oil (oily spotting) is an adverse effect which is occasionally observed in patients treated with lipase inhibitors. This phenomenon reflects physical separation of some liquid unabsorbed dietary fat from the bulk of unabsorbable solids in the lower large intestine. This physical separation and thus anal leakage of oil can be prevented with the pharmaceutical compositions of the present invention.

In the U.S. Pat. No. 5,447,953 it has been demonstrated that by combining a lipase inhibitor with substantial amounts of water-insoluble crude fibers, the inhibiting effect on fat absorption can be increased. This synergistic effect is likely attributable to acceleration of gastrointestinal transit of food by the water-insoluble fiber component. The consequent shortening of the time period available for fat digestion combined with the reducing effect on lipase activity intensifies the inhibitory effect on fat absorption.

SUMMARY OF THE INVENTION

Surprisingly, it has now been found that the separation of unabsorbed oil from the feces and thus anal oil leakage can be reduced or prevented, when a lipase inhibitor such as orlistat is administered in combination with low amounts of one or more substantially non-digestible, substantially non-fermentable, hydrophilic and/or hydrocolloidal food grade thickeners and/or emulsifiers.

It is an object of the present invention to use substantially non-digestible, substantially non-fermentable hydrophilic and/or hydrocolloidal food grade thickeners and/or emulsifiers for the combined simultaneous, separate or chronologically spaced administration with lipase inhibitors, e.g. orlistat, in the treatment of obesity and hyperlipaemia.

It is another object of the present invention to provide pharmaceutical compositions containing substantially non-digestible, substantially non-fermentable hydrophilic and/or hydrocolloidal food grade thickeners and/or emulsifiers and lipase inhibitor for administration to a patient in unit dosage form to prevent anal oil leakage.

The invention is further concerned with the use of the above thickeners and/or emulsifiers for treating or preventing the syndrome of anal leakage of oil occurring after the administration of a lipase inhibitor, such as orlistat, or after ingestion of food containing poorly absorbable or non-absorbable fats or oils or undigestible oily fat substitutes. Methods for preventing anal oil leakage in patients comprising administering to the patients compositions containing a lipase inhibitor and thickeners and/or emulsifiers are described herein.

2

DETAILED DESCRIPTION OF THE
INVENTION

In accordance with the present invention, substantially non-digestible, substantially non-fermentable hydrophilic and/or hydrocolloidal food grade thickeners and/or emulsifiers are administered with lipase inhibitors, e.g. orlistat, to treat or prevent anal oil leakage. The substantially non-digestible, substantially non-fermentable hydrophilic and/or hydrocolloidal food grade thickeners and/or emulsifiers can be administered with the lipase inhibitor either simultaneously or sequentially. The present invention provides pharmaceutical compositions containing lipase inhibitor and substantially non-digestible, substantially non-fermentable hydrophilic and/or hydrocolloidal food grade thickeners and/or emulsifiers for administration to patients in unit dosage form to treat or prevent anal oil leakage. The compositions of the present invention also preferably contain auxiliary excipients such as binders, diluents, and lubricants. A preferred lipase inhibitor is orlistat. Orlistat is the N-formyl-L-leucine ester with (3S,4S)-3-hexyl-4-[(2S)-2-hydroxy-tridecyl]-2-oxetanone. Further examples of lipase inhibitors which can be used in the scope of the present invention are lipstatin, panclicins, hesperidin, cbelactones, esterastin and their derivatives, and valilactone.

In accordance with the present invention, the term "food grade" thickener or emulsifier is any conventional thickener or emulsifier used in foods.

Preferred thickeners for use with the present invention are water soluble natural, synthetic or semisynthetic polysaccharides, such as methylcellulose, xanthan gum, psyllium seed, ispaghula husk, plantago ovata seeds, karaya gum and mixtures of such compounds.

Methyl cellulose is the methyl ether of cellulose. It is slowly soluble in water, giving a viscous, colloid solution.

Xanthan gum is a biosynthetic hydrocolloidal high molecular weight exopolysaccharide produced by pure culture fermentation of *Xanthomonas campestris*. It contains D-glucose, D-mannose, and D-glucuronic acid as the dominant hexose units and is manufactured as the sodium, potassium, or calcium salt.

Psyllium seed husk, seed coat is a source of soluble fibre. It comprises cellulose containing walls of endosperm, and mucilage containing epidermis of small dried ripe seeds. A colorless transparent mucilage forms upon contact with water.

Ispaghula husk is *psyllium* hydrophilic mucilloid. It comprises the epidermis and collapsed adjacent layer of *Plantago* species, e.g. *Pl. psyllium*. It swells rapidly upon contact with water to form a stiff mucilage.

Plantago ovata seeds (seed husk and seed coat) is a source of soluble fibre. It comprises cellulose containing walls of endosperm, and mucilage containing epidermis of small dried ripe seeds. A colorless transparent mucilage forms upon contact with water.

Karaya gum is a hydrocolloidal exudate or gum from *Sterculia* species. It forms a homogenous adhesive gelatinous mass upon contact with water.

Examples of these types of thickeners are contained in over-the-counter (OTC) products and/or food additives, such as:

METHOCELA4M, a trademark of Dow Chemical Co. for a high viscosity methyl cellulose,

KELTROL TF, a trademark of Merck & Co. Inc., Rahway N.J., for xanthan gum,

MUCILAR; psyllium seed (*Psyllii seminis testa*), a product of Spirig AG, CH-4622 Egerkingen,

3

METAMUCIL, ispaghula husk (*Ispaghulae testae pulvis*) a product of Procter & Gamble, CH-1211 Geneva 2, AGIOCUR, plantago ovata seeds, a product of Madaus AG, D-5000 Köln 91,

NORMACOL MITE, a trademark of Norgine Ltd., Great Britain, for karaya gum,

POLY-KARAYA, a trademark of Delalande for karaya gum of Interdelta SA, CH-1701 Fribourg.

A further example of a thickener is FIBERCON (polycarboxophil), a trademark of Lederle Laboratories Division, American Cyanamid Co., Pearl River N.Y., for the calcium salt of a synthetic loosely crosslinked hydrophilic resin of the polycarboxylate type.

As emulsifiers which can be utilized in the compositions of the invention, there can be cited saccharose polyesters, such as Ryoto Sugar Esters, e.g. Ryoto Sugar Ester S-170. Ryoto Sugar Esters are a trade name of Mitsubishi-Kasei Foods Corp., Chuo-Ku, Tokyo 104, for sucrose fatty acid esters. Ryoto Sugar Ester S-170 contains sucrose stearic acid polyesters.

Examples of excipients which can be used in the pharmaceutical compositions of the invention are binders, diluents and lubricants, such as AVICEL, polyvinyl pyrrolidone (povidone), talc, stearic acid and sodium stearyl fumarate; sweeteners, such as sorbitol, glucose, saccharose, saccharine-sodium salt and sodium cyclamate; flavour agents, such as passion fruit, citron and lime; flavour enhancers, such as citric acid, monosodium citrate, sodium chloride and choline sulfate; effervescent agents, such as sodium bicarbonate and tartaric acid; disintegrants, such as sodium starch glycolate; antimicrobial agents, such as p-hydroxybenzoic acid methyl or propyl ester; detergents, such as sodium lauryl sulfate, and colouring agents, such as β -carotene.

AVICEL essentially comprises microcrystalline cellulose. It is available from FMC Corporation, Pharmaceutical Division, 1735 Market Street, Philadelphia, Pa. 19103, e.g. as AVICEL RC-591 or CL-611, which are mixtures of microcrystalline cellulose (about 92%) and carboxymethyl-cellulose sodium (about 8%), AVICEL PH 101 or PH 105, which is microcrystalline cellulose with an average particle size of 50 or 20 μ , respectively; and AVICEL CE-15 a mixture of microcrystalline cellulose and guar gum.

As indicated above, anal leakage of oil, occasionally observed with the therapeutic use of lipase inhibitors such as orlistat, can be reduced or prevented with the pharmaceutical compositions of the invention. This is illustrated by the following in vivo experiments:

Rats maintained on high fat diet were used as models. Inhibition of fat absorption by diet-admixed orlistat provoked anal leakage of liquid oil. However, the amount of oil leakage could not easily be determined. Due to coprophagia and extensive grooming activity the rats distributed the oil to a large extent over their fur. Moreover, this stressful condition of unsuccessful grooming provoked considerable excitation of the animals. The area of greasy fur increased in proportion to the amount of unabsorbed fat and was reduced by dietary admixture of selected examples of the above defined food additives. However, for reasons of animal care for comparative evaluation of the additives a surrogate parameter was used to assess effects on oil leakage. Following a meal containing orlistat, unabsorbed fat is temporarily stored in the caecum of the rat prior to excretion. The fat is partly present as floating liquid oil, partly associated with unabsorbable solids. In validation studies it could be demonstrated that the effect of food additives to bind and sequester unabsorbed liquid oil in the solid phase of the

4

caecum is a reliable surrogate parameter predictive for a corresponding reduction of subsequent oil leakage.

The high fat basal diet used contained by weight 56% lab chow, 12% glucose and 32% olive oil. Food additives were supplemented at three levels, accounting for 12.4, 4.5 and 1.2% of the composite diet by weight. Control diets were supplemented with a corresponding amount of starch. All diets were moistened with water to a similar consistency to facilitate acceptability by the animals. Groups of 6-7 female rats (body weight: 120-140 g) were allocated to each diet. After dietary adaptation for one week, the rats were fasted for 24 hours and on the subsequent experimental day the diets were supplied as single meal (basal diet: 4.25 g, additives or starch: 0.6, 0.2 and 0.05 g). In order to completely block absorption of oil and thus produce a defined amount of unabsorbed fat a high dose of orlistat (45 mg) was dissolved in the olive oil fraction (1.5 ml) of the meal. The animals were sacrificed three hours after supplying the meal. At this point in time the caecum contained the largest fraction of administered dietary oil. To determine the relative amounts of bound and free oil in the caecum, the caecal contents were centrifuged (2000 g, 30 min) and the lipid content of the oil/water and solid phase was quantitated gravimetrically following extraction with solvent.

The food additives tested in the first experimental series were methylcellulose (MC), Ryoto sugar ester S-170 (RS) and xanthan gum (XG). The fat content of the liquid and solid phases in the caecum was expressed as percentage of the amount of oil supplied with the meal. Mean values for experimental groups fed the additives, as compared to controls (where the thickening or emulsifying additive was replaced by the corresponding weight of starch (S1)), are shown in the following table. For statistical assessment of the effect of the additives, Student's t-test was used: n.s. = $p > 0.05$, * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$, *** = $p < 0.001$.

Fat content in caecum in % of the amount of oil supplied:

additive	oil phase	solid phase
MC 0.05 g	24.8 n.s.	16.8 *
ST 0.05 g	25.4	13.4
MC 0.20 g	17.0 **	29.2 ***
ST 0.20 g	24.6	13.2
MC 0.60 g	5.0 ***	32.9 ***
ST 0.60 g	37.9	9.6
RS 0.05 g	18.3 n.s.	13.6 *
ST 0.05 g	23.6	9.0
RS 0.20 g	22.4 n.s.	23.3 ***
ST 0.20 g	24.2	11.0
RS 0.60 g	3.1 ***	37.1 ***
ST 0.60 g	15.8	11.9
XG 0.05 g	12.7 ***	20.3 ***
ST 0.05 g	23.6	9.0
XG 0.20 g	1.1 ***	23.2 ***
ST 0.20 g	24.2	11.0
XG 0.60 g	0.7 ***	18.9 ***
ST 0.60 g	23.6	10.9

As mentioned above 0.6, 0.2 and 0.05 g of food additive provided with the test meal correspond to 12.4, 4.5 and 1.2% by weight in the water-free composite diet.

The results shown above clearly demonstrate that in animals administered orlistat in combination with an additive according to the invention, the fraction of unabsorbed fat sequestered in the solid phase of the caecum was significantly increased (and liquid oil reduced) in comparison to control animals supplied with a corresponding amount of starch. Accordingly, the additives are effective in reducing or preventing anal leakage of liquid oil.

5

Using the same experimental procedure several OTC products containing additives according to the invention as well as water-insoluble crude fiber products were evaluated in a second experimental series. To ensure a relevant comparison of the products their variable content of active additive or fiber was taken into account. Accordingly, the amount of each product added to the diet was chosen in such a way that all the test meals contained the same amount of active additive or fiber (0.2 g, 4.5% by weight). The results of these experiments are given in the following table:

Fat content in caecum in % of the amount of oil supplied:

OTC product	solid phase
AGIOLUR 0.30 g	20 ***
FIBERCON 0.35 g	18 ***
Starch Control 0.20 g	12
NORMACOL MITE 0.32 g	19 **
METAMUCIL 0.41 g	17 **
Starch Control 0.20 g	13
POLY-KARAYA 0.50 g	20 ***
Wheat bran 0.42 g	15 n.s.
Oat bran 1.60 g	11 n.s.
Starch Control 0.20 g	12

As mentioned above, the weight of OTC products indicated in the table correspond to 0.2 g active thickening or emulsifying additive or water-insoluble fiber.

The data demonstrate binding and sequestering of caecal oil and thus efficacy in preventing anal leakage of oil for the OTC compounds AGIOLUR, FIBERCON, METAMUCIL, NORMACOL MITE and POLY-KARAYA. Moreover, the results show as well the superiority of additives according to the invention, as exemplified by POLY-KARAYA, over crude water-insoluble fibers, such as oat and wheat bran (no significant effect), which have been proposed in U.S. Pat. No. 5,447,953 to improve the inhibitory effect on fat absorption.

The compositions of the invention conveniently contain 1 to 300, preferably from 3 to 30 parts by weight of an emulsifier or thickener for 1 part by weight of orlistat or another lipase inhibitor. They conveniently further contain from 1 to 500, preferably from 3 to 200 parts by weight of auxiliary excipients for 1 part by weight of the lipase inhibitor.

The compositions of the invention can be in the form of tablets, capsules or liquid formulations, that may be reconstituted from powder, granules, pellets, standard or effervescent tablets. They can also be formulated as chewable tablets or lozenges. Furthermore, the compositions can also be incorporated into food preparations, such as wafers, crackers or biscuits.

The composition of the invention can also be in the form of a commercial pack containing a lipase inhibitor, such as orlistat, and one or more of the above mentioned thickeners and emulsifiers, with instructions for its use for the simultaneous, separate or chronologically spaced use in the treatment of obesity or hyperlipidaemia.

For the treatment or prevention of obesity or hyperlipidaemia, a composition of the invention containing from 50 to 500 mg of orlistat or another lipase inhibitor and from 150 mg to 15 g of an emulsifier or thickener can be administered orally once, twice or three times per day.

A preferred composition of the invention is a tablet for the treatment of obesity, consisting essentially of orlistat as the active ingredient and of karaya gum as the thickener, wherein the dosage is from 50 to 150 mg of orlistat and from 3 to 30 parts by weight of karaya gum or xanthan gum per

6

1 part by weight of orlistat, most preferably wherein the dosage is about 60 mg of orlistat and about 1.5 g of karaya gum or xanthan gum. Preferably, the tablet is chewable.

A method of preventing the syndrome of anal leakage of oil in a patient, comprises orally administering to the patient from 1 to 3 chewable tablets per meal consumed by the patient, wherein each of the tablets contains from 50 to 150 mg of orlistat and from 3 to 30 parts by weight of karaya gum or xanthan gum per 1 part by weight of orlistat. Preferably, this method comprises orally administering orlistat and karaya gum or xanthan gum in a dosage amount of about 100 mg of orlistat and of about 2 g of karaya gum or xanthan gum per meal. The composition is preferably administered to a patient per fat containing main meal consumed by the patient, for example, at breakfast, lunch and dinner.

The following non-limiting examples illustrate pharmaceutical preparations that can be produced in a manner known per se:

EXAMPLE 1

Powder for reconstitution:	
Orlistat	0.12 g
Xanthan gum	1.20 g
Sorbitol	9.91 g
AVICEL CL 611	1.20 g
β -Carotene 1% CWS	0.06 g
Citric acid	0.10 g
p-Hydroxybenzoic acid methyl ester	0.15 g
p-Hydroxybenzoic acid propyl ester	0.03 g
Flavouring agent (passion fruit)	0.13 g
AVICEL PH 105	4.00 g
Monosodium citrate	1.00 g
Saccharine-sodium salt	0.10 g
Total	18.00 g

An oral suspension can be obtained by adding tap-water to the above powder to a volume of about 50 ml.

EXAMPLE 2

Chewable tablets:	
Orlistat	0.060 g
Karaya gum	1.500 g
Polyvinyl pyrrolidone	0.750 g
Sorbitol	0.970 g
AVICEL CE-15	1.000 g
Talc	0.480 g
Stearic acid (micro-fine powder)	0.240 g
Total	5.000 g

The indicated amounts of orlistat, karaya gum, polyvinyl pyrrolidone, sorbitol and AVICEL CE 15 are mixed and sieved. The talc and stearic acid are sieved and mixed with the above obtained mixture. The material is then compressed to chewable tablets with a diameter of 2 cm and a weight of 5 g.

7

EXAMPLE 3

Pelletized formulation containing an emulsifier:

1. Orlistat pellets:	
Finely milled orlistat	120 mg
Microcrystalline cellulose	93.6 mg
Sodium starch glycolate	7.2 mg
Sodium lauryl sulfate	7.2 mg
Povidone	12 mg
Total	240 mg

For a batch size of 4 kg pellets the following procedure is applied:

Sodium lauryl sulfate (120 g) and povidone (200 g) are dissolved in q.s. water. The solution is cooled to 10–15° C. →A. Orlistat (2000 g), micro-crystalline cellulose (1560 g) and sodium starch glycolate (120 g) are pre-mixed →B.

Solution A is given to pre-mix B and kneaded. The resulting material is extruded to spaghetti. This extrudate is spheronized at 700 rpm. The obtained cylinder-shaped wet pellets are dried in a fluidized bed dryer and then sieved. The 0.5–1.25 mm size fractions are collected as orlistat pellets in closed containers.

2. Emulsifier part.	
Ryoto sugar ester S-170	600 mg
Microcrystalline cellulose	312 mg
Sodium starch glycolate	15 mg
Povidone	15 mg
Talc	18 mg
Total	960 mg

For a batch size of 16 kg pellets the following procedure is applied:

Sugar ester (10 kg) is liquefied by heating to 60° C. Microcrystalline cellulose (5.2 kg), sodium starch glycolate (0.4 kg) and povidone (0.4 kg) are added. The mass is kneaded under cooling to room temperature, then extruded through an extrusion plate with nominal mesh size of 0.7 mm. The fatty extrudate is cut into pieces of 1 mm length and the resulting mass is dusted with talc in a mixer.

Orlistat pellets (2.4 kg) and emulsifier pellets (9.6 kg) are mixed. The mixture is filled into sachets at a fill weight of 1.2 g, corresponding to 120 mg of orlistat and 600 mg of sugar ester.

What is claimed is:

1. A pharmaceutical composition in unit dosage form, said composition comprising an inhibitor of gastrointestinal lipase and at least one additive selected from the group

8

consisting of substantially non-digestible, substantially non-fermentable, hydrophilic and hydrocolloidal food grade thickeners, emulsifiers and mixtures thereof, wherein said composition contains 1 to 300 parts by weight of the thickener, emulsifier or mixtures thereof per 1 part by weight of an inhibitor of gastrointestinal lipase.

2. The composition according to claim 1, wherein the additive is a thickener.

3. The composition according to claim 2, wherein the thickener is a water soluble polysaccharide.

4. The composition according to claim 3, wherein the water soluble polysaccharide is selected from the group consisting of methylcellulose, xanthan gum, psyllium seed, ispaghula husk, plantago ovata seeds, karaya gum, and mixtures thereof.

5. The composition according to claim 1, wherein the additive is an emulsifier.

6. The composition according to claim 5, wherein the emulsifier is a saccharose polyester.

7. The composition according to claim 2 comprising 3 to 30 parts by weight of a thickener per 1 part by weight of an inhibitor of gastrointestinal lipase.

8. The composition according to claim 5 comprising 3 to 30 parts by weight of an emulsifier per 1 part by weight of an inhibitor of gastrointestinal lipase.

9. The composition according to claim 1, wherein the inhibitor of gastrointestinal lipase is orlistat.

10. The composition according to claim 1, wherein said unit dosage form is a tablet consisting essentially of orlistat as the active ingredient and of karaya gum or xanthan gum as the thickener, wherein the tablet contains from 50 to 150 mg of orlistat and from 3 to 30 parts by weight of karaya gum or xanthan gum per 1 part by weight of orlistat.

11. The composition according claim 10, wherein the tablet contains about 60 mg of orlistat and about 1.5 g of karaya gum or xanthan gum.

12. The composition according to claim 1, wherein the unit dosage form is selected from the group consisting of tablets, capsules, lozenges, liquid formulations, wafers, crackers and biscuits.

13. A method of reducing anal leakage of oil in a patient to whom orlistat is being administered, which comprises orally administering to the patient 1 to 3 tablets per meal consumed by the patient, each of the tablets containing (i) 50 mg to 150 mg of orlistat and (ii) at least one additive selected from the group consisting of karaya gum and xanthan gum, the karaya gum or xanthan gum being present in the amount of 3 parts to 30 parts by weight of karaya gum or xanthan gum per 1 part by weight of orlistat.

14. The method according to claim 13, wherein the tablet contains about 100 mg of orlistat and of about 2 g of karaya gum or xanthan gum.

* * * * *



US 20030181512A1

143
156
97
143(19) **United States**(12) **Patent Application Publication** (10) **Pub. No.: US 2003/0181512 A1**
de Smidt et al. (43) **Pub. Date: Sep. 25, 2003**(54) **PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS
CONTAINING LIPASE INHIBITORS****Related U.S. Application Data**(63) Continuation of application No. 09/660,297, filed on
Sep. 13, 2000.(76) Inventors: **Passchier Christian de Smidt,**
Pamplona (ES); Paul Hadvary,
Biel-Benken (CH); Hans Lengsfeld,
Basle (CH); Thomas Rades, Dunedin
(NZ); Hans Steffen, Liestal (CH);
Joseph Tardio, St. Louis (FR)(30) **Foreign Application Priority Data**

Sep. 13, 1999 (EP) 99118180.1

Publication Classification

Correspondence Address:

HOFFMANN-LA ROCHE INC.
PATENT LAW DEPARTMENT
340 KINGSLAND STREET
NUTLEY, NJ 07110(51) **Int. Cl.⁷** **A61K 31/337**(52) **U.S. Cl.** **514/449**(57) **ABSTRACT**A pharmaceutical composition comprises at least one inhibi-
tor of lipases, preferably an inhibitor of gastrointestinal and
pancreatic lipases, such as orlistat, at least one surfactant,
and at least one dispersant.(21) Appl. No.: **10/419,346**(22) Filed: **Apr. 21, 2003**

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING LIPASE INHIBITORS

[0001] This application is a continuation of U.S. patent application Ser. No. 09/660,297, filed Sep. 13, 2000, currently pending.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0002] 1. Field

[0003] The present invention relates to pharmaceutical compositions comprising lipase inhibitors.

[0004] 2. Description

[0005] Examples of lipase inhibitors include lipstatin and orlistat. The latter is also known as tetrahydrolipstatin or THL and is derived from a natural product excreted by *Streptomyces toxytricini*. This class of compounds was found to exhibit in vitro as well as in vivo activity against various lipases, such as lingual lipase, pancreatic lipase, gastric lipase, and carboxylester lipase. Its use for the control or prevention of obesity and hyperlipidemia is described, for instance, in U.S. Pat. No. 4,598,089.

[0006] Orlistat is currently administered at doses of 120 mg per meal and dosing is independent of the body mass of the human subject. Orlistat acts locally in the gastrointestinal (GI) tract and prevents lipase from digesting triglycerides and subsequently inhibits the formation of absorbable lipid degradation products. For this reason, systemic availability of the lipase inhibitors is not required and, instead, local residence in the gastrointestinal tract is preferred.

[0007] Lipase inhibitor compositions currently administered inhibit around 30% of fat absorption after consumption of a mixed meal; an increase of the lipase inhibitors concentration in the pharmaceutical composition does not increase its clinical efficacy while the intensity of local side effects increases.

[0008] Anal leakage of oil (oily spotting) is an adverse effect that is occasionally observed in patients treated with lipase inhibitors. This phenomenon reflects physical separation of some liquid unabsorbed dietary fat from the bulk of solids in the lower large intestine.

[0009] There has been a long felt need for lipase inhibitor compositions that improve the clinical efficacy and/or potency of the inhibitor itself, and/or to minimize or suppress the above mentioned disadvantages.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0010] The subject invention provides a pharmaceutical composition comprising at least one lipase inhibitor, at least one surfactant, and at least one dispersant.

[0011] Favorable lipase inhibitors are inhibitors of gastrointestinal and pancreatic lipases, for example orlistat. Such lipase inhibitors are oftentimes present in an amount from 1% to 50% of the total weight of the composition, and more preferably from 5% to 30% of the total weight of the composition.

[0012] Typically, dispersants are water-soluble, for example sugars, sugar alcohols, alcohols, effervescent, excipients, capsule disintegrants, tablet disintegrants, and mixtures thereof. Preferred dispersants include glucose, sor-

bitol, mannitol, maltodextrin, lactose, sucrose, polyethyleneglycol, glycerol, triacetin, glycofurol, effervescent, and mixtures thereof, and are more favorably sorbitol, mannitol, maltodextrin, lactose, sucrose, polyethyleneglycol, glycerol, triacetin, glycofurol, and mixtures thereof.

[0013] Dispersants can also be lipid-soluble compounds that are liquid at body temperature. Preferred lipid-soluble compounds include triglycerides, modified triglycerides, diglycerides, modified diglycerides, monoglycerides, modified monoglycerides, mixtures of modified or non-modified di/mono/triglycerides, vitamin E, tocopherol acetate, terpenes, squalene, and mixtures thereof, more preferably triglycerides, diglycerides, monoglycerides, mixtures of mono/di/triglycerides, vitamin E, tocopherol acetate, and mixtures thereof. Favored lipid-soluble compounds include medium chain triglycerides or a mixture of medium chain triglycerides.

[0014] The dispersant usually is present in an amount of at least 5% of the total weight of the composition, for example between 5% and 70% of the total weight of the composition. It is beneficial to use a lipid-soluble compound present in an amount varying between 20 and 90% of the total weight of the composition.

[0015] Preferred surfactants include anionic surfactants, cationic surfactants, non-ionic surfactants, zwitterionic surfactants, and mixtures thereof. Favorable surfactants include vitamin E polyethylene glycol 1000 succinate, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, polyoxyethylene stearates, polyoxyethylene alkyl ethers, polyoxyethylene castor oils, polyglycolized glycerides, transesterified and (poly)ethoxylated oils, sorbitan fatty acid esters, poloxamers, fatty acids salts, bile salts, alkylsulfates, lecithins, mixed micelles of bile salts and lecithins, sugar esters, and mixtures thereof. As especially preferred group of surfactants include vitamin E polyethylene glycol 1000 succinate, polyethoxylated castor oil, and polyethylene glycol 40 stearate. Surfactant is generally present in an amount of at least 0.1% of the total weight of the composition, and more preferably 0.1% to 90% of the total weight of the composition. Two or more surfactants can be combined.

[0016] The above-mentioned inventive pharmaceutical compositions may further comprise pharmaceutically acceptable excipients, such as carbohydrates, antioxidants, co-solvents, as well as thickening agents, preservatives, and lubricants.

[0017] An advantageous group of the subject inventive pharmaceutical compositions include 1% to 50% lipase inhibitor of the total weight of the composition, 5% to 70% of at least one dispersant of the total weight of the composition, and 0.1% to 90% of at least one surfactant of the total weight of the composition. These compositions may further include one or more pharmaceutically acceptable excipients.

DETAILED DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

[0018] The subject invention will be described in terms of its preferred embodiments. These embodiments are set forth to aid in understanding the invention but are not to be construed as limiting.

[0019] The subject neither provides a pharmaceutical composition containing at least one inhibitor of lipases, at least one surfactant and at least one dispersant.

[0020] "Dispersants" or "dispersing agents" are materials that facilitate the initial disintegration of the composition and promote further fine distribution in the environment.

[0021] A "surfactant" (surface-active agent) is a substance such as a detergent that, when added to a liquid, reduces its surface tension between a lipophilic and a hydrophilic phase. The surface-active molecule must be partly hydrophilic (water-soluble) and partly lipophilic (soluble in lipids, or oils). It concentrates at the interfaces between bodies or droplets of water and those of oil, or lipids, to act as an emulsifying agent, or foaming agent. Preferred surfactants are anionic, cationic, non-ionic and zwitterionic surfactants.

[0022] The term "lipase inhibitor" or inhibitor of lipases" refers to compounds that are capable of inhibiting the action of lipases, for example gastric and pancreatic lipases. For example orlistat and lipstatin as described in U.S. Pat. No. 4,598,089 are potent inhibitor of lipases. Lipstatin is a natural product of microbial origin, and orlistat is the result of a hydrogenation of lipstatin. Other lipase inhibitors include a class of compound commonly referred to as pancitins, analogues of orlistat. The term "lipase inhibitor" refers also to polymer bound lipase inhibitors for example described in International Patent Application W099/34786 (Geltex Pharmaceuticals Inc.). These polymers are characterized in that they have been substituted with one or more groups that inhibit lipases. The term "lipase inhibitor" also comprises pharmaceutically acceptable salts of these compounds. The term "lipase inhibitor" preferably refers to orlistat.

[0023] Orlistat is known to be useful for the control or prevention of obesity and hyperlipidemia. See, U.S. Pat. No. 4,598,089, issued Jul. 1, 1986, which also discloses processes for making orlistat and U.S. Pat. No. 6,004,996, which discloses appropriate pharmaceutical compositions. Further suitable pharmaceutical compositions are described for example in International Patent Applications WO 00/09122 and WO 00/09123.

[0024] Orlistat is preferably orally administered from 60 to 720 mg per day in divided doses two to three times per day. Preferred is wherein from 180 to 360 mg, most preferably 360 mg per day of a lipase inhibitor is administered to a subject, preferably in divided doses two or, particularly, three times per day. The subject is preferably an obese or overweight human, i.e. a human with a body mass index of 25 or greater. Generally, it is preferred that the lipase inhibitor be administered within about one or two hours of ingestion of a meal containing fat. Generally, for administering a lipase inhibitor as defined above it is preferred that treatment be administered to a human who has a strong family history of obesity and has obtained a body mass index of 25 or greater.

[0025] It has surprisingly been found that administering a lipase inhibitor in a composition containing at least one surfactant and at least one dispersant improves the efficacy and/or potency of the lipase inhibitor itself. Furthermore, the inter-subject variability in efficacy and/or potency is reduced, as well as the frequency and intensity of side effects.

[0026] The pharmaceutical compositions according to the present invention have been found to exhibit very favorable effects when applied orally during meal intake in humans.

Surprisingly, an increased efficacy and/or potency compared to the already known compositions was observed. This was unexpected as the compositions according to the invention form, at least in part, micellar or finely dispersed (micron or sub-micron range) materials.

[0027] Furthermore, the compositions according to the present invention induce less unpleasant side effects in the single meal test than the already known compositions, despite the greater amount of fat that remains unabsorbed. During the single meal studies with human subjects, it was observed that the stools obtained after intake of compositions according to the present invention show less separation of oil from the main stool mass as compared to the conventional compositions. This was unexpected, as equal or higher amounts of fat were present in the collected stools.

[0028] According to the present invention, the lipase inhibitor, preferably an inhibitor of gastrointestinal and pancreatic lipases, most preferably orlistat, is present in an amount varying from 1 to 50%, preferably 5 to 30%, of the total weight of the composition.

[0029] The presence of at least one surfactant optimizes particle distribution in the stomach. In a preferred embodiment of the present invention, the surfactant is selected from the group consisting of anionic surfactants, cationic surfactants, non-ionic surfactants, zwitterionic surfactants and mixtures thereof. More preferred are surfactants chosen among the group consisting of vitamin E polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS), polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, polyoxyethylene stearates, polyoxyethylene alkyl ethers, polyglycolized glycerides, transesterified and (poly)ethoxylated oils, polyoxyethylene castor oils, sorbitan fatty acid esters, poloxamers, fatty acid salts, bile salts, alkylsulfates, lecithins, mixed micelles of bile salts and lecithins, sugar esters and mixtures thereof.

[0030] "Polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters" are commercially available and refer to mono-, di- or tri-ester of sorbitan with fatty acids (C_8 to C_{18}), e.g. POE(20) sorbitan monolaurate (Polysorbate 20), POE(20) sorbitan monopalmitate (Polysorbate 40), POE(20) sorbitan monostearate (Polysorbate 60), POE(20) sorbitan tristearate (Polysorbate 65), POE(6) sorbitan monostearate (PEG-6 Sorbitan Stearate), POE(20) sorbitan monooleate (Polysorbate 80), POE(20) sorbitan monooleate (Polysorbate 80), POE(20) sorbitan trioleate (Polysorbate 85), POE(6) sorbitan monooleate (PEG-6 sorbitan oleate), and POE(20) sorbitan monoisostearate (PEG-20 Sorbitan Isostearate).

[0031] The term "polyoxyethylene stearates" refers to polyoxyethylene glycol esters with stearic acid, e.g. PEG 22 stearate, PEG 32 stearate, and PEG 40 stearate. These compounds are known in the art and commercially available.

[0032] The term "polyoxyethylene alkyl ethers" refers to ether composed of polyoxyethylene and alkyl groups, e.g. POE(7) C12-14 alkyl ether, POE(9) C12-14 alkyl ether, POE(3)C12-14 alkyl ether, and POE(9)C12-14 alkyl ether.

[0033] "Transesterified and (poly)ethoxylated oils" are surfactants that have been chemically modified by a) a saponification reaction and b) a re-esterification with fatty acids and/or polyethyleneglycol (PEG).

[0034] The term "polyglycolized glycerides" refer to glycerides that are partially esterified with fatty acids and

polyethyleneglycol (PEG). Examples are polyglycolized glycerides, 44/14, saturated polyglycolized glycerides, 50/13, and saturated polyglycolized glycerides, 53.

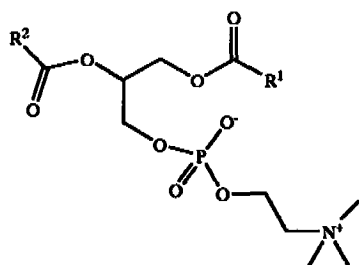
[0035] The term "polyoxyethylene castor oils" refers to castor oil that has been esterified with polyethyleneglycol, e.g. polyoxyl 35 castor oil (Cremophor EL), PEG-30 castor oil, PEG-40 castor oil, PEG-25 hydrogenated castor oil, and PEG-40 hydrogenated castor oil.

[0036] The term "fatty acid salts" refers to pharmaceutically acceptable salts of C_{12} to C_{18} fatty acids, preferably natural fatty acids, e.g. Mg-stearate.

[0037] The term "alkyl sulfates" refers to C_{12} to C_{18} alkylsulfates, e.g. sodium dodecylsulfate.

[0038] The term "sorbitan fatty acid esters" refers to esters of C_{12} to C_{18} fatty acids, preferably natural fatty acids, like sorbitan laurate, sorbitan oleate, sorbitan palmitate, sorbitan stearate, sorbitan tristearate, sorbitan trioleate, etc.

[0039] The term "lecithin" refers to natural or synthetic lecithin. A lecithin has the following structure:

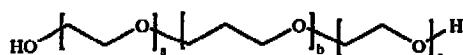


[0040] wherein R^1 and R^2 are fatty acids as defined herein (see definition for fatty acid salts). Lecithins may be chosen from the group consisting of natural lecithin, synthetic lecithin, soya lecithin, egg lecithin, synthetic dipalmitinlecithin, partially or fully hydrogenated lecithin and mixtures thereof.

[0041] The term "bile salts" refers to pharmaceutically acceptable salts, e.g. sodium salts, of bile acids, e.g. cholic acid, etc.

[0042] The term "sugar esters" refers to esters of sugars with fatty acids, e.g. C_{12} - C_{18} fatty acids, e.g. fatty acids of sucrose like sucrose stearate or sucrose palmitate.

[0043] The term "poloxamer" refers to a co-polymer of polyethyleneglycols and polypropyleneglycols, e.g. of general formula



[0044] with a is 2-130, b is 15-67.

[0045] The above compounds are known in the art and commercially available.

[0046] The term "pharmaceutically acceptable" as used herein means that the buffer or salts are acceptable from a toxicity viewpoint.

[0047] Preferred surfactants may be selected from the group consisting of vitamin E polyethylene glycol 1000 succinate, e.g. TPGS, Eastman Chemicals; polyethoxylated castor oil, e.g. Cremophor EL, BASF; and polyethylene glycol 40 stearate, Myri 52, Serva, Crodet S40 Croda.

[0048] The surfactants are usually present in an amount of at least 0.1% of the total weight of the composition, preferably in an amount of 0.1 to 90%, more preferably in an amount of 1 to 20%.

[0049] The presence of at least one dispersant is important for accelerating the initial dispersion of the materials in the physiological milieu where the lipase inhibitor must act. Dispersants can be chosen from water and lipid soluble compounds. They are usually present in an amount of at least 5% of the total weight of the composition, preferably in amounts varying between 5 and 70% of the total weight of the composition.

[0050] One embodiment of the present invention refers to water-soluble dispersants. Suitable water soluble dispersing agents can be found in the group consisting of sugars, sugar alcohols, alcohols, effervescent, excipients, capsule disintegrants, tablet disintegrants and mixtures thereof. More preferred dispersants may be chosen from the group consisting of glucose, sorbitol, mannitol, maltodextrin, lactose, sucrose, polyethyleneglycol, glycerol, triacetin, glycofurool, effervescent, like effervescent, e.g. NaHCO_3 /acid mixtures, e.g. NaHCO_3 /citric acid, and mixtures thereof. Most preferred water soluble dispersants are sorbitol, mannitol, maltodextrin, lactose, sucrose, polyethyleneglycol, e.g. polyethyleneglycol 100-10000, more preferably polyethyleneglycol 400-6000, e.g. polyethyleneglycol 400, glycerol, triacetin, glycofurool and mixtures thereof. Gammascintigraphic studies have shown that effervescent mixtures (NaHCO_3 /citric acid) have pronounced effects on the dispersion of lipidic fills of hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) capsules in the stomach.

[0051] Compositions of the invention comprising lipid soluble compounds as dispersion agents are known as Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS). SEDDS have the particular characteristic of emulsifying under conditions of gentle agitation and can be termed microemulsions in case they contain water. A description of compositions of SEDDS can be found for instance in C. W. Pouton, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 25, (1997), 47-58. It has been observed that, after dispersion in aqueous environment, compositions of a lipase inhibitor in SEDDS separate into a clear micellar phase and in lipid droplets, wherein the lipase inhibitor is present in both phases.

[0052] Accordingly, another aspect of the present invention are pharmaceutical compositions as described above comprising at least one dispersant which is a lipid soluble compound and is liquid at the body temperature.

[0053] According to the present invention the lipid soluble dispersing agent is preferably applied in amounts varying between 20 and 90% of the total weight of the compositions and must be liquid at the body temperature (i.e. $>37^\circ \text{C}$). The dispersants can be chosen among the group consisting of triglycerides, modified triglycerides, diglycerides, modified diglycerides, monoglycerides, modified monoglycerides, mixtures of modified or non-modified di/mono/triglycerides, vitamin E, tocophero acetate, terpenes, squalene and

mixtures thereof, more preferably the lipid soluble compound is chosen from the group consisting of triglycerides, diglycerides, monoglycerides, modified monoglycerides, mixtures of di/mono/triglycerides, vitamin E, tocopherol acetate, and mixtures thereof. Preferred examples are medium chain triglycerides or mixtures of medium chain triglycerides, e.g. fractionated coconut oil (Medium Chain Triglycerides, MCT, e.g. Miglyol 812, Hüls AG, Neobee M-5, Stepan, Captex 355, Abitec. Preferably, the compositions according to the present invention may further comprise an additional surfactant (co-surfactant).

[0054] The term "glyceride ester" or "glyceride" refers to an ester of glycerol with fatty acids with 2 to 7 (short; short chain glycerides), 8 to 12 (medium; medium chain glycerides) and >12 (long; long chain glycerides) carbon atoms. Examples are glyceryl trilaurate, glyceryl tristearate, etc. Examples for diglycerides are glyceryl dilaurate, glyceryl distearate, etc. Examples for monoglycerides are glyceryl monolaurate and glyceryl monostearate. The invention also comprises the corresponding mixtures of mono-, di- and triglycerides. The term modified in this context refers to modified glycerides, e.g. wherein one or more fatty acids have been replaced by other fatty acids or wherein the fatty acid moieties have been chemically modified.

[0055] The compositions according to the present invention can be administered using conventional dosage forms such as hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) capsules, soft gelatin capsules, hard gelatin capsules, starch capsules, tablets, chewable tablets and capsules, syrups, etc.

[0056] The invention is useful with any inhibitor of lipases, but is especially useful for inhibitors of the gastric and pancreatic lipase and, in particular, for the active compound orlistat. A preferred composition of the present invention comprises

[0057] a) 1 to 50% lipase inhibitor of the total weight of the composition

[0058] b) 5 to 70% of at least one dispersant of the total weight of the composition

[0059] c) 0.1 to 90% of at least one surfactant of the total weight of the composition, and optionally

[0060] d) one or more pharmaceutically acceptable excipient(s).

[0061] More preferably, the lipase inhibitor, e.g. orlistat, is present in an amount of 3-30% and the surfactant in an amount of 1-20%. The present invention relates also to a process for preparing pharmaceutical compositions as described above, which process comprises mixing at least one inhibitor of lipases with at least one surfactant and at least one dispersant.

[0062] A further aspect of the present invention is to provide a method for controlling or preventing obesity comprising the step of administering to a patient a pharmaceutical composition as described above.

[0063] The invention also relates to the use a composition as defined above for the preparation of a medicament for the prevention and treatment of obesity.

[0064] The invention will be now illustrated in details by the following examples.

[0065] The efficacies on fat excretion of orlistat compositions according to examples 1-7 and of Xenical® as a reference are reported in table 1.

EXAMPLES

Example 1

[0066] 150 mg of MCT (Medium Chain Triglycerides, fractionated coconut oil, Miglyol 812, Hüls AG; Neobee M-5, Stepan; Captex 355, Abitec) and 120 mg vitamin E polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS, Eastman Chemicals) were weighed into a glass container and mixed by heating/stirring at 45° C. 30 mg orlistat were then dissolved in the so obtained clear liquid and stirred till homogeneity. 200 mg of finely milled effervescent vitamin C tablets were added under stirring and upon cooling to room temperature (25° C.), wherein the mixture solidified. The so obtained composition was filled into hydroxypropylmethylcellulose capsules.

[0067] Capsules containing 60 mg orlistat in the above composition were applied to human volunteers during a single meal test. Human subjects consumed a meal consisting of 130 g hamburger meat, 10 g butter and 100 g French fries (fried in peanut oil) and containing overall about 35 g fat. Stools were collected from day-1 (a day before eating the single meal) until day 5 after the test meal. The first and the last stools were employed to assess background fat excretion. Stools were stored frozen and extracted for total lipid according to Bligh and Dyer (Bligh, E. G., and Dyer, W. J., *Can. J. Biochem. Physiol.*, 37, (1959), 911). Background excretion of lipids was subtracted to obtain the amount of fat excreted due to the orlistat treatment. The excreted fat was quantified by gravimetry and expressed as percentage of the fat content of the test meal.

Example 2

[0068] A composition consisting of 180 mg Cremophor EL (polyethoxylated castor oil, BASF), 60 mg MCT; 60 mg orlistat and 200 mg of finely milled effervescent vitamin C tablets was obtained according to the preparation described in example 1. Hydroxypropylmethylcellulose capsules containing each 60 mg orlistat in the above composition were applied to human volunteers according to the method described in example 1.

Example 3

[0069] A composition consisting of 450 mg Gelucire 44/14 (lauroyl macrogol-32 glycerides, Gattefosse, France), 90 mg MCT, 60 mg orlistat and 200 mg of finely milled effervescent vitamin C tablets was obtained according to the preparation described in example 1. Hydroxypropylmethylcellulose capsules containing each 60 mg of orlistat in the above composition were applied to human volunteers according to the method described in example 1.

Example 4

[0070] The composition of example 1 was prepared, except that instead of an effervescent mixture, 200 mg finely milled glucose was used as an additional excipient. Hydroxypropylmethylcellulose capsules containing each 30 mg of orlistat in the above composition were applied to human volunteers according to the method described in example 1.

Example 5

[0071] A composition consisting of 1700 mg TPGS and 300 mg orlistat were added to a planet-mixer in which the metal beaker was warmed to 60° C. After melting, the mixture was stirred and 10 g of solid sorbitol was added while continuously stirring at 150 rpm. The stirring was continued for 30 minutes during which time the preparation cooled down to room temperature. Afterwards, the solid mixture was sieved through a 2 mm sieve. Hydroxypropylmethylcellulose capsules containing each 30 mg of orlistat in the above composition were applied to human volunteers according to the method described in example 1.

Example 6

[0072] 210 mg polyethylene glycol 400 (PEG 400, Clariant) were mixed with 300 mg glycerol. 30 mg polyethylene glycol 40 stearate (Myrj 52, Serva Germany; Crodet S40, Croda UK) were added. The mixture was heated to 60 ° C. and subsequently cooled down to room temperature under stirring. 60 mg orlistat were then added to the so obtained suspension and stirred till homogeneity. The so obtained composition was filled into hydroxypropylmethylcellulose capsules. Capsules containing 60 mg orlistat in the above composition were applied to human volunteers according to the method described in example 1.

Example 7

[0073] 340 mg glycerol were mixed with 30 mg polyethylene glycol 40 stearate. The mixture was heated to 60° C. and subsequently under stirring cooled down to room temperature. 30 mg orlistat, 100 mg polyethylene glycol 400 (PEG 400) and 100 glucose were then added to the so obtained solution and stirred till homogeneity. Hydroxypropylmethylcellulose capsules containing 30 mg orlistat in the above composition were applied to human volunteers according to the method described in example 1.

[0074] As shown in Table 1, the efficacy and/or potency of the compositions according to the present invention is much higher than that of conventional formulations. Compositions according to the invention containing just the half or even a quarter of the lipase inhibitor of the known composition are much more efficacious and/or potent. For the same lipase inhibition degree, it is now possible to strongly decrease the amount of active compound in the composition, thus minimizing undesired side effects.

[0075] Table 1 shows also the number of stool samples containing free oil for each of the above compositions. Stool samples obtained after intake of compositions according to the present invention show no or just occasional separation of oil from the main stool mass. The positions according to the present invention enable therefore to minimize or completely suppress anal leakage of oil which is one of the most undesired side effect of the prior art compositions.

TABLE 1

In vivo results				
Example	Orlistat dose (mg)	Excreted (%) ⁽¹⁾	n ⁽²⁾	Free oil in stool samples ⁽³⁾
Reference	120 mg (Xenical ®)	41.8 ± 11.5	18	9/18

TABLE 1-continued

In vivo results				
Example	Orlistat dose (mg)	Excreted (%) ⁽¹⁾	n ⁽²⁾	Free oil in stool samples ⁽³⁾
1	60 mg	64.5 ± 3.0	5	1/5
2	60 mg	72.0 ± 3.4	5	0/5
3	60 mg	61.1 ± 10.0	4	0/5
4	30 mg	39.9 ± 11.4	5	0/5
5	30 mg	57.6 ± 27.8	5	0/5
6	60 mg	53.7 ± 13.0	5	0/5
7	30 mg	26.5 ± 9.9	5	0/5

[0076] ⁽¹⁾ percentage of excreted fat as percentage of fat intake.

[0077] ⁽²⁾ number of volunteers subjected to the experiments

[0078] ⁽³⁾ number of stool samples containing free oil

[0079] The subject invention has been described in terms of its preferred embodiments. Upon reading the present specification, various alternative embodiments will become obvious to the skilled artisan. These variations are to be considered within the scope and spirit of the subject invention, which is only to be limited by the claims that follow and their equivalents.

What is claimed is:

1. A pharmaceutical composition comprising (i) at least one lipase inhibitor, (ii) at least one non-ionic or zwitterionic surfactant selected from the group consisting of vitamin E polyethylene glycol 1000 succinate, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, polyoxyethylene stearates, polyoxyethylene alkyl ethers, polyoxyethylene castor oils, polyglycolized glycerides, transesterified and (poly)ethoxylated oils, sorbitan fatty acid esters, poloxamers, fatty acids salts, bile salts, alkylsulfates, lecithins, mixed micelles of bile salts and lecithins, sugar esters, and mixtures thereof., and (iii) at least one dispersant.

2. The pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the surfactant is selected from the group consisting of vitamin E polyethylene glycol 1000 succinate, polyethoxylated castor oil, and polyethylene glycol 40 stearate.

3. The pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the surfactant is present in an amount of at least 0.1% of the total weight of the composition.

4. The pharmaceutical composition according to claim 3, wherein the surfactant is present in an amount of 0.1% to 90% of the total weight of the composition.

5. The pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the dispersant is a water-soluble dispersant.

6. The pharmaceutical composition according to claim 5, wherein the dispersant is selected from the group consisting of sugars, sugar alcohols, alcohols, effervescent, excipients, capsule disintegrants, tablet disintegrants, and mixtures thereof.

7. The pharmaceutical composition according to claim 6, wherein the dispersant is chosen from the group consisting of glucose, sorbitol, mannitol, maltodextrin, lactose, sucrose, polyethyleneglycol, glycerol, triacetin, glycofurol, effervescent, and mixtures thereof.

8. The pharmaceutical composition according to claim 7, wherein the dispersant is chosen from the group consisting of sorbitol, mannitol, maltodextrin, lactose, sucrose, polyethylenglycol, glycerol, triacetin, glycofurol, and mixtures thereof.

9. The pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the dispersant is a lipid-soluble compound that is liquid at body temperature.

10. The pharmaceutical composition according to claim 9, wherein the lipid-soluble compound is chosen from the group consisting of triglycerides, modified triglycerides, diglycerides, modified diglycerides, monoglycerides, modified monoglycerides, mixtures of modified or non-modified di/mono/triglycerides, vitamin E, tocopherol acetate, terpenes, squalene, and mixtures thereof.

11. The pharmaceutical composition according to claim 10, wherein the lipid-soluble compound is chosen from the group consisting of triglycerides, diglycerides, monoglycerides, mixtures of mono/di/triglycerides, vitamin E, tocopherol acetate, and mixtures thereof.

12. The pharmaceutical composition according to claim 11, wherein the lipid-soluble compound is a medium chain triglyceride or a mixture of medium chain triglycerides.

13. The pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the dispersant is present in an amount of at least 5% of the total weight of the composition.

14. The pharmaceutical composition according to claim 13, wherein the dispersant is present in amounts varying between 5% and 70% of the total weight of the composition.

15. The pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the dispersant is a lipid-soluble compound present in an amount varying between 20 and 90% of the total weight of the composition.

16. The pharmaceutical composition according to claim 1, which comprises at least two surfactants.

17. The pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the lipase inhibitor is an inhibitor of gastrointestinal and pancreatic lipases.

18. The pharmaceutical composition according to claim 17, wherein the inhibitor of gastrointestinal lipases is orlistat.

19. The pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the lipase inhibitor is present in an amount from 1% to 50% of the total weight of the composition.

20. The pharmaceutical composition according to claim 19, wherein the lipase inhibitor is present in an amount from 5% to 30% of the total weight of the composition.

21. The pharmaceutical composition according to claim 1 further comprising pharmaceutically acceptable excipients selected from the group consisting of carbohydrates, antioxidants, co-solvents, as well as thickening agents, preservatives, and lubricants.

22. The pharmaceutical composition according to claim 1, which comprises

a) 1% to 50% lipase inhibitor of the total weight of the composition

b) 5% to 70% of at least one dispersant of the total weight of the composition and

c) 0.1% to 90% of at least one surfactant of the total weight of the composition.

23. The pharmaceutical composition according to claim 22 further comprising one or more pharmaceutically acceptable excipients.

* * * * *

403 162
261
149
149

104 165
P41
150
150

Preformulación

1.1. Concepto de preformulación

Cualquier principio activo que se pretenda comercializar para su utilización en clínica debe pasar por una serie de etapas encaminadas a la obtención de un medicamento seguro y eficaz. Para obtener el medicamento es necesario mucho trabajo multidisciplinar hasta que se obtiene la forma farmacéutica más adecuada para ese principio activo. Parte de los muchos aspectos a tener presentes en el desarrollo de un medicamento se muestran en el cuadro 1.1.

Todos esos aspectos y características están relacionados entre sí, por lo que los trabajos a realizar se deben coordinar y en muchas ocasiones repetir varias veces hasta llegar a la formulación definitiva. Por ejemplo, las características de absorción *in vivo* se estudian con el principio activo en una primera fase de preformulación, y luego se repiten los estudios con las distintas formulaciones desarrolladas y que se pretenden comercializar. Si se cambia el tamaño de partícula del principio activo utilizado como materia prima, se debe estudiar su influencia en la absorción. Lo mismo sucede si se detecta la presencia de polimorfos, si se utilizan distintas sales o ésteres del principio activo... Por todo ello no es de extrañar que los estudios de formulación de un medicamento puedan durar varios años. Incluso se considera al medicamento como "vivo" en el sentido cambiante, ya que con el tiempo varían sus propiedades (es preciso estudiar su estabilidad) y puede ser necesario realizar cambios de formulación, incluso después de haberse comercializado (estudios de reformulación) para mejorarlo, adaptarlo a nuevos requerimientos del mercado evitar algunos inconvenientes que se manifiestan con el uso.

El trabajo que abarca el conocimiento de las características básicas tanto biofarmacéuticas como fisicoquímicas que van a influir en la elección y desarrollo de la forma farmacéutica final del medicamento se conoce como estudios de *preformulación*.

siguientes aspectos que afectan

generales.

as.

apa de preformulación

CAS

ación

OTÉCNICAS

del medicamento

is buenas propiedades farmacológicas (con más venenoso necesario poner a punto la ico.

Los aspectos terapéuticos se deben tener siempre presentes en el desarrollo de una formulación. Así, si el objetivo es el tratamiento de un proceso patológico agudo, la formulación a desarrollar debe tener una acción lo más rápida posible, mientras que si es un tratamiento preventivo de una alteración crónica hay que tener presentes la duración del efecto del medicamento y puede ser interesante utilizar formulaciones de larga duración. Por ejemplo, en el caso del tratamiento de un infarto con nitroglicerina la formulación varía si es para el tratamiento agudo de infarto (formulaciones sublinguales) o si es como preventivo de infarto (parches transdérmicos).

En el desarrollo y puesta a punto de la forma farmacéutica más adecuada para un medicamento es necesario tener siempre presente al enfermo al cual va destinado. Por lo que siempre que sea posible se debe intentar desarrollar formulaciones cómodas de administrar y que produzcan el efecto terapéutico buscado. Si el medicamento se toma por vía oral y tiene un sabor desagradable puede no ser bien aceptado por el paciente y lo lógico es intentar enmascarar el sabor desagradable mediante formulaciones en las que se recubre el principio activo y/o incluir edulcorantes y aromas que mejoren su tolerancia por parte del enfermo. También es importante tener presente la frecuencia de aplicación en el desarrollo de las formulaciones. Desde el punto de vista de la comodidad para el paciente, se considera que la administración de 1 o 2 veces al día por vía oral es la situación ideal. Medicamentos que se deben tomar más frecuentemente (por ejemplo 4 veces al día) pueden generar problemas de adecuado seguimiento de las pautas posológicas y son más incómodos de utilizar.

Desde el punto de vista de la comodidad para el enfermo lo ideal es utilizar la vía de administración oral, ya que ésta es la forma de entrada fisiológica de sustancias en el organismo. Por esta razón, la mayor parte de las nuevas formulaciones que aparecen en el mercado lo hacen en formas de dosis orales, generalmente comprimidos o cápsulas. Solamente cuando por requerimientos patológicos (por ejemplo enfermedades de la piel), problemas de biodisponibilidad oral (caso de la insulina), casos de urgencia (tratamiento de choque anafiláctico), pérdida de conciencia o alteraciones digestivas (tratamiento postquirúrgico) así lo requieran se necesitará utilizar otras vías alternativas a la oral. En estudios de distribución de formas farmacéuticas comercializadas en los últimos años en la Unión Europea los comprimidos y cápsulas representan aproximadamente el 60%, líquidos orales el 16% e inyectables 15%. El resto de formas farmacéuticas (supositorios, preparados tópicos, colirios, aerosoles...) en total no llegan al 11%. Como se puede apreciar, las formas orales (comprimidos, soluciones y cápsulas) representan prácticamente el 75% de las formulaciones comercializadas.

Las características farmacocinéticas se deben tener muy en cuenta en el desarrollo de nuevas formulaciones, ya que las peculiaridades de absorción y eliminación pueden influir en el tipo de formulación a emplear. Así, en los medicamentos con rápida eliminación del organismo puede ser interesante el desarrollo de formulaciones de cesión prolongada para intentar alargar su acción y distanciar las

tomas, facilitando la administración al enfermo, como se ha comentado anteriormente. Por otro lado, las características de absorción varían según la vía utilizada y dependiendo de cómo se aplique el medicamento se pueden obtener distintas características de biodisponibilidad, como se verá posteriormente con más detalle.

1.3. Consideraciones biofarmacéuticas

Para conseguir el efecto terapéutico buscado es necesario que el principio activo llegue a su lugar de acción. La cantidad de fármaco y el tiempo que tarda en llegar y en desaparecer del lugar de acción condicionan la respuesta farmacológica (efecto y duración de efecto). Esta respuesta depende de una serie de características propias del fármaco (cualidades fisicoquímicas), pero también de las particularidades de la formulación (peculiaridades farmacotécnicas). Ambas están relacionadas e influyen en las propiedades biofarmacéuticas del medicamento. El conocimiento en detalle de todos estos atributos se debe abordar durante la etapa de preformulación y es lo que se va a desarrollar a continuación, aunque muchas de ellas se verán con más detalle en otros capítulos.

1.3.1. Biodisponibilidad

La forma en que un medicamento se administra condiciona su actividad farmacológica. Mediante la ciencia conocida como Biofarmacia se intenta racionalizar el desarrollo de medicamentos para que el aprovechamiento del fármaco sea máximo y sus efectos secundarios en el enfermo mínimos.

La Biofarmacia estudia las características de liberación del principio activo incluido en la formulación y su absorción a través de membranas. De especial importancia en Biofarmacia es el estudio de la biodisponibilidad. Se define la *biodisponibilidad* como una medida de la cantidad y velocidad con que un principio activo llega a la sangre. Hay que tener presente que la mayoría de los medicamentos que se utilizan deben su acción farmacológica a su distribución en el organismo mediante la sangre y, de esta manera, alcanzan su lugar de acción. Por lo tanto, cualquier modificación en las concentraciones plasmáticas puede alterar las características farmacodinámicas y toxicológicas del medicamento. El objetivo en Biofarmacia es conseguir que la cantidad de medicamento que entre en el organismo produzca el máximo efecto terapéutico para el enfermo.

Las concentraciones plasmáticas que se obtienen con un principio activo después de su administración se pueden representar de forma gráfica según la relación entre concentraciones plasmáticas a distintos tiempos como se muestra en la figura 1.1.

En la curva de concentraciones plasmáticas de dicha figura se aprecian dos fases. En la primera fase predomina la absorción y existe un crecimiento de con-

centraciones (C_{max}). El tiempo T_{max} . Una vez disminuyen las concentraciones (punteada) y se ven. Cuando se de distintos pri trazar la veloci comparación de totales absorbid. nistrar informac concentraciones oral.

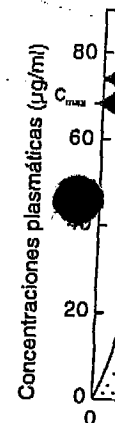


FIGURA 1.1. Curva de

Como se observa al modificar las formas de administración, por lo que ti valores de C_{max} , ge de ver en la figura 1 varían según el fármaco que A tiene mayor t

Sólidos pulverulentos

Los sólidos pulverulentos tienen una gran importancia en Tecnología Farmacéutica, ya que constituyen las materias primas para la elaboración de numerosas formas farmacéuticas.

Desafortunadamente, la caracterización de los sólidos pulverulentos, en especial en lo que se refiere a sus propiedades reológicas, resulta muy compleja. Ello tiene su origen en que son sistemas discontinuos, formados por partículas individualizadas; es decir, su comportamiento no sólo depende de las características intrínsecas del material, como su estructura molecular o su pureza, sino también de un considerable número de propiedades asociadas a las partículas individuales que los componen, entre las que el tamaño y la forma de las partículas ocupan un lugar muy destacado.

Partiendo de estos hechos, este capítulo se ha estructurado en dos grandes apartados. El primero de ellos se dedica a discutir los procedimientos a los que se acude con mayor frecuencia a la hora de caracterizar el tamaño y la forma de las partículas; es decir, el análisis granulométrico. En el segundo se presentan con detalle los conceptos básicos –cohesión, geometría de empaquetamiento, deformación y fragmentación– necesarios para explicar el comportamiento reológico de los sólidos pulverulentos y se describen los procedimientos habitualmente utilizados para su evaluación.

2.1. Análisis granulométrico

El objetivo básico del análisis granulométrico es la evaluación del tamaño, de la distribución de tamaños y de la forma de las partículas que constituyen un sólido pulverulento.

Las tres características granulométricas indicadas desempeñan un papel crucial en el comportamiento de los sólidos pulverulentos, ya que, potencialmente, afectan al desarrollo de numerosas operaciones básicas y a las propiedades de las formas de dosificación a que dan lugar.

Así, el tamaño de partícula de algunos principios activos debe adaptarse a la vía de administración a la que se van a destinar. Un buen ejemplo de ello lo constituyen aquellos que se incorporan a aerosoles de inhalación. El principio activo debe presentar un tamaño de partícula comprendido dentro de límites muy estrechos para que pueda acceder eficazmente a la zona de actuación en el árbol respiratorio y no sean expulsados con el aire espirado.

Por otra parte, existe una relación inversa entre el tamaño de partícula y la superficie específica de los sólidos. Esta relación determina que una serie de procesos superficiales, como la disolución, transcurran a una velocidad que depende de la granulometría del sólido.

En el caso de algunas sustancias auxiliares, el tamaño de partícula condiciona su actuación. Así, los agentes lubricantes deben estar constituidos por partículas de pequeño tamaño para que actúen como tales.

El mezclado de sólidos es un buen ejemplo de operación básica cuyo desarrollo se encuentra altamente influenciado por el tamaño de partícula de los elementos constituyentes.

Por último, la granulometría de los sólidos pulverulentos condiciona otras propiedades, como su densidad aparente, que constituye una propiedad crítica en la elaboración de las formas de dosificación sólidas, como cápsulas o comprimidos, en la que intervienen procesos de llenado volumétrico.

2.1.1. Medida del tamaño de las partículas. Diámetros equivalentes

El primer problema que es necesario resolver a la hora de definir el tamaño de las partículas que constituyen un sólido pulverulento es establecer la o las dimensiones de las partículas que hay que medir. En el caso de que las partículas sean esféricas, sus dimensiones quedan perfectamente definidas si se conoce su diámetro. Sin embargo, los sólidos habitualmente utilizados en Tecnología Farmacéutica están constituidos por partículas irregulares, por lo que no es posible definir adecuadamente su tamaño midiendo sólo una de sus dimensiones.

Una aproximación a la resolución de este problema consiste en asimilar una determinada propiedad de la partícula irregular —como por ejemplo su volumen, su área superficial, etc.— a la de una partícula esférica. La partícula esférica que tiene una propiedad en común con la partícula irregular se denomina “esfera equivalente”, y su diámetro, “diámetro esférico equivalente”.

Además de los diámetros equivalentes con significado geométrico, es posible definir un amplio número de diámetros esféricos equivalentes de diferente naturaleza que tienen su origen en los procedimientos más usuales de análisis granu-

lométrico. Entre ellos, el de Stokes y el de sedimentación, algunos de los

Denominación

DIÁMETRO EQUIVALENTE

Diámetro de volumen
Diámetro de superficie
Diámetro de área proyectada
Diámetro de perímetro
Diámetro de tamización
Diámetro de sedimentación

Un grupo especial de diámetros microscópicos de partículas son los de Martin y de Feret. El diámetro de Martin es la longitud de la línea perpendicular a la línea perpendicular de la partícula, y el diámetro de Feret es la distancia entre los dos puntos de la partícula que son tangentes a una línea perpendicular a la línea perpendicular de la partícula.



FIGURA 2.1. Diámetros equivalentes.

lométrico. Entre ellos, cabe destacar los diámetros equivalentes de sedimentación o de Stokes y el de tamización. En el cuadro 2.1 se recogen, junto con sus definiciones, algunos de los diámetros equivalentes utilizados con mayor frecuencia.

CUADRO 2.1
Denominación y definición de los diámetros equivalentes de uso más frecuente

DIÁMETRO EQUIVALENTE	DEFINICIÓN
Diámetro de volumen	Diámetro de una esfera que presenta el mismo volumen que la partícula
Diámetro de superficie	Diámetro de una esfera que presenta la misma superficie que la partícula
Diámetro de área proyectada	Diámetro de una esfera que presenta el mismo valor de área proyectada que la proyección de la partícula
Diámetro de perímetro	Diámetro de una esfera cuya proyección presenta el mismo valor de perímetro que la proyección de la partícula
Diámetro de tamización	Diámetro de la mayor esfera que atraviesa el mismo tamiz que la partícula
Diámetro de sedimentación o de Stokes	Diámetro de una esfera, de la misma densidad que la partícula, que sedimenta en un fluido a la misma velocidad que la partícula

Un grupo especial de diámetros equivalentes son los ligados a las técnicas microscópicas de análisis granulométrico. Entre ellos, dos de los más utilizados son los de Martin y de Feret (figura 2.1). El diámetro de Martin se define como la longitud de la línea perpendicular a la escala del ocular que, uniendo dos puntos extremos de la partícula, divide su área proyectada en dos partes iguales. El diámetro de Feret es la distancia entre dos líneas tangentes paralelas al perfil de la partícula y perpendiculares a la escala del ocular. Como se comentará posteriormente, estos diámetros pueden constituir la base de un procedimiento para caracterizar la forma de partículas irregulares.

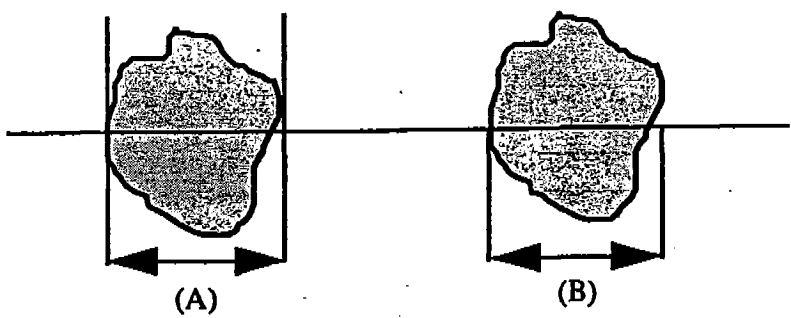


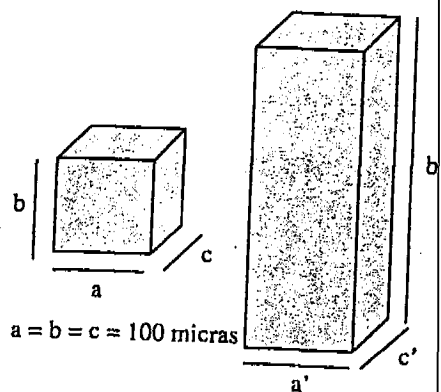
FIGURA 2.1. Diámetros de Feret (A) y de Martin (B) de una partícula irregular.

En la práctica, el diámetro equivalente más adecuado para cada situación creta debe seleccionarse teniendo en cuenta la propiedad de la partícula que pretende evaluar o relacionar. Así, si se trata de medir el tamaño de las partículas de un sólido pulverulento que constituirá la fase interna de una suspensión, el diámetro equivalente más adecuado será el de sedimentación o de Stokes. Esto es importante debido a que las partículas irregulares presentan diferentes valores para los distintos diámetros equivalentes, ya que, por la propia definición de diámetro esférico equivalente, sus valores sólo coinciden si se trata de partículas esféricas. El siguiente ejemplo ilustra este concepto. Una partícula de forma cúbica de 100 micras de longitud (figura 2.2) tendrá un volumen de 10^6 micras³ y una superficie de $6 \cdot 10^4$ micras². El diámetro equivalente de volumen de la partícula cúbica será, por lo tanto, de 124,08 micras:

$$\left(v = \frac{1}{6} \pi \cdot d^3 \right)$$

De manera similar, su diámetro equivalente de superficie será de 138,20 micras:

$$\left(s = \pi \cdot d^2 \right)$$



$a' = c' = 100$ micras; $b' = 300$ micras

FIGURA 2.2. Partículas cúbica y prismática de las dimensiones indicadas.

También es importante destacar que, cuanto más se aleje la forma de las partículas irregulares de la esférica, mayor será la diferencia existente entre los valores

correspondientes. Para una partícula prismática que su volumen es el mismo que el de una esfera de 100 micras de diámetro, su diámetro equivalente será de 105,55 micras. Obsérvese que, para una partícula prismática, menos esférica, estas diferencias entre los diámetros equivalentes de las partículas.

2.1.2. Distribución

Para caracterizar una muestra de partículas es suficiente con analizar las partículas que la componen junto con el tamaño medio de las partículas. Para obtener una idea de la magnitud de las variaciones de un número de partículas de diferentes tamaños.

Muchos de los procedimientos de análisis de partículas se basan en el diámetro equivalente. La magnitud numérica que se obtiene al analizar las partículas de diferentes tamaños examina el efecto de un tratamiento.

La aproximación gráfica que conduce a la obtención de frecuencias. Para ello se divide el intervalo de tamaños en intervalos de clase, dando a cada uno de ellos unos límites.

En el cuadro 2.2 se muestra el método para medir el tamaño de las partículas en intervalos de clase, con el fin de obtener un histograma de frecuencias.

El histograma de frecuencias puede observarse, cuando se obtienen aproximaciones de los valores de las partículas sea mucho más exacta.

150 201 167 154 154

más adecuado para cada situación a la propiedad de la partícula, a de medir el tamaño de las partí- fase interna de una suspensión, de sedimentación o de Stokes. Este rregulares presentan diferentes s, ya que, por la propia definic- ilo coinciden si se trata de partí- ncepto. Una partícula de forma- drá un volumen de 10^6 micras³ ivalente de volumen de la partí-

res correspondientes a distintos diámetros equivalentes. Así, si se considera una partícula prismática como la que se presenta en la figura 2.2, resulta fácil deducir que su volumen es de $3 \cdot 10^6$ micras³ y su superficie de $1,4 \cdot 10^5$ micras². Por lo tanto, su diámetro equivalente de volumen será de 89,47 micras, y el de superficie, de 105,55 micras. Obsérvese que, en el caso de la partícula cúbica, de forma más próxima a la esférica, los valores obtenidos para los diámetros equivalentes de volumen y de superficie difieren en un 11,38%, mientras que para la partícula prismática, menos esférica, la diferencia es del 17,97%. Lógicamente, la magnitud de estas diferencias puede ser utilizada, también, para cuantificar la irregularidad de las partículas.

2.1.2. Distribución de tamaños

Para caracterizar el tamaño de partícula de un sólido pulverulento, no es suficiente con analizar el tamaño de una sola partícula, ya que, normalmente, las partículas que lo componen presentan distintos tamaños. Por este motivo, junto con el tamaño de la "partícula promedio" del material, es necesario estimar la magnitud de las diferencias existentes en el tamaño de las distintas partículas. Para obtener este tipo de información, es imprescindible medir las dimensiones de un número elevado de partículas y caracterizar la distribución de tamaños.

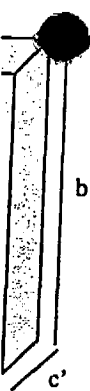
Muchos de los procedimientos de análisis granulométrico miden las dimensiones de partículas individuales y asignan, a cada una de ellas, el correspondiente diámetro equivalente. En estas condiciones, el resultado del análisis será una lista numérica que consiste en la relación de los diámetros equivalentes de las partículas analizadas. Extraer conclusiones acerca del tamaño medio y de la distribución de tamaños examinando esta lista no resulta fácil. Por ello, se hace necesario efectuar un tratamiento de estos datos.

La aproximación más sencilla consiste en la utilización de procedimientos gráficos que conducen a la construcción de los llamados "histogramas de frecuencias". Para ello, es necesario establecer, en primer lugar, un número adecuado de intervalos de tamaños, también llamados "intervalos de clase", e ir asignando a cada uno de ellos las partículas cuyo diámetro esté comprendido entre sus límites.

En el cuadro 2.2 se recogen, a modo de ejemplo, los resultados obtenidos al medir el tamaño de 1.000 partículas de un producto hipotético y clasificarlas en seis intervalos de clase, cada uno de ellos con una amplitud de 50 micras.

El histograma de frecuencias resultante se presenta en la figura 2.3. Como se puede observar, cuando se utiliza un número reducido de intervalos de clase se obtienen aproximaciones muy abruptas, aunque la verdadera distribución de tamaños sea mucho más suave.

de superficie será de 138.20 micras



b' = 300 micras
las dimensiones indicadas.

más aleje la forma de las partí-
ferencia existente entre los valo-

- *Tratamiento de los resultados.* Esta etapa está íntimamente relacionada con la primera de las señaladas. Así, será necesario decidir la necesidad de establecer intervalos de clase y, en caso afirmativo, su número y su amplitud, la conveniencia de caracterizar el tipo de distribución al que se ajustan los datos, etc.

2.1.4. Técnicas de análisis granulométrico

Para analizar la granulometría de un sólido pulverulento es posible acudir al empleo de numerosas técnicas. Dado que el fundamento de estas técnicas es heterogéneo, resulta más adecuado utilizar, como criterios de clasificación, los intervalos de tamaños de partícula en los que son aplicables y el tamaño de las muestras que requieren (cuadro 2.8). A continuación se describen algunas de las técnicas de análisis granulométrico empleadas con mayor frecuencia.

CUADRO 2.8
Intervalos de tamaño de partícula en los que son aplicables las distintas técnicas de análisis y cantidad de muestra necesaria

TÉCNICA	INTERVALO DE MEDIDA (MICRAS)	CANTIDAD DE MUESTRA (G)
<i>Tamización</i>		5-100
Tamices convencionales	> 38	
Tamices especiales	> 20	
<i>Sedimentación</i>		1-50
Por gravedad	> 2	
Centrífuga	> 0,5	
<i>Coulter</i>	0,4-1.200	< 1
<i>Difracción láser</i>		1-5
difracción angular	0,5-900	
correlación fotónica	0,01-1	
<i>Microscopia</i>		0,1
Óptica	> 1	
Electrónica	> 0,01	

A) Tamización

La tamización es la técnica de análisis granulométrico más antigua. Se basa en la utilización de tamices que actúan como barreras mecánicas al paso de partículas de determinados tamaños. La tamización también es un método adecuado para

llevar a cabo la separación de los aspectos relativos al estudio de las operaciones. En la actualidad, es p

- *Tamices convencionales.* Se fabrican en tela de acero o nylon. Se caracterizan por tres parámetros: el tamaño de la abertura (figura 2.16). La distancia entre los hilos contiguos del tamiz, el tamaño de los hilos de dos hilos contiguos de la malla y el diámetro de las perforaciones de una partícula, anchura y espesor de los tamices correspondientes.

FIGURA 2.16. Dimensiones

El límite inferior del tamaño de tamices, se ve en la vista práctica, es algo

Distintos organismos han establecido diferentes aberturas de tamices. Entre ellas, las más utilizadas son las (ASTM), alemanas (DIN)

pa está íntimamente relacionada. Es necesario decidir la necesidad de afirmativo, su número y su amplitud de distribución al que se ajusta.

ido pulverulento es posible acudir a fundamento de estas técnicas es como criterios de clasificación, los aplicables y el tamaño de las mión se describen algunas de las t mayor frecuencia.

8. aplicables las distintas técnicas de análisis, a necesaria

MEDIDA (g)	CANTIDAD DE MUESTRA (g)
	5-100
	1-50
	< 1
	1-5
	0,1

nulométrico más antigua. Se basan en rreras mecánicas al paso de partículas. Se emplea un método adecuado para

llevar a cabo la separación de partículas en función de su tamaño. Por ello, algunos de los aspectos relativos a esta técnica se abordan en el capítulo dedicado al estudio de las operaciones básicas con sólidos pulverulentos (capítulo 6).

En la actualidad, es posible acudir al empleo de dos tipos de tamices:

- **Tamices convencionales.** Están constituidos por hilos entrecruzados de bronce, acero o nylon. Para la caracterización de un tamiz, es necesario definir tres parámetros: abertura de malla, anchura de malla y diámetro del hilo (figura 2.16). La abertura de malla es la distancia existente entre dos hilos contiguos del tamiz mientras que la anchura es la distancia entre los centros de dos hilos contiguos o, lo que es lo mismo, es la suma de la abertura de malla y el diámetro del hilo. El entrecruzamiento de los hilos da lugar a la formación de orificios que presentan forma cuadrada. Si se definen las dimensiones de una partícula irregular en las tres dimensiones del espacio (longitud, anchura y espesor), el diámetro equivalente de tamización en este tipo de tamices corresponde a la dimensión intermedia.

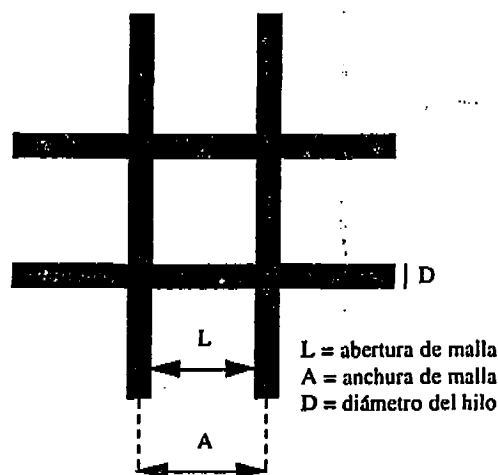


FIGURA 2.16. Dimensiones características de un tamiz de hilos entrecruzados.

El límite inferior de aplicación de la tamización, cuando se utiliza este tipo de tamices, se sitúa en torno a 38 micras, aunque, desde un punto de vista práctico, es algo superior, del orden de 75 micras.

Distintos organismos han propuesto colecciones de tamices con diferentes aberturas de malla que constituyen las llamadas "escalas de tamices". Entre ellas, las más usuales son las establecidas por sociedades americanas (ASTM), alemanas (DIN), británicas (BS) o de ámbito internacional, como

naciones de los tamices incluidos en las escalas indicadas. Como puede observarse, en algunas de ellas la relación entre las aberturas de malla de tamices consecutivos es, precisamente, $\sqrt{2}$.

CUADRO 2.9
Relación de aberturas de malla o mesh (número de hilos por pulgada)
de algunas escalas de tamices de uso frecuente

ISO-565		DIN 4188 (1977)	ASTM E 11-70		BS 410:1976	
R 20/3 (μm)	R 20 (μm)	(μm)	μm	Mesh	μm	Mesh
	20	20				
	25	25				
	28	28				
32	32	32				
	36	36				
			38	400	38	400
	40	40				
45	45	45	45	325	45	350
	50	50				
			53	270	53	300
	56	56				
63	63	63	63	230	63	240
	71	71				
			75	200	75	200
	80	80				
90	90	90	90	170	90	170
	100	100				
			106	140	106	150
	112	112				
125	125	125	125	120	125	120
	140	140				
			150	100	150	100
	160	160				
180	180	180	180	80	180	85
	200	200				
			212	70	212	70
	224	224				
250	250	250	250	60	250	60
	280	280				
			300	50	300	52
	315	315				
355	355	355	355	45	355	44
	400	400	425	40	425	36

ISO-565	
R 20/3 (μm)	R 20 (μm)
	450
500	500
	560
	630
710	710
	800
	900
1.000	1.000
	1.120
	1.250
1.400	1.400
	1.600
	1.800
2.000	2.000
	2.240
	2.500
2.800	2.800
	3.150
	3.550
4.000	4.000

— Tamices especiales
mediante procesos
senten forma circ
cios es de magnitud
nales. Mediante
bastante más cost
inferior de aplicac

Cuando se utiliza un
nar sobre el mismo na c

(...)

las indicadas. Como puede observarse, las aberturas de malla de tam

CUADRO 2.9
(Continuación)

ero de hilos por pulgada)
uso frecuente

1-70	BS 410:1976	
Mesh	µm	Mesh
400	38	400
325	45	350
270	53	300
230	63	240
200	75	200
170	90	170
140	106	150
120	125	120
100	150	100
80	180	85
70	212	70
60	250	60
50	300	52
45	355	44
40	425	36

ISO-565		DIN 4188 (1977)	ASTM E 11-70		BS 410:1976	
R 20/3 (µm)	R 20 (µm)	(µm)	µm	Mesh	µm	Mesh
500	450 500 560	450 500 560	500	35	500	30
			600	30	600	25
710	630 710	630 710	710	25	710	22
	800	800	350	20	850	18
1.000	900 1.000	900 1.000	1.000	18	1.000	16
	1.120	1.120	1.180	16	1.180	14
1.400	1.250 1.400	1.250 1.400	1.400	14	1.400	12
	1.600	1.600	1.700	12	1.700	10
2.000	1.800 2.000	1.800 2.000	2.000	10	2.000	8
	2.240	2.240	2.360	8	2360	7
2.800	2.500 2.800	2.500 2.800	2.800	7	2.800	6
	3.150	3.150	3.350	6	3.350	5
4.000	3.550 4.000	3.550 4.000	4.000	5	4.000	4

- **Tamices especiales.** A diferencia de los anteriores, éstos se suelen obtener mediante procesos de fotograbado, lo que posibilita que los orificios presenten forma circular. Además, la variabilidad en el tamaño de estos orificios es de magnitud mucho menor que en el caso de los tamices convencionales. Mediante el empleo de estos tamices, que lógicamente resultan bastante más costosos que los convencionales, es posible reducir el límite inferior de aplicación a unas 20 micras.

Quando se utiliza un sólo tamiz, la técnica de tamización consiste en adicionar sobre el mismo una cantidad conocida de producto, agitarlo durante un tiem-

po determinado y, por último, determinar la cantidad de producto que ha atravesado el tamiz (fracción que se conoce con el nombre de "cernido") y aquella que ha quedado retenida sobre él (rechazo). Si, como es habitual, se utiliza un conjunto de n tamices dispuestos en orden decreciente de aberturas de malla, obtendrían $n+1$ fracciones granulométricas. Esta disposición de los tamices recibe el nombre de montaje "en cascada" (figura 2.17), y el resultado es una distribución incremental en peso de las partículas que constituyen el sólido pulverulento. A cada una de estas fracciones se le asigna, como diámetro equivalente, la media aritmética de las aberturas de malla de los tamices entre los que queda retenida.

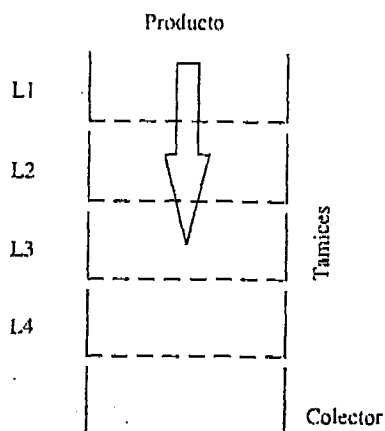


FIGURA 2.17. Disposición de tamices en cascada ($L1 > L2 > L3 > L4$).

Para promover el paso de las partículas a través del tamiz se puede acudir al empleo de diferentes procedimientos:

- **Tamización manual.** Es el método más simple. Consiste en someter el tamiz a movimientos suaves de vaivén acompañados de un movimiento progresivo de rotación. Se recomienda para la fase de desarrollo de un nuevo protocolo de análisis granulométrico por tamización, ya que permite la detección de algunos problemas, como los de adherencias de las partículas a los hilos del tamiz, formación de aglomerados de partículas, etc.
- **Tamización por vibración.** Consiste en disponer el conjunto de tamices montados en cascada sobre una plataforma vibratoria (figura 2.18). En muchos de los equipos disponibles es posible ajustar la frecuencia y la amplitud de las vibraciones. Este aspecto es importante, ya que, de manera general, se puede afirmar que frecuencias elevadas y amplitudes pequeñas de vibración

permiten evitar
ocasiones, es ne
vo para evitar r

Tamices

FIGURA 2.18. Representación

- **Tamización por**
mática, un equi
de tamices situa
el movimiento d
un movimiento l
dad se utiliza pa
ducto con tamaf
- **Tamización en c**
utilizada cuando
micras e, incluso
de partículas de

En la figura 2.18 se muestra un equipo situado en el cue
vés de un brazo q
en contacto con
rando los hilos. E
del equipo, se co
dora industrial. A
del doble can

Habitualmer
tradas por el aspi

814
112
99
158
171

permiten evitar la rotura de las partículas de productos frágiles. En ciertas ocasiones, es necesario disponer el equipo en una cámara extractora de polvo para evitar riesgos de inhalación del producto por parte de los operarios.

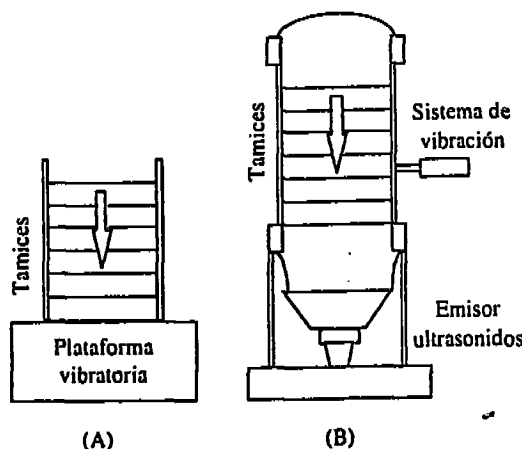


FIGURA 2.18. Representación esquemática de tamizadoras vibratoria (A) y de ultrasonidos (B).

- **Tamización por ultrasonidos.** En la figura 2.18 se presenta, de forma esquemática, un equipo de estas características. Básicamente, consta de una serie de tamices situados sobre una fuente emisora de ultrasonidos que provoca el movimiento de las partículas. Adicionalmente, los tamices experimentan un movimiento horizontal promovido por medios mecánicos. Esta modalidad se utiliza para análisis granulométricos de pequeñas cantidades de producto con tamaño de partícula reducido.
- **Tamización en corriente de aire (air-jet).** Es, con diferencia, la técnica más utilizada cuando se trata de determinar el tamaño de partículas de 50-75 micras e, incluso, en situaciones favorables, permite separaciones eficaces de partículas de 10-20 micras.

En la figura 2.19 se recoge el esquema de un tamizador *air-jet*. Al tamiz, situado en el cuerpo del equipo, llega una corriente de aire a presión a través de un brazo giratorio. De esta manera, las zonas del tamiz que se hallan en contacto con este brazo se limpian de las partículas que estuviesen obstruyendo los hilos. Por otra parte, a través de un conducto que llega al cuerpo del equipo, se conecta una bomba de vacío, que generalmente es una aspiradora industrial. Así pues, el paso de las partículas se ve facilitado a través del doble mecanismo de presión-succión.

Habitualmente, las partículas que pasan a través del tamiz son arrastradas por el aspirador y pueden ser recogidas sobre un filtro y pesadas. En

En otros casos, la determinación del peso del producto que ha atravesado el tamiz se lleva a cabo por diferencia de peso entre la cantidad de producto inicial y la cantidad de producto retenido sobre el tamiz.

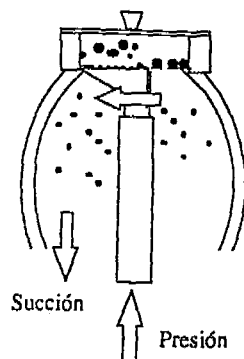


FIGURA 2.19. Representación esquemática de un equipo de tamización en corriente de aire o aire

- **Tamización húmeda.** En esta modalidad se lleva a cabo la tamización de una suspensión de las partículas. Esta técnica es particularmente útil cuando el producto exhibe una acusada tendencia a la formación de aglomerados de partículas.

Para la correcta realización de un proceso de tamización, es necesario tener en cuenta una serie de aspectos que pueden resultar críticos. Entre ellos, cabe destacar los siguientes:

- **Calibración de los tamices.** En todos los casos deben utilizarse tamices previamente calibrados. Para la calibración, puede acudir-se a la microscopia. Este procedimiento es útil cuando la abertura de malla del tamiz es mayor de 25-50 micras, ya que, en caso contrario, el proceso se encuentra dificultado por el fenómeno de difracción de la luz que producen los propios hilos del tamiz.

Por otra parte, el empleo de materiales de referencia habitualmente compuestos por esferas de vidrio cuyos tamaños se ajustan a una distribución log-normal perfectamente conocida posibilita la corrección de las aberturas de malla de tamices deformados (figura 2.20).

Algunos organismos oficiales recomiendan disponer de dos juegos de tamices, uno de los cuales se reserva, sin utilizar, como juego de referencia. Cada 20-30 análisis, se somete a tamización un producto de referencia con los dos juegos de tamices y, en el caso de que los resultados obtenidos no sean coincidentes, se descarta el juego de tamices que se estaba utilizando y se adquiere uno nuevo como referencia.

FIGURA 2.20. Corrección de
cia cuyos tamaños c

- *Carga de materia* pequeña, los errores son menores, si los tamaños de tamización son grandes. Es probable que, al representar la velocidad de atravesamiento bifásico, la velocidad de atravesamiento en una elevada velocidad de atravesamiento en tres dimensiones. La velocidad de atravesamiento en tres dimensiones corresponde al tamaño de las partículas. La velocidad de atravesamiento es mayor que la velocidad de atravesamiento en contacto con la velocidad de atravesamiento sobre él con la velocidad de atravesamiento

Lo
de
atr:

FIGURA 2.21. Evoluç

so del producto que ha atravesado el tamiz, se divide el peso entre la cantidad de producto que ha pasado sobre el tamiz.

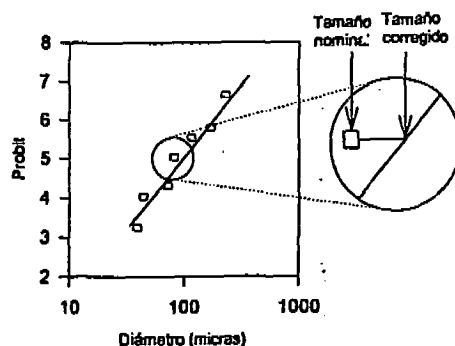


FIGURA 2.20. Corrección de las aberturas de malla de los tamices utilizando un material de referencia cuyos tamaños de partícula se ajustan a una distribución log-normal conocida.

resión

o de tamización en corriente de aire o en agua.

d se lleva a cabo la tamización de un producto que es particularmente útil cuando se trata de la formación de aglomerados.

de tamización, es necesario tener en cuenta los efectos de los factores. Entre ellos, cabe destacar:

casos deben utilizarse tamices previamente calibrados. Se puede acudir a la microscopía. Esta técnica de malla del tamiz es mayor de 250 micras. El proceso se encuentra dificultado por los efectos producidos por los propios hilos del tamiz. Los materiales de referencia habitualmente utilizados cuyos tamaños se ajustan a una distribución log-normal, posibilita la corrección de las aberturas de malla (ver figura 2.20).

Se recomienda disponer de dos juegos de tamices para utilizar, como juego de referencia, un producto de referencia conocido, de modo que los resultados obtenidos no se vean afectados por los cambios de los tamices que se estaba utilizando.

- **Carga de material y tiempo de tamización.** Cuando la carga de material es pequeña, los errores en las pesadas pueden resultar elevados. Por el contrario, si los tamices se cargan en exceso, se prolonga mucho el tiempo de tamización. Es posible hacer un seguimiento del proceso teniendo en cuenta que, al representar el logaritmo del porcentaje de peso de producto que atraviesa el tamiz frente al tiempo de tamización, se debe observar un comportamiento bifásico (figura 2.21). La primera fase, en la que se observa una elevada velocidad de tamización, corresponde al paso de las partículas cuyas tres dimensiones son menores que la abertura de malla del tamiz. La segunda corresponde al paso de aquellas partículas en las cuales una de sus dimensiones es mayor que la abertura de malla del tamiz, por lo que deberán ponerse en contacto con el tamiz, probablemente, repetidas veces hasta que incidan sobre él con la orientación adecuada para atravesarlo.

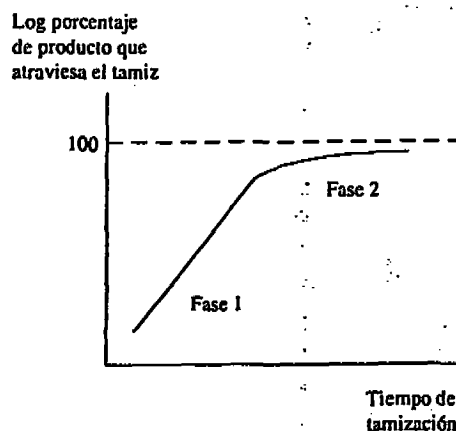


FIGURA 2.21. Evolución de la velocidad de tamización a lo largo del proceso.

Es importante indicar que la forma de las partículas condiciona la evolución del proceso. Así, en la tamización de partículas esféricas predomina la primera fase, en tanto que si las partículas tienen formas muy irregulares la fase más importante será la segunda. En cualquier caso, algunos organismos oficiales han elaborado normas precisas que establecen el tiempo necesario para llevar a cabo un proceso de tamización. Por ejemplo, el Farmacopeo Británico (BS) señala que el proceso debe prolongarse en el tiempo hasta que, en un intervalo de 5 minutos, las partículas que atraviesan el tamiz representen menos del 0,2% del peso de material.

- *Propiedades del material.* Los sólidos pulverulentos cohesivos exhiben una tendencia acusada a formar aglomerados de partículas y a adherirse a los hilos del tamiz. Estos problemas se pueden paliar, en buena medida, empleando una pequeña cantidad de sílice coloidal o, aún mejor, acudiendo al empleo de la tamización húmeda.

En otras ocasiones, durante el proceso de tamización se originan cargas electrostáticas que promueven la adhesión de las partículas a los hilos del tamiz. Para evitar este problema, el equipo de tamización debe disponer de una toma de tierra adecuada.

B) Sedimentación

Bajo esta denominación se incluye una serie de técnicas bastante antiguas. No obstante, con el paso de los años, se ha ido introduciendo una serie de modificaciones dirigidas a facilitar y acortar la duración de los análisis, así como a ampliar sus posibilidades de aplicación.

El fundamento de este grupo de técnicas es el que se expone a continuación. En primer lugar, la velocidad con la que sedimentan partículas sólidas en el seno de un fluido depende de su tamaño y puede predecirse a través de la ecuación de Stokes:

$$v = \frac{d^2 g (\rho_s - \rho_f)}{18\eta} \quad [2.2]$$

en la que v representa la velocidad de sedimentación; d , el diámetro de las partículas; η , la viscosidad del fluido; g , la aceleración de la gravedad, y ρ_s y ρ_f , las densidades de las partículas y del fluido, respectivamente.

La aplicación de la ecuación de Stokes en análisis granulométrico presenta una serie de limitaciones. En primer lugar, la ecuación de Stokes asume que las partículas son esféricas. Como se ha comentado repetidamente, las partículas suelen exhibir formas irregulares, por lo que, en estas condiciones, es necesario hablar de un diámetro equivalente de sedimentación o de Stokes que se define como el diámetro de una esfera, de igual densidad que la partícula, que sedimenta a la misma velocidad que ésta. Por otra parte, la ecuación de Stokes no tiene en cuenta la existencia

de interacciones en el capítulo dedicado al es. ejercen una gran influencia en la sedimentación se puede evitar eficazmente la selección de sólidos. En el caso de la tercera limitación, la sedimentación de partículas tiene lugar en el caso de que, en un sitio, el número de Reynolds sea menor que 1. Parece claro que la selección de partículas en la preparación de la suspensión. En la práctica, el potencial de error, las dimensiones de la suspensión. Cuando éstas son líquidas y provocando el fenómeno más acusado cuanto más

Los métodos basados en la sedimentación de partículas se pueden clasificar en dos tipos: las partículas sedimentan en un líquido, tanto que, en otros, el procedimiento consiste en las partículas a la acción de un agente sedimentante. Los tamaños de partículas se determinan por sedimentación centrífuga.

Otra clasificación de los métodos de sedimentación que suministra resultados cuantitativos incrementales (en los que se mide la cantidad total de partículas en una zona específica de la suspensión).

Finalmente, si se tienen en cuenta los métodos en los que se sedimentan partículas (homogéneas), mientras que en la parte superior de la columna se emplea un agente sedimentante. En el empleo de estos últimos, se simplifica la interpretación de los resultados, ya que resulta más fácil formar una "línea de sedimentación".

En los párrafos siguientes se describen los métodos utilizados clasificados de la siguiente manera:

1) Sedimentación por gravedad

- *Pipeta de Andreasen* (2.22) de un centímetro

344
114
160
160
173

forma de las partículas condiciona la sedimentación de partículas esféricas predispuestas. Las partículas tienen formas muy irregulares. En cualquier caso, algunos métodos precisos que establecen el tiempo necesario de tamización. Por ejemplo, el tiempo necesario debe prolongarse en el tiempo necesario, las partículas que atraviesan el tiempo necesario de material.

Los pulverulentos cohesivos exhiben grandes problemas de partículas y a adherirse. Pueden paliar, en buena medida, la sedimentación coloidal o, aún mejor, acudir a la sedimentación.

El proceso de tamización se originan en la cohesión de las partículas a los hilos del equipo de tamización debe disponer.

serie de técnicas bastante antiguas, introduciendo una serie de modificaciones en los análisis, así como a ampliar.

es el que se expone a continuación. En la sedimentación de partículas sólidas en el seno de un líquido se basa en la ecuación de Stokes.

2.) [2.2]

sedimentación; d , el diámetro de las partículas; g , la aceleración de la gravedad, y ρ , y ρ_1 , las densidades del líquido y de la partícula, respectivamente.

El análisis granulométrico presenta una limitación de Stokes asume que las partículas son esféricas. Repetidamente, las partículas suelen ser irregulares. En estas condiciones, es necesario hablar de la velocidad de sedimentación que se define como el diámetro de la partícula que sedimenta a la misma velocidad que la partícula real. Este método no tiene en cuenta la existencia de interacciones entre las partículas, interacciones que, como se comenta en el capítulo dedicado al estudio de los sistemas dispersos heterogéneos (capítulo 4), ejercen una gran influencia sobre el comportamiento de las partículas. Esta limitación se puede evitar eficazmente si se utilizan suspensiones con una pequeña proporción de sólidos. En concreto, se recomienda no exceder concentraciones del 1-2%. La tercera limitación proviene de que se asume que la sedimentación de las partículas tiene lugar en condiciones de flujo laminar. Para que se cumpla este requisito, el número de Reynolds (Re) debe ser inferior a 0,2, ya que, en caso contrario, el régimen de circulación pasaría a ser turbulento. A la vista de la ecuación de Stokes, parece claro que la manera más simple de minimizar este problema consiste en seleccionar cuidadosamente la densidad y la viscosidad del líquido utilizado para preparar la suspensión. Por último, también es importante señalar, como fuente potencial de error, las diferencias de temperatura en distintos puntos de la suspensión. Cuando éstas existen, actúan modificando el valor de la viscosidad del líquido y provocando el movimiento del fluido por convección. Este efecto es tanto más acusado cuanto menor es la viscosidad del líquido.

Los métodos basados en la medida de la velocidad de sedimentación de las partículas se pueden clasificar de acuerdo con diferentes criterios. Así, en algunos de ellos las partículas sedimentan exclusivamente por acción de la fuerza de la gravedad en tanto que, en otros, el proceso de sedimentación se encuentra acelerado al someter las partículas a la acción de una fuerza centrífuga. Con los primeros, es posible determinar tamaños de partícula de hasta unas 2 micras, mientras que con el empleo de los de sedimentación centrífuga el límite se reduce hasta aproximadamente 0,5 micras.

Otra clasificación de los equipos de sedimentación se basa en el tipo de información que suministran. Desde este punto de vista, se pueden distinguir métodos incrementales (en los que se mide la concentración de partículas del sólido en una zona específica de la suspensión a distintos tiempos) y acumulados (en los que se mide la cantidad total de producto sedimentado a distintos tiempos).

Finalmente, si se tiene en cuenta el modo de preparación de las muestras, existen métodos en los que se parte de una suspensión homogénea de las partículas (homogéneos), mientras que en otros se coloca una fina capa de partículas en la parte superior de la columna de sedimentación (de "línea de salida"). Aunque el empleo de estos últimos, al tener que recorrer todas las partículas la misma altura, simplifica la interpretación de los análisis, en la práctica se utilizan muy raramente, ya que resulta problemático reunir las condiciones necesarias para conseguir formar una "línea de salida" adecuada.

En los párrafos siguientes se describen las características de los equipos más utilizados clasificados de acuerdo con el primero de los criterios indicados.

1) Sedimentación por gravedad

- *Pipeta de Andreasen*. El equipo consta de un recipiente cilíndrico (figura 2.22) de unos 20 cm de altura en cuyo interior se encuentra situada una pipeta.

ta. En la parte superior hay una llave de tres vías que permite la extracción de muestras de unos 10 mL.

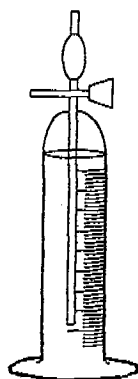


FIGURA 2.22. Representación esquemática de la pipeta de Andreasen.

Habitualmente, se introducen en el recipiente unos 500-600 mL de una suspensión homogénea de las partículas y, a intervalos de tiempo preestablecidos, se retiran muestras al reservorio. Estas muestras se secan o centrifugan para determinar el peso del sólido en cada una de ellas. Los tiempos de muestreo se suelen ajustar a una progresión geométrica con un factor de $\sqrt{2}$, debido a que, de esta manera, se obtiene una escala lineal de tamaños de partícula (recuérdese que la velocidad de sedimentación es directamente proporcional al cuadrado del diámetro de las partículas).

Por lo tanto, de acuerdo con los criterios anteriormente descritos, se trata de un método incremental y homogéneo.

Para presentar el procedimiento que hay que seguir en la interpretación de los resultados, es conveniente considerar, inicialmente, un sólido ideal cuyas partículas tengan idéntico tamaño; es decir, un sistema monodisperso. Si se toman muestras a distintos tiempos, es evidente que se debe obtener el mismo valor de concentración de partículas del sólido hasta que las situadas en la capa superior de la cámara de sedimentación sobrepasen el nivel correspondiente al extremo inferior de la pipeta. En este momento, la concentración de partículas en la muestra caerá bruscamente a cero (figura 2.23). Si h es la altura de la columna de sedimentación y v_d la velocidad de sedimentación correspondiente a las partículas de tamaño d , el tiempo necesario (t_d) para que la concentración de partículas pase a ser cero vendrá dado por la siguiente ecuación:

$$t_d = \frac{h}{v_d}$$

[23]

FIGURA 2.23. Evolución de la concentración de partículas durante la sedimentación.

En la práctica, cuando se completa su tamaño suficiente, la cantidad de peso inferior al calculado, el resultado

También ha tras, disminuye de efectuar los duración del analizar una altura n

Un inconveniente no se extrae, como se ve del extremo inferior de a una porción dos (figura 2.24).

- *Balanzas de sedimentación* la que se sitúa una se va a analizar una balanza sob. Se trata, por lo tanto

ías que permite la extracción

ipeta de Andreasen.

nte unos 500-600 mL de una
intervalos de tiempo preesta-
tas muestras se secan o cen-
cada una de ellas. Los tiem-
ión geométrica con un factor
e una escala lineal de tama-
le sedimentación es directa-
de las partículas).

eriores descritos, se tra-

seguir en la interpretación de
mente, un sólido ideal cuyas
sistema monodisperso. Si se
ue se debe obtener el mismo
ita que las situadas en la capa
sen el nivel correspondiente
o, la concentración de partí-
ura 2.23). Si h es la altura de
e sedimentación correspon-
cesario (t_d) para que la con-
do por la siguiente ecuación:

[2.3]

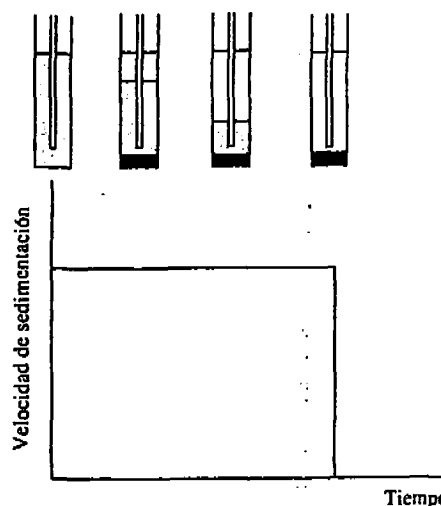


FIGURA 2.23. Evolución de la velocidad de sedimentación de las partículas de un sólido monodisperso (formado por partículas del mismo tamaño).

En la práctica no todas las partículas presentan el mismo tamaño, por lo que, cuando se extrae una muestra, las partículas existentes en la misma corresponderán a la mezcla de partículas de todos los tamaños que no han completado su proceso de sedimentación; es decir, de todas aquellas cuyo tamaño sea inferior al que corresponde a cada tiempo de muestreo. Por lo tanto, la cantidad de sólido en cada muestra será representativa del porcentaje de peso del sólido compuesto por partículas que tienen un tamaño inferior al calculado con la ecuación de Stokes para tiempo t . De esta manera, el resultado es una distribución acumulada en peso de las partículas.

También hay que tener en cuenta que, a medida que se extraen muestras, disminuye el valor de h , aspecto que es necesario considerar a la hora de efectuar los cálculos. Este hecho presenta la ventaja de que se acorta la duración del análisis, ya que, cada vez, las partículas tendrán que sedimentar una altura menor.

Un inconveniente de esta técnica es que, cuando se retiran las muestras, no se extrae, como sería deseable, una capa horizontal de líquido a la altura del extremo inferior de la pipeta, sino que el líquido extraído corresponde a una porción esférica, lo que puede desvirtuar ligeramente los resultados (figura 2.24).

- **Balanzas de sedimentación.** Constan de una columna de sedimentación en la que se sitúa una suspensión homogénea de las partículas del sólido que se va a analizar (figura 2.25). En su parte inferior se encuentra el platillo de una balanza sobre el que van a sedimentarse las partículas de la suspensión. Se trata, por lo tanto, de un método acumulado homogéneo.

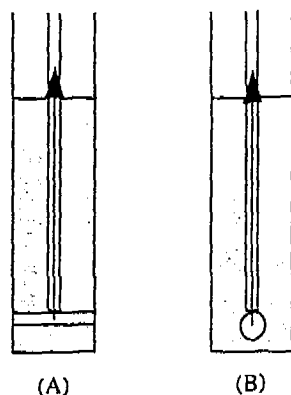


FIGURA 2.24. Extracción de muestras en la pipeta de Andreasen: (A) capa horizontal, (B) porción esférica.

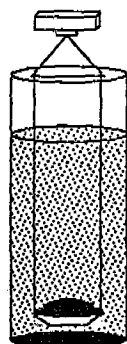


FIGURA 2.25. Representación esquemática de una balanza de sedimentación.

Para llevar a cabo el análisis de los resultados, es necesario tener en cuenta que el material depositado en el platillo de la balanza estará formado por todas aquellas partículas que, de acuerdo con la ecuación de Stokes, presentan una velocidad de sedimentación tal que hayan recorrido la distancia h en el tiempo al que se ha efectuado la lectura (cantidad representada por M_t) junto con algunas partículas de menor tamaño que se han depositado por encontrarse en posiciones intermedias al iniciarse el análisis; es decir, que han tenido que sedimentarse una altura menor de h .

En estas condiciones, la cantidad total de producto sedimentado sobre el platillo de la balanza a tiempo t (M) será:

$$M = M_t + t \frac{dM}{dt}$$

[2.4]

expresión en la por unidad de t relación M frente a las partículas de tamaño x tiempo de muestreo t velocidad de sedimentación v determinar el factor de sedimentación de los res

Por lo tanto, la cantidad de partículas de tamaño x dada por la c

Equipos automáticamente, uno de los tipos de Andreasen, ac con la extracción de las n las partículas. El X permite obviar de líquido es prop to de la cámara de ventaja de los ay ello, la radiación r las partículas cuyo Además, con su er de los análisis, ya c den desplazar pro mentación para las ge el esquema de 1 Sedigraph.

El principal inc tos farmacéuticos t activos y de los exci capacidad de absor

2) Sedimentación centrífuga

El límite inferior de la velocidad de sedimentación, como se indicó previa

expresión en la que dM/dt representa la cantidad de producto que sedimenta por unidad de tiempo que se puede estimar a partir de la pendiente de la relación M frente a t . Nótese que, aunque hayan sedimentado algunas partículas de tamaño inferior al que predice la ecuación de Stokes para cada tiempo de muestreo, éstas siguen sedimentándose. En estas condiciones, la velocidad de sedimentación observada a cada tiempo constituye la base para determinar el factor de corrección necesario para una adecuada interpretación de los resultados.

Por lo tanto, la distribución acumulada en peso correspondiente a las partículas de tamaño superior al establecido por la ecuación de Stokes vendrá dada por la diferencia

$$M_t = M - t \frac{dM}{dt} \quad [2.5]$$

- *Equipos automáticos con detector de rayos X.* Como se comentó anteriormente, uno de los principales problemas asociados al empleo de la pipeta de Andreasen, además de lo laboriosos que resultan los análisis, es que la extracción de las muestras puede provocar alteraciones en la suspensión de las partículas. El empleo de equipos que incorporan detectores de rayos X permite obviar estos inconvenientes. En ellos, la absorbancia de la capa de líquido es proporcional a la cantidad de partículas presentes en el punto de la cámara de sedimentación que atraviesa la radiación. La principal ventaja de los rayos X es su pequeña longitud de onda. A consecuencia de ello, la radiación no experimenta fenómenos de difracción al incidir sobre las partículas cuyo tamaño es netamente superior a su longitud de onda. Además, con su empleo es posible reducir considerablemente la duración de los análisis, ya que la fuente emisora de radiación y el detector se pueden desplazar progresivamente hacia arriba, acortando la altura de sedimentación para las partículas de menor tamaño. En la figura 2.26 se recoge el esquema de uno de estos equipos, comercializado con el nombre de Sedigraph.

El principal inconveniente de estos sistemas para el análisis de productos farmacéuticos tiene su origen en que la mayor parte de los principios activos y de los excipientes utilizados son productos orgánicos, con una baja capacidad de absorción de este tipo de radiaciones.

2) Sedimentación centrífuga

El límite inferior de detección de los métodos de sedimentación por gravedad, como se indicó previamente, se sitúa en torno a las 2 micras. El origen de

[2.4]

isen: (A) capa horizontal, (B) porción,

balanza de sedimentación.

ultados, es necesario tener en
illo de la balanza estará forma-
erdo con la ecuación de Stokes,
tal que hayan recorrido la dis-
la lectura (cantidad represen-
menor tamaño que se han depo-
edias al iniciarse el análisis; es
altura menor de h .

le producto sedimentado sobre

esta limitación es que las partículas de tamaño inferior al indicado presentan velocidades de sedimentación similares a la velocidad de difusión aleatoria de las partículas.

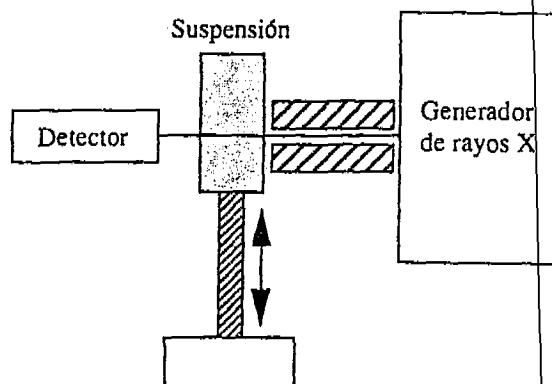


FIGURA 2.26. Esquema de un equipo de sedimentación con detector de rayos X (Sedigraph).

Para reducir el valor de este límite inferior, es necesario incrementar la velocidad de sedimentación actuando sobre el valor de g . Así, si se somete la suspensión a la acción de una fuerza centrífuga, el valor de g debe sustituirse por la aceleración centrípeta $\omega^2 r$, donde ω , la velocidad angular, y r , la distancia existente entre la partícula y el eje de rotación.

La mayor parte de los equipos de sedimentación centrífuga se encuentran totalmente automatizados y disponen de una serie de sistemas cuya finalidad es minimizar los errores derivados de las variaciones que experimenta el valor de r durante el proceso. Para ilustrar la estructura de estos equipos, en la figura 2.27 se presenta un esquema de la pipeta Ladal, primer equipo de sedimentación centrífuga introducido en el mercado.

C) Método Coulter

Aunque el contador Coulter fue inicialmente diseñado para el recuento de células sanguíneas, se ha adaptado para analizar la granulometría de sólidos pulverulentos cuyas partículas presentan tamaños comprendidos entre 0,4 y 1.200 micras.

El fundamento de este método, el principio Coulter, es muy sencillo y se esquematiza en la figura 2.28. Los elementos implicados son los siguientes: una suspensión homogénea de las partículas que se van a medir utilizando como fase dispersante un electrolito que, en general, es una disolución acuosa de CINa al 0,9%; un tubo de vidrio que presenta un orificio de diámetro conocido (en el mercado se

encuentran disponibles t y 2.000 micras), y dos electrodos. Para la medida de la resistencia eléctrica entre los dos electrodos a través del orificio parcialmente, lo que produce una corriente que circula. La corriente eléctrica es transformada en pulsos de voltaje relacionados con el volumen de las partículas y clasifica estos pulsos de

FIGURA 2.28.

or al indicado presentan velo.
e difusión aleatoria de las par.

Generador
de rayos X

lector de rayos X (Sedigraph).

esario incrementar la veloci-
sí, si se somete la suspensión
de sustituirse por la accelera-
; la distancia existente entre

ntífuga se encuentran total-
nas. La finalidad es minimi-
menta el valor de r durante
, en la figura 2.27 se presen-
alimentación centrífuga intro-

añado para el recuento de
anulometría de sólidos pul-
rendidos entre 0,4 y 1.200

, es muy sencillo y se esque-
los siguientes: una suspen-
tilizando como fase disper-
cuosa de CINA al 0,9%; un
onoc (en el mercado se

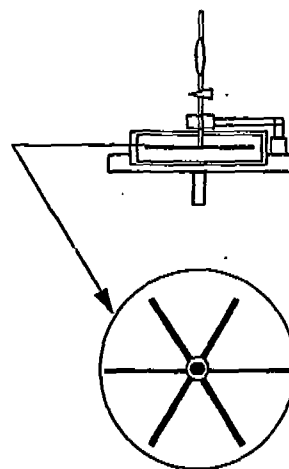


FIGURA 2.27. Representación esquemática de la pipeta Ladal.

encuentran disponibles tubos con orificios de dimensiones comprendidas entre 19 y 2.000 micras), y dos electrodos, uno situado en el interior y otro en el exterior del tubo. Para la medida del tamaño de las partículas, se hace circular una corriente eléctrica entre los dos electrodos. Aplicando vacío se provoca la entrada de la suspensión a través del orificio, de manera que al pasar una partícula, éste se obtura parcialmente, lo que provoca un incremento del parámetro resistencia eléctrica de la corriente que circula entre los dos electrodos. Esta modificación en la resistencia eléctrica es transformada por el equipo en pulsos de voltaje, cuya amplitud está relacionada con el volumen de las partículas. Por último, un analizador amplifica y clasifica estos pulsos de voltaje.

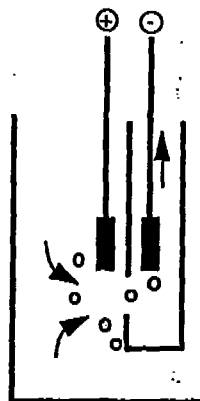


FIGURA 2.28. Representación esquemática del principio Coulter.

Por lo tanto, el sistema Coulter proporciona información acerca del diámetro equivalente de volumen y suministra una distribución de tamaños en número.

La preparación de las muestras consiste en la obtención de una suspensión inicial con un contenido en sólido inferior al 1%, que posteriormente se diluye en la disolución del electrolito.

Si las partículas son hidrosolubles, lógicamente es necesario descartar como electrolito las disoluciones acuosas de ClNa . En estos casos, es posible acudir al empleo de mezclas de tiocianato amónico o cloruro de litio al 5% en metanol, acetona o isopropanol. No obstante, antes de llevar a cabo los análisis, es necesario recalibrar el equipo.

Durante la realización de los análisis se pueden producir algunos errores que distorsionan la distribución de tamaños de partícula. Los principales errores provienen del paso de dos o más partículas consecutiva (coincidencia horizontal) o simultáneamente (coincidencia vertical) a través del orificio (figura 2.29). En ambos casos, el pulso de voltaje originado es proporcional al volumen del conjunto de las dos partículas, con lo que se sobreestima su tamaño. Los equipos actuales disponen de sistemas que cuantifican la forma de los pulsos de voltaje y rechazan, de manera automática, aquellos que, por su forma, pueden tener su origen en la existencia de fenómenos de coincidencia. En cualquier caso, esta causa de error se puede minimizar utilizando suspensiones más diluidas de las partículas.

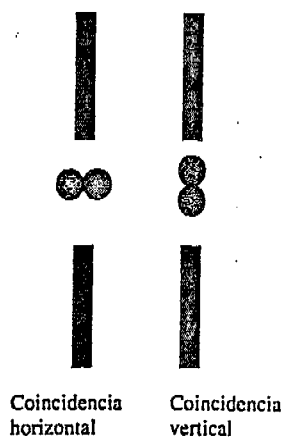


FIGURA 2.29. Tipos de coincidencia de partículas en un equipo Coulter.

El camino seguido por las partículas al pasar a través del orificio (figura 2.30) también puede condicionar los resultados, ya que la forma de los pulsos de voltaje depende, asimismo, de la posición por la que las partículas atraviesan el orificio. Normalmente, los equipos disponen de filtros electrónicos que rechazan los pulsos con formas desconocidas.

FIGURA 2.30. Influencia de la posición de las partículas al pasar por el orificio.

Por último, las vibraciones fluctuaciones en el voltaje de pequeño tamaño a través del orificio.

D) Difracción de luz láser

Este grupo de técnicas es espectacular como método de análisis de partículas luminosas y de la dispersión.

Son técnicas que se utilizan como verdaderos principios de operación. En su denominación, se incluye el siguiente elemento:

- *Difracción angular*: el tamaño, ésta depende de la dispersión de luz dispersa en ángulos, es función de la dispersión luminosa.

La teoría que describe la teoría de Mie, que, en ausencia de restricciones de las partículas de forma esférica.

Habitualmente se utilizan sensores y detectores con

formación acerca del diámetro
ón de tamaños en número.
tención de una suspensión ini-
posteriormente se diluye en la

es necesario descartar como
tos casos, es posible acudir al
de litio al 5% en metanol, ace-
cabo los análisis, es necesario

producir algunos errores que
1. Los principales errores pro-
a (coincidencia horizontal) o
orificio (figura 2.29). En ambos
al volumen del conjunto de las
2. Los equipos actuales dispo-
lsos de voltaje y rechazan, de-
den tener su origen en la exis-
so, esta causa de error se pue-
le las partículas.

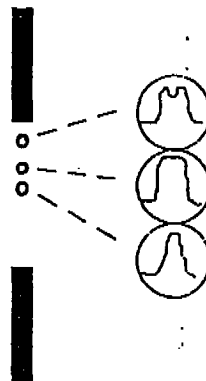


FIGURA 2.30. Influencia de la posición de paso de las partículas a través del orificio sobre la forma de los pulsos de voltaje en un equipo Coulter.

Por último, las vibraciones, oscilaciones o interferencias, que producen pequeñas fluctuaciones en el voltaje, pueden confundirse con el paso de partículas de pequeño tamaño a través del orificio.

D) Difracción de luz láser

Este grupo de técnicas ha experimentado en los últimos años un desarrollo espectacular como consecuencia de la utilización progresiva del láser como fuente luminosa y de la disponibilidad de ordenadores cada vez más potentes.

Son técnicas que presentan un fundamento complejo y, en muchas ocasiones, se utilizan como verdaderas "cajas negras", sin que se conozca en profundidad su principio de operación. En buena medida, esta confusión procede de que, bajo esta denominación, se incluyen, al menos, dos tipos de técnicas con diferente fundamento:

- *Difracción angular de láser.* Cuando se ilumina una partícula de pequeño tamaño, ésta dispersa la radiación en todas direcciones, si bien la intensidad de luz dispersa en las distintas direcciones o, lo que es lo mismo, a distintos ángulos, es función del tamaño y de la forma de la partícula. En este sentido, cuanto menor sea la partícula, mayor será el ángulo preferencial de dispersión luminosa (figura 2.31).

La teoría que describe la distribución angular de la luz dispersa es la teoría de Mie, que, incluso en sus expresiones más complejas, presenta una serie de restricciones que limitan su aplicación. Así, únicamente es válida para partículas de formas regulares muy sencillas, en especial de forma esférica.

Habitualmente, los equipos están provistos de fuentes de láser He-Ne y detectores concéntricos (figura 2.31). La preparación de la muestra con-

en un equipo Coulter.

avés del orificio (figura 2.30)
forma de los pulsos de volta-
rtículas atraviesan el orificio.
nicos que rechazan los pulsos

siste en suspender las partículas en agua o, menos frecuentemente, en corrientes de aire. Esta suspensión se hace circular a través de una cubeta sobre la que incide la luz láser, de manera que la intensidad de luz dispersa a distintos ángulos será función del tamaño y de la forma de las partículas.

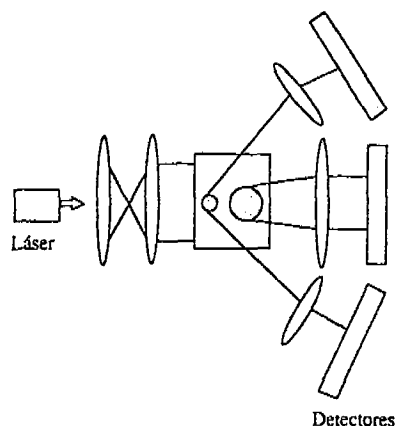


FIGURA 2.31. Influencia del tamaño de las partículas sobre el ángulo preferencial de dispersión de luz láser.

Mediante el empleo de esta técnica es posible determinar el tamaño de partículas de 0,5 a 900 micras. La determinación de tamaños de partícula inferiores se encuentra dificultada porque provocarían una dispersión muy débil y a ángulos preferenciales muy grandes.

Otro aspecto de interés es que si la radiación, a su paso a través de la suspensión, encuentra más de una partícula, su perfil de dispersión se distorsiona, lo que da origen al fenómeno de dispersión múltiple, de interpretación aún más compleja.

Por último, la mayor parte de los programas de software de los equipos comercializados presupone que las partículas presentan forma esférica, por lo que en los resultados se mezclan, a veces de manera impredecible, tamaño y forma de las partículas, cuando, como es habitual, el producto analizado está compuesto por partículas irregulares.

- **Correlación fotónica.** Esta técnica, a diferencia de la de dispersión angular, resulta adecuada para medir partículas de tamaño muy pequeño (0,01-1 micras).

Como es bien conocido, las partículas en suspensión experimentan fluctuaciones que tienen su origen en el movimiento browniano, de manera que, cuanto menor sea el tamaño de éstas, mayores serán las fluctuaciones de luz dispersa. Por lo tanto, con esta técnica se determina el coeficiente de difu-

sión de las partículas a un ángulo fijo. Para el análisis de las partículas. En esta técnica se miden las partículas dispersadas a un ángulo fijo de las partículas mediante cálculos estadísticos de la distribución de tamaños.

E) Microscopia

Una de las ventajas más importantes es la medida directa del tamaño de las partículas, independiente de éste. Además, proporciona información única acerca de la forma, la distribución de tamaños, etc. Por esta razón, la microscopia, aunque se ha desarrollado como una técnica granulométrica.

El tamaño de las partículas depende, fundamentalmente, de la resolución óptica. La microscopia óptica permite la medición electrónica se reduce este

1. Microscopia óptica

Uno de los aspectos críticos en la preparación de las muestras para la preparación de las muestras de la suspensión de las partículas es la preparación de las muestras, debe tenerse en cuenta que presente un índice de refracción adecuado. Por otra parte, es necesario una orientación más estable; esto resulta de gran importancia en la microscopia con los procedimientos por su fundamento, proporcionar información sobre las partículas.

Los métodos disponibles para la preparación de las muestras. Así, cabe distinguir:

- **Métodos manuales.** que permiten la preparación de las muestras, lo que es más frecuente.

os frecuentemente, en corrien-
través de una cubeta sobre la
sidad de luz dispersa a distin-
rma de las partículas.

sión de las partículas a través de las fluctuaciones de intensidad de luz en un ángulo fijo. Para ello, se hace incidir la luz láser sobre una suspensión de las partículas. En estas condiciones, y a diferencia de la técnica anterior en la que se miden las partículas individuales, se estima el tamaño medio del conjunto de las partículas. No obstante, en la actualidad, existen equipos que, mediante cálculos complejos, permiten hacer una aproximación a la distribución de tamaños de las partículas.

E) Microscopia

Una de las ventajas más importantes de esta técnica es que proporciona una medida directa del tamaño de las partículas del sólido y no de alguna propiedad dependiente de éste. Además, la microscopia posibilita la obtención de una información única acerca de la forma de las partículas, la posible formación de aglomerados, etc. Por esta razón, se recomienda observar siempre las partículas al microscopio aunque se haya seleccionado otra técnica para llevar a cabo el análisis granulométrico.

El tamaño de las partículas que es posible medir con técnicas microscópicas depende, fundamentalmente, del tipo de microscopio utilizado. Así, la microscopia óptica permite la medida de partículas de hasta 1 micra, en tanto que con la electrónica se reduce este límite hasta el rango coloidal (0,01 micras).

1. Microscopia óptica

Uno de los aspectos críticos a la hora de realizar los análisis es el que se refiere a la preparación de las muestras. A grandes rasgos, consiste en preparar una suspensión de las partículas en un vehículo adecuado. Para la selección de la fase dispersante, debe tenerse en cuenta, lógicamente, que ésta no disuelva las partículas y que presente un índice de refracción que facilite la visualización de las mismas. Por otra parte, es necesario tener en cuenta que las partículas se situarán en su orientación más estable; es decir, apoyadas sobre su cara plana mayor. Este aspecto resulta de gran importancia a la hora de comparar los resultados obtenidos por microscopia con los procedentes de otras técnicas de análisis granulométrico que, por su fundamento, proporcionan información independiente de la orientación de las partículas.

Los métodos disponibles se suelen clasificar en función de su nivel de automatización. Así, cabe distinguir tres grandes grupos:

- *Métodos manuales.* Se utilizan microscopios dotados de un micrómetro que permiten la determinación de los diámetros de Feret o de Martin o, lo que es más frecuente si se trata de partículas de forma irregular, el

empleo de graticulos que clasifican las partículas en función del área proyectada. El principal inconveniente de los métodos manuales es que resultan muy laboriosos, incluso cuando el número de partículas que se van a medir es pequeño.

- **Métodos semiautomáticos.** Básicamente, consisten en el empleo de sistemas mecánicos, como prismas cruzados, iris variable, etc., que facilitan el recuento de las partículas. En la actualidad, su empleo se encuentra muy limitado como consecuencia de la mayor accesibilidad a los métodos automáticos.
- **Métodos automáticos.** Estos sistemas constan, a grandes rasgos, de un microscopio, similar al utilizado en los métodos manuales, al que se le ha incorporado una videocámara (figura 2.32). Las imágenes registradas por la videocámara son digitalizadas y almacenadas en un ordenador cuyo software permite el posterior análisis y caracterización, no sólo del tamaño de las partículas visualizadas, sino también de su forma.

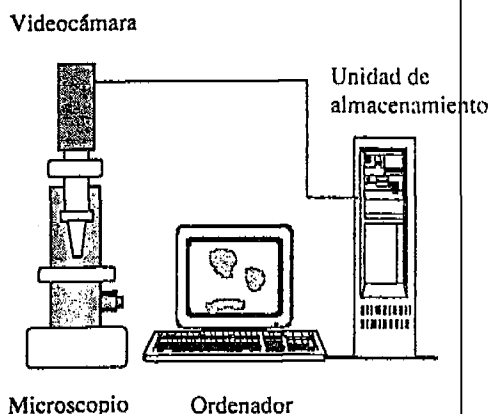


FIGURA 2.32. Esquema de un sistema informático de tratamiento de imágenes.

2. Microscopia electrónica

Hasta la introducción de los sistemas de difracción de luz láser, la microscopia electrónica constituía la única alternativa a la que se podía acudir para caracterizar el tamaño de las partículas situadas en el rango coloidal. Esta técnica utiliza una tecnología similar a la descrita anteriormente en los métodos automáticos para el tratamiento de imágenes. Sin lugar a duda, el aspecto más importante que hay que tener en cuenta es, una vez más, el relativo a la preparación de las muestras. Esta es totalmente distinta a la utilizada en el caso de la microscopia óptica y consiste en aplicar sobre las partículas una fina capa metálica, proceso que es conocido como "metalización".

2.1.5. Forma de la

El estudio de la forma granulométrica, de las propiedades en buena medida, y

En la práctica, las partículas irregulares a través de un método. Por ello, tan sólo, una definición

La aproximación para describir el aspecto general, acicular, etc. (figura 2.33)

FIGURA 2.33

Los métodos que permiten clasificar en dos grandes grupos

- **Métodos de imagen.** La copia de las partículas

estabilidad y la dosificación y disminuye su mayor coste económico. Se acondicionan en recipientes multidosificados o de aluminio y frascos de vidrio.

opea. 2ª edición, 1991.

V.: *Pharmaceutical dosage forms and technology*. Philadelphia, 1995.

acéutico". En Faulí, C.: *Farmacia galénica*.

I. E.: *Pharmaceutics. The science of*

Lieberman, H. A. y Kanig, J. L.: *The pharmaceutical industry*. Lea & Febiger. Philadelphia, 1988.

Marín Bosca, M. T.: "Formas orales".

ía Sánchez, M. J.; Herráez Domínguez, J. L.: *Monografías galénicas*. Proyección.

J. L.: *Monografías galénicas*. Proyección.

I. y Aulton, M. E.: *Pharmaceutical pharmacy*, 1990.

idad y Consumo. Madrid, 1992.

Formas de administración oral".

Galénica. Farmacia 2000. Madrid, 1990.

Technology Manual. Interpharm Press. L.

. Masson, S.A. Barcelona, 1995.

Logía Farmacéutica. Acribia. Zaragoza.

Formas sólidas orales

La vía oral es, sin duda, la más utilizada para la administración de medicamentos, debido no solamente a que se trata de la vía más fisiológica, sino a que presenta indudables ventajas por su sencillez, seguridad y comodidad. Las formulaciones sólidas para administración oral más habituales son los comprimidos y las cápsulas. Entre las ventajas que presentan estas formas farmacéuticas pueden destacarse su gran estabilidad física, química y biológica, la exactitud en la dosificación, un sencillo y práctico modo de aplicación, las buenas posibilidades de controlar la liberación del fármaco y el bajo coste. Además, la gran versatilidad en la formulación de las formas sólidas permite formular de un modo óptimo prácticamente cualquier principio activo.

2.1. Cápsulas

Las cápsulas son formas farmacéuticas sólidas destinadas generalmente a la administración oral. Están constituidas por un receptáculo o cubierta de gelatina hidratada de forma y capacidad variables, que contiene en su interior una determinada cantidad de fármaco y excipientes. Las cápsulas pueden ser rígidas o blandas; las primeras constan de dos elementos independientes, habitualmente de forma cilíndrica y, en general, contienen sólidos pulverulentos; si bien, en ocasiones, y cada vez con más frecuencia, pueden incluir *pellets*, granulados, microcápsulas, pequeños comprimidos, pastas semisólidas, etc.

Las cápsulas blandas están formadas por una sola pieza, de forma esférica u ovoide, en cuyo interior se encuentran los principios activos, habitualmente en forma de dispersión líquida de naturaleza oleosa, aunque también pueden contener productos sólidos. Las características elásticas de la cubierta de estas cápsulas se

consiguen mediante la incorporación de glicerina u otros materiales plásticos a la gelatina. A diferencia de las cápsulas rígidas, la fabricación de la cubierta, llenado y el cierre se realizan generalmente en una única operación.

2.1.1. Antecedentes históricos

El origen de las cápsulas gelatinosas se sitúa en la primera mitad del siglo XIX, su introducción se atribuye al farmacéutico francés Mothes, quien, en un intento de enmascarar el mal sabor de algunos fármacos utilizados en aquella época, preparó ampollas de gelatina rellenas con el fármaco y selladas con una gota de una solución de gelatina. En el año 1834, Mothes registra en París, junto con el farmacéutico Dublanc, la primera patente de cápsulas, cuyo uso se extiende rápidamente a otros países, como Alemania y Estados Unidos. A partir de entonces, y dado que la patente restringía la producción de cápsulas al propio Mothes, se realizaron numerosos intentos en la búsqueda de materiales y métodos de producción alternativos.

La inclusión de glicerina en la formulación con objeto de mejorar la suavidad y elasticidad de las cápsulas, haciéndolas más fácilmente deglutibles, se debe a otro farmacéutico francés: Taetz (1873). Esta modificación llevó a la producción de cápsulas elásticas, lo que supuso un avance en la administración de algunos fármacos como las vitaminas liposolubles. Pero no es hasta 1932 cuando Scherer perfeccionó el proceso de fabricación de estas cápsulas, incorporando el primer sistema continuo de encapsulación.

Las cápsulas rígidas, tal como se conocen actualmente, fueron introducidas por el francés Lehuby, quien, en 1846, las patentó como sistemas de recubrir fármacos. Al perfeccionamiento en su elaboración contribuyó el farmacéutico norteamericano Hubel, al introducir el uso de punzones metálicos, muy utilizados en otras áreas industriales. De estos trabajos surgieron dos nuevas formas farmacéuticas, las píldoras cubiertas de gelatina y las cápsulas duras de dos piezas. El primer proceso de fabricación a escala industrial de las cápsulas rígidas data de 1874; desde entonces hasta después de la Segunda Guerra Mundial, este proceso estuvo confinado prácticamente a los Estados Unidos. Las compañías americanas Ely Lilly (Indianapolis) y Parke Davis (Detroit), que comenzaron la fabricación de cápsulas en 1896 y 1901, respectivamente, siguen siendo en la actualidad los principales fabricantes y proveedores de este tipo de presentaciones a nivel mundial. En 1942, la Farmacopea de los Estados Unidos (USP XII) recoge por primera vez las cápsulas como forma farmacéutica.

2.1.2. Ventajas e inconvenientes de las cápsulas

Las cápsulas constituyen, hoy en día, después de los comprimidos, la forma de dosificación sólida más utilizada, lo cual está justificado por las innegables ventajas que presentan. Entre ellas se pueden citar las siguientes:

- Protegen el fármaco, etc., aunque es tan, además, unte el envasado
- Enmascaran, dya que las cubi
- Son fácilmente te, mediante un tuye también u la identificación
- Las cápsulas ríg tienen un número bles incompati ción, además de únicamente el l
- Con las cápsula ma que la varia del 1%).
- Proporcionan es y a la ausencia más, la incorpo microencapsula
- Resultan forma mente, permitie zación de dosis razón por la ción de fármaco una especialidad
- Permiten, más f liberación contr periodo de tiem
- Presentan buena disuelve o digie material de rell superficie especí En general, la b superior a la de l

No obstante, esta forma de presentación tiene inconvenientes, entre los que se pueden citar los siguientes:

- Un mayor coste mas, por ejemplo

erina u otros materiales plásticos, la fabricación de la cubierta en una única operación.

En la primera mitad del siglo XIX, Louis Mothes, quien, en un intento de utilizarlos en aquella época, preparó selladas con una gota de una solución en París, junto con el farmacéutico, el uso se extiende rápidamente a otros países. A partir de entonces, y dado que la patente de Mothes, se realizaron numerosos procesos de producción alternativos. Con el objeto de mejorar la suavidad de las formas fácilmente deglutibles, se debe a otro farmacéutico la introducción de la producción de cápsulas. La administración de algunos fármacos, hasta 1932 cuando Scherer perfeccionó incorporando el primer sistema con-

Actualmente, fueron introducidas por el farmacéutico norteamericano, muy utilizados en otras áreas industriales. Las formas farmacéuticas, las píldoras y las piezas. El primer proceso de fabricación data de 1874; desde entonces hasta el presente el proceso estuvo confinado prácticamente a las fábricas de Ely Lilly (Indianapolis) y Parke-Davis. En 1896 y 1901, respectivamente, principales fabricantes y proveedores de cápsulas. En 1942, la Farmacopea de los Estados Unidos reconoce a las cápsulas como forma farmacéutica.

Las

Respecto a los comprimidos, la forma de administración más estandarizada por las innegables ventajas siguientes:

- Protegen el fármaco de agentes externos, tales como el polvo, el aire, la luz, etc., aunque esta protección no existe con respecto a la humedad. Presentan, además, una elevada resistencia física, que puede incrementarse mediante el envasado en *blister*.
- Enmascaran, de forma eficaz, características organolépticas desagradables, ya que las cubiertas son insípidas e incluso pueden estar aromatizadas.
- Son fácilmente identificables, tanto por parte del fabricante como del paciente, mediante una adecuada selección de colores o serigrafiado. Ello constituye también una propiedad útil en situaciones de intoxicación, al facilitar la identificación del posible agente responsable.
- Las cápsulas rígidas presentan una composición y elaboración sencillas. Contienen un número reducido de excipientes, lo que facilita el control de posibles incompatibilidades, y entre las operaciones que conlleva su elaboración, además de la pulverización y mezclado, propias de los polvos, se incluye únicamente el llenado.
- Con las cápsulas blandas se consigue una gran exactitud en la dosis (se estima que la variabilidad porcentual en la dosificación es aproximadamente del 1%).
- Proporcionan estabilidad al fármaco, debido al bajo número de componentes y a la ausencia del agua en las etapas de su elaboración, permitiendo, además, la incorporación de sustancias incompatibles, previa granulación o microencapsulación.
- Resultan formas muy versátiles, ya que pueden prepararse extemporáneamente, permitiendo al farmacéutico realizar composiciones e individualización de dosis de acuerdo con las necesidades y requerimientos clínicos, razón por la cual, también resulta la forma de elección para la administración de fármacos en la realización de ensayos clínicos previos al registro de una especialidad.
- Permiten, más fácilmente que otras formas, la elaboración de sistemas de liberación controlada, pudiendo conseguirse la cesión del fármaco en un periodo de tiempo predeterminado.
- Presentan buenas características de biodisponibilidad, ya que la cubierta se disuelve o digiere rápidamente en el estómago (10-20 min), liberando el material de relleno, habitualmente constituido por un polvo fino de gran superficie específica o una dispersión líquida, ambas de fácil solubilización. En general, la biodisponibilidad del fármaco a partir de las cápsulas es superior a la de los comprimidos.

No obstante, esta forma farmacéutica, también presenta algunas desventajas o inconvenientes, entre los que se pueden citar los siguientes:

- Un mayor coste de producción a nivel industrial con respecto a otras formas, por ejemplo los comprimidos, como consecuencia de la necesidad de

recurrir, en el caso de las cápsulas rígidas, a otros fabricantes y de los menores rendimientos que se consiguen en su producción.

- Dificultades a la hora de conseguir una uniformidad de peso en las cápsulas rígidas, especialmente cuando el material de llenado es pulverulento. No obstante, con la actual maquinaria de llenado se ha reducido significativamente este problema, consiguiéndose variaciones de peso inferiores al 2%.
- Necesidad de garantizar unas condiciones determinadas de temperatura y humedad en la conservación de las cápsulas, debido a su sensibilidad a estos factores.
- Limitaciones en sus aplicaciones: no pueden fraccionarse, ni ser utilizadas por determinados pacientes con problemas de deglución (niños, ancianos...). Además, se adhieren con facilidad a las paredes del esófago, lo que puede acarrear lesiones en este órgano en caso de principios activos agresivos.
- Limitaciones en el contenido: los fármacos sólidos, los eflorescentes, los higroscópicos delicuescentes o aquellos que formen eutécticos, así como las sustancias que reaccionen con la gelatina, la disuelvan, la permeabilicen o sean capaces de difundir a través de ella, no son adecuadas para su encapsulación, excepto si son previamente diluidas o microencapsuladas.

2.1.3. Materias primas utilizadas en la elaboración de cápsulas

Los materiales utilizados en la fabricación de cápsulas gelatinosas rígidas y elásticas son similares e incluyen la preparación de una solución de gelatina en agua desmineralizada, a la que se añade glicerol u otro plastificante, si la cápsula es del segundo tipo. Además, pueden añadirse colorantes, conservantes u otros coadyuvantes, dependiendo de la aplicación de la cápsula.

A) Gelatina

La gelatina, producto de origen natural, constituye el componente fundamental de las cápsulas y, hasta el momento, el único con propiedades adecuadas para su obtención, a pesar de los esfuerzos realizados en la búsqueda de otras sustancias de naturaleza sintética que pudieran sustituirla. Así, entre los materiales alternativos a la gelatina que han sido ensayados se pueden citar la metilcelulosa (necesita temperaturas de 65 °C para pasar a gel y plantea problemas de solubilidad *in vivo*), la zeína, el acetato de amilosa, los derivados polivinílicos, etc. No obstante, estos materiales no han conseguido desplazar a la gelatina, cuyo uso sigue estando justificado por algunas de sus propiedades básicas:

- Es una sustancia no tóxica muy utilizada en la industria alimentaria. Su inocuidad hace que su uso esté aceptado en todos los países del mundo.

- Es fácilmente soluble.
- Constituye un material elástico, las cápsulas desde 0,1 mm de espesor.
- Disuelta en agua, la gelatina forma una fase reversible a temperatura ambiente. En el estómago, otros agentes como el ácido gástrico efectúan el cambio a temperaturas.

La gelatina no se elabora por hidrólisis del colágeno, proteína de sostén del tejido conectivo de los animales. Según la farmacopea, la gelatina (Pharmagel®) es la gelatina utilizada en la fabricación de cápsulas, que se ajusta a las normativas farmacéuticas. Se refiere al contenido de cenizas, ausencia de amoníaco y la consistencia de las cápsulas. La consistencia de la gelatina y debe ser alta y elástica. Interesa que la gelatina se utilice para cápsulas.

La gelatina se elabora a partir de los huesos de los animales. Sin embargo, con deficientes propiedades con objeto de conseguir cápsulas se recurren a procesos de purificación y en secretos comerciales.

B) Plastificantes

Mientras que las cápsulas blandas son más elásticas que las rígidas, una elevada proporción de plastificante en las rígidas como aquellas que las blandas contienen (alrededor 20-40%). La proporción de plastificante de las mismas. El plastificante por unidad de peso de la gelatina se utilizan para rellenar las cápsulas.

las, a otros fabricantes y de los métodos de su producción.

a uniformidad de peso en las cápsulas. El material de llenado es pulverulento. Normalmente el llenado se ha reducido significativamente las variaciones de peso inferiores al 2%. Las variaciones determinadas de temperatura y humedad en las cápsulas, debido a su sensibilidad a estos factores.

ueden fraccionarse, ni ser utilizadas en las etapas de deglución (niños, ancianos...). Las paredes del esófago, lo que puede ser irritante o de principios activos agresivos. Los cápsulos sólidos, los eflorescentes, los que formen eutécticos, así como las que se disuelvan, la permeabilicen o que no son adecuadas para su encapsulación o microencapsuladas.

Preparación de cápsulas

Las cápsulas gelatinosas rígidas y elásticas se preparan a partir de una solución de gelatina en agua con un plastificante, si la cápsula es del tipo rígida. Se añaden conservantes u otros coadyuvantes.

La gelatina constituye el componente fundamental con propiedades adecuadas para su uso en la búsqueda de otras sustancias. Así, entre los materiales alternativos pueden citarse la metilcelulosa (necesaria para problemas de solubilidad en los polivinílicos, etc.). No obstante, la gelatina, cuyo uso sigue existiendo:

en la industria alimentaria. Su uso es muy extendido en todos los países del mundo.

- Es fácilmente soluble en los fluidos biológicos a la temperatura corporal.
- Constituye un buen material filmógeno, con capacidad para formar películas desde 0,1 mm de espesor.
- Disuelta en agua, o en la mezcla agua-glicerol, experimenta un cambio de fase reversible de sol a gel, a temperaturas ligeramente superiores a la temperatura ambiente. Lo que facilita la formación de las películas. Por el contrario, otros agentes filmógenos de uso farmacéutico requieren, para que se efectúe el cambio de estado, la presencia de solventes orgánicos o elevadas temperaturas.

La gelatina no se encuentra como tal en la naturaleza sino que se obtiene por hidrólisis del colágeno, una sustancia albuminoidea que constituye la principal proteína de sostén del tejido conectivo de la piel, los tendones, huesos y cartílagos de los animales. Según que la hidrólisis sea ácida o básica, se obtienen dos tipos de gelatina (Pharmagel[®] A y B), que se diferencian en sus puntos isoeléctricos. La gelatina utilizada en la elaboración de las cápsulas debe ser de primera calidad y ajustarse a las normativas recogidas en las correspondientes farmacopeas en lo que se refiere al contenido microbiano, poder gelificante o consistencia, viscosidad, pH, cenizas, ausencia de arsénico y contenido en metales pesados (<15 ppm). La viscosidad y la consistencia constituyen dos propiedades esenciales en la elaboración de las cápsulas. La consistencia (*bloom strength*) es una medida de la rigidez de la gelatina y debe ser alta para las cápsulas rígidas, mientras que para las blandas o elásticas interesa que presente valores más bajos. La viscosidad de la solución de gelatina se utiliza para controlar el espesor de las películas de la cubierta.

La gelatina se obtiene fácilmente mediante el hervido en agua de la piel y huesos de los animales. Sin embargo, este procedimiento origina un producto impuro, con deficientes propiedades organolépticas para el fin a que se destina; por ello, y con objeto de conseguir una gelatina de características adecuadas, los fabricantes recurren a procesos de purificación que, en la mayor parte de los casos, constituyen secretos comerciales.

B) Plastificantes

Mientras que las paredes de las cápsulas gelatinosas rígidas son firmes, las de las blandas son más elásticas y flexibles. Ello se debe a que estas últimas contienen una elevada proporción de agente plastificante; de hecho, se definen las cápsulas rígidas como aquellas que contienen menos de un 5% de plastificante, mientras que las blandas contienen proporciones considerablemente superiores (por lo general 20-40%). La proporción de plastificante varía de acuerdo con las diferentes aplicaciones de las mismas. Así, expresando la concentración en fracción de plastificante por unidad de peso de gelatina, ambos en seco, proporciones entre 0,3 y 0,5 se utilizan para rellenos de líquidos oleosos entre 0,4 y 0,6; para rellenos oleosos

adicionados de humectantes, y entre 0,6 y 1,0, para rellenos miscibles en agua y cápsulas masticables. En general, a mayor contenido de plastificante mayor es la flexibilidad de la cubierta.

El glicerol fue el primer plastificante utilizado en la fabricación de cápsulas blandas (Taetz, 1875) y es todavía uno de los más utilizados en la actualidad, aunque también pueden usarse otros plastificantes como los polialcoholes, las gomas naturales y los azúcares (sorbitol, propilenglicol, goma acacia...), pero generalmente se adicionan en combinación con el anterior. Algunas sustancias, como la glicina, el manitol, la acetamida, la formamida y la lactamida, añadidas en proporciones del 2 al 6%, aumentan el efecto del plastificante principal.

C) Colorantes

Con frecuencia, los colorantes se adicionan a la gelatina con objeto no sólo de dotarla de color, sino también, en la mayoría de los casos, para conseguir un efecto opacificante de la cubierta. Pueden utilizarse colorantes solubles o pigmentos insolubles; estos últimos son los más frecuentemente incorporados. Los colorantes solubles suelen ser de origen sintético, ya que los de origen natural tienen escaso poder tintorial, costes elevados y presencia de impurezas; además, la mayoría de ellos son fotosensibles y algunos son inestables en presencia de gelatina. Los más populares son los colorantes azoicos, un ejemplo típico de los cuales es la tartracina; sin embargo, recientemente han sido duramente criticados, en muchos casos sin pruebas científicas que confirmen su potencial toxicidad, lo que ha dado lugar a que se haya restringido el número de países que acepta su uso. Actualmente, los colorantes solubles más utilizados son la eritrosina, el índigo carmín y el amarillo quinolina. Los problemas planteados por los colorantes solubles han dado lugar a un incremento en el uso de pigmentos insolubles, siendo uno de los más empleados el dióxido de titanio, de color blanco y con capacidad opacificante. Como pigmentos coloreados se usan los óxidos de hierro, que pueden proporcionar color negro, rojo o amarillo. Se añaden en forma de suspensiones acuosas, y el color conseguido depende del método de aplicación. En los últimos años, se ha extendido la tendencia a la aplicación de colorantes solubles sobre estos pigmentos. Para la fabricación de cápsulas blandas bicolor se utilizan lacas de aluminio que evitan la transferencia de color entre las dos capas. Los colorantes usados en productos farmacéuticos tienen que cumplir unos estándares de pureza, con objeto de proteger al consumidor y su uso está regulado por la normativa legal vigente en cada país, que, desafortunadamente, varía de unos a otros, lo que da lugar a que un mismo color se consiga con diferentes tipos de colorantes en los distintos países. En general, los colorantes utilizados en la elaboración de cápsulas son los mismos que están permitidos para fines alimentarios.

D) Conservantes

Los conservantes se añaden a la misma, como medida de protección durante el proceso de fabricación durante el procesamiento, la etapa de formación de los inválidos, ya que el contenido en cápsulas, ya que el contenido en cápsulas blandas, suele ser escaso.

Los conservantes más utilizados son el dióxido de azufre, el ácido metabisulfítico o metabisulfito sódico, en forma final, expresada como dióxido de azufre, dado que es un potente agente conservante, originando una pérdida de los ésteres del ácido parahidroxibenzoico superiores al 0,2% en peso de la solución frente a diferentes espectraciones de ellos, siendo la proporción de p-tilparabeno en la proporción

Numerosos ácidos orgánicos, así como sus sales sódicas, se utilizan en la preparación de cápsulas blandas, cuando se requiere una total protección durante el almacenamiento; este efecto es pH-dependiente, el efecto es entre 4,5 y 5,5.

E) Humectantes

La adición de humectantes favorece la aplicación de la misma, su formación y facilitar la humectación en el estómago. El agente humectante más utilizado es el glicerol, específicamente la tensión superficial de los moldes y, en consecuencia, en ellos.

4/18
N23
N69
182

ra rellenos miscibles en agua y
ido de plastificante mayor es la

lo en la fabricación de cápsulas
utilizados en la actualidad, aun-
mo los polialcoholes, los gomas
goma acacia...), pero general-
or. Algunas sustancias, como la
la lactamida, añadidas en pro-
stificante principal.

la gelatina con objeto no sólo
de los casos, para conseguir un
arse colorantes solubles o pig-
uentemente incorporados. Los
, ya que los de origen natural
esencia de impurezas; además,
son inestables en presencia de
oicos, un ejemplo típico de los
te han sido duramente critica-
comen su potencial toxicidad
el número de países que acep-
tados son la eritrosina, los
lemas planteados por los colo-
en el uso de pigmentos insolu-
de titanio, de color blanco y
oreados se usan los óxidos de
o amarillo. Se añaden en for-
depende del método de apli-
cendencia a la aplicación de colo-
bricación de cápsulas blandas
ransferencia de color entre las
macéuticos tienen que cumplir
er al consumidor y su uso está
aís, que, desafortunadamente,
smo color se consiga con dife-
En general, los colorantes uti-
ios que están permitidos para

D) Conservantes

Los conservantes se añaden a la gelatina, habitualmente durante la solubiliza-
ción de la misma, como medio de prevenir el crecimiento bacteriano y fúngico
durante el proceso de fabricación. Hay que considerar que, para evitar la gelifica-
ción durante el procesado, la solución de gelatina se mantiene caliente, constitu-
yendo un medio ideal para el crecimiento bacteriano y éste, además de ser una
fuente de contaminación, puede alterar la viscosidad de la gelatina. Si durante la
etapa de formación de los involucros el nivel bacteriano se mantiene bajo, se evi-
ta el crecimiento de cualquier organismo durante el almacenamiento de las cáp-
sulas, ya que el contenido en humedad de las cápsulas terminadas, tanto duras como
blandas, suele ser escaso.

Los conservantes más utilizados son los de acción bacteriostática. Entre ellos
destaca el dióxido de azufre, que suele ser añadido en forma de soluciones de sul-
fito o metabisulfito sódico, en cantidades tales que la concentración en la cápsula
final, expresada como dióxido de azufre, sea inferior a 1.000 ppm. Sin embargo,
dado que es un potente agente reductor, puede reaccionar con los colorantes azoi-
cos, originando una pérdida de color. Otros conservantes muy utilizados son los
ésteres del ácido parahidroxibenzoico (parabenos), empleados en concentraciones
superiores al 0,2% en peso de la cápsula terminada; dado que cada éster es efecti-
vo frente a diferentes espectros de microorganismos, es habitual utilizar combina-
ciones de ellos, siendo la combinación más empleada la formada por metil y pro-
pilparabeno en la proporción 4:1.

Numerosos ácidos orgánicos, tales como el benzoico, el propiónico y el sórbico,
así como sus sales sódicas, se utilizan, en concentraciones próximas al 1% en
peso, por su efectividad frente a hongos y levaduras, los cuales afectan sobre todo
a las cápsulas blandas, cuando el envasado de éstas cápsulas blandas no garantiza
una total protección durante el almacenamiento. La actividad de estos compues-
tos es pH-dependiente, el efecto óptimo se obtiene a valores de pH comprendidos
entre 4,5 y 5,5.

E) Humectantes

La adición de humectantes a la gelatina tiene dos objetivos fundamentales:
favorecer la aplicación de la masa de la cubierta sobre los moldes utilizados para
su formación y facilitar la humectación y disgregación de la cápsula una vez admi-
nistrada en el estómago. El agente tensoactivo más utilizado con este fin es el lau-
rilsulfato sódico, específicamente mencionado en la USP, el cual permite reducir
eficazmente la tensión superficial de la solución de gelatina, favoreciendo la humec-
tación de los moldes y, en consecuencia, la uniformidad de la película formada sobre
ellos.

F) *Materiales gastrorresistentes*

Se pueden conferir propiedades de gastrorresistencia a las cápsulas mediante su tratamiento con una solución acuosa de formaldehído, tras cuya aplicación las cápsulas deben ser lavadas con un solvente orgánico y posteriormente secadas para eliminar posibles restos del disolvente, ya que se ha cuestionado la seguridad en la presencia de trazas de formaldehído en estas cápsulas. Una desventaja de este método es que el proceso de impermeabilización de la cubierta puede continuar durante el almacenamiento, originando una excesiva dureza de la cápsula que plantea problemas de biodisponibilidad. Un medio de minimizar este problema es la aplicación de siliconas líquidas, como puede ser el dimetilpolisiloxano, que bloquean los grupos funcionales de la molécula de gelatina, disminuyendo las posibilidades de reaccionar del formaldehído durante el almacenamiento.

Posteriormente, se han desarrollado derivados de la celulosa (acetofalato de celulosa) y copolímeros acrílicos (metacrilato/ácido acrílico) con propiedades gastrorresistentes, que mezclados con la gelatina permiten obtener una cubierta entérica.

La compañía farmacéutica Lilly patentó, en 1976, una cápsula entérica de dos capas, diseñada para separar la gelatina de los polímeros entéricos. La preparación se lleva a cabo por formación de una cubierta de gelatina, más fina que las habituales, que se sumerge en una solución del polímero entérico en un solvente orgánico quedando formada la cubierta gastrorresistente tras la evaporación del solvente.

Las cápsulas también se pueden recubrir con materiales entéricos mediante los métodos clásicos de recubrimiento, siendo la técnica más empleada la suspensión en lecho fluido. Los polímeros aplicados mediante esta técnica (acetofalato de polivinilo, polímeros del ácido metacrílico, etc.) se disuelven en solventes orgánicos volátiles, normalmente con adición de un plastificante (propilenglicol, dietilacetato, dibutiltalato, etc.) para mejorar la flexibilidad y resistencia del recubrimiento y disminuir la permeabilidad al vapor.

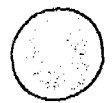
2.1.4. *Cápsulas gelatinosas blandas*

Las cápsulas de gelatina blandas, también denominadas "elásticas", están constituidas por una cubierta continua de gelatina que rodea a un material de relleno, generalmente de naturaleza líquida. Este tipo de cápsulas se forman, rellenan y cierran en una única operación y pueden presentar diferentes formas (oblonga, elíptica, esférica, ...) y tamaños (figura 2.1).

Las cápsulas blandas resultan útiles, como forma de dosificación en determinadas situaciones:

- Cuando se desea incorporar fármacos susceptibles de hidrólisis u oxidación en sistemas cerrados, con objeto de proporcionar protección frente al aire u otros agentes externos, durante el periodo de almacenamiento.

- Cuando es necesario de compresión,
- Cuando se presenta pulverulento, lo pora en forma
- Cuando el fármaco, en forma sólida,



Redondeada
0,05-6 ml

FIGURA 2.1. Fo

Aunque estas dificultades técnicas (granulación y oxígeno, etc.), la incorporación de todos los procesos de compresión se le proporciona una optimiza la uniformidad mediante bombas volumétricas, mejorando

Sin embargo, no pueden que puedan migrar a través del 5%, sustancias volátiles.

Por otra parte, a veces sólo puede llevarse a

A) *Composición y forma*

Para la elaboración de la masa de obtención de la masa de tados. Para ello, la gelatinizada durante una

- Cuando es necesario formular altas dosis de un fármaco con baja capacidad de compresión, lo que dificulta su incorporación en comprimidos.
- Cuando se presentan problemas de flujo o mezclado del fármaco en estado pulverulento, lo que origina una dosificación inexacta del mismo si se incorpora en forma de polvo a las formulaciones.
- Cuando el fármaco es débilmente soluble en agua o jugo gástrico y, por tanto, en forma sólida presenta una baja biodisponibilidad.

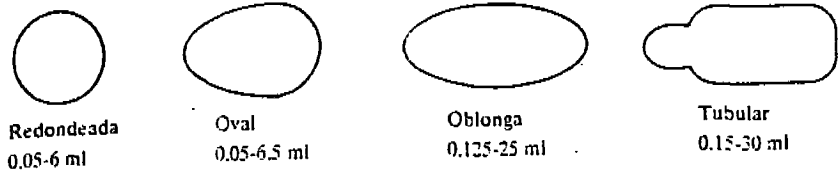


FIGURA 2.1. Formas de presentación de las cápsulas de gelatina elásticas.

Aunque estas dificultades pueden ser resueltas utilizando otras estrategias farmacotécnicas (granulación, preparación en condiciones controladas de humedad y oxígeno, etc.), la incorporación del fármaco a cápsulas blandas soluciona satisfactoriamente todos los problemas mencionados, ya que su elaboración no requiere procesos de compresión, la disolución o dispersión del fármaco en medios oleosos le proporciona una protección efectiva frente a la oxidación o la hidrólisis, se optimiza la uniformidad de contenido al dosificarse el fármaco, en forma líquida, mediante bombas volumétricas y, finalmente, en esta forma se aumenta el área superficial, mejorando la biodisponibilidad.

Sin embargo, no pueden incorporarse a cápsulas blandas sustancias líquidas que puedan migrar a través de la cubierta, tales como agua en una proporción superior al 5%, sustancias hidrosolubles de bajo peso molecular y compuestos orgánicos volátiles.

Por otra parte, a diferencia de las cápsulas duras, su preparación es compleja y sólo puede llevarse a cabo a gran escala y con equipos altamente especializados.

A) Composición y formulación

Para la elaboración de las cápsulas blandas, se procede, en primer lugar, a la obtención de la masa de la cubierta a partir de los materiales previamente comentados. Para ello, la gelatina, en forma de láminas, debe macerarse en agua desmineralizada durante unas 12 horas. A continuación, se sumerge en una disolución

acuosa del agente plastificante, habitualmente glicerol, y se calienta al baño María hasta la total disolución de la gelatina. En este punto, se añaden el resto de coadyuvantes y se concentra la disolución hasta conseguir la viscosidad deseada. Una vez filtrada a través de un tamiz de pequeña abertura de malla, la gelatina queda lista para su utilización o bien puede dejarse enfriar para su uso posterior; en este último caso, se aconseja la adición de conservantes para evitar una posible contaminación.

En cuanto al material de relleno, es posible incorporar a este tipo de cápsulas suspensiones, pastas, soluciones de naturaleza oleosa, aceites autoemulsionables, líquidos hidromiscibles, granulados, *pellets* y polvos secos. No obstante, ya que la mayoría de los fármacos líquidos no acuosos y sólidos pulverulentos pueden ser incorporados en este tipo de cápsulas en forma de solución o suspensión oleosa, la situación más común es rellenarlas con líquidos.

Sin embargo, fármacos o excipientes con elevadas proporciones de agua, u otros solventes de la gelatina, no pueden ser incorporados a esta forma de dosificación. Tampoco es recomendable la incorporación de emulsiones, ni siquiera del tipo W/O, ya que pueden romperse liberando el agua de la fase interna, la cual disolverá la gelatina. Deben evitarse también valores extremos de pH: pH inferiores a 2,5 hidrolizan la gelatina, favoreciendo la ruptura de la cubierta; mientras que pH superiores a 7,5 producen un efecto tanino sobre la gelatina, afectando a la solubilidad de la cubierta. Este mismo efecto puede ser producido por la presencia de aldehídos, por lo cual no es recomendable su incorporación en el material de relleno.

Con respecto a los vehículos líquidos, pueden utilizarse aceites, volátiles o no, y líquidos hidromiscibles. Entre los primeros se incluyen aceites vegetales, hidrocarburos clorados, aromáticos y alifáticos y ésteres y éteres líquidos. Los solventes hidrofílicos que pueden utilizarse son, entre otros, los polietilenglicoles, principalmente los de bajo peso molecular que son líquidos a temperatura ambiente, alcoholes (isopropílico), poligliceroles, ésteres de glicerilo... Asimismo, pueden utilizarse el propilenglicol y la glicerina a concentraciones inferiores a 5-10% para evitar el reblandecimiento de la cubierta.

Los fármacos insolubles pueden ser dispersados, con adición de agentes suspensores y humectantes, en los vehículos anteriormente mencionados o en combinaciones de los mismos. Los agentes suspensores se usan para prevenir la deposición y mantener la homogeneidad de la dispersión, siendo los más empleados las ceras de abeja, la parafina, la etilcelulosa y los aceites vegetales hidrogenados, para solventes oleosos, mientras que cuando se utilizan solventes no oleosos se suele recurrir a los polietilenglicoles sólidos (PEG 4000® y PEG 6000®). Los agentes humectantes, por ejemplo el polisorbato 80 (Tween 80®), se añaden para facilitar la humectación de los componentes.

El tamaño de partícula del fármaco dispersado debe ser inferior a 180 μm para que no se obstruya la salida de las bombas volumétricas utilizadas en la operación de llenado.

B) Procedimientos de

La preparación de diferentes procedimientos a Colton y Upjohn, 1933.

El primero de ellos (material de la cubierta sobre el Colton) o por succión en moldes (método Upjohn) desde una tobera de llenado toda la superficie; el contenido de las cápsulas (figura 2.2) solvente a menor tiempo.

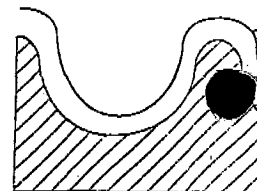


FIGURA 2.2. Esquema del procedimiento de llenado.

Aunque para la preparación de cápsulas se utilizan máquinas automáticas que pueden producir hasta 60.000 cápsulas por hora, el método más utilizado es el de las matrices, que se consiguen en la actualidad con una exactitud de dosificación.

El procedimiento según la figura 2.3, consiste en hacer fluir el material de relleno a través de una tobera, por solidificación por enfriamiento.

B) Procedimientos de obtención

La preparación de las cápsulas de gelatina blanda puede ser llevada a cabo por diferentes procedimientos, entre los que destacan el método de las placas, atribuido a Colton y Upjohn, y el de las matrices giratorias, introducido por Scherer en 1933.

El primero de ellos consiste en la deposición de una lámina caliente del material de la cubierta sobre una placa moldeada a la cual se adapta por presión (método Colton) o por succión mediante vacío aplicado sobre el fondo poroso de los moldes (método Upjohn). Tras la dosificación del material de relleno, por vertido desde una tobera de llenado, se coloca una segunda lámina de gelatina que cubre toda la superficie; el conjunto es sometido a presión, produciéndose el termosellado de las cápsulas (figura 2.2). Las cápsulas, extraídas en caliente, se lavan con un solvente a menor temperatura, adquiriendo su forma definitiva.

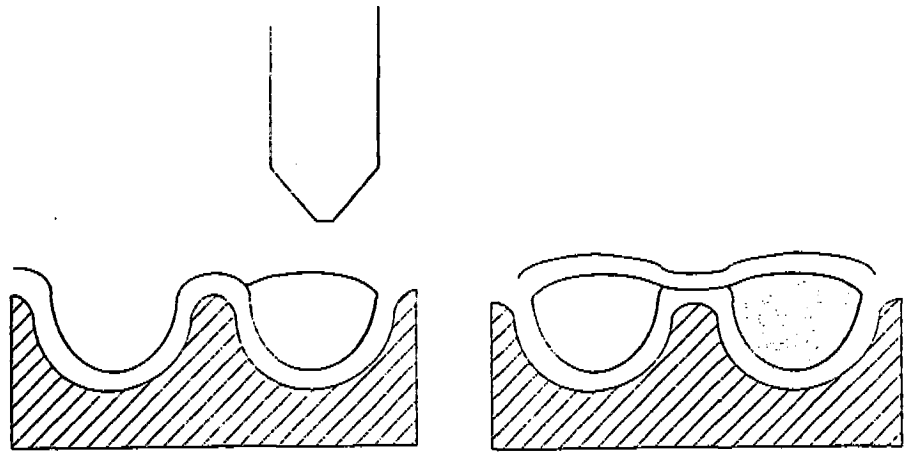


FIGURA 2.2. Esquema del procedimiento de Upjohn para la preparación de cápsulas de gelatina blanda.

Aunque para la preparación de cápsulas blandas por este método se han desarrollado máquinas altamente automatizadas con las que se consiguen rendimientos de hasta 60.000 cápsulas por hora, probablemente el método industrial más utilizado es el de las matrices rotatorias, conocido como método de Scherer, con el que se consiguen en la actualidad rendimientos de hasta 100.000 cápsulas por hora, con una exactitud de dosificación en torno al 1%.

El procedimiento seguido en este método, un esquema del cual se recoge en la figura 2.3, consiste en hacer fluir la gelatina líquida (60 °C) sobre dos cilindros lubricados con aceites minerales y mantenidos a 16-20 °C, de modo que se formen sobre ellos, por solidificación progresiva, láminas continuas de gelatina. Posteriormente,

las láminas formadas pasan entre unas matrices rotatorias troqueladas, situadas tangencialmente, al tiempo que el material de relleno, a 20 °C, es inyectado a través de bombas volumétricas entre las dos láminas. La fuerza que imprime el líquido inyectado expande la lámina de gelatina, originando pequeñas bolsas cuyo tamaño y forma dependerá de las matrices utilizadas. Los extremos de estas bolsas son sellados y cortados por acción de la presión y el calor al que están sometidas, siendo recogidas en recipientes que contienen solventes refrigerados, para evitar la adhesión de unas cápsulas a otras. Este método, al igual que el anterior, permite la producción de cápsulas bicolores de diferentes tamaños y formas.

Una adaptación moderna de este método, puesta a punto por los Laboratorios Lederle, permite la formulación de polvos secos en estas cápsulas e, incluso, mediante el uso de un adaptador, se pueden incorporar comprimidos en una película de gelatina.

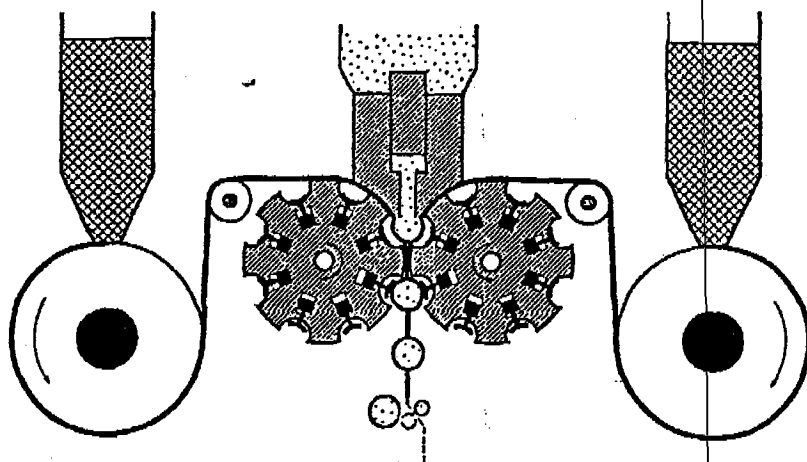


FIGURA 2.3. Esquema del procedimiento de Scherer para la fabricación de cápsulas blandas.

Otro método que puede emplearse en la fabricación de estas cápsulas, aunque mucho menos utilizado, es el método de goteo, que origina cápsulas esféricas, también denominadas "perlas". El método consiste en hacer gotear desde una tobera el material de relleno sobre una solución caliente de gelatina que fluye a través de un tubo que rodea la boca de la tobera (figura 2.4). En la salida de la tobera, por efecto de la tensión superficial, se forma una gota del líquido de relleno rodeada de la gelatina. Las gotas caen en un recipiente que contiene un líquido frío, generalmente parafina líquida a 4 °C, donde solidifican y se redondean. A diferencia de los métodos anteriores, las cápsulas así obtenidas no presentan soldadura y, además, el procedimiento únicamente permite la formación de cápsulas monocolors y esféricas.

FIGURA 2.4. Esquema

C) Condiciones de almacenamiento

Tradicionalmente, los medicamentos de plástico, para evitar la adsorción excesiva, suelen envasarse en blíster. La protección de las formas unidas por el relleno son bastante estables, pero las que contienen no garantizan que los líquidos no se evaporan, por lo que se almacenan en envases que aseguren una total hermeticidad de desempeño un papel de manera que su almacenamiento, ruptura o fusión a 40 °C durante largos períodos de tiempo frente a la entrada de aire.

Además, las cápsulas deben almacenarse a una temperatura inferior a 30 °C para evitar que se decerzan y adherir a las paredes del envase.

torias troqueladas, situadas tan a 20 °C, es inyectado a través de una tobera que imprime el líquido inyectado en las bolsas cuyo tamaño y forma de estas bolsas son sellados, estando sometidas, siendo recogidos, para evitar la adhesión de las anteriores, permite la producción de cápsulas.

ta a punto por los Laboratorios de estas cápsulas e, incluso, medianamente comprimidos en una película de

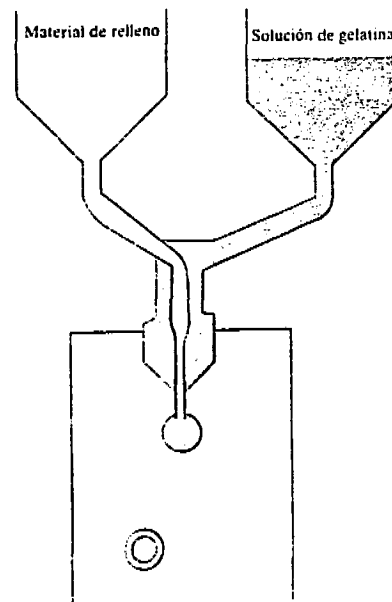
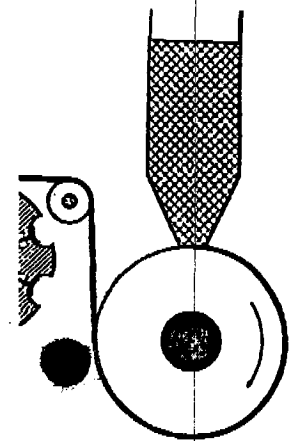


FIGURA 2.4. Esquema del método de goteo para la formación de cápsulas elásticas.

C) Condiciones de almacenamiento

Tradicionalmente, las cápsulas se envasaban en recipientes de vidrio o contenedores de plástico que, en ocasiones, poseen una sustancia desecante para prevenir la adsorción excesiva de humedad. Sin embargo, en la actualidad, las cápsulas suelen envasarse en *blisters* de plástico o aluminio, que aseguran una mayor protección de las formas unitarias. Las cápsulas que contienen aceites como líquido de relleno son bastante estables en climas templados, incluso aunque los envases que las contienen no garantizan la protección frente a la humedad. Si los productos que contienen son líquidos higroscópicos, deben protegerse frente a la humedad, incorporándose en envases tales como frascos de vidrio con tapones de rosca o *blisters* que aseguren una total hermeticidad. Además de la humedad, la temperatura puede desempeñar un papel importante en la estabilidad de las cápsulas blandas, de manera que su almacenamiento en áreas de climas cálidos puede causar la deformación, ruptura o fusión de las mismas, especialmente si la temperatura supera los 40 °C durante largos períodos de tiempo, aun cuando su envasado garantiza protección frente a la entrada de humedad.

Además, las cápsulas blandas tienen mayor tendencia que las rígidas a reblandecerse y adherirse unas a otras, por lo que, de forma general, para conseguir una buena estabilidad de estas formas, deben mantenerse en lugares frescos (temperatura inferior a 30 °C) y secos.



fabricación de cápsulas blandas.

ción de estas cápsulas, aunque rigina cápsulas esféricas, tamacer gotear desde una tobera gelatina que fluye a través de En la salida de la tobera, por el líquido de relleno rodeada contiene un líquido frío, genee redondean. A diferencia de o presentan soldadura y, adediación de cápsulas monocolors

2.1.5. Cápsulas gelatinosas rígidas

Las cápsulas gelatinosas rígidas están constituidas por dos secciones cilíndricas redondeadas en un extremo. Una de ellas, de mayor longitud (cuerpo), está destinada a alojar el material de relleno, mientras que la más corta y de mayor diámetro (tapa) actúa como cierre de la cápsula, ajustando sobre el cuerpo para formar una unidad cerrada. En la actualidad, la preparación de los receptáculos está muy fuertemente industrializada; se comercializan en ocho tamaños diferentes, numerados desde 000 (el mayor), a 5 (el más pequeño). Para uso farmacéutico, no son habituales tamaños de cápsulas mayores del 0, debido a la gran dificultad que supone su deglución; asimismo, no es frecuente el uso de cápsulas del número 5, ya que, debido a su pequeño volumen, presentan serias dificultades en los procesos automáticos de llenado. La figura 2.5 recoge los tamaños y volúmenes de llenado correspondientes a los ocho tamaños de cápsulas rígidas comercializadas.

Nº	Tamaño real	Volumen (ml)
5		0,13
4		0,20
3		0,27
2		0,37
1		0,48
0		0,67
00		0,95
000		1,36

FIGURA 2.5. Tamaños y volúmenes de llenado de las cápsulas gelatinosas rígidas que están comercializadas.

A) Fabricación y control de las cubiertas

El proceso de fabricación de estas cápsulas es, esencialmente, el propuesto por Lehuby en su patente original de 1846, aunque ha sido perfeccionado y automatizado progresivamente. Únicamente un pequeño número de compañías especializadas fabrican este tipo de cubiertas de gelatina rígida y las suministran a las diferentes industrias farmacéuticas, que las rellenan con sus propios productos. Como se comentó anteriormente, las principales compañías productoras en el mundo siguen siendo esencialmente Eli Lilly y Parke Davis.

En la actualidad, las máquinas de alta velocidad,

- Preparación de la mezcla de agua desmineralizada y gelatina. Cuando se mezcla a vacío con el agua, a continuación se añade el material de relleno, formando una masa disuelta o dispersión. Esta mezcla se tibia y se mezcla con la preparación de la cápsula.
- Formación de la cápsula. La mezcla se coloca a temperatura controlada, ligeramente superior a la de la tapa y el cuerpo, para que permita su unión. Las magnitudes (longitud, diámetro, etc.) son generalmente cónicas y se controlan en mm/cm de longitud. Los involucros solidificados se separan de los punzones fuera del ambiente, son insuflados en su superficie una película de esta película, los cuales se secan al nivel de los ambientes de temperatura controlada.
- Secado de la película. Los involucros se secan al nivel de los ambientes de temperatura controlada. La velocidad de secado es controlada. La velocidad de grietas en la película se controla cuando se finaliza cuando los involucros son ligeramente más rígidos con objeto de facilitar su manipulación.
- Extracción y ensamble. Los involucros formados se cortan y se separan en espesor variable. La película es un material que se utiliza en un equipo de ensamble.

La figura 2.6 muestra la fabricación de las cápsulas gelatinosas.

En la actualidad, la fabricación de estas cápsulas se lleva a cabo mediante máquinas de alta velocidad, y el proceso comprende las operaciones siguientes:

- Preparación de la solución concentrada de gelatina (30-40% en peso) en agua desmineralizada (60°-70 °C), en recipientes presurizados de acero inoxidable. Cuando la gelatina se ha disuelto completamente (2-3 h), se somete a vacío con objeto de eliminar el aire atrapado en el seno de la solución; a continuación se añaden los colorantes y el resto de coadyuvantes en forma disuelta o dispersa. La viscosidad se ajusta a un valor predeterminado, puesto que de ella depende el espesor final de las paredes de la cubierta. Esta mezcla se transfiere a recipientes especiales en los que se realiza la formación de la cápsula propiamente dicha.
- Formación de la cápsula por inmersión en la solución de gelatina mantenida a temperatura constante (entre 45 °C y 55 °C), de moldes de acero inoxidable, ligeramente lubricados, en forma de punzones alineados sobre una barra que permita su desplazamiento. Los moldes utilizados para la formación de la tapa y el cuerpo tienen la misma forma: únicamente se diferencian en sus magnitudes (longitud y diámetro). Los punzones tienen una forma ligeramente cónica y se estrechan de forma progresiva hacia los extremos (0,1-0,3 mm/cm de longitud). Este estrechamiento asegura una fácil extracción de los involucros solidificados, evitando la formación del vacío que tendría lugar si los punzones fuesen perfectamente cilíndricos. Los moldes, a temperatura ambiente, son introducidos en la solución de gelatina caliente y se forma en su superficie una película por gelificación; para asegurar la uniformidad de esta película, los moldes se extraen lentamente y rotan durante la transferencia al nivel superior de la máquina. La operación debe llevarse a cabo en ambientes de temperatura y humedad estrechamente controladas.
- Secado de la película en estufas de desecación que lanzan directamente sobre ellos aire a temperatura algo superior a la ambiental (22-28 °C) y humedad controlada. La velocidad de secado debe ser lenta para evitar la formación de grietas en la película de gelatina. El proceso de desecación se considera finalizado cuando el contenido en agua es, aproximadamente, del 15-18%, ligeramente más elevado que el requerido en la cápsula terminada (13-16%), con objeto de facilitar el desmoldeado.
- Extracción y ensamblado de los cuerpos y tapas secas. La longitud de los involucros formados sobre los moldes es mayor de la requerida, por lo que deben ser cortados a la longitud especificada. Los bordes irregulares y de espesor variable se eliminan y los recortes se reciclan, puesto que la gelatina es un material de elevado coste. Las partes de la cápsula se transfieren a un equipo de ensamblamiento, donde se ajustan las dos mitades.

La figura 2.6 muestra una secuencia de los pasos seguidos en la fabricación de las cápsulas gelatinosas rígidas.

stituidas por dos secciones cilíndricas de mayor longitud (cuerpo), esta es la más corta y de mayor diámetro, yendo a parar sobre el cuerpo para la formación de los receptáculos está en muchos tamaños diferentes, numerados. Para uso farmacéutico, no son habituales debido a la gran dificultad que supone el uso de cápsulas del número 5, ya que existen muchas dificultades en los procesos de llenado con tamaños y volúmenes de llenado comercializados.

Volumen (ml)
0,13
0,20
0,27
0,37
0,48
0,67
0,93
1,36

insulas gelatinosas rígidas que están comercializadas.

es, esencialmente, el propuesto por el que ha sido perfeccionado y automatizado un número de compañías especializadas en la fabricación de cápsulas rígidas y las suministran a las diferentes compañías productoras en el mundo.

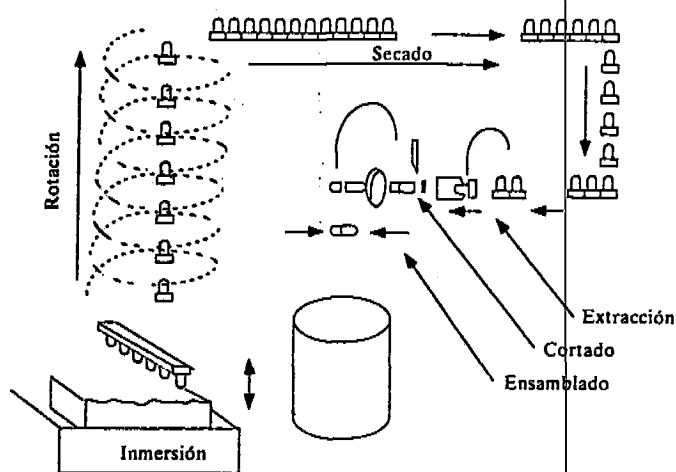


FIGURA 2.6. Secuencia de operaciones seguidas en la fabricación de cápsulas gelatinosas rígidas.

El rendimiento que puede conseguirse en la producción de cápsulas con una máquina industrializada oscila entre 750.000 y un millón de cápsulas diarias, dependiendo del tamaño de las mismas.

Otras operaciones complementarias incluyen la limpieza, abrillantado y, en ocasiones, la impresión de las cápsulas con el nombre del producto, logotipo, nombre de la compañía o cualquier otro símbolo que permita la identificación del contenido de la misma.

Las cápsulas están habitualmente diseñadas de forma que el cerrado se produce por simple ajuste de la tapa sobre el cuerpo, existiendo un cierto riesgo de apertura; por ello, se han ideado algunos sistemas de cierre que aseguren que no haya una pérdida de contenido durante su acondicionamiento y distribución. Algunos de estos sistemas consisten en el sellado, mediante una gota de gelatina, en la zona de contacto entre el cuerpo y la tapa o la colocación de un precinto (*banding*). Estos procedimientos, utilizados por la compañía Parke-Davis, son costosos, difíciles y lentos. Para eliminar estos problemas, se han desarrollado los denominados sistemas de autobloqueo, entre los cuales los más representativos son los sistemas Lok-Cap® y Posilok®, producidos por Eli Lilly, los sistemas Snap-Fit® y Coni-Snap®, de la compañía Parke-Davis®, y los sistemas Star-Lock® y Iox-It®, debidos a Scherer. Todos ellos presentan modificaciones en las partes de contacto entre el cuerpo y la tapa, generalmente consistentes en la formación de hendiduras y protuberancias que encajan en las anteriores. La figura 2.7 representa de forma esquemática uno de estos sistemas de cerrado de cápsulas.

Todas las etapas del proceso de elaboración deben ajustarse a las *Prácticas de buena manufactura* (GMP). Se llevan a cabo una serie de controles, realizados mecánica o electrónicamente de forma continua, sobre las materias primas, el per-

sonal, los procesos y equipos, y las materias primas que sean defectuosas, y se descartan las de calidad.



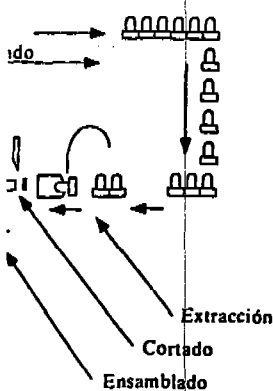
Abier

FIGURA 2.7. Esquer

Los ensayos que se real

- *Contenido en humedad.* Debe comprenderse entre el 5% y el 10%.
- *Dimensiones.* De acuerdo con las especificaciones de la farmacopea, las cápsulas deben presentar longitudes y anchuras que permitan su correcta manipulación en las máquinas de llenado. Los estándares de calidad para éstos están lo suficientemente definidos por cualquier máquina de llenado.
- *Solubilidad.* Generalmente, las cápsulas de macopeas están enfocadas a un nivel industrial se requieren estándares americanos de 15 minutos sin disolverse en este tiempo cuando se sumergen en agua a 37°C. El contenido debe ser drico al 0,5% en peso.
- *Resistencia a la fractura.* Las cápsulas deben resistir la fractura en el centro contra una fuerza de 10 N.
- *Olor.* Las cápsulas no deben tener olor en un frasco cerrado.
- *Defectos en la cubierta.* Se deben evitar los defectos que se produzcan en la cubierta, como fisuras, el espesor de la

sonal, los procesos y equipos, así como las cápsulas terminadas para rechazar aquellas que sean defectuosas, y se utilizan criterios estadísticos para establecer los niveles de calidad.



abricación de cápsulas gelatinosas rígidas

la producción de cápsulas con un millón de cápsulas diarias, depende

en la limpieza, abrillantado y, en ocasiones, en el color del producto, logotipo, nombre, etc., para permita la identificación del contenido.

a la forma que el cerrado se produce, existiendo un cierto riesgo de rotura de las mas de cierre que aseguren que no haya un mal acondicionamiento y distribución. Algunos fabricantes, mediante una gota de gelatina, en la colocación de un precinto (*banding*) como la Parke-Davis, son costosos, difíciles de aplicar. Se han desarrollado los denominados sistemas Snap-Fit® y Coni-Snap®, el Star-Lock® y lox-It®, debidos a Scheinman. Las partes de contacto entre el cuerpo y la tapa forman hendiduras y protuberancias. La figura 2.7 representa de forma esquemática

deben ajustarse a las Prácticas de Buenas Manufacturas, una serie de controles, realizados en el laboratorio, sobre las materias primas, el proceso

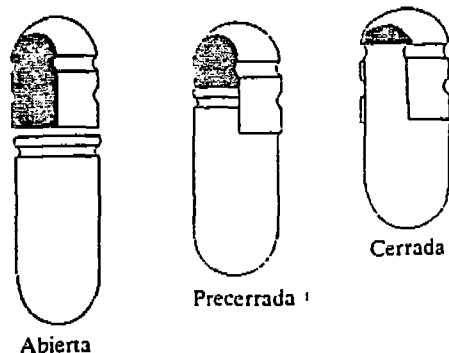


FIGURA 2.7. Esquema del sistema Coni-Snap® de cerrado de cápsulas.

Los ensayos que se realizan sobre las cubiertas de las cápsulas son:

- **Contenido en humedad.** Se determina por desecación a 105 °C y debe estar comprendido entre el 13 y el 16%.
- **Dimensiones.** De acuerdo con su forma y tamaño, las cápsulas deben presentar longitudes y diámetros determinados. Aunque los diferentes fabricantes no producen, necesariamente, cápsulas de idéntica forma y tamaño, éstos están lo suficientemente estandarizados como para ajustarse a cualquier máquina de llenado.
- **Solubilidad.** Generalmente, los ensayos de solubilidad descritos en las farmacopeas están enfocadas a las cápsulas llenas. Sin embargo, los ensayos a nivel industrial se refieren específicamente a las paredes de la cápsula. Los estándares americanos requieren que la cápsula se mantenga un mínimo de 15 minutos sin disolverse en agua a 25 °C; sin embargo, deben disolverse en este tiempo cuando se ponen en contacto con una solución de ácido clorhídrico al 0,5% en peso, a 36-38 °C.
- **Resistencia a la fractura.** Se ensaya mediante la aplicación de presión en el centro contra una superficie lisa y dura; en esta situación la cápsula no debe romperse.
- **Olor.** Las cápsulas no deben presentar olor extraño tras su almacenamiento en un frasco cerrado herméticamente durante 24 h a 30-40 °C.
- **Defectos en la cubierta.** Es preciso controlar que, durante la fabricación, no se produzcan cápsulas defectuosas en lo que se refiere a la forma, la superficie, el espesor de la pared, el color, la impresión, etc.

Resulta indispensable un adecuado acondicionamiento de estas cápsulas, que garantice un contenido óptimo de humedad durante los periodos de almacenamiento, ya que en ambientes con baja humedad relativa, se hacen quebradizas, mientras que en ambientes húmedos, se reblandecen. Por ello, las cápsulas se almacenan en envases formados por hojas de aluminio termosoldadas e introducidas en cajas de cartón. Este tipo de embalaje asegura un almacenamiento casi indefinido, ya que las protege de los cambios bruscos de temperatura y humedad que podrían afectar su calidad.

B) Material de relleno

Las cápsulas rígidas se rellenan generalmente con materiales pulverulentos que contienen uno o varios principios activos. Sin embargo, también puede utilizarse como material de relleno otras preparaciones o combinaciones de las mismas, usando para ello dispositivos especiales de llenado. La única exigencia es que el material no sea capaz de reaccionar con la gelatina (por ejemplo aldehídos) o interferir con la integridad de la cubierta. La figura 2.8 recoge los diferentes tipos de material que puede incorporarse en estas cápsulas: granulados, *pellets*, comprimidos, microcápsulas, cápsulas, pastas y sus combinaciones.

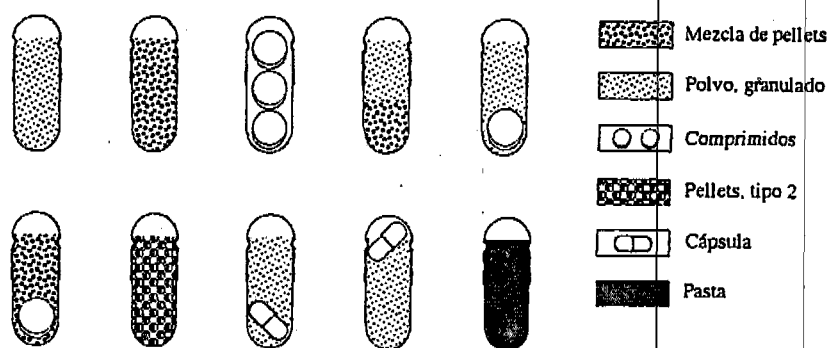


FIGURA 2.8. Tipos de materiales que pueden incorporarse a las cápsulas rígidas.

1. Polvos

Los polvos son el material de relleno más habitual de las cápsulas duras y están constituidos por una mezcla de principios activos y sustancias auxiliares. Aunque la formulación del material de relleno de las cápsulas suele ser muy simple, incorporando casi exclusivamente el o los principios activos, en ocasiones es necesaria la adición de otros excipientes, como diluyentes, deslizantes, lubricantes, adsorbentes y humectantes.

Una propiedad intrínseca al movimiento de las partículas utilizadas para el relleno es el flujo que garantizan un flujo que garantiza un flujo de la cápsula; dicha capacidad

- Las propiedades de adsorción para adsorber humedad
- La distribución del material
- La presencia o no de

Si el fármaco se dosifica en una buena capacidad de flujo, la mezcla, es suficiente para que la dosificación de fármaco es elevada, y por lo tanto, mediante la adición de partículas (por ejemplo estearato de calcio, dióxido de silicio coloidal) a las partes metálicas de la cápsula, el PEG 4000®, constituyen cargas electrostáticas en la cápsula que contribuye al buen deslizamiento.

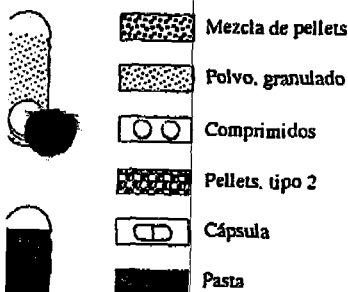
Si los fármacos incorporados a la cápsula de agentes adsorbentes como el magnesio, el silicio coloidal, etc.

La naturaleza de los excipientes, pueden controlar la velocidad de acceso a la cápsula. Para conseguir una rápida liberación y dispersarse fácilmente en el principio activo puede disminuir la velocidad de acceso a la cápsula de partículas pequeñas, las cuales cuando se administran incrementan en el área superficial, ya que, a veces, tamaños de partículas y provocar retrasos en la liberación.

Aunque los excipientes en la formulación, también pueden controlar la liberación. El principal excipiente con las propiedades de solubilidad deben mezclarse con la cápsula, con objeto de hacer la liberación más rápida.

amiento de estas cápsulas, que garanta periodos de almacenamiento, ya que quebradizas, mientras que en ambientes se almacenan en envases formados en cajas de cartón. Este tipo de do, ya que las protege de los cambios afectar su calidad.

Se con materiales pulverulentos que embargo, también puede utilizarse combinaciones de las mismas, usando. La única exigencia es que el material (por ejemplo alcohólicos) o interfiera. 2.8 recoge los diferentes tipos de ellas: granulados, *pellets*, comprimidos, inaciones.



Mezcla de pellets

Polvo granulado

Comprimidos

Pellets, tipo 2

Cápsula

Pasta

incorporarse a las cápsulas rígidas.

Una propiedad intrínseca de cualquier material pulverulento es su resistencia al movimiento de las partículas cuando están sometidas a fuerzas externas. Los polvos utilizados para el relleno de las cápsulas deben poseer buenas propiedades de flujo que garanticen un llenado uniforme y exacto de la misma. Su capacidad de flujo es el factor que contribuye de forma más importante a un relleno adecuado de la cápsula; dicha capacidad de flujo está condicionada por:

- Las propiedades de la superficie del material, especialmente su capacidad para adsorber humedad.
- La distribución del tamaño de partícula y su forma.
- La presencia o no de cargas electrostáticas.

Si el fármaco se dosifica en bajas cantidades, la adición de un diluyente con buena capacidad de flujo, como el almidón de maíz o la lactosa desecada por atomización, es suficiente para asegurar un flujo adecuado. Por el contrario, si la dosis de fármaco es elevada, y por tanto no precisa diluyentes, el flujo puede mejorarse mediante la adición de pequeñas cantidades de agentes deslizantes (por ejemplo dióxido de silicio coloidal), que reducen la fricción interparticular, y de lubricantes (por ejemplo estearato magnésico), que disminuyen la adherencia del polvo a las partes metálicas de la maquinaria. Además, los estearatos, junto con el talco y el PEG 4000®, constituyen buenos agentes antiestáticos que evitan la aparición de cargas electrostáticas en la superficie de las partículas de polvo, lo que también contribuye al buen deslizamiento de la masa pulverulenta.

Si los fármacos incorporados son de naturaleza higroscópica, se aconseja la utilización de agentes adsorbentes, tales como el óxido de magnesio, el carbonato de magnesio, el silicio coloidal, la bentonita o el caolín.

La naturaleza de los componentes de la formulación, principio activo y excipientes, pueden controlar la velocidad de liberación del producto encapsulado. Para conseguir una rápida disolución del fármaco, el contenido debe humectarse y dispersarse fácilmente en los fluidos biológicos. Así, el tamaño de partícula del principio activo puede desempeñar, en algunos casos, un papel importante en la velocidad de acceso a la circulación sistémica, habiéndose demostrado que tamaños de partícula pequeños proporcionan concentraciones de fármaco más elevadas que cuando se administran partículas más grandes, como consecuencia del incremento en el área superficial. No obstante, este fenómeno no puede generalizarse, ya que, a veces, tamaños pequeños pueden dar lugar a la agregación de las partículas y provocar retrasos en la disolución.

Aunque los excipientes se consideran habitualmente componentes inertes de la formulación, también pueden influir de forma significativa en el proceso de liberación. El principal excipiente es el diluyente, que debe seleccionarse de acuerdo con las propiedades de solubilidad del principio activo. Así, fármacos poco hidrosolubles deben mezclarse con diluyentes hidrosolubles, como, por ejemplo, la lactosa, con objeto de hacer la masa más hidrofílica. Por el contrario, los fármacos so-

habitual de las cápsulas duras y están os y sustancias auxiliares. Aunque usulas suele ser muy simple, incor-activos, en ocasiones es necesaria s, deslizantes, lubricantes, adsor-

lubles deben ser mezclados con excipientes insolubles, como el almidón, para estar que compitan entre sí por los fluidos biológicos para su disolución.

Los lubricantes como el estearato de magnesio, utilizado para mejorar el comportamiento de flujo, suelen ser de naturaleza hidrofóbica, con lo cual, aun cuando generalmente son añadidos en pequeñas proporciones ($< 1\%$), tienden a retrasar la liberación del principio activo, lo cual puede resolverse incluyendo en la fórmula agentes surfactantes o humectantes como, por ejemplo, el lauril sulfato sódico.

2. Granulados, pellets y microcápsulas

Los granulados, los *pellets* y las microcápsulas son agregados de partículas más pequeñas que tienden a presentar una forma más o menos esférica. Los gránulos se elaboran por técnicas de granulación y su forma tiende a ser más irregular que la que presentan los *pellets* y las microcápsulas, obtenidas estas últimas por técnicas de recubrimiento o microencapsulación. En general, esta agregación no aleatoria de las partículas tiende a mejorar la solubilidad de las partículas finas, estando dicha mejora relacionada con la porosidad de la estructura producida. Suele recurrirse a ellos como materiales de relleno de las cápsulas cuando se desea conseguir perfiles de liberación modificados. Sus buenas cualidades de flujo, la regularidad de tamaño y la distribución homogénea de sus componentes garantizan, en general, un llenado uniforme.

3. Comprimidos

El material de relleno de la cápsula puede estar constituido por pequeños comprimidos, cuyo objeto es, generalmente, conseguir una liberación retardada o separar componentes incompatibles. Para facilitar la operación de llenado los comprimidos deben presentar una superficie lisa, preferentemente con un recubrimiento pelicular, lo cual reduce la cantidad de polvo durante la operación de llenado, y una forma y tamaño tal que permita su ajuste adecuado dentro del cuerpo de la cápsula.

4. Material semisólido

El reciente desarrollo de cápsulas gelatinosas rígidas con material de relleno semisólido surge como consecuencia de la mayor facilidad para dosificar volumétricamente líquidos que sólidos pulverulentos. El problema de la posible apertura de las cápsulas y la consecuente pérdida del contenido se resolvió con el uso de las cápsulas autoselladas y la introducción de algunas técnicas de formulación. Así, las

mezclas de los componentes el proceso de llenado y tro de la cápsula. Esta con que presenten propiedades que durante el proceso tación o calor, revirtiend temperatura. Este tipo de como sólidos, y los excipientes debido a su utilización en torios, por lo cual se dispone y toxicidad, lo cual facilita ducción en la industria.

Las tolvas de alimentación de agitación que permitan incorporar dentro de las cápsulas. Estos dispositivos permiten do y consiguen variaciones

FIGURA 2.9. Sistema de llenado controlado, válvula de salida y agujero.

Los principios activos pueden ser en matriz semisólida, en cuyo caso la homogeneidad de distribución. Si