

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
CARLOS OLARTE
office@olartemoure.com

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-103873- -00008-0000

Fecha: 2012-10-10 11:20:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 6

ASUNTO	Radicación	09 103 873
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	- - - 18301
	Folios	6

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad
Vía Nacional		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒	☒ Capítulo I ☒ Capítulo II
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2008/053283	
Fecha de Presentación Internacional	19/Marzo/2008	

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 20 a 30	23/Septiembre/2009
Reivindicaciones:	Folios 31 a 250	15/Junio/2003
	Folios 101 a 103	19/Septiembre/2004
Oposiciones:	Folios 53 a 89	Procaps 15/marzo/2011
Respuesta del solicitante:	Folios 96 a 103	03/Enero/2012
Prioridad:	EP07104792.2	23/Marzo/2007
	EP07111322.9	28/Junio/2007

2. Análisis de la prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Uso de una sal de cobre enmascarada o recubierta para el tratamiento de degeneración macular".

Expediente 09 103 873 1er Art 45

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar métodos para evitar la degradación de los principios activos susceptibles a la descomposición cuando están en contacto con sales de cobre.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un método para proteger de descomposición a los compuestos y/o composiciones sensibles al cobre.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K33/34; A61K9/127; A61K9/50.

4. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

En general el capítulo reivindicatorio carece de claridad y concisión por cuanto:

La composición de las reivindicaciones 1 y 5 no definen claramente los componentes, es decir, hace referencia a compuestos sensibles al cobre, a un material digerible, a una sal de cobre, pero no los definen a través de sus nombre químicos o de su denominación común internacional. Se recuerda al señor solicitante que una formulación farmacéutica debe caracterizarse a partir de los elementos y proporciones de los mismos que la componen y deben presentar sustento en la descripción.

El método mencionado en las reivindicaciones 11 a 18, debe estar caracterizado por las etapas que lo conforman y estar plenamente sustentado en la descripción

De esta manera, el capítulo reivindicatorio presentado no cumple con los requisitos establecidos en el art. 30 de la Decisión 486.

5. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de Procaps

El señor opositor menciona en el documento de oposición que las reivindicaciones que se refieren al uso y no sólo a la composición no son patentables. Así mismo señala que antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afectan la patentabilidad: D1: US3743712 (Publicación 3 Julio de 1973) y D2: US2005249821 (Publicada 10 de Noviembre de 2005). El documento D1 revela un material de macroagregados de cobre y gelatina para ser usados en medicinas humanas, y de manera similar el documento D2 se refiere a un suplemento nutricional que promueve la salud visual y reduce la pérdida de agudeza visual por un contenido de vitaminas, ácidos grasos y cobre, entre otros. Y que por lo tanto revela que las sales de cobre y su enmascaramiento para preparaciones medicinales es conocido y por lo tanto no es novedoso.

Respuestas del Solicitante

Como respuesta a la oposición, el señor solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 18 reivindicaciones las cuales no reclaman usos.

En cuanto a los documentos presentados en la oposición, el solicitante afirma que los macroagregados de D1 no se utilizan en el tratamiento de enfermedades y en ellos el cobre se acompaña de gelatina y no se integra en esta, por lo tanto en las formulaciones de D1 el cobre no se separa de los otros ingredientes en la formulación, en conclusión, D1 no menciona el problema a resolver en la presente invención y no proporciona la solución a dicho problema. Menciona que D1 solamente proporciona información para la obtención de macroagregados formados por un complejo cobre-gelatina obtenidos por adición en frío de una solución alcalina de cobre-64 a una solución de gelatina, la precipitación del complejo en caliente con una solución de taninos y la finalización de la suspensión por adición de agua destilada y mantener el pH alrededor de 7 busca evitar que se forme cobre en forma iónica.

A su vez, D2, revela un suplemento nutricional que promueve la salud visual y reduce o revierte la pérdida de la agudeza visual, en donde los ingredientes esenciales de los suplementos nutricionales o dietarios son: vitamina C, vitamina E, vitamina A, ácidos grasos de omega 3 y los no carotenoides de la vitamina A que incluyen luteína y/o zeaxantina. Algunas de las formulaciones de D2 contienen cobre e ingredientes sensibles al cobre, esta referencia no menciona el hecho de que ciertos materiales tienden a degradarse cuando entran en contacto con el cobre. Las formulaciones de D2 no impiden que el cobre entre en contacto con cualquiera de los otros ingredientes, por lo tanto, los ingredientes sensibles de cobre en todas las formulaciones de D2 se degradan durante el almacenamiento.

Respuesta del Examinador Técnico

Los documentos presentados en la oposición desvirtúan no la novedad sino el nivel inventivo del objeto de esta solicitud, por lo cual se considerarán dentro del examen de patentabilidad.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: marzo 23 de 2007, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US3743712A	Macroaggregates of copper-64 and gelatin, application and method of preparation of same	03/Julio/1973
D2	US2005249821A1	Nutritional supplement for treatment of ocular diseases	10/Noviembre/2005
D3	US2006008535A1	Anti-tumor compositions and methods of use	12/Enero/2006

D1

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19730703&CC=US&NR=3743712A&KC=A

Divulga la utilización de un material digerible como la gelatina para recubrir las sales de cobre.

D2

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20051110&CC=US&NR=2005249821A1&KC=A1

Divulga una composición de suplemento nutricional que reduce o revierte la pérdida de la agudeza visual por un contenido de vitamina E menor de suplementos estándar con la adición de taurina, ácidos grasos omega-3 los ácidos grasos.

D3
http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2006008535A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20060112&DB=EPODOC&locale=en_EP
Divulga una sal de cobre encapsulada.

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en una composición que comprende las siguientes características técnicas:

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D2	D1
Composición que comprende:	Suplemento nutricional que comprende:	Divulga la utilización de un material digerible como la gelatina para recubrir las sales de cobre.
Una cápsula formada por un material digerible que comprende una sal de cobre que está incorporada en dicho material digerible, de manera que está enmascarada y,	Vitaminas C, A, E, zinc, cobre, ácidos grasos de omega 3, y taurina.	
Un relleno, que comprende uno o más compuestos sensibles al cobre		

Los documentos D2 y D1 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque D2 divulga un suplemento nutricional que comprende vitaminas C, A, E, zinc, cobre, ácidos grasos de omega 3, y taurina. Y D1 divulga la utilización de un material digerible como la gelatina para recubrir las sales de cobre.

La diferencia entre la formulación definida en la reivindicación 1 y la de D2 consiste en que el compuesto de cobre está enmascarado.

El efecto que logra el incluir el hecho de que la sal de cobre esté enmascarada es evitar la degradación de los principios activos susceptibles a la descomposición cuando están en contacto con sales de cobre.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar la formulación conocida en D2 para conseguir mejorar su estabilidad, especialmente por prevención de la descomposición dependiente de las sales de cobre”.

Sin embargo, la utilización de un material digerible como la gelatina para recubrir las sales de cobre ya eran conocidas en el documento D1. Además es de conocimiento general en el campo de la farmacia que la encapsulación con este tipo de compuestos como gelatinas, polímeros naturales o sintéticos u otros materiales es empleada para lograr la estabilización de los medicamentos debido a que se evita la interacción y por lo tanto la descomposición¹.

1 R. Voigt, M. Bornschein. Tecnología Farmacéutica. Editorial Acribia. 1982. Págs. 265-266.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, estaría motivada a recubrir y/o separar las sales de cobre de la composición de D2 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud que es una composición con estabilidad mejorada. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión:

La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones 2 a 4 y 11 a 14 no tienen características técnicas adicionales, por lo tanto no se consideran inventivas.

La reivindicación 5 consiste en una composición que comprende las siguientes características técnicas:

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D2	D3
Composición que comprende:	Suplemento nutricional que comprende:	Divulga una composición que contiene una sal de cobre encapsulada por una cubierta seleccionada de lípidos, polipéptido, oligopéptidos, polinucleótidos, proteínas liposomas y combinaciones de los mismos. (Reivindicación 1)
Una cápsula formada por un material digerible,	Vitaminas C, A, E, zinc, cobre, ácidos grasos de omega 3, y taurina.	
Un relleno, que comprende uno o más compuestos sensibles al cobre y una sal de cobre que está recubierta con un material de manera que queda enmascarada		

Los documentos D2 y D3 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque D2 divulga un suplemento nutricional que comprende vitaminas C, A, E, zinc, cobre, ácidos grasos de omega 3, y taurina. Y D3 divulga una composición que contiene una sal de cobre encapsulada por una cubierta seleccionada de lípidos, polipéptido, oligopéptidos, polinucleótidos, proteínas liposomas y combinaciones de los mismos. (Reivindicación 1)

La diferencia entre la formulación definida en la reivindicación 1 y la de D2 consiste en que el compuesto de cobre está enmascarado.

El efecto que logra el incluir el hecho de que la sal de cobre esté enmascarada es evitar la degradación de los principios activos susceptibles a la descomposición cuando están en contacto con sales de cobre.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar la formulación conocida en D2 para conseguir mejorar su estabilidad, especialmente por prevención de la descomposición dependiente de las sales de cobre".

Sin embargo, la utilización de cubiertas seleccionadas de lípidos, polipéptidos, oligopéptidos, polinucleótidos, proteínas liposomas y combinaciones de los mismos para encapsular una sal de cobre (Reivindicación 1) ya eran conocidas en el documento D3. Además es de conocimiento general en el campo de la farmacia que la encapsulación con este tipo de compuestos como gelatinas, polímeros naturales o

sintéticos u otros materiales es empleada para lograr la estabilización de los medicamentos debido a que se evita la interacción y por lo tanto la descomposición.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, estaría motivada a recubrir y/o separar las sales de cobre de la composición de D2 usando diversos tipos de materiales como liposomas, ciclodextrinas etc. para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud que es una composición con estabilidad mejorada. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión:
La reivindicación 5 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones 6 a 10 y 15 a 18 no tienen características técnicas adicionales, por lo tanto no se consideran inventivas.

8. Conclusión

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US3743712A	1 – 4 y 11 - 14	Nivel Inventivo
D2	US2005249821A1	1-18	Nivel Inventivo
D3	US2006008535A1	5 – 10 y 15 - 18	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.


JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 16 OCT. 2012

Realizado por: Ximena Andrade. *XA*
Revisado por: Consuelo Leguizamón. *CL*
Aprobado por: José Luis Salazar López.

Salvo especial indicación, la reproducción de nombres usuales, nombres comerciales, marcas de fábrica, etc., en este libro, no presupone que tales nombres puedan ser considerados como libres en lo que atañe a la legislación sobre marcas de fábrica y de patentes, ni que puedan ser utilizados por cualquiera, por tanto, sin tener permiso para ello.

Título original:
LEHRBUCH DER PHARMAZEUTISCHEN TECHNOLOGIE

Autores:
R. Voigt/M. Bornschein

Editorial:
VER Verlag Volk und Gesundheit.

UNIVERSIDAD NACIONAL
DEPARTAMENTO DE BIBLIOTECAS

139037
BOGOTÁ, D. C.
11 SET. 1985

© VEB Verlag Volk und Gesundheit,
Berlín, 1979

© de la edición en lengua española
EDITORIAL ACRIBIA
Apartado correos 466
Zaragoza (España)

I.S.B.N.: 84-200-0501-0

IMPRESO EN ESPAÑA

PRINTED IN SPAIN

Reservados todos los derechos para los países de habla española. Este libro no podrá ser reproducido en forma alguna, total o parcialmente, sin el permiso de los editores

Depósito legal: Z-701-82

Editorial Acribia - Rojo, 23 - Zaragoza

Prólogo a la tercera edición

La muy favorable acogida que, tanto en Alemania como en el extranjero, encontró la primera edición del *Tratado de Tecnología Farmacéutica* (1973) dió lugar a una gran demanda que ha hecho necesario el lanzamiento de nuevas ediciones en un corto espacio de tiempo, junto con la concesión de especiales permisos de edición. Este libro ha experimentado algunas alteraciones, sobre todo una adaptación a la correspondiente situación de la Farmacopea, en el ámbito comercial.

Esta tercera edición ha sido sometida a una revisión general. Los progresos científicos acaecidos desde la redacción de la primera edición han determinado la inclusión de una serie de nuevos capítulos (por ejemplo, Good manufacturing practice, métodos estadísticos en la investigación de medicamentos, determinación de humedad, humectabilidad, radiofármacos, sistemas terapéuticos). Algunos epígrafes han sido notablemente ampliados (por ejemplo, producción directa de tabletas, cubiertas de grageado, técnicas de recubrimiento de comprimidos, disponibilidad biológica), y otros redactados de nuevo (por ejemplo, cápsulas, esterilización de formas medicamentosas). El completamiento necesario de unas partes ha obligado a supresiones o reducciones de otras, especialmente de formas medicamentosas cuya importancia ha decaído (por ejemplo, píldoras, emplastos), con el fin de no incrementar el volumen de este libro. También ha resultado útil la reorganización y reunión de ciertas formas medicamentosas; por lo que ha quedado reducido el número de capítulos principales. Una clasificación crítica de las figuras ha aconsejado reducir notablemente las representaciones fotográficas de aparatos, incrementando cambio las figuras con numerosos dibujos esquemáticos nuevos.

La difusión internacional de este libro aconseja la separación de los datos de Farmacopea que se incluían hasta ahora en los diversos capítulos destinados a las formas medicamentosas, y cuya consideración parece ventajosa de acuerdo con otros fundamentos. La parte principal de este libro, que trata de los fundamentos y del estado actual de la tecnología farmacéutica, ha sido, pues, desprovista de las disposiciones legales obligatorias a nivel nacional y regional. Por otra parte, aun cuando la Farmacopea vigente esté incluida en la formación universitaria, la tecnología farmacéutica y estudios complementarios

2. Procedimiento para encapsulación de sustancias secas

Las sustancias pulveriformes pueden elaborarse en forma de cápsulas gelatinosas duras, sin soldadura, con ayuda de máquinas especiales (máquina Stern, máquina Suka). La forma de trabajo es similar a la utilizada en el procedimiento de Scherer. El material de trabajo, pulveriforme, se dosifica exactamente con ayuda de un sistema de succión a presión reducida y subsiguiente sobrepresión que lo sitúa sobre la película de gelatina moldeada. Una segunda cinta de gelatina sirve para el cierre de las cápsulas parciales moldeadas y llenadas. Un segundo cilindro moldeador las comprime, suelda y estampa cápsulas definitivas.

3. Procedimientos para el llenado de cápsulas operculadas de gelatina

Las cápsulas operculadas oblongas (cápsulas duras, Hartkapseln, Capsulae operculatae) se forman por semicápsulas alargadas y con una extremidad redondeada. Cada cápsula consta de dos de estas mitades que encajan entre sí suavemente y de las que la parte superior se denomina superior o tapa. Son menos elásticas que las cápsulas blandas. Su fabricación se hace industrialmente, casi siempre por el procedimiento de sumersión. Se emplea una serie de tamaños diferentes. Estas cápsulas duras pueden ser de diversos colores y ser impermeables a la luz mediante pigmentos. Antiguamente, el llenado se hacía manualmente. En la actualidad existen aparatos encargados de esta misión. En sistemas más modernos las cápsulas, previamente cerradas, son abiertas, llenadas y cerradas de nuevo. Los aparatos más sencillos únicamente pueden realizar el llenado. Las cápsulas operculadas son especialmente adecuadas para la administración de sustancias sólidas. Para asegurar una dosificación uniforme, los polvos deben tener un tamaño de partícula homogéneo y presentar buena fluidez. Puede resultar necesario su mezcla con un agente o un coadyuvante de granulación. Cumpliendo estos requisitos, se alcanza una precisión de dosificación de $\pm 5\%$. Los líquidos lipófilos también pueden encapsularse en este tipo de cápsulas operculadas. Aunque las cápsulas operculadas se cierran ya firmemente por adhesión de las paredes de gelatina, se puede conseguir un cierre más seguro pegando ligeramente con agua los bordes de la semicápsula que hace de tapadera, o bien, reunir ambas semicápsulas, o bien, ulteriormente, pulverizando solución de colorante sobre la zona de cierre, o pegando sobre dicha zona un "precinto" transversal a la cápsula. Existe un nuevo tipo de cápsulas duras que tiene un engrosamiento en la semicápsula superior el cual, al cerrar ambas mitades, encaja en una ranura de la semicápsula inferior, lo que fija mecánicamente ambas partes (cápsulas Snap-

Las cápsulas destinadas a medicamentos de Depot se producen de la misma manera. En el caso de la sustancia activa en una solución de determinadas resinas (con un contenido de glicol), las cápsulas así formadas forman en el tracto gastrointestinal un cuerpo que, tras liberación de una dosis inicial, va dejando libre de forma continua y a lo largo de un gran periodo de tiempo, la sustancia activa restante.

Como mejor se conservan, las cápsulas de gelatina es en un ambiente con una humedad relativa de 40-50 %, debiendo guardarse a una temperatura que no sobrepase 15 °C, en recipientes bien cerrados (por ejemplo, bolsas de plástico soldadas, frascos

de vidrio con cierre a rosca). Un mayor grado de humedad ambiente puede deshacer las cápsulas, y las temperaturas inferiores a la indicada tienden a endurecerlas.

11.4. MICROCAPSULAS

11.4.1. Generalidades

Bajo el concepto de microcapsulación se entiende la envoltura de gotas líquidas o partículas sólidas finamente dispersadas, utilizando para ello gelatina, polímeros naturales o sintéticos u otros materiales, para conseguir microcápsulas de 1-5.000 μm de diámetro. El tamaño de las microcápsulas depende, por supuesto, del procedimiento aplicado, pero es relativamente uniforme. El grosor de la pared capsular es bastante controlable y alcanza el 2-30 % de la masa total de la cápsula. De acuerdo con los requisitos exigibles en cada caso, esta cubierta puede ser impermeable, permeable o semipermeable.

Las microcápsulas se fabrican, preponderantemente, por *coacervación*. Bajo el concepto de coacervación se entiende el desmezclamiento de coloides muy solvatizados en dos fases líquidas, de las que una contiene mucho coloide y la otra poco. La coacervación representa un fenómeno de descarga, en el que las partículas no son deshidratadas totalmente. En tanto que en el estado de sol las partículas deshidratadas presentan carga eléctrica, la pierden en la coacervación, pero siguen estando hidratadas. Por este mecanismo, las partículas se aproximan mucho unas a otras y, bajo ciertas circunstancias, una partícula pierde su cubierta de solvato. Se produce un coacervato rico en coloides con partículas densamente apretadas, en donde las capas de solvato hacen posible que se mantenga el estado de agregación fluida.

Precipitando macromoléculas coloidales disueltas, con ayuda de macromoléculas que se encuentran asimismo en solución formando otra combinación (por ejemplo, se l de gelatina con carga positiva, sol de goma arábica con carga negativa) se forman gotículas que incluyen partículas de polvo en suspensión. Descendiendo la temperatura se solidifica la cubierta, pudiendo entonces separarse del líquido las "microcápsulas" formadas. En los fenómenos de coacervación tienen importancia decisiva la concentración, la temperatura, el pH, la adición de electrolitos, la viscosidad y la tensión superficial.

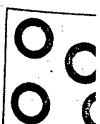
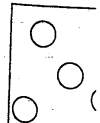
La posibilidad de recubrir por coacervación, o por otros procedimientos, partículas sólidas y, en tiempos recientes, también gotitas de líquido, de forma individual ha dado impulso a la tecnología farmacéutica. La importancia que, para la preparación de medicamentos, tienen los procedimientos de microcapsulación, es considerable y aún no podemos darnos cuenta todavía de las múltiples posibilidades de aplicación que pueden tener estos métodos. Con este sistema, los líquidos se convierten en sólidos a efectos técnicos, y se evitan las incompatibilidades, y el enmascaramiento de los malos sabores u olores es también posible sin más requisitos. Por último, pueden prepararse así diversos tipos de formas medicamentosas de Depot. Los principios invocados para la formación de microcápsulas influirán también en el desarrollo de otras formas medicamentosas. Eligiendo adecuadamente el tipo de material utilizado para la capsulación y seleccionando el grosor de pared y el ablandante, puede controlarse la liberación de medicamento dentro

de un amplio m
los medicament

La microca
muchos y divers
ejemplo los sigui
vamente incolor
empleo de papel
sobre el papel ro
ellas que, al en
produciendo el c
microcápsulas de
mentos microcap
Las partes de ol
remaches, que al

11.4.2. Procedim

La sustancia
contiene en form
(sistema difásico)
disminuir la solub
recubrimiento cor
diversamente carg
adición de electro
forma dispersa del
ratura refuerza est
a los núcleos a car
140 c). Durante



iente puede desdhoer las
durecerías.

nvoltura de gotas líquidas o
gelatina, polímeros naturales
s de 1-5.000 μ m de diámetro.
procedimiento aplicado, pero
bastante controlable y alcanza
os requisitos exigibles en cada
impermeable.

2. por coacervación. Bajo el
de coloides muy solvatisados
ide y la otra poco. La coacerva-
partículas no son deshidratadas
is deshidratadas presentan carga
hidratadas. Por este mecanismo,
tas circunstancias, una partícula
rico en coloides con partículas
acen posible que se mantenga el

on ayuda de macromoléculas que
ombinación (por ejemplo, se l de
urta negativa) se forman gotículas
diendo la temperatura se solidifica
"microcápsulas" formadas. En los
a la concentración, la temperatura,
n superficial.

or otros procedimientos, partículas
uido, de forma individual ha dado
que; para la preparación de medica-
ón, es considerable y aún no podemos
de aplicación que pueden tener estos
n en sólidos a efectos técnicos, y se
to de los malos sabores u olores es
eden prepararse así diversos tipos de
rovocados para la formación de micro-
as formas medicamentosas. Eligiendo
ra la capsulación y seleccionando el
la liberación de medicamento dentro

de un amplio margen. Otras posibilidades de empleo son las relativas a la estabilización de los medicamentos.

La microcapsulación se ha introducido ya, con efectos revolucionarios, en otros muchos y diversos ámbitos técnicos. Entre los muchos que se podrían citar, sirven de ejemplo los siguientes: preparando pliegos de papel con una tinta microcapsulada, primitivamente incolora, se pueden obtener copias de la escritura a máquina sin recurrir al empleo de papel carbón o similares, pues el impacto de los tipos de la máquina de escribir sobre el papel rompe las correspondientes microcápsulas y se libera el fluido contenido en ellas que, al entrar en contacto con un segundo componente cromógeno, reacciona produciendo el correspondiente color sobre los trazos presionados. Otros ejemplos: las microcápsulas de especias y sustancias aromáticas, como aditivos de alimentos. Los pegamentos microcapsulados, que se liberan - y, por tanto, pegan - sólo al aplicar presión. Las partes de obra dotadas con medios anticorrosión microcapsulados, por ejemplo, remaches, que al ser utilizados liberan el medio protector con que fueron revestidos, etc.

11.4.2. Procedimientos para la microcapsulación

La sustancia que ha de ser recubierta se distribuye en un líquido de dispersión que contiene en forma solubilizada el material polímero o coloide destinado al recubrimiento (sistema difásico) (figura 140 a). Llevando el conjunto a un valor de pH adecuado, al disminuir la solubilidad del polímero o del coloide, se llega a la separación del material de recubrimiento como fase dispersa (figura 140 b), o, por combinación de macromoléculas diversamente cargadas, se forma un complejo con solubilidad disminuida. También por adición de electrolitos (precipitación por medio de una sal) puede provocarse el paso a forma dispersa del material destinado al recubrimiento. En general, el descenso de temperatura refuerza estos fenómenos. En estas condiciones, el material de recubrimiento rodea a los núcleos a capsular y construye lentamente sobre ellos una capa de cubierta (figura 140 c). Durante todo este proceso se evita la aglomeración de partículas individuales

mediante agitación constante. Termina el proceso con la fase de consolidación de la membrana fluida formada (figura 140 d). Esta última fase se consigue por gelificación o, también, por coagulación (reticulación) química. Después, mediante filtración, se separan las microcápsulas que, por último, son secadas (método NCR, abreviatura de National-Cash-Register-Company).

Como ejemplo de coacervación bajo adición de electrolitos puede citarse la separación de fases de aniones celulosa-acetatoftalato (CAP) solvatados en solución acuosa, por adición sucesiva de sodio fosfato secundario y sodio sulfato, proceso en el que el polímero se deposita como gel blando en la capa limitante de las partículas del medicamento. Elevando la concentración iónica de nuevo, se refuerza y endurece la cubierta formada.

El curso de la reacción puede representarse en un diagrama triangular de fases (figura 141) que facilita la optimización técnica del procedimiento. Hay que distinguir 4 zonas. En la zona I la macromolécula está sólo parcialmente disuelta; la solución aparece turbia. Mediante adición creciente de Na_2HPO_4 , la macromolécula pasa totalmente al estado de sol; la solución aparece transparente (zona II). En la zona III existe un estado de equilibrio entre las formas sol y gel (coacervato) de la macromolécula. La zona IV representa un estadio mixto. Es donde existe la relación más favorable de concentración de electrolitos a concentración de CAP, cursando de manera óptima la coacervación.

En tecnología se conocen diversas variantes de coacervación. Para la microcapsulación de sustancias hidrosolubles se utilizan disolventes orgánicos como fluidos dispersantes. También pueden realizarse recubrimientos de este tipo con materiales fusibles, en un líquido inerte. Finalmente, los monómeros disueltos en líquido se polimerizan por agitación consiguiéndose la formación de la película microcapsular por adsorción en la superficie de las partículas que se han de recubrir (polimerización en la superficie limitante).

La consistencia de la pared capsular puede controlarse. En dependencia con el tamaño de las partículas de la sustancia a recubrir, existe hoy la posibilidad de fabricar cápsulas desde 5 μ m hasta 5 mm, en las que la pared capsular puede ser coloreada o hidrofugada durante su fabricación o ulteriormente. Para aumentar la resistencia de las cápsulas de gelatina se recurre a veces a su endurecimiento con formaldehído. Cubiertas aún más duras y notablemente impermeabilizadas se consiguen con glioxal, metilglioxal, 2,3-pentadiona, ó 3,4-hexadiona. Tales endurecedores condicionan en las formas medicamentosas la liberación retardada de su contenido en sustancias activas.

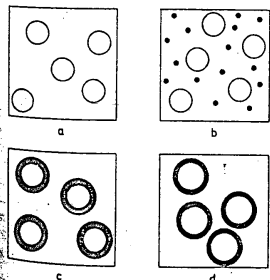


Fig. 140. Fases de la microcapsulación.

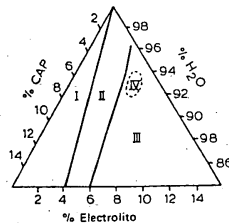


Fig. 141. Diagrama triangular de fases para la coacervación del CAP en presencia de electrolitos.