



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 295 541**

51 Int. Cl.:
A61K 9/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03405005 .4**

86 Fecha de presentación : **08.01.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1437129**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **14.07.2004**

54 Título: **Cuerpos moldeados constituidos por material exento de gelatina y rellenos con una masa de carga líquida.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2008

73 Titular/es: **Swiss Caps Rechte und Lizenzen AG.**
Hausenstrasse 49
9533 Kirchberg, CH

72 Inventor/es: **Freier, Rüdiger**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 295 541 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 295 541 T3

DESCRIPCIÓN

Cuerpos moldeados constituidos por material exento de gelatina y rellenos con una masa de carga líquida.

5 La presente invención se refiere a cápsulas blandas, que se caracterizan por contenidos en agua muy bajos en la vaina de la cápsula y en el producto de carga tras el establecimiento del equilibrio entre los dos compartimentos y que, por lo tanto, son adecuadas de una manera especialmente buena para la administración de productos activos sensibles al agua o difícilmente solubles en agua.

10 La formulación de productos activos difícilmente solubles en agua para la administración a los seres humanos es una tarea compleja y difícil. Debido a la relativa insolubilidad en agua se consiguen, con frecuencia, únicamente biodisponibilidades insuficientes. De manera conveniente, puede influenciarse la cinética de la formación de la solución por medio de la micronización adicional de las partículas del producto activo. Sin embargo, la biodisponibilidad puede ser limitada. Se pretende una formulación con un éxito mayor por medio de la aplicación de soluciones no acuosas de estos productos activos. Los disolventes seleccionados tienen que disolver de manera eficiente por un lado al producto activo, por otro lado deben transportar al producto activo hasta la fase acuosa o, al menos, hasta la biomembrana. La condición previa consiste en que estos disolventes sean suficientemente compatibles también desde el punto de vista fisiológico en el punto de la aplicación y en el punto de la liberación.

20 Los disolventes orgánicos adecuados son el etanol, el tetrahidrofurano (THF), el dimetilsulfóxido (DMSO), el propilenglicol, la glicerina, el polietilenglicol, el etanol, la N-metil-pirrolidona, la vitamina E TPGS, los compuestos de la serie del Tween y las combinaciones de los mismos así como otros muchos. El tetrahidrofurano y el dimetilsulfóxido son disolventes ciertamente muy eficientes, pero sin embargo quedan excluidos en la mayoría de los casos debido a su toxicidad.

25 Los disolventes adecuados se caracterizan por un elevado *producto de solubilidad* (similis solvuntur), lo cual corresponde en la mayoría de los casos a una polaridad elevada hasta media, a una elevada constante dieléctrica y a pequeños pesos moleculares (véase la publicación Handbook of Chemistry, CRC Press, 64th edition (1983-1984), S. C-696).

30 La incorporación de soluciones de productos activos, por medio del empleo de tales disolventes adecuados o mezclas de los mismos como producto de carga en cápsulas blandas, cuya vaina está constituida por gelatina o por otros productos de elevado peso molecular, conduce - en función de las propiedades del disolvente - a una "disolución" o bien al hinchamiento del material de la vaina polímero o, al menos, a una migración del disolvente hasta la vaina por un lado y, por otro lado, a una migración de los componentes de bajo peso molecular desde la vaina hasta el producto de carga. Esta migración compensatoria se produce especialmente en el caso del agua, pero se observa también en otros componentes empleados para la formación de la receta. Ejemplos de tales componentes son la glicerina, el propilenglicol y productos similares empleados como plastificantes en la vaina o como disolventes en el producto de carga.

40 Para resolver este problema se ha propuesto, por ejemplo, en la publicación EP-A-0 649 651 la adición a la masa de la vaina de sustancias hidrófilas especiales tal como la glicerina. El rápido establecimiento del equilibrio, que se produce por este motivo, entre las cantidades de sustancia hidrófila en la masa de la carga y de la masa de la vaina conduciría a cuerpos moldeados estables al almacenamiento con materiales de carga. Tal como se ha descrito en la publicación EP-A-0 649651, para la fabricación de tales cuerpos moldeados se necesita, sin embargo, una configuración especial del procedimiento Rotary-Die. Por lo tanto se produce, según la publicación EP-A-0 649 651 un coste industrial adicional total no despreciable para la fabricación de los cuerpos moldeados constituidos por gelatina para los productos de la carga con productos activos difícilmente solubles en agua.

50 De igual modo se sabe, que la migración del agua a partir de la vaina en una solución exenta de agua en el momento de la encapsulación, constituida por polietilenglicol (PEG) y por el producto activo (por ejemplo temazepam o nifedipina) produce la cristalización debido a la disminución del producto de solubilidad del producto activo, que es menos soluble en agua que en PEG, con lo cual se reduce drásticamente la biodisponibilidad del producto activo. También en el caso de los productos de la carga que contienen ciclosporina se conocen precipitaciones del producto activo debido al agua.

60 Este problema se presenta con frecuencia en el caso de las cápsulas de gelatina, que son empleadas de manera tradicional. En el momento de la encapsulación de las soluciones de los productos activos en cápsulas de gelatina blanda, el material de la vaina contiene en el instante de la encapsulación fuertes contenidos en agua (desde el 25 hasta el 40%). La migración del agua desde la vaina hasta el producto de carga puede medirse ya al cabo de pocos minutos en función de la afinidad al agua del producto de carga. Hasta el final del secado de la vaina de la cápsula blanda al cabo de algunas horas se ha establecido un equilibrio del contenido en agua entre el producto de la vaina y el producto de carga. Tampoco cambia nada en esta situación de principio por la utilización de gelatina altamente hinchable y, al mismo tiempo, de baja viscosidad (véase la publicación J.P. Stanley en Lachman, Lieberman, Kanig (Hrsg.), The theory and practice of industrial Pharmacy, 3rd ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1986), página 400).

65 Tal como se ha descrito en la publicación EP-A-0 649 651 puede reducirse ciertamente el contenido en agua en la fusión de la gelatina por medio de la adición de disolventes/plastificantes tal como el 1,2-propilenglicol en el producto

ES 2 295 541 T3

de carga y, al mismo tiempo, en la vaina, pero no puede eliminarse el contenido en agua: en la publicación EP-A-0 649 651 se ha descrito que puede reducirse la cantidad de agua para el acabado del material de la vaina por medio de la adición de componentes hidrófilos especiales en el material de la vaina. Esto se debe a que el contenido total en plastificantes permanece constante (plastificante orgánico mas agua). Puede reducirse, con un aumento de la parte orgánica, la parte de agua, que es necesaria para una viscosidad aceptable de la fusión de la gelatina. Una vez llevado a cabo el encapsulamiento debe eliminarse el agua en el material de la vaina por medio de una etapa adicional de secado. Esto conduce, en cualquier caso, durante el período de secado, a una migración inevitable del agua a partir de la vaina hasta la masa de la carga. Los autores Serajuddin, Sheen y Augustine (J. Pharmaceutical Sci. 7581) (1986), 62-64) describen que, por medio del empleo de un producto de carga en cápsulas blandas, sólidas a 36°C, puede reducirse la penetración de agua a partir de la vaina en el producto de carga. La solidificación del producto de carga, tras el encapsulamiento, conduce a una reducción de la difusión y, por lo tanto, a un favorecimiento del proceso de secado.

En la publicación EP-A-1 103 254 se han propuesto cápsulas de almidón como alternativa a las cápsulas de gelatina tradicionales, puesto que el almidón presenta ventajas, en lo que se refiere a su biodegradabilidad y a la problemática BSE relacionada con la gelatina, frente a la gelatina como materia prima y, además, presenta las propiedades físicas necesarias para la fabricación de cápsulas blandas. Sin embargo no se han descrito cápsulas fabricadas de este modo con un producto activo, a título de componente, que sea difícilmente soluble en agua.

Por lo tanto, la tarea de la presente invención consistía en proporcionar una forma de administración para soluciones, que pudiese prepararse de manera sencilla, que contuviese productos activos difícilmente solubles en agua, sin que se presentase una precipitación digna de consideración del producto activo incluso al cabo de un almacenamiento prolongado.

Esta tarea se resuelve, de conformidad con la presente invención, por medio de un cuerpo moldeado constituido por material exento de gelatina, que comprende una masa de vaina constituida por material exento de gelatina y un líquido como masa de la carga, abarcando la masa de la vaina al menos un primer biopolímero y, al menos, un plastificante y presentando la masa de la carga, tras el establecimiento del equilibrio del agua entre la vaina y el producto de carga, un contenido en agua menor que el 3% en peso, referido a la masa de la carga.

Sorprendentemente, se ha encontrado que cuando se emplea un material de la vaina especial, preferentemente de almidón, y soluciones con un bajo contenido en agua, a título de material de la carga, pueden fabricarse cápsulas en las cuales no se presentan precipitaciones de un producto activo difícilmente soluble en agua incluso al cabo de un almacenamiento prolongado. Esto depende, probablemente, por un lado del bajo contenido en agua del material de la vaina, así como también, por otro lado, de la baja absorción de agua procedente del medio ambiente por parte del material de la vaina, con lo cual se produce únicamente una migración muy pequeña de agua procedente del material de la vaina hasta el material de la carga incluso al cabo de un almacenamiento prolongado.

Con los cuerpos moldeados tradicionales, constituidos por gelatina, no puede alcanzarse el contenido en agua muy bajo en la masa de la carga, con un valor por debajo del 3% en peso. Para la fabricación de cuerpos moldeados a partir de gelatina es imprescindible una cierta cantidad de agua para la disolución y la fusión de la gelatina. Según la publicación EP-A-0 649 651, puede reducirse ciertamente la cantidad de agua necesaria por medio de la adición a la masa de la vaina de determinadas sustancias hidrófilas, tal como el 1,2-propilenglicol, sin embargo, esto se consigue únicamente a costa de un procedimiento de fabricación costoso, debido a los componentes hidrófilos. De igual modo, el agua, que se encuentra en la masa de la vaina tiene que eliminarse por medio de una etapa adicional de secado. En este caso se produce, inevitablemente, una cierta migración del agua desde la masa de la vaina hasta la masa de la carga. Esto puede ser inaceptable en el caso de los productos activos que sean solubles en agua de una manera especialmente difícil, ya debido a la precipitación del producto activo relacionada con ello.

De conformidad con la presente invención, se ha encontrado ahora que, cuando se utiliza al menos un biopolímero y, especialmente, el almidón en lugar de la gelatina como componente principal del cuerpo moldeado es posible la fabricación del material de la vaina y la formación de las cápsulas con un contenido en agua muy pequeño sin una etapa de secado. Con estos materiales puede alcanzarse la deformación plástica bajo presiones y temperaturas mayores que las que se aplican usualmente en el caso de la fabricación de las cápsulas. De este modo se reduce drásticamente el peligro de la migración del agua procedente de la vaina hasta la masa de la carga. De este modo, pueden fabricarse cápsulas, que presenten un contenido en agua menor que el 3% en peso, referido a la masa de la vaina, incluso tras el establecimiento del equilibrio entre la vaina y el producto de carga. Este contenido en agua puede ser esencialmente mantenido incluso en el caso de un almacenamiento prolongado. De este modo, se provoca una elevada estabilidad y disponibilidad del producto activo disuelto en el producto de carga.

De conformidad con la presente invención, se entenderá por establecimiento del equilibrio, aquél instante en el que se haya compensado la caída de concentración entre la concentración en agua en la masa de la carga y la concentración en agua en la masa de la vaina de tal manera, que ya no se produzca una migración esencial del agua desde la masa de la vaina hasta la masa de la carga o la inversa. Este instante no se alcanza, normalmente, inmediatamente después del acabado del cuerpo moldeado sino que se alcanza al cabo de algún tiempo de almacenamiento o bien de secado, en tanto en cuanto las cápsulas sean sometidas a una etapa de secado. La distribución del agua y de los componentes de bajo peso molecular entre la vaina (fase pseudosólida) y el producto de carga (fase líquida) queda determinada, además de por la concentración inicial, ante todo por medio de la solubilidad, que puede expresarse, por ejemplo,

ES 2 295 541 T3

por medio de los parámetros de solubilidad δ (véase la publicación Handbook of Chemistry, CRC Press, 64th edition (1983-1984), S. C-696).

Debido a que la concentración en agua alcanzable es pequeña en la masa de recubrimiento, de conformidad con la invención, únicamente se produce, desde un inicio, una migración muy pequeña del agua hasta la masa de la carga. La cantidad de agua, que penetra en la masa de la carga por medio de la migración, depende del contenido en agua de la masa de la carga. Cuanto menor sea la caída de concentración en agua entre la masa de la carga y la masa de la vaina al principio, tanto menor será la necesidad de migración para el establecimiento del equilibrio. Esto significa, por otro lado, que la masa de la vaina podrá contener una cantidad de agua tanto menor cuanto mayor sea la cantidad de agua contenida en la masa de la carga, puesto que, en otro caso, se sobrepasaría, debido a la migración, el valor de umbral del 3% en peso de agua en la masa de la carga tras el establecimiento del equilibrio. De manera análoga, esto es válido para otras moléculas migratorias (es decir moléculas con un peso molecular menor que 300 hasta 600 g/mol), que estén presentes en el producto de carga y/o en el material de la vaina.

Tal como se ha explicado a continuación, el técnico en la materia podrá ajustar a voluntad el contenido en agua del material de la vaina, conociendo el contenido en agua de la masa de la carga, por medio de la elección adecuada de los parámetros del procedimiento durante la fabricación del cuerpo moldeado, para no sobrepasar el valor de umbral del 3% en peso de agua en la masa de la carga en el cuerpo moldeado tras el establecimiento del equilibrio. El establecimiento óptimo de los parámetros del procedimiento puede determinarse por parte del técnico en la materia sin problemas para cada material de la vaina de conformidad con la invención.

De conformidad con la presente invención, el material de la vaina abarca, en lugar de gelatina, al menos, un biopolímero. De conformidad con la invención, es especialmente preferente el empleo de almidón como material de la vaina.

De conformidad con la presente invención, la masa de la carga es un líquido. La expresión “líquido” abarcará en este caso las soluciones, las emulsiones y las dispersiones.

Se entenderá por el concepto de almidón, aquellos almidones nativos, así como los almidones modificados de manera física y/o química. De conformidad con la presente invención, pueden emplearse como material de la vaina los almidones descritos en la publicación EP-A-1 103 254, a cuya divulgación correspondiente se hace aquí referencia expresa. En este caso se trata, de manera preferente, de almidones cuyo contenido en amilopectina sea mayor que el 50% referido al peso total del almidón anhidro. Se han revelado como especialmente preferentes los almidones de patata modificados de manera física y/o química.

Sin embargo, para la presente invención son adecuados, en el sentido amplio de la palabra, todos los poliglucanos, es decir el 1.4 y/o el 1.6 poli- α -D-glucano y/o las mezclas entre los mismos.

En una forma preferente de realización, el almidón es un almidón hidroxipropilado. El grado de sustitución (DS = degree of substitution) se encuentra en este caso en el intervalo comprendido entre 0,01 y 0,5, de manera preferente en el intervalo comprendido entre 0,05 y 0,25 y, una manera todavía más preferente, en el intervalo comprendido entre 0,1 y 0,15. De manera especial se trata de almidón de patata hidroxipropilado.

En otra forma preferente de realización, el almidón está constituido por almidón preengrudado. Por encima de una temperatura, que es típica para cada tipo de almidón, se produce una suspensión acuosa del almidón una vez que se alcanza un grado máximo de hinchamiento “solución” de los granos de almidón, es decir una desintegración irreversible de los granos del almidón. Este proceso se denomina también “engrudado”. El engrudado, es decir el hinchamiento irreversible de los granos de almidón a temperatura elevada, de hasta 40 veces el volumen original, se basa en una lenta absorción de agua y en la rotura de los enlaces de puente de hidrógeno, que posibilita una hidratación adicional hasta una desintegración completa de la estructura del grano de almidón. El engrudado puede verificarse también a bajas concentraciones de agua a presiones y temperaturas elevadas y en presencia, al mismo tiempo, de plastificantes tal como, por ejemplo, la glicerina.

De conformidad con la invención, es preferente, en el mejor de los casos, el empleo de un almidón preengrudado, cuyo contenido en amilopectina sea mayor que el 50% referido al peso total del almidón exento de agua y que presente tras la elaboración de conformidad con la invención para dar una masa homogeneizada, un índice de Staudinger de 40 ml/g como mínimo, de manera preferente de 50 ml/g como mínimo y, de una manera aún más preferente, de 80 ml/g como mínimo.

De conformidad con la presente invención, la masa de la vaina puede contener, además del almidón, también otros biopolímeros modificados de manera física y/o química, especialmente polisacáridos y polipéptidos vegetales. El grupo de los biopolímeros modificados de manera física y/o química abarca, entre otros, los éteres de la celulosa y los ésteres de la celulosa (por ejemplo la hidroxipropilcelulosa, el acetato de celulosa), los alginatos (el ácido algínico y sus sales), los carragenanos (λ , i , κ), el agar, la pectina y los derivados de pectina procedentes de diversos frutos (por ejemplo manzana, limones, etc.), los galactomananos (por ejemplo el guar y la harina de algarroba), los glucomananos (por ejemplo el Konjac), los arabinogalactanos, las gomas vegetales (goma de Acacia, tragacanto, Karaya, tamarindo), gomas procedentes de microorganismos tales como bacterias y hongos (por ejemplo xantano), los derivados de aminoazúcares (tales como el quitosano, la quitina), las proteínas (la caseína, la zeína, el gluten,

ES 2 295 541 T3

etc.), la dextrina, la maltodextrina, la ciclodextrina, el Gellan, el pululano, y los almidones sintéticos o “liberados de las ramificaciones -debranched-”. De igual modo, la masa de la vaina puede abarcar también polímeros sintéticos, fisiológicamente compatibles tales como, por ejemplo, la PVP (polivinilpirrolidona), el PVA (alcohol polivinílico), el acetato de polivinilo, el PLA (ácido poliláctico) o los ésteres acrílicos.

5 La mezcla, empleada para la fabricación de los compuestos moldeados, de conformidad con la invención, contiene, de manera preferente, al biopolímero, de manera preferente al almidón, en un intervalo en peso comprendido entre el 45 y el 80% en peso referido al peso total de la mezcla. Los biopolímeros empleados, especialmente los almidones precedentemente descritos, deberían presentar, de conformidad con la invención, de manera preferente un contenido
10 en humedad desde un 1 hasta un 30%, de manera preferente desde un 15 hasta un 23%. De este modo, se facilita el establecimiento del contenido en agua de la masa de la carga por medio del procedimiento descrito a continuación.

El material de la carga, de conformidad con la invención, tiene que abarcar, al menos, un plastificante. De manera preferente, se emplearán aquellos plastificantes, que presenten un parámetro de solubilidad igual o $> 16,3$ (MPa)^{1/2}.
15 Los plastificantes orgánicos se eligen entre el grupo formado por los polialcoholes, los ácidos orgánicos, las aminas, las amidas de ácido y los sulfóxidos. Son preferentes los polialcoholes. Ejemplos de plastificantes, que pueden ser empleados de conformidad con la invención, son la glicerina, el jarabe de polialcoholes hidratados que contienen productos de degradación del almidón, los productos de degradación del almidón (que contienen oligosacáridos, disacáridos y monosacáridos), el sorbitol, el maltitol, el manitol, el eritritol, el xilitol, el propilenglicol, las poliglicerinas,
20 los polisorbitanos, los polietilenglicoles, los polímeros de polietileno-polipropileno, los ésteres de sorbitán de ácidos grasos, la N-metilpirrolidona y mezclas de los mismos. Por definición, un jarabe contendrá, al menos, un 70% p/p de equivalente de dextrosa (norma para los tipos de azúcar de la República Federal de Alemania del 24.4.1993 (BGBl. I, S.512)). El jarabe, empleado en la presente invención, contiene entre un 10 y un 30%, de manera preferente, entre un 15 y un 30% de agua. En una forma preferente de realización está presente un exceso de, al menos, un 1 por ciento en
25 peso de un poliol procedente de almidones hidrolizados e hidrogenados, frente a otros plastificantes. El contenido en agua de la mezcla, empleada como material de partida, debería encontrarse, de conformidad con la presente invención, sin embargo en un intervalo comprendido entre 6 y 30% en peso, referido al peso total. El contenido total en plastificantes de la mezcla, empleada para la fabricación de la masa de la vaina de conformidad con la invención, supone, al menos, un 12% en peso, referido al peso del almidón exento de agua. En una forma preferente de realización, el
30 contenido del plastificante se encuentra en un intervalo comprendido entre un 30% en peso y un 60% en peso y, de una manera más preferente se encuentra en un intervalo comprendido entre un 38% en peso y un 55% en peso, referido al peso total de la masa.

El contenido total en plastificantes (es decir el contenido en agua (en el almidón y en la preparación plastificante)
35 y en plastificante) es significativo de manera equivalente para la sorción, la rigidez, el módulo E y la velocidad de flujo en fusión a temperaturas elevadas y a temperaturas normales. Es preferente que no se utilicen únicamente polioles de naturaleza químicamente pura (tales como la glicerina y el sorbitol), sino que también se utilicen precisamente mezclas de polioles (con inclusión de las formas moleculares superiores), que se preparen, en su conjunto, a partir de la hidrólisis enzimática y/o química de almidones seguido de una hidrogenación. Estos productos no pueden ser
40 vendidos en la mayoría de los casos como substancias secas puesto que no puede tener lugar una cristalización debido a las diversas propiedades químicas y a la longitud de las cadenas de las moléculas obtenidas. El contenido en agua del jarabe, a ser utilizado (preferentemente una mezcla formada por jarabe de sorbitol/manitol) tiene que ser tenida en consideración para el conjunto del procedimiento de conformidad con la invención.

45 De igual modo, puede añadirse a la mezcla, empleada para la obtención de la masa de la vaina de conformidad con la invención, de acuerdo con las propiedades necesarias del cuerpo moldeado resultante, al menos, un aditivo en un intervalo en peso comprendido entre un 3,5% en peso y un 15% en peso, de manera preferente comprendido entre un 5% en peso y un 8% en peso referido al peso total de la mezcla. Los aditivos se eligen entre el grupo constituido por los carbonatos y los hidrógenocarbonatos de los iones alcalinos y de los iones alcalinotérreos, otros productos
50 auxiliares para la descomposición, cargas, colorantes y antioxidantes.

De manera preferente, se consigue una opacificación de la masa homogeneizada por medio de la adición de dióxido de titanio como carga.

55 De manera preferente, se añadirán carbonato de calcio y amilasas como productos auxiliares para la descomposición, destinados a una rápida descomposición de la vaina de las cápsulas.

En una forma preferente de realización, la mezcla, empleada para la obtención de la masa de la vaina de conformidad con la invención contiene, además, un agente lubricante y para el desmoldeo, interno, que se elige entre
60 el grupo constituido por las lecitinas, los monoglicéridos, los diglicéridos o los triglicéridos de los ácidos grasos comestibles, los ésteres de la poliglicerina de los ácidos grasos comestibles, los ésteres de polietilenglicol de los ácidos grasos comestibles, los ésteres sacáricos de los ácidos grasos comestibles y los ácidos grasos comestibles así como sus sales alcalinas y alcalinotérreas así como combinaciones de los mismos. El agente lubricante y para el desmoldeo está contenido en la mezcla, de manera preferente, en un intervalo comprendido entre 0 y un 4% en peso referido al
65 peso total de la mezcla. De manera preferente se añadirá a la mezcla en una cantidad comprendida entre un 0,5 y un 2% en peso y, de una forma aún más preferente, en una cantidad comprendida entre un 0,8 y un 1,5% en peso. De manera ventajosa, el agente lubricante y para el desmoldeo se elige entre el grupo constituido por el monoestearato de glicerina y la lecitina.

ES 2 295 541 T3

Se entenderá por ácidos grasos comestibles, aquellos ácidos monocarboxílicos, que se presentan como componentes ácidos de los triglicéridos de las grasas naturales. Éstos presentan un número par de átomos de carbono y tienen una estructura carbonada no ramificada. La longitud de las cadenas de los ácidos grasos varía entre 2 y 26 átomos de carbono. Un grupo preferente, de conformidad con la invención, de estos ácidos grasos son los ácidos grasos saturados.

Con el fin de reducir todavía más la absorción de agua, que de todos modos ya es muy pequeña, a partir del medio ambiente a través de la masa de la vaina de conformidad con la invención, los cuerpos moldeados, de conformidad con la invención, pueden someterse adicionalmente a un recubrimiento. Este recubrimiento puede llevarse a cabo también por otros motivos, por ejemplo para retardar la liberación de las sustancias activas, para provocar una resistencia a los jugos gástricos, para provocar una protección de los aromas, con fines estéticos, tales como para proporcionar brillo o color, así como también para mantener constante el contenido en humedad del material de la cápsula con el fin de que ésta no se vuelva quebradiza o pegajosa y para que conserve sus propiedades físicas. Tales recubrimientos pueden estar constituidos por ceras, resinas, gomas y/o lípidos y/o polímeros sintéticos con carácter hidrófobo y se eligen entre el grupo constituido por la cera de abejas (E901), la cera de carnauba (E903), la cera de Candelilla (E902), la cera de bayas, la cera de Montanaglicol (E912), los óxidos de cera de polietilenglicol (E914), los ésteres del ácido de Montana (E912), los ésteres de colofonio, la goma laca (E904), los monoglicéridos, los diglicéridos y los triglicéridos de los ácidos grasos comestibles (E471), los ésteres sacáricos de los ácidos grasos comestibles (E476), el dimetilpolisiloxano (E900), los ésteres acrílicos (por ejemplo la eudragita), los éteres de la celulosa (por ejemplo la etilcelulosa (EC)) y los ésteres de la celulosa (por ejemplo HPMC) y sus derivados.

Los cuerpos moldeados, de conformidad con la invención, contienen una masa de la carga monofásica hasta polifásica (emulsión, preemulsión, suspensión, solución) con consistencia líquida hasta pastosa. Los cuerpos moldeados, de conformidad con la invención, son adecuados, de manera especial, para masas de carga que comprendan al menos un producto activo difícilmente soluble en agua pero disuelto o emulsionado de manera homogénea en el producto de carga. Se entenderá por el concepto de un producto activo difícilmente soluble en agua, de conformidad con la presente invención, aquella sustancia que sea farmacológicamente activa o aquella sustancia que tenga una acción cosmética o aquella sustancia, que sea empleada como complemento de los artículos comestibles, que presente una solubilidad en agua menor que un 1% (p/v). Como ejemplos de tales productos activos difícilmente solubles en agua pueden citarse: la clase de las ciclosporinas tal como, por ejemplo, la ciclosporina A, de los macrólidos tales como, por ejemplo, la rapamicina, el paclitaxel, determinadas vitaminas, los flavonoides, el coenzima Q10 o la isotretinoína, el ibuprofeno, el temazepam, la nifedipina, la nimodipina, el paracetamol o la codeína. De igual modo, son adecuados los cuerpos moldeados, de conformidad con la invención, para masas de carga que contengan productos activos sensibles al agua.

En los cuerpos moldeados, de conformidad con la invención, pueden estar contenidos uno o varios productos activos de este tipo.

En los cuerpos moldeados, de conformidad con la invención, pueden estar presentes estos productos activos en las formulaciones que se utilizan usualmente para los compuestos difícilmente solubles en agua. Como ejemplos a este respecto pueden citarse las formulaciones indicadas al principio en disolventes orgánicos usuales tales como el etanol o el polietilenglicol. Sin embargo pueden emplearse también vehículos complejos como disolventes para tales productos activos. A título de ejemplo pueden citarse las microemulsiones indicadas en la publicación EP-A-0 649 651 o bien los concentrados de pre-microemulsión. De conformidad con la invención son preferentes las microemulsiones descritas en las publicaciones WO 01/28518 y WO 01/28520 o bien los concentrados de pre-microemulsiones, especialmente con ciclosporinas o con el coenzima Q10 como producto activo. Por la presente se hace referencia expresa al contenido correspondiente de estos documentos.

De conformidad con la invención, el vehículo para la solución del producto activo difícilmente soluble en agua está constituido, de manera preferente, por una matriz hidrófila. Ejemplos son aquellas que abarquen uno o varios productos del grupo constituido por el etanol, el polietilenglicol tal como el PEG 400, o la glicerina. Sin embargo pueden estar contenidas también pequeñas cantidades de agua. Sin embargo es evidente que este vehículo tiene que presentar un contenido en agua tal que, tras el establecimiento del equilibrio, el contenido en agua en el conjunto de la masa de la carga sea menor que un 3% en peso. De conformidad con la invención, son preferentes, por lo tanto, los vehículos o bien los productos de la carga que presenten, en el instante en el que se cargan las cápsulas, un contenido en agua igual o menor que un 2% en peso, referido al conjunto de la masa de la carga.

La presente invención se refiere, además, a un procedimiento para la fabricación de un cuerpo moldeado, precedentemente descrito, que abarca las etapas:

- a) la mezcla de, al menos, un primer biopolímero en estado de polvo o de granulado con, al menos, un plastificante en forma líquida, especialmente en forma de un jarabe, en caso dado junto con aditivos, para dar una mezcla homogénea de la materia prima;
- b) la fusión de la mezcla de materias primas con aporte de calor y bajo una presión incrementada frente a la presión atmosférica, en una instalación de elaboración, especialmente en una etapa de extrusión, para dar una masa elaborable de manera termoplástica;
- c) en caso dado, la obtención de un producto intermedio, especialmente de un granulado, tras enfriamiento de la masa obtenida en la etapa b), y nueva elaboración para dar una masa elaborable de manera termoplástica;

ES 2 295 541 T3

d) la formación de, al menos, una película a partir de la masa elaborable de manera termoplástica de conformidad con la etapa b) o, en caso dado, de conformidad con la etapa c), especialmente por medio de la extrusión con una boquilla de ranura ancha;

5 e) la fabricación de los cuerpos moldeados con empleo de la película en un procedimiento intermitente o continuo en una estación de conformación, especialmente en una máquina encapsuladora Rotary-Die, y carga del cuerpo moldeado con un líquido a título de masa de la carga;

10 sin que el cuerpo moldeado, acabado, tenga que someterse a cualquier otro procedimiento de secado, una vez que abandona la estación de conformación.

Este procedimiento ha sido descrito detalladamente en la publicación EP-A-1 103 254. Por la presente se hace referencia expresa al contenido correspondiente de esta publicación.

15 Los conceptos de “elaborable de manera termoplástica”, “fusión”, “jarabe” y “amorfo” se utilizarán en la presente solicitud de conformidad con la definición dada en la publicación Römpp Chemie Lexikon, Hrsg: J. Falbe, M. Regitz, 9ª edición, 1992, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

20 La elaboración de una mezcla, que contiene almidones, al estado termoplástico, de manera preferente homogeneizado en la etapa b), así como la etapa de elaboración subsiguiente, tienen que llevarse a cabo bajo aquellas condiciones que impidan una degradación incontrolada de las moléculas de amilosa y de amilopectina para dar segmentos cortos. Durante las diversas etapas deben tenerse en consideración las interacciones de todos los parámetros de la elaboración tales como, por ejemplo, la temperatura, la presión, el tiempo de residencia y la potencia de amasado para impedir una amplia degradación de las moléculas de almidón. De este modo podrá evitarse una amplia degradación de las moléculas de almidón, incluso a temperaturas relativamente elevadas, si se mantienen pequeños los tiempos de residencia de la masa que contiene almidones, a estas temperaturas.

25 En una forma preferente de realización, la temperatura de la masa en la primera y, en caso dado, en la segunda instalación de elaboración, así como durante la fabricación de la barra del material, no sobrepasa de 160°C, de manera preferente no sobrepasa de 140°C, de una manera aún más preferente no sobrepasa los 120°C y, en el caso más ventajoso, no sobrepasa los 90°C. De manera especial, incluso el proceso de digestión en la etapa a), a 160°C, debería estar concluido en un tiempo menor que 5 minutos, de manera preferente menor que 3 minutos.

30 En otra forma preferente de realización, la energía aplicada a la masa por medio del amasado, para la formación de una masa homogeneizada, elaborable de manera termoplástica, en las etapas a) hasta c) no debe sobrepasar de 0,3 kWh/kg, de manera preferente no debe sobrepasar de 0,2 kWh/kg y, de una manera más preferente todavía, no debe sobrepasar de 0,175 kWh/kg.

35 La formación de la película en la etapa d) se lleva a cabo, de manera preferente, por medio de la extrusión bajo una presión mayor que $5 \cdot 10^4$ Pa y bajo una temperatura comprendida entre 80° y 105° Celsius con una boquilla de ranura ancha en un medio ambiente atmosférico.

40 La elaboración hasta un estado elaborable de manera termoplástica provoca un hinchamiento irreversible de los granos del almidón, lo cual es una condición previa para que la masa pueda ser transformada hasta el estado homogéneo o bien incluso para que se presente homogeneizada tras el enfriamiento. Por medio de las etapas a) hasta c) se forma, además, una masa en la que ya no está presente esencialmente ninguna región natural, ordenada, en el almidón. Las regiones naturales, ordenadas conducen en la barra del material a la formación de manchas, es decir a faltas de homogeneidad, que tienen una acción especialmente negativa cuando la barra del material en la etapa c) sea una película extruída. Con la expresión “esencialmente ninguna región natural, ordenada” quiere indicarse que éstas están destruidas de tal manera que no pueda achacarse a la presencia de regiones naturales, ordenadas, un empeoramiento de los parámetros físicos, relevantes, con respecto a la elaboración, del material extruído.

45 Así pues, se entenderá por el concepto de “masa/material homogéneo” o bien “masa/material homogeneizado”, aquel material o aquella masa, que presente en cada punto del material, propiedades (parámetros) físicas esencialmente idénticas. Pueden producirse ligeras desviaciones sobre la correspondiente superficie del material o de la pieza moldeada debido a la absorción de la humedad del aire. La masa se presenta en estado homogéneo o bien en estado homogeneizado cuando se encuentre, al microscopio, el número de los granos de almidón aún visibles, en promedio, por debajo de un uno por ciento. Con esta finalidad se enfriará la masa en estado termoplástico, se cortará en láminas delgadas y se analizará bajo el microscopio óptico.

50 Se obtendrá una masa homogeneizada por medio de la elaboración de una mezcla de partida correspondiente en un estado reblandecido o incluso líquido, que puede ser elaborado de manera termoplástica. La gran parte de los componentes, que constituyen la mezcla (almidones, plastificantes orgánicos, agente lubricante y para el desmoldeo) puede presentarse en este caso en estado fundido y la masa tendrá en todos los puntos de la fusión propiedades esencialmente idénticas o una composición química esencialmente idéntica (masa homogénea) cuando la duración de reposo y/o de mezcla (amasado) sea suficientemente prolongada. Este estado homogéneo se mantiene incluso durante y después del enfriamiento del estado termoplástico. No se presentan fenómenos de segregación. Esto produce que las propiedades mecánicas del cuerpo moldeado sean uniformes a la temperatura ambiente.

ES 2 295 541 T3

Tal como se ha indicado precedentemente, la proporción en agua de la mezcla, empleada en la etapa a) en el procedimiento de conformidad con la invención en la etapa b) o c) podrá modificarse de manera específica y de manera perfectamente conocida por el técnico en la materia. Los parámetros físicos, que dependen del contenido en agua, pueden someterse así a modificaciones. Por lo tanto ya no se requiere una etapa adicional de secado tras el
5 acabado de los cuerpos moldeados de conformidad con la invención. La modificación del contenido en agua de la mezcla en la etapa b) o c) puede llevarse a cabo, de conformidad con la invención, de manera preferente por medio de la purga controlada de vapor de agua en una zona de descompresión, a partir del dispositivo de elaboración o por medio de la incorporación de agua en una zona de inyección en el dispositivo de elaboración. En el caso de la extrusión con husillo doble, que es preferente de conformidad con la invención, se emplearán una o varias zonas denominadas
10 de desgasificación, a través de las cuales se elimina de la fusión el agua en exceso (procedente del biopolímero tal como por ejemplo del almidón y/o del plastificante, por ejemplo del jarabe de poliol). El contenido final en agua del material extruído puede ser ajustado específicamente por medio del ajuste de la depresión, que actúa en la fusión (por ejemplo con ayuda de una válvula de aire fresco entre la bomba de vacío y la extrusora). En el caso de un caudal total fijo se conseguirán, por ejemplo, con una presión absoluta de 200 mbares, que actúe en la zona de desgasificación, que el contenido final en agua del cuerpo extruído sea, por ejemplo, del 6%; cuando se ajuste la presión a 450 mbares, resultará un contenido final en agua de, por ejemplo, el 12%.

De conformidad con una forma preferente de realización de la presente invención, la película, que se forma en la etapa d), presenta un índice de Staudinger de al menos 40 ml/g, de manera preferente de, al menos, 50 ml/g y, de una
20 manera aún más preferente, de, al menos, 80 ml/g. En lo que se refiere a las explicaciones relativas al concepto de índice de Staudinger y a su determinación se hará referencia por la presente expresamente al contenido total correspondiente de la publicación EP-A-1 103 254.

Las masas, de conformidad con la invención y obtenidas con el procedimiento de fabricación de conformidad con la invención, presentan propiedades mecánicas, tales como por ejemplo ϵ_B , σ_m , E, que, en el intervalo de temperaturas comprendido desde aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 80°C, dependen de la temperatura menos que fuera de este intervalo. El denominado nivel elástico tiene un significado decisivo para la elaboración y la carga de la película en los cuerpos moldeados cargados. De este modo, el módulo de elasticidad E de Young de la película que
25 contiene almidón, de conformidad con la invención, presenta un valor de 2 MPa como máximo, de manera preferente presenta un valor de 1 MPa como máximo, en el momento de la elaboración y de la carga en el procedimiento Rotary-Die. En otras palabras, la película no debe oponer una resistencia a la presión de carga del material de la carga, que provoca finalmente el desmoldeo de la vaina de la cápsula en el procedimiento Rotary-Die, a la presión de carga de la cápsula de carga, dada por la máquina, tal que el material de la carga rebose entre la película y la cápsula de carga. De este modo, se posibilita la aptitud a la elaboración de las películas fabricadas a partir de estas masas para dar cápsulas
30 blandas en el procedimiento Rotary-Die.

Se consigue la amplia exclusión de oligómeros fuertemente degradados de los almidones por medio de la conducción del procedimiento, de conformidad con la invención. Esto permite la incorporación de elevadas cantidades totales de plastificantes en la masa.

Las bandas extruídas se elaborarán inmediatamente a continuación o, en caso dado, se arrollarán sobre cilindros, por ejemplo, por medio del empleo de láminas de material sintético como capa intermedia. Como material de lámina
40 adecuado se ha revelado en este caso el polietileno.

El proceso de elaboración de la barra de material para dar un cuerpo moldeado, de manera especial la elaboración de una película extruída para dar una cápsula blanda unitaria con los procedimientos conocidos en la técnica, se requieren dilataciones a la rotura de la barra de material, especialmente de la película, al menos del 100% en el intervalo comprendido entre 40°C y 90°C, de manera preferente comprendido entre 60°C y 80°C. En una forma preferente de
45 realización, la dilatación a la rotura de la barra de material, especialmente de la película es, al menos, del 160% y, de una manera aún más preferente, es, al menos, del 240%.

La resistencia σ_m de la barra de material, especialmente del cuerpo moldeado fabricado a partir de la misma, debería ser al menos de 2 MPa a 25°C y con una humedad relativa del aire del 60%. En una forma preferente de realización, σ_m es mayor o igual que 3,5 MPa y, de una forma aún más preferente, es mayor o igual que 5 MPa. Este valor garantiza, a la temperatura ambiente, una estabilidad suficiente de la vaina de la cápsula (envase, almacenamiento, seguridad
50 en el transporte y utilización).

Sin embargo, la carga se lleva a cabo a temperaturas elevadas de la película que requiere una presión de carga no mayor que 2 MPa. Esto se produce, en el caso de las masas de la presente invención, con un módulo de elasticidad E de Young menor o igual que 2 Mpa a la temperatura preferente para el encapsulamiento (40°C hasta 90°C).

La película obtenida por medio del procedimiento, de conformidad con la invención, en la etapa d) puede elaborarse, especialmente para la fabricación de cápsulas blandas, en todas las instalaciones conocidas por el estado de la técnica para la fabricación de cápsulas unitarias. Se han revelado como especialmente adecuadas las instalaciones
60 continuas y, de manera especial, el procedimiento Rotary-Die. La pared de la cápsula se suelda, en este caso, a partir de dos mitades de la pieza moldeada, troqueladas previamente a partir de una película, bajo la acción del calor, de manera preferente a una temperatura mayor o igual que 50°C. Se conducen dos "películas continuas" a través de dos rodillos o cilindros con escotaduras contiguos, que giran en sentidos contrarios. Mientras que la película de almidón

ES 2 295 541 T3

es prensada por medio de la presión de carga de la masa de la carga en la escotadura y, por lo tanto, se moldean las semicápsulas, se dosificará exactamente la carga de la cápsula que puede ser bombeada o inyectada, por medio de una válvula y se introduce, por medio de una cuña de carga, en el ángulo de penetración de los cilindros de moldeo. La forma y el tamaño de las cápsulas dependen, por lo tanto, de las dimensiones geométricas de las escotaduras en los cilindros y del volumen de carga dosificado.

Los cuerpos moldeados, formados en la etapa e), de manera preferente con ayuda del procedimiento Rotary-Die, pueden cargarse con la masa de carga precedentemente descrita, líquida, pastosa o fundida.

De manera consecuente, debe entenderse por el concepto de cápsula, por lo tanto, no solamente las típicas formas de las cápsulas sino también cualquier otra forma posible de "vainas", tales como, por ejemplo, esferas, almohadillas y figuras. Hasta el presente existen numerosos desarrollos y modificaciones de este principio básico.

La coextrusión, el revestimiento y la laminación del cuerpo moldeado, de conformidad con la invención, con materiales, cuya propiedad formadora de película esté basada en polímeros sintéticos y/o naturales, proporciona, además, posibilidades para configurar determinadas propiedades de la vaina de la cápsula por medio de una lámina con varias capas.

De manera especial, puede fabricarse por medio de una constitución estratificada, un cuerpo moldeado que presente por el lado interno un revestimiento perfectamente soldable, mientras que el lado externo está recubierto de tal manera que se produzca un efecto retardante de la descomposición o una resistencia al jugo gástrico de la cápsula.

Las masas del vaina, de conformidad con la invención, son perfectamente adecuadas para la fabricación de cápsulas con varias cámaras o bien cápsulas con dos cámaras, como las que se han descrito, por ejemplo, en la publicación WO 00/28976. Puesto que el contenido en agua de la película o bien de las películas puede ajustarse a un pequeño valor, en las cápsulas secas acabadas, especialmente en las paredes separadoras que constituyen las cámaras, apenas se presentan tensiones, lo cual aumenta esencialmente la estabilidad de la cápsula con varias cámaras en comparación con las cápsulas de gelatina blanda con varias cámaras.

El cuerpo moldeado, especialmente la vaina de la cápsula tiene un espesor en el intervalo comprendido entre 0,1 y 2 mm, de manera preferente comprendido entre 0,2 y 0,6 mm.

La presente invención se explicará a continuación con mayor detalle por medio de ejemplos no limitativos. La obtención de los cuerpos moldeados se lleva a cabo según el procedimiento y con el dispositivo que han sido descritos detalladamente en la publicación EP-A-1 103 254 en las figuras 3 y 4 y en los pasajes correspondientes de la descripción (párrafos [0087] hasta [0093]). Por lo tanto se hace referencia expresa por la presente a la divulgación correspondiente de la EP-A-1 103 254. Se utilizó una extrusora de dos husillos del tipo ZSK30 de la firma Werner & Pfleiderer o bien del tipo ZSK 25 de la firma Krupp, Werner & Pfleiderer. Todas las indicaciones dadas a continuación están expresadas en partes en peso. En todos los ejemplos se utilizó el almidón descrito en el ejemplo 1.

Ejemplo 1

Se dosificaron de manera continua a través de una extrusora de dos husillos (tipo ZSK 25, Krupp, Werner & Pfleiderer) los siguientes componentes y se transformaron al estado elaborable de manera termoplástica:

Composición al comienzo del procedimiento

Almidón de patata hidroxipropilado (forma granular natural, 21 % de humedad (contenido absoluto en agua), 0,1 % en moles de grupos hidroxipropilo)	60,2 Partes
Jarabe de sorbitol FCCIII (70 % de masa seca)	37,5 Partes
Lecitina líquida FCCIII	1,1 Partes
Monoestearato de glicerina (E471)	1,2 Partes
Contenido total en agua al comienzo de la extrusión:	23,8 %
Contenido en agua de la composición al final del procedimiento en el equilibrio con la humedad del aire circundante (25°C, 60 % de humedad relativa (RH); contenido en agua medido según el procedimiento de Karl Fischer):	11,5 %

ES 2 295 541 T3

Ejemplo 2 y ejemplos comparativos 1 y 2

Para la fabricación de los productos de la carga se mezclaron, respectivamente de manera homogénea, a 20°C, polietilenglicol (PEG) 400 (Macrogol 400) así como, en caso dado, propilenglicol. A continuación se introdujo, bajo 5 agitación, el producto activo constituido por el Temapezam entre 20 y 30°C y se disolvió por completo.

Para los ejemplos comparativos 1 y 2 se introdujo la gelatina en una mezcla calentada a 70°C formada por agua y por glicerina y se agitó hasta que se formó una fusión viscosa, homogénea. Ésta se moldeó a 60°C sobre un cilindro 10 refrigerado para formar una banda con un espesor de 0,7 mm. La encapsulación se llevó a cabo con la tecnología Rotary-Die. Las cápsulas de gelatina blanda conformadas se secaron entre 20 y 30°C en aire seco con un contenido en humedad menor que el 30% hasta constancia de peso (aproximadamente 18 horas).

En el caso del ejemplo 2 se fundió el material de la vaina, indicado a continuación, entre 95 y 105°C en una 15 extrusora con un solo husillo y se conformó para dar una banda con un espesor de 0,7 mm. La encapsulación se llevó a cabo con la técnica Rotary-Die. Las cápsulas blandas conformadas se acondicionaron entre 20 y 30°C con aire con un contenido en humedad del 50% aproximadamente durante 18 horas aproximadamente.

En la tabla 1 siguiente se han indicado las diversas composiciones (con relación a la sustancia seca):

TABLA 1

Composiciones del producto de carga y de las cápsulas blandas

Componentes	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo 2
Producto de carga			
Temapezam	20 mg	20 mg	20 mg
PEG 400	470 mg	470 mg	470 mg
1,2-Propilenglicol	-	43 mg	43 mg
<i>Peso de la carga</i>	490 mg	533 mg	533 mg
Material de la vaina			
Gelatina (sustancia seca)	120 mg	120 mg	-

ES 2 295 541 T3

Componentes	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo 2
Producto de carga			
Glicerina (98-101 %)	76 mg	76 mg	16 mg
Agua	102 mg	102 mg	28 mg
Almidón modificado (substancia seca)	-	-	160 mg
Jarabe de sorbitol (substancia seca)	-	-	47 mg
Jarabe de maltitol (substancia seca)	-	-	31 mg
Monoestearato de glicerina	-	-	3 mg
<i>Peso de la vaina durante la encapsulación</i>	298	298	285
<i>Peso de la vaina tras secado/ acondicionamiento</i>	200	200	285

El contenido en agua del producto de carga se determinó al cabo de 24 horas como se ha descrito precedentemente. Los resultados se han mostrado en la tabla 2. Puede verse que en el caso del ejemplo 2 está contenida una concentración final claramente menor de agua en el producto de carga. La adición del 1,2-propilenglicol polar prácticamente no tiene ninguna influencia sobre este resultado.

TABLA 2

Contenido en agua del producto de carga al cabo de 24 horas

	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo 2
Contenido en agua en el producto de carga al cabo de 24 horas	5,58 %	5,88 %	2,05 %

ES 2 295 541 T3

Ejemplo 3 y ejemplo comparativo 3

Se disolvió ciclosporina a 25°C en etanol y se introdujo, bajo agitación, en una mezcla fundida y enfriada a 25°C, de los componentes restantes del producto de carga indicados en la tabla 3.

Para el ejemplo comparativo 3 se introdujo la gelatina en una mezcla calentada a 70°C constituida por agua y por gelatina así como por jarabe de sorbitol y se agitó hasta que se formó una fusión viscosa, homogénea. Ésta se conformó a 60°C en un cilindro refrigerado para dar una banda con un espesor de 0,7 mm. La encapsulación se llevó a cabo con la técnica Rotary-Die. Las cápsulas de gelatina blanda conformadas se secaron entre 20 y 30°C con aire seco con un contenido en humedad menor que el 30% hasta constancia de peso (aproximadamente 18 horas).

En el caso del ejemplo 3 se fundió el material de la vaina, indicado a continuación, entre 95 y 105°C, en una extrusora con un husillo y se conformó para dar una banda con un espesor de 0,7 mm. La encapsulación se llevó a cabo con la técnica Rotary-Die. Las cápsulas blandas conformadas se acondicionaron entre 20 y 30°C en aire con un contenido en humedad del 50% aproximadamente durante 18 horas aproximadamente.

En la tabla 3 siguiente se han indicado las diversas composiciones (referido a la substancia seca):

TABLA 3

Composiciones del producto de carga y de las cápsulas blandas

	Ejemplo comparativo 3	Ejemplo 3
Producto de carga		
Ciclosporina	25 mg	64 mg
Polietilenglicolsuccinato de la vitamina E	76 mg	195 mg
PEG (polietilenglicol) 400	50 mg	128 mg
Cremonophor RH 40	50 mg	128 mg
Etanol absoluto	55 mg	141 mg
<i>Peso del producto de carga</i>	256 mg	656 mg
Material de la vaina		
Gelatina (substancia seca)	113 mg	--
Jarabe de sorbitol (substancia seca)	28 mg	43 mg

ES 2 295 541 T3

	Ejemplo comparativo 3	Ejemplo 3
Producto de carga		
Glicerina (98-101 %)	4 mg	17 mg
Agua (purificada)	79 mg	28 mg
Almidón (substancia seca)	-	148 mg
Jarabe de maltitol (substancia seca)	-	29 mg
Monoestearato de glicerina	-	3 mg
1,2-Propilenglicol	-	7 mg
<i>Peso de la vaina durante la encapsulación</i>	224 mg	275 mg
<i>Peso de la vaina tras secado/ acondicionamiento</i>	140 mg	275 mg

El contenido en agua del producto de carga se determinó al cabo de 24 horas como se ha descrito precedentemente. Los resultados están indicados en la tabla 4. En el caso del ejemplo 3 puede reconocerse en este caso, en contra de lo que ocurre en el caso del ejemplo comparativo 3, una disminución de la concentración en agua. Esto es especialmente llamativo puesto que en el caso de vainas de un peso similar en el momento de la encapsulación en el ejemplo 3 se encapsuló una cantidad mayor de producto de carga higroscópico, muy polar.

TABLA 4

Contenido en agua del producto de carga al cabo de 24 horas

	Ejemplo comparativo 3	Ejemplo 3
Contenido en agua en el producto de carga al cabo de 24 horas	6,6 %	2,2 %

Ejemplo 4 y ejemplo comparativo 4

Se calentó a 40°C aproximadamente un producto de carga, que no era muy hidrófilo, que comprendía Poloxamer (polímero bloque de polioxietileno-12-polioxipropileno-20, peso molecular = 2.200) 124, Cremophor RH 40 y propilenglicol. Se incorporó un 50% del producto activo constituido por el ibuprofeno y se disolvió. La mezcla se enfrió a continuación, bajo agitación, hasta 25°C y se combinó con el 59% restante del ibuprofeno. Se obtuvo una suspensión finamente cristalina.

Para el ejemplo comparativo 4 se introdujo la gelatina en una mezcla calentada a 70°C constituida por agua y por glicerina y se agitó hasta que se obtuvo una fusión viscosa, homogénea. Ésta se conformó a 60°C sobre un cilindro refrigerado para dar una banda con un espesor de 0,7. La encapsulación se llevó a cabo con la técnica Rotary-Die. Las cápsulas de gelatina blanda conformadas se secaron entre 20 y 30°C en aire seco con un contenido en humedad menor que el 30% hasta constancia de peso (aproximadamente 18 horas).

ES 2 295 541 T3

En el caso del ejemplo 4 se fundió el material de la vaina, indicado a continuación entre 95 y 105°C en una extrusora de un husillo y se conformó para dar una banda con un espesor de 0,7 mm. La encapsulación se llevó a cabo con la técnica Rotary-Die. Las cápsulas blandas conformadas se acondicionaron entre 20 y 30°C en aire con un contenido en humedad del 50% aproximadamente durante 18 horas aproximadamente.

En la tabla 5 siguiente se han indicado las diversas composiciones (referido a la sustancia seca). Los datos cuantitativos están dados en porcentaje en peso:

TABLA 5

Composiciones del producto de carga y de las cápsulas blandas

	Ejemplo comparativo 4	Ejemplo 6
Producto de carga (peso total 792 mg)		
Ibuprofeno	400 mg	400 mg
Poloxamer 124	347 mg	347 mg
Propilenglicol	8 mg	8 mg
Cremophor RH 40	37 mg	37 mg
Material de la vaina		
Gelatina (sustancia seca)	186 mg	-
Jarabe de sorbitol (sustancia seca)	--	53 mg
Glicerina (98-101 %)	110 mg	21 mg
Agua	174 mg	34 mg
Almidón (sustancia seca)	-	183 mg
Jarabe de maltitol (sustancia seca)	-	36 mg
Monoestearato de glicerina	-	4 mg
Propilenglicol	-	9 mg
<i>Peso de la vaina durante la encapsulación</i>	470 mg	340 mg
<i>Peso de la vaina tras el secado/ acondicionamiento</i>	340 mg	340 mg

El contenido en agua en el producto de carga se determinó al cabo de 24 horas como se ha descrito precedentemente. Los resultados están mostrados en la tabla 6. En esta comparación se observa que puede apreciarse todavía un efecto incluso en el caso de producto de carga menos higroscópico.

ES 2 295 541 T3

TABLA 6

Contenido en agua del producto de carga al cabo de 24 horas

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

	Ejemplo comparativo 4	Ejemplo 6
Contenido en agua en el producto de carga al cabo de 24 h	1,8 %	1,6 %

REIVINDICACIONES

- 5 1. Cuerpos moldeados, que abarcan una masa de la vaina constituida por material exento de gelatina y un líquido a título de masa de la carga, abarcando la masa de la vaina, al menos, un primer biopolímero y, al menos, un plastificante y presentando la masa de la carga en el instante del establecimiento del equilibrio del contenido en agua entre la masa de la vaina y la masa de la carga, un contenido en agua menor que el 3% en peso, referido a la masa de la carga.
- 10 2. Cuerpos moldeados según la reivindicación 1, en los que el primer biopolímero es almidón.
- 10 3. Cuerpos moldeados según la reivindicación 2, en los que el almidón presenta un contenido en amilopectina del 50% en peso como mínimo, referido al peso del almidón exento de agua.
- 15 4. Cuerpos moldeados según una de las reivindicaciones 1 a 3, en los que el plastificante se elige entre el grupo constituido por la glicerina, el jarabe de productos de degradación del almidón hidrogenados, que contengan polialcoholes, el sorbitol, el maltitol, el manitol, el eritritol, el xilitol, las trazas de los azúcares reductores, el propilenglicol, la poliglicerina, los polisorbitanos, el polietilenglicol, los polímeros de polietileno-polipropileno, los ésteres de sorbitán de los ácidos grasos, la N-metilpirrolidona y mezclas de los mismos.
- 20 5. Cuerpos moldeados según la reivindicación 4, en los que el plastificante es un jarabe de poliol con un contenido en agua comprendido entre un 15% y un 30%.
- 25 6. Cuerpos moldeados según una de las reivindicaciones 1 a 5, en los que la masa de la vaina contiene, además, al menos otro biopolímero, que se elige entre el grupo constituido por los almidones, los almidones modificados, la celulosa, especialmente la celulosa parcialmente hidroxipropilada, los alginatos, las pectinas, el agar, el carragenano (carragenano lambda, iota o kappa), los galactomananos (harina de guar y harina de algarroba), la goma de xantano, el tamarindo, la goma de tragacanto, la goma de Karaya, el quitosano, los glucomananos, la caseína, las dextrinas, las maltodextrinas, las ciclodextrinas, el pululano y el arabinogalactano.
- 30 7. Cuerpos moldeados según una de las reivindicaciones 1 a 6, en los que la masa de la vaina contiene, además, aditivos.
- 35 8. Cuerpos moldeados según una de las reivindicaciones 1 a 7, en los que la superficie del cuerpo moldeado está recubierta con una sustancia sellante lipófila, tipo cérea o polímera.
- 40 9. Cuerpos moldeados según la reivindicación 8, en los que la sustancia sellante se elige entre el grupo formado por la cera de abejas (E901), la cera de carnauba (E903), la cera de Candelilla (E902), la cera de bayas, las cera de Montanaglicol (E912), los óxidos de cera de polietilenglicol (E914), los ésteres del ácido montánico (E912), la goma laca (E904), los monoglicéridos, los diglicéridos y los triglicéridos de los ácidos grasos comestibles (E471), los ésteres sacáricos de los ácidos grasos comestibles (E476), el dimetilpolisiloxano (E900), los ésteres acrílicos, los ésteres de la celulosa y éteres de la celulosa y los derivados de los mismos.
- 45 10. Cuerpos moldeados según una de las reivindicaciones 1 a 9, en los que la masa de la carga contiene al menos un producto activo difícilmente soluble en agua.
- 50 11. Cuerpos moldeados según una de las reivindicaciones 1 a 9, en los que la masa de la carga abarca, al menos, un producto activo sensible al agua.
- 50 12. Cuerpos moldeados según las reivindicaciones 10 u 11, en los que el o los productos activos se eligen entre el grupo formado por la ciclosporina, la isotretinoína, el ibuprofeno, el Temazepam, la nifedipina, la nimodipina, el paracetamol o la codeína.
- 55 13. Cuerpos moldeados según una de las reivindicaciones 1 a 12, en los que el o los productos activos están disueltos en una matriz hidrófila, que presenta un contenido en agua igual o menor que el 2% en peso, referido al conjunto de la masa de la carga.
- 60 14. Cuerpos moldeados según una de las reivindicaciones 1 a 13, en los que el cuerpo moldeado es una cápsula blanda.
- 60 15. Cuerpos moldeados según una de las reivindicaciones 1 a 13, en los que el cuerpo moldeado es una cápsula con varias cámaras, de manera preferente es una cápsula con dos cámaras.
- 65 16. Procedimiento para la fabricación de un cuerpo moldeado según una de las reivindicaciones 1 a 15, que abarca las etapas:
- 65 a) la mezcla de, al menos, un primer biopolímero en estado de polvo o de granulado con, al menos, un plastificante en forma líquida, especialmente en forma de un jarabe, en caso dado junto con aditivos, para dar una mezcla homogénea de la materia prima;

ES 2 295 541 T3

- b) la fusión de la mezcla de materias primas con aporte de calor y bajo una presión incrementada frente a la presión atmosférica, en una instalación de elaboración, especialmente en una etapa de extrusión, para dar una masa elaborable de manera termoplástica;
- 5 c) en caso dado, la obtención de un producto intermedio, especialmente de un granulado, tras enfriamiento de la masa obtenida en la etapa b), y nueva elaboración para dar una masa elaborable de manera termoplástica;
- d) la formación de, al menos, una película a partir de la masa elaborable de manera termoplástica de conformidad con la etapa b) o, en caso dado, de conformidad con la etapa c), especialmente por medio de la
10 extrusión con una boquilla de ranura ancha;
- e) la fabricación de los cuerpos moldeados con empleo de la película en un procedimiento intermitente o continuo en una estación de conformación, especialmente en una máquina encapsuladora Rotary-Die, y carga del cuerpo moldeado con un líquido a título de masa de la carga;
- 15

sin que el cuerpo moldeado, acabado, se someta a cualquier otro procedimiento de secado, una vez que abandona la estación de conformación.

17. Procedimiento según la reivindicación 16, en el que la fusión de la mezcla de las materias primas en la etapa
20 b) se lleva a cabo, de manera preferente, a una temperatura comprendida entre 80° y 160° Celsius y porque la presión corresponde al menos a la presión de vapor a esta temperatura, desprendiéndose el vapor de agua en una zona de descompresión a partir del dispositivo de elaboración o se inyecta agua en una zona de inyección en el dispositivo de elaboración.

25 18. Procedimiento según una de las reivindicaciones 16 o 17, en el que se lleva a cabo la formación de la película en la etapa d) por medio de la extrusión bajo una presión mayor que $5 \cdot 10^4$ Pa y bajo una temperatura comprendida entre 80° y 105° Celsius con una boquilla de ranura ancha, en un medio ambiente atmosférico.

30 19. Procedimiento según una de las reivindicaciones 16 a 18, en el que en la etapa d) se forma una película con un espesor de capa comprendido entre 0,2 mm y 2 mm.

35 20. Procedimiento según una de las reivindicaciones 16 a 19, en el que la película, formada en la etapa d) presenta un índice de Staudinger de, al menos, 40 ml/g, de manera preferente de, al menos, 50 ml/g y, de una manera aún más preferente, de, al menos, 80 ml/g.

21. Procedimiento según una de las reivindicaciones 16 a 20, en el que el primer biopolímero, empleado en la etapa a) es almidón.

40 22. Procedimiento según la reivindicación 21, en el que el almidón es un almidón, o un almidón modificado, en forma natural o bien cristalina, no desestructurado.

23. Procedimiento según las reivindicaciones 21 o 22, en el que el almidón presenta un contenido en amilopectina del 50% en peso como mínimo, referido al peso del almidón exento de agua.

45 24. Procedimiento según una de las reivindicaciones 21 a 23, en el que el almidón presenta un contenido en humedad comprendido entre un 10% en peso y un 30% en peso, de manera preferente comprendido entre un 15% en peso y un 23% en peso.

50 25. Cuerpos moldeados, que pueden ser obtenidos según el procedimiento de conformidad con una de las reivindicaciones 16 a 24.

26. Cuerpos moldeados según la reivindicación 25, en los que el cuerpo moldeado es una cápsula blanda.

55 27. Cuerpos moldeados según la reivindicación 25, en los que el cuerpo moldeado es una cápsula con varias cámaras, de manera preferente es una cápsula con dos cámaras.

28. Empleo de un cuerpo moldeado según una de las reivindicaciones 1 a 15 así como 25 a 27 para la fabricación de medicamentos estables al almacenamiento, que contengan un producto activo difícilmente soluble en agua o sensible al agua.

60

65