



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 302 926**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03724255 .9**

86 Fecha de presentación : **24.04.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1496873**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **19.01.2005**

54 Título: **Cápsula blanda masticable.**

30 Prioridad: **25.04.2002 US 375479 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.08.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.08.2008

73 Titular/es: **Banner Pharmacaps, Inc.**
4100 Mendenhall Oaks Parkway, Suite 301
High Point, North Carolina 27265, US

72 Inventor/es: **Hassan, Emadeldin, M.;**
Kindt, Warren, W. y
Gordon, Roger, E.

74 Agente: **Urizar Anasagasti, José Antonio**

ES 2 302 926 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 2 302 926 T3

DESCRIPCIÓN

Cápsula blanda masticable.

5 La presente invención se refiere en general a una composición de la matriz masticable. La invención también guarda relación con cápsulas blandas masticables y con un proceso para su preparación, y en particular con cápsulas blandas masticables que tienen una consistencia masticable controlable.

Antecedentes

10 Las formas de dosis masticables son fabricadas como sólidos, como las tabletas masticables, o como semisólidos elásticos, como las gomas de mascar, los geles moldeados o las cápsulas blandas masticables. Mientras las formas semisólidas elásticas proporcionan mejor sensación bucal y aceptación por el cliente, las cápsulas blandas masticables tienen el beneficio adicional de ser completamente digeribles y pueden proporcionar cantidades precisas de ingredien-
15 tes activos.

Las cápsulas blandas formadas por una cubierta que encapsula un relleno o matriz son un tipo de forma de dosis usada generalmente para administrar por vía oral un medicamento, vitamina, suplemento nutritivo u otro material. Ciertos tipos de estas cápsulas blandas son diseñados para ser masticados por el usuario. Las cápsulas blandas masti-
20 cables, o geles blandos masticables, son tradicionalmente diseñadas a fin de que el usuario mastique la cápsula para liberar el relleno en la boca, en lugar de tragarse la cápsula con el relleno todavía encapsulado dentro de la cubierta. Las cápsulas masticables son especialmente apropiadas para administrar analgésicos, vitaminas, minerales y remedios para el resfriado. Después de que el relleno ha sido liberado, el usuario mastica la cubierta fracturada hasta que ésta se dispersa parcial o completamente. Alternativamente, la cubierta puede incluir un material de base de goma de mascar
25 que no esté hecho para ser ingerido.

Aunque las cápsulas blandas masticables proporcionan un sistema de dosis efectivo, la aceptación del usuario ha estado limitada por las propiedades organolépticas de las cápsulas, las cuales son algunas veces criticadas por ser correosas o gomosas, así como también por la dificultad que algunos usuarios experimentan al consumir las cubier-
30 tas fracturadas después de que el relleno ha sido liberado. Las cápsulas blandas actuales comparten la desventaja de tener diferencias distinguibles entre la cubierta y el relleno con respecto a textura y sensación bucal. Además, tienden a endurecerse con el paso del tiempo. El objetivo de esta invención es abordar estas cuestiones y limita-
ciones.

35 El documento FR-2.535.608 describe cápsulas compuestas por xilitol, ácido cítrico y gelatina. El xilitol está contenido en la superficie de la cápsula, permitiéndole ser fácilmente succionado de la cápsula a la boca de una persona.

Sumario

40 La presente invención está dirigida en general a una cápsula blanda útil como sistema de administración en dosis. La cápsula blanda, cuando es usada en forma de dosis oral, exhibe una consistencia, textura y otras propiedades organolépticas consideradas deseables en una cápsula masticable. Una cápsula adecuada para la masticación generalmente incluye un polímero formador de gel, un plastificante, un modificador de polímero y agua. La cápsula también incluye un ingrediente activo que debe ser entregado al usuario, y opcionalmente contiene un agente saborizante, edulcorante
45 y/o un agente de enmascaramiento del sabor.

La cápsula blanda incluye una matriz encapsulada en una cubierta. La matriz está formada de un polímero formador de gel, un primer plastificante, agua y un modificador de polímero. La cubierta está forma de un segundo polímero formador de gel y un segundo plastificante. El ingrediente activo puede estar contenido dentro de la matriz. Uno o
50 ambos polímeros, primero y segundo, formadores de gel, pueden ser una gelatina que exhibe un poder de gelificación en un intervalo predeterminado.

En una realización particular, la matriz incluye una gelatina que exhibe un poder de gelificación en el intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 250. La cubierta incluye una gelatina que exhibe un poder de gelificación en
55 el intervalo de aproximadamente 80 a aproximadamente 250.

En otra realización, la cápsula blanda tiene una matriz formada por una gelatina que exhibe un poder de gelificación en el intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 80 y una cubierta que exhibe un poder de gelificación en el
60 intervalo de aproximadamente 100 a aproximadamente 150.

En otra realización más, la matriz incluye una gelatina que exhibe un poder de gelificación en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 250.

65 En otra realización aún, la matriz incluye una gelatina que exhibe un poder de gelificación en el intervalo de aproximadamente 40 a aproximadamente 80.

El modificador de polímero usado para formar la matriz de la cápsula blanda de la presente invención general-
mente incluye un ácido carboxílico. En una realización, el modificador de polímero usado para formar la matriz de

la cápsula blanda es seleccionado entre ácido láctico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido glicólico y combinaciones de éstos.

5 El plastificante usado para formar la matriz y/o la cubierta de la cápsula blanda puede incluir un poliol. En otra realización particular, la cápsula blanda se forma usando un plastificante seleccionado entre glicerol, sorbitol, maltitol, xilitol y combinaciones de éstos.

10 La presente invención también comprende un método para hacer una cápsula blanda. El método generalmente incluye el paso de combinar un polímero formador de gel con un modificador de polímero, incubando el polímero combinado formador de gel y el modificador de polímero para formar una matriz; y encapsulando la matriz para formar una cápsula blanda masticable.

15 En una realización, el método de fabricación de una cápsula blanda masticable para administrar una dosis oral de un ingrediente activo incluye los pasos de: mezclar una gelatina, un plastificante, un modificador de polímero y agua conjuntamente para hacer una matriz, incubar la matriz, enfriar la matriz y encapsular la matriz en una cubierta. En esta realización, la gelatina exhibe un poder de gelificación en el intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 250 y el plastificante incluye un poliol. También, el modificador de polímero incluye un ácido carboxílico y la cubierta incluye un plastificante y una gelatina que exhibe un poder de gelificación en el intervalo de aproximadamente 80 a aproximadamente 250.

20 Estas y otras realizaciones y ventajas son contempladas por la presente invención, la cual se expone en detalle a continuación.

25 Descripción detallada

Esta invención proporciona una cápsula masticable según la reivindicación 1 y un método para formar la misma según la reivindicación 21. Las composiciones de gel masticable blando minimizan o reducen las quejas tradicionales del usuario respecto a la gran diferencia percibida entre la textura de la matriz y la cáscara de la cápsula o cubierta que es resultado de la tecnología actual. Por consiguiente, esta invención describe unas composiciones gel masticable blando con sensación bucal controlable y homogénea para la cápsula entera.

30 El gel blando está hecho de una matriz hidrófila que comprende un polímero formador de gel y sus oligómeros o hidrolizados, en presencia de un modificador de polímero que puede controlar la textura, viscosidad y punto de fusión de la matriz. Además, la cubierta comprende un modificador de polímero, junto con la composición de polímero formador de gel, y plastificante. Tal combinación tiene el beneficio de proporcionar una composición estable en la que la transferencia de masa entre la cáscara y la matriz es reducida debido a la similitud estructural entre la matriz y la cáscara.

35 En la presente solicitud se expone una cápsula blanda que exhibe propiedades organolépticas apropiadas para su uso en forma de dosis masticable para administrar agentes terapéuticos, de diagnóstico y/o dietéticos. Las propiedades organolépticas de la cápsula blanda, como, por ejemplo, la textura y la capacidad de ser masticada, son realizadas por el modificador de polímero incluido en la formulación de la cápsula. Además, el modificador de polímero realza las propiedades químicas y/o físicas de los polímeros formadores de gel que se usan para formar la matriz de la cápsula y/o cubierta, por consiguiente facilitando el procesamiento de la cápsula blanda. Las cápsulas blandas generalmente incluyen una matriz hidrófila, soluble en agua, que incluye uno o más ingredientes activos y que es encapsulada en una cubierta hidrófila, soluble en agua. La matriz y la cubierta están hechas generalmente de materiales similares, aunque por la presente invención se contemplan variaciones en sus composiciones.

40 Como son usados en la presente solicitud, los términos “polímero formador de gel” y “composición formadora de gel” se refieren a cualquier material polimérico o hidrolizado parcial de un polímero, natural o sintético, que puede formar un gel cuando es apropiadamente disuelto o disperso en agua, o medio acuoso. Ejemplos de composiciones formadoras de gel incluyen proteínas como los diferentes tipos de gelatinas de fuentes diferentes. Ejemplos específicos son: gelatinas óseas bovinas por ácido y cal; gelatina ósea de cerdo; gelatina de piel de cerdo; gelatina de piel bovina; y gelatina de pescado. Otros ejemplos de composiciones que forman gel son de naturaleza polisacárida. Ejemplos específicos son: alginato de sodio y de calcio; hidrolizados de almidón y almidón modificado y natural; pectinas y amilopectinas; y derivados de celulosa, como la hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa, y sales de éstas. Una composición formadora de gel puede ser un polímero hidrófilo, aisladamente o en combinación con sus unidades edificadoras, sus oligómeros o hidrolizados. Como es usado en la presente descripción, el término “ingrediente activo” pretende incluir agentes terapéuticos, de diagnóstico o nutricionales, como medicamentos, vitaminas, minerales, extractos de frutas, de hierbas y otros materiales que se pueden encapsular que están destinados a tener un efecto local en la boca o el tracto gastrointestinal, o para tener un efecto sistémico, o combinaciones de éstos entendidas por los expertos en la técnica para dar soporte al efecto deseado. Ejemplos de ingredientes activos útiles en esta aplicación son: drogas antiasmáticas como salbutamol, teofilina; drogas antiepilépticas como fenitofina; analgésicos como paracetamol, naproxeno, ibuprofeno, aspirina, meloxicam y celecoxib; drogas antiinflamatorias no esteroideas (DAINES - NSAIDs por sus siglas en inglés); antibióticos beta-lactamo como amoxicilina; antibióticos macrólidos como acitromicina, y claritromicina; suplementos minerales, como suplementos de hierro, de potasio, de calcio, de magnesio y sales de éstos; y vitaminas, como las vitaminas C, complejo B, A, E, K, y D; y otros suplementos alimentarios.

ES 2 302 926 T3

Como es usado en la presente solicitud, el término “modificador de polímero” se refiere a un compuesto aceptable desde el punto de vista farmacéutico que tiene la habilidad, bajo las condiciones apropiadas de proceso, de alterar una o más propiedades físicas y/o químicas de uno o más de los polímeros formadores de gel revelados aquí o generalmente conocidos para el uso en formulaciones de cápsulas blandas, a fin de realzar las características de rendimiento de la formulación de cápsulas durante el procesamiento y/o las características de rendimiento y/o las propiedades físicas del producto acabado de cápsulas.

El modificador de polímero de la presente invención está incluido en la cápsula blanda de la presente invención para alterar una o más características físicas y/o químicas de los polímeros formadores de gel que están contenidos en las formulaciones de la cápsula. Como ejemplo, el modificador de polímero puede reducir el punto de fusión del polímero formador de gel en la formulación de la matriz. Con un punto de fusión reducido, se requiere menos calor para poner el polímero formador de gel en estado líquido, reduciendo por consiguiente el costo de energía y el tiempo requerido para procesar la formulación y permitir la incorporación de drogas o agentes sensibles al calor.

Además de una posible reducción en el punto de fusión del polímero formador de gel, el modificador de polímero puede reducir la viscosidad de una o más de las composiciones formadoras de gel encontradas en la formulación de la cápsula, proporcionando por lo tanto una formulación que puede fluir más fácilmente durante el procesamiento (una composición “fluible”). Nuevamente, la fabricación de las cápsulas puede ser facilitada por tal alteración. El modificador de gel también puede impedir el endurecimiento del gel durante el almacenamiento del gel y puede mejorar la desintegración y disolución de los productos masticables en la boca.

Un tercer ejemplo ilustrativo del efecto que el modificador de polímero puede tener es una reducción del peso molecular de uno o más polímeros formadores de gel de la formulación de la cápsula. Tal reducción también tiene tendencia a afectar otras propiedades físicas de los polímeros formadores de gel, lo mismo en la producción de la cápsula que en el producto acabado de la cápsula.

El modificador de polímeros de la presente invención también puede realzar la textura o la capacidad de ser masticada de la cápsula blanda acabada. La textura de la cápsula puede tener tendencia a ser menos “correosa” de lo que sería en ausencia del modificador de polímero, proporcionando por tanto una sensación bucal más aceptable para el usuario de la cápsula.

Aunque estos ejemplos particulares son expuestos en la presente solicitud describiendo el impacto posible que el modificador de polímero tiene en la formulación de cápsulas y en el producto acabado de las cápsulas, estos ejemplos son presentados con propósito de ilustración y no para limitar el alcance de la presente invención. Estos posibles efectos específicos no necesitan darse en orden para que una formulación de cápsula entre dentro del alcance de la presente invención. Ciertamente, éstos y/u otros efectos pueden ser realizados por la inclusión de un modificador de polímero en una formulación de la cápsula, proporcionando por tanto una cápsula blanda aceptable para la masticación.

Las cápsulas de gel blando generalmente son producidas por un procedimiento de boquilla rotatoria como fue establecido por P. Stanley en “The Theory and Practice of Industrial Pharmacy I”, L. Lachman, (editor), Lea and Febiger (editorial), Filadelfia (1976), el cual es incorporado como referencia como si fuera publicado completamente aquí. En el proceso de la invención, una masa derretida de un polímero formador de gel, como, por ejemplo, una formulación de gelatina, es suministrada desde un depósito en bidones para formar dos cintas u hojas espaciadas de gelatina en un estado semiderretido. Estas cintas son suministradas alrededor de rodillos y metidas en un ángulo convergente en la línea de cogida de un par de boquillas de placas que incluyen cavidades de boquilla opuestas. Una matriz que contiene un ingrediente activo a ser encapsulado es suministrada en la unión en forma de cuña de las cintas.

Las cintas de gelatina son continuamente transportadas entre las boquillas, con porciones de la matriz quedando atrapadas entre las hojas dentro de las cavidades de las boquillas. Las hojas son luego apretadas, y separadas alrededor de cada boquilla a fin de que bordes opuestos de las hojas fluyan conjuntamente para formar una cubierta continua de gelatina alrededor del medicamento atrapado. La parte de la hoja de gelatina que es separada de los segmentos que forman las cápsulas puede ser entonces recogida para ser reciclada. Las blandas cápsulas son entonces secadas para aumentar la integridad de la cubierta, y envasadas para la posterior distribución y consumo.

Las cápsulas blandas masticables de la presente invención se forman generalmente combinando la composición formadora de gel, el modificador de polímero, el plastificante, y el agua mezclándolos o no, y mientras manteniendo el calor de la mezcla en un intervalo de aproximadamente 40 y aproximadamente 75 grados Celsius. Esta mezcla de la matriz puede incubarse después por aproximadamente 4 a aproximadamente 72 horas, mientras su temperatura es mantenida en el intervalo de aproximadamente 40 a aproximadamente 75 grados centígrados. La mezcla de la matriz es entonces enfriada a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 30 a aproximadamente 40 grados Celsius. La mezcla de la matriz es entonces encapsulada. Las cápsulas son entonces enfriadas con aire hasta una temperatura en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 grados Celsius. Las cápsulas son también secadas hasta dejar un contenido final de agua de un intervalo de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 20 por ciento en peso. El contenido final de agua también puede ser de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 10 por ciento. Antes del secado, la matriz puede comprender agua desde aproximadamente el 20% a aproximadamente el 50% en peso. Antes del secado, el contenido de agua también puede ser de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 35% en peso. Los ingredientes activos pueden agregarse desde el principio del preparado de la masa de gel, si son químicamente y físicamente estables. Los activos inestables pueden agregarse, preferentemente como un último paso

ES 2 302 926 T3

antes de la encapsulación para minimizar cualquier posibilidad de degradación. Las propiedades de rendimiento de una composición formadora de gel son afectadas en parte por su fuerza cohesiva, la cual, al menos en el caso de la gelatina, es expresada como “poder de gelificación”. Este valor de poder de gelificación es determinado tomando el peso en gramos requerido para mover un émbolo de 0,5 pulgadas de diámetro, 4 mm en un gel de gelatina de 6,67% que ha sido mantenido durante 17 horas a 10°C.

Las cápsulas blandas masticables de gel son diseñadas para dispersarse o disolverse, al menos parcialmente, en la boca del usuario al masticar, dentro de un período de tiempo breve a fin de que la masa masticable pueda ser tragada. Por consiguiente, además de las propiedades anteriores, los restos de la cápsula deberían tener tendencia a ser solubles después de que el ingrediente activo ha sido liberado. Estos restos también deberían tener una buena “sensación bucal”. Como es usada en la presente solicitud, la “sensación bucal” describe la capacidad de ser masticable. Masticar los restos de la cápsula debería ser una sensación agradable, o al menos no desagradable, que genere una composición tragable.

Sorprendentemente, se ha descubierto que una cápsula blanda masticable con estas características deseadas puede producirse a partir de una formulación de cápsula que incluya una cantidad apropiada de modificador de polímero que altera una o más características de la composición formadora de gel en ésta. Tal formulación de cápsula, ejemplos de la cual son presentados a continuación, se ha descubierto que produce cápsulas blandas masticables que exhiben una sensación bucal deseable y solubilidad.

En una realización, la formulación de la matriz, antes del secado, de la presente invención incluye los siguientes ingredientes en los porcentajes especificados:

TABLA 1

Formulaciones de la matriz

INGREDIENTE	% EN PESO
Composición formadora de gel	15-80
Modificador de polímero	0,1-10
Plastificante	5-40
Agua	5-30
Ingrediente activo	0,01- 70
Otros Ingredientes, por ejemplo, sabor, edulcorante, y enmascaradores saborizantes conocidos en la industria	0,01- 15

El polímero formador de gel de la realización anterior puede ser una gelatina que exhibe un poder de gelificación en el intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 250. El plastificante puede ser un poliol, como, por ejemplo, glicerol, sorbitol, maltitol, xilitol, o combinaciones de éstos. El modificador de polímero puede ser un ácido mono, di, o poli carboxílico. Más específicamente, el modificador de polímero puede ser ácido láctico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido glicólico o una combinación de dos o más de estos ácidos.

En esta realización, la cápsula también puede incluir una formulación de la cubierta (antes del secado) incluyendo los siguientes ingredientes en los intervalos específicos:

TABLA 2

Formulaciones de la cubierta

INGREDIENTE	% EN PESO
Composición formadora de gel	22-55
Plastificante	5-40
Agua	15-40
Otros Ingredientes, por ejemplo, sabor, color, o edulcorante	0,01- 10

ES 2 302 926 T3

Al igual que en la formulación de la matriz, el polímero formador de gel puede ser una gelatina. La gelatina puede exhibir un poder de gelificación en el intervalo de aproximadamente 80 a aproximadamente 250. El plastificante de esta formulación de la cubierta puede ser un poliol, como, por ejemplo, un poliol seleccionado entre glicerol, sorbitol, maltitol, xilitol, o combinaciones de éstos.

En otra realización, la formulación de la matriz incluye los siguientes ingredientes en los intervalos especificados, después de secar:

TABLA 3

Formulaciones de la matriz

INGREDIENTE	% EN PESO
Composición formadora de gel	30 - 70
Modificador de polímero	0,25 - 5
Plastificante	10 - 30
Agua	5 - 15
Ingrediente activo	1- 25
Otros ingredientes	0,1-5

Otra vez, la formulación de la matriz puede incluir una gelatina como polímero formador de gel. En este caso, la gelatina puede exhibir un poder de gelificación en el intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 80. Asimismo, el plastificante puede ser un poliol, como uno seleccionado entre la lista expuesta arriba. También, el modificador de polímero otra vez puede ser un ácido carboxílico, como uno seleccionado entre la lista anterior.

En esta realización, la formulación de cápsula también puede incluir una cubierta que incluye los siguientes ingredientes en los intervalos especificados.

TABLA 4

Formulaciones de la cubierta, después del secado

INGREDIENTE	% EN PESO
Composición formadora de gel	10-70
Plastificante	10-30
Agua	5-15
Otros ingredientes	0,01- 10

El polímero formador de gel de esta formulación de la cubierta puede ser una gelatina, la cual exhibe un poder de gelificación en el intervalo de aproximadamente 100 a aproximadamente 175.

Se entenderá que diferentes porcentajes pueden ser seleccionados dentro de los intervalos anteriores de modo que la suma de los porcentajes de los ingredientes de la cubierta sea igual a 100%. Si son usados ingredientes adicionales, entonces los porcentajes serán ajustados dentro de los intervalos relacionados para acomodar los ingredientes adicionales.

En caso de una formulación en cápsulas que incluya una matriz y una cubierta, la matriz puede incluir un primer polímero formador de gel y un primer plastificante y la cubierta puede incluir un segundo polímero formador de gel y un segundo plastificante. Dependiendo de la formulación específica, los polímeros primero y segundo que forman gel pueden ser idénticos o pueden diferir en sus composiciones químicas, cantidades y/o valores de poder de gelificación. Asimismo, los plastificantes primero y segundo pueden ser idénticos o pueden diferir en sus composiciones y/o cantidades.

ES 2 302 926 T3

La cápsula blanda masticable formada por la mezcla anterior, después de ser secada para el almacenamiento y subsiguiente uso, está compuesta, en peso, de los siguientes ingredientes en las partes especificadas:

TABLA 5

Composición de la cápsula, después del secado

INGREDIENTE	% EN PESO
Primer polímero formador de gel	20-80
Segundo polímero formador de gel	5-25
Primer plastificante	10-40
Segundo plastificante	1-10
Modificador de polímero	0,5-10
Ingrediente activo	0,01-70
Otros ingredientes	0,1-15
Agua	5-20

Ejemplos

Ejemplos 1-5

Los siguientes ejemplos describen la elaboración y prueba de varias formulaciones de matriz para una práctica aceptable.

La gelatina, el hidrolizado de gelatina y el glicerol fueron mezclados y calentados a alrededor de 65°C durante la noche. El ácido cítrico se agregó luego y las masas se moldearon y se secaron a 20°C a baja humedad (del 20 al 30%) hasta que el contenido total de agua alcanzó alrededor del 10%. A las muestras secadas se les evaluó la dureza, el contenido de agua y otros análisis de textura. La dureza estaba en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 gramos de fuerza, usando un analizador de textura ajustado con un probador de bola redonda. Las siguientes formulaciones en calidad de ejemplo son proporcionadas con propósitos de ilustración de ciertos aspectos de la presente invención y no se pretende limitar el alcance de ésta. Los porcentajes óptimos de cada ingrediente dependerán de los contenidos globales de la formulación y la identidad de los ingredientes individuales. Sin embargo, la evaluación y la selección de la formulación más deseable estarán dentro de la habilidad de los practicantes en esta área, una vez que estén familiarizados con la divulgación presente.

Los valores presentados en la tabla 1 para cada compuesto representan las partes por peso de ese compuesto, y la dureza obtenida correspondiente:

TABLA 6

Ejemplos 1 a 5 de composiciones de la matriz

	1	2	3	4	5
COMPONENTE					
Gelatina	5,9	10	10	10	0
Hidrolizado completo de gelatina	5,9	10	10	10	10
Sorbitol	14,1	10	20	0	10
Glicerol	5,9	0	10	10	10
Agua					
Ácido Cítrico	1,4	1,0	1,0	1,0	1,0
Dureza (g) por el analizador de textura	4	103	7	59	1

ES 2 302 926 T3

La dureza fue medida después del secado. Las cantidades anteriores están en proporciones de peso. El agua fue ajustada a fin de que el % de agua fuera constante y alrededor del 28% de la masa antes del secado. Un hidrolizado completo de gel es una gelatina hidrolizada que tiene poder de gelificación cero (como es usado en la presente solicitud, el término "hidrolizado" puede indicar un hidrolizado parcial o completo, como se indica en el contexto donde se usa el término).

Ejemplo 6

Composición de cápsula masticable blanda

Una composición de cápsula masticable blanda según la invención puede incluir la siguiente matriz y cubierta:

TABLA 7

Composición de la cápsula

COMPOSICIÓN DE LA MATRIZ		COMPOSICIÓN DE CUBIERTA	
glicerol	27,1	glicerol	16,96
gelatina (poder de gelificación 60-80)	9,03	sorbitol	16,96
sorbitol	9,03	gelatina (poder de gelificación 100)	39,92
hidrolizado de gel	27,1	ácido cítrico	1
ácido cítrico	1,79	agua	24,95
sucralosa	0,15	sabor	0,2
agua (antes del secado)	25,58	color	0,004
sabor	0,2		
color	0,004		

Ejemplo 7

Efecto del modificador de polímero en propiedades de la matriz

Se hizo una matriz de gel compuesta de 14,6% de gelatina (poder de gelificación 60-80), 14,6% de glicerina, 14,6% de SORBITOL SPECIAL™ (SPI Polyols, Inc. New Castle, Delaware), 40% de agua (antes del secado) y 1,48% de ácido cítrico sometiendo la mezcla a 60°C durante alrededor de 2 horas. La matriz cocinada tuvo un punto de fusión de 29°C. Después de 24 horas de incubación, la misma matriz tuvo un punto de fusión de 25,3°C y su viscosidad se redujo al 52% del valor inicial, según fue medido por un reómetro de placa y cono (TA instruments, Leatherhead, Inglaterra).

Ejemplo 8

Composición de la matriz y la cubierta, y método de elaboración

Una composición de la matriz que consiste en:

Gelatina (poder de gelificación 60-80)	9,68
Hidrolizado de gelatina	29,05
Ácido cítrico	1,80
Sucralosa	0,15
Glicerina	21,28
Agua	25,12
Color y el sabor, añadir hasta	100,00

ES 2 302 926 T3

Los hidrolizados de gelatina y de gel fueron disueltos en agua en presencia del plastificante a aproximadamente 60°C. El modificador de polímero se agregó también a la masa y se le permitió modificar la estructura de la masa mediante la incubación a 60°C durante 12 horas. La fórmula de la matriz anterior tuvo actividad de agua de 0,39. Después de la incubación, la encapsulación fue realizada usando una máquina de recorte rotativo, con la siguiente composición de la cubierta de gel:

	Gelatina (poder de gelificación 100)	39,92
10	Ácido cítrico	1,00
	SORBITOL SPECIAL™	19,57
	Glicerina	19,57
15	Agua	24,95
	Color	0,004

Las cápsulas fueron secadas en un secador donde inicialmente se usó aire frío para congelar la masa de la cápsula y conservar integrada la forma de la cáscara. El secado fue entonces completado utilizando un secador de túnel. Las cápsulas secadas tuvieron un contenido de agua de 9,8%, y la textura firme (un pico de dureza de fuerza de 91,9 gramos), medido usando un analizador de textura TA-XT2 (Texture Technologies, Scarsdale, Nueva York) usando un análisis de perfil estándar de dos agarres con una sonda de diámetro de 0,25 pulgadas a la temperatura ambiente.

Ejemplo 9

Composición de la matriz y de la cubierta y método de elaboración

La composición de la matriz consistió en:

	Gelatina (poder de gelificación 60-80)	9,03
35	Hidrolizado de Gelatina	27,09
	Ácido cítrico	1,79
40	Sucralosa	0,14
	Glicerina	36,18
	Agua	25,56
45	Color y sabor, añadido hasta	100,00

Los hidrolizados de gelatina y de gel fueron disueltos en agua en presencia del plastificante a aproximadamente 60°C. Se agregó también el modificador de polímero a la masa y se le permitió modificar la estructura de la masa mediante la incubación a 60°C durante 12 horas. Después de la incubación, la encapsulación fue realizada usando una máquina de recorte rotativo, con la siguiente composición de la cubierta de gel:

	Gelatina (poder de gelificación 100)	39,92
55	Ácido cítrico	1,00
	SORBITOL SPECIAL™	19,57
	Glicerina	19,57
60	Agua	24,95
	Color	0,004

Las cápsulas fueron secadas en un secador donde se usó inicialmente aire frío para congelar la masa de la cápsula y conservar integrada la forma de la cáscara. Entonces el secado fue completado utilizando un secador del túnel. Las cápsulas secadas tuvieron un 10% de contenido de agua y una textura más blanda (un pico de dureza de fuerza de

ES 2 302 926 T3

22,7 gramos), medida usando un analizador de textura TA-XT2 usando un análisis del perfil estándar de textura de dos agarres con una sonda de diámetro de 0,25 pulgadas a la temperatura ambiente.

Ejemplo 10

5

Matriz de cápsula blanda masticable conteniendo ingrediente activo en solución

10 Una formulación de cápsula blanda masticable contiene 6,25 mg por dosis unitaria de antihistamínico, difenhidramina fue elaborada usando los métodos explicados en los ejemplos 9 y 10 en los que el componente activo fue incorporado a la matriz de relleno después de la incubación con el modificador de polímero.

15 La matriz estuvo compuesta de 9% de gelatina (poder de gelificación 60-80), 26,9% de hidrolizado de gelatina, 26,9% de glicerina, 9% de sorbitol especial, 1,8% de ácido cítrico, 24,7% de agua, y menos del 1% de edulcorante, color, y sabor.

15

Ejemplo 11

Matriz de cápsula blanda masticable conteniendo ingrediente activo en suspensión

20 Una matriz de cápsula blanda masticable conteniendo 80 mg por dosis del analgésico antipirético activo, Paracetamol fue elaborado usando los métodos explicados en los ejemplos 9 y 10 en los que fue incorporado el activo para rellenar la matriz después de la incubación con el modificador de polímero. La matriz constó de 8,1% de gelatina (poder de gelificación 60-80), 24,4% de hidrolizado de gelatina, 31,8% de glicerina, 1,6% ácido cítrico y 10,8% de Paracetamol como polvo recubierto.

25

Referencias citadas en la descripción

30 *Este listado de referencias citadas por el solicitante tiene como único fin la conveniencia del lector. No forma parte del documento de la Patente Europea. Aunque se ha puesto gran cuidado en la compilación de las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP rechaza cualquier responsabilidad en este sentido.*

Documentos de patentes citados en la descripción

35

- FR 2535608

Documentos no asociados a patentes citados en la descripción

40

- J. P. STANLEY. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. 1976

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una cápsula blanda masticable adecuada para masticación que comprende:

(i) una matriz que comprende:

al menos una primera composición formadora de gel seleccionada entre gelatina, hidrolizados de gelatina y combinaciones de éstos;

al menos un primer plastificante;

al menos un modificador de polímeros seleccionado entre (a) ácidos mono, di o poli carboxílicos, sales de éstos y combinaciones de éstos; y (b) al menos dos ácidos carboxílicos seleccionados entre ácido láctico, ácido fumárico, ácido tartárico; ácido cítrico, ácido glicólico, sales de éstos y reguladores de éstos; agua y

opcionalmente un ingrediente activo; y

(ii) una cubierta que encapsula la matriz e incluye una segunda composición formadora de gel y un segundo plastificante.

2. La cápsula blanda masticable de la reivindicación 1, en la que el primer plastificante es un poliol.

3. La cápsula blanda masticable de la reivindicación 2, en la que el poliol es seleccionado entre glicerol, sorbital, maltitol, xilitol, y combinaciones de éstos.

4. La cápsula blanda masticable según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el modificador de polímeros es seleccionado entre ácido láctico, ácido fumárico, ácido tartárico; ácido cítrico, ácido glicólico, sales de éstos, y combinaciones de éstos.

5. La cápsula blanda masticable según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la primera composición formadora de gel es una gelatina o un hidrolizado de gelatina que exhibe un poder de gelificación en el intervalo de 20 a 250.

6. La cápsula blanda masticable de la reivindicación 5, en la que la primera composición formadora de gel es una gelatina que exhibe un poder de gelificación en el intervalo de 40 a 80 o un hidrolizado de gelatina que exhibe un poder de gelificación en el intervalo de 60 a 80.

7. La cápsula blanda masticable de la reivindicación 6, en la que la primera composición formadora de gel es una gelatina o un hidrolizado de gelatina que exhibe un poder de gelificación en el intervalo de 60 a 80.

8. La cápsula blanda masticable de la reivindicación 1, en la que el ingrediente activo es seleccionado entre el grupo consistente en DAINES, analgésicos, antihistamínicos, antiasmáticos, antiepilépticos, antibióticos, descongestionantes, antialérgicos, y suplementos de alimentación.

9. La cápsula blanda masticable de la reivindicación 1, en la que dicha matriz comprende agua del 20% al 50% en peso, preferentemente del 25% al 35% en peso.

10. La cápsula blanda masticable de la reivindicación 1, en la que la segunda composición formadora de gel es una gelatina.

11. La cápsula blanda masticable de la reivindicación 10, en la que la gelatina exhibe un poder de gelificación en el intervalo de 80 a 250, preferentemente en el intervalo de 100 a 150.

12. La cápsula blanda masticable de la reivindicación 1, en la que la matriz comprende de 20 al 80 por ciento en peso, preferentemente del 30 al 70 por ciento en peso de la primera composición formadora de gel.

13. La cápsula blanda masticable de la reivindicación 1, en la que dicha matriz comprende del 5 al 40 por ciento en peso, preferentemente del 10 al 30 por ciento en peso del primer plastificante.

14. La cápsula blanda masticable de la reivindicación 1, en la que la matriz comprende del 0,1 al 10 por ciento en peso, preferentemente del 0,25 al 5 por ciento del modificador de polímeros.

15. La cápsula blanda masticable de la reivindicación 1, en la que la cubierta comprende del 60 al 95 por ciento en peso de la segunda composición formadora de gel.

16. La cápsula blanda masticable de la reivindicación 1, en la que la cubierta comprende del 5 al 40 por ciento del segundo plastificante.

ES 2 302 926 T3

17. La cápsula blanda masticable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o desde la 4 a la 8, en la que la matriz comprende del 20 al 80 por ciento en peso de la primera composición formadora de gel; del 5 al 40 por ciento en peso del primer plastificante; del 0,1 al 10 por ciento en peso del modificador de polímeros; del 20 al 50 por ciento en peso de agua; y el ingrediente activo; y en la que la cubierta comprende del 60 al 95 por ciento en peso del segundo polímero formador de gel, y del 5 al 40 por ciento, en peso del segundo plastificante.

18. La cápsula blanda masticable de la reivindicación 17, en la que la composición formadora de gel es seleccionada entre el grupo consistente en carbohidratos, carbopolímeros, polisacáridos, almidón, almidón modificado, alginatos, hidroxipropil-metilcelulosa, metilcelulosa, proteínas, gelatinas, y combinaciones de éstos.

19. La cápsula blanda masticable de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4, 7 y 8, en la que la matriz comprende una gelatina, un modificador de polímeros, un plastificante, agua y un ingrediente activo, en la que la gelatina exhibe un poder de gelificación de 20 a 250, y en la que el plastificante comprende un poliol; y

la cubierta comprende una gelatina y un plastificante, donde la gelatina exhibe un poder de gelificación de 80 a 250, y en la que el plastificante comprende un poliol.

20. La cápsula blanda masticable de la reivindicación 19, en la que la matriz incluye del 0,1 al 10 por ciento en peso del ácido carboxílico.

21. Un método de hacer una cápsula blanda masticable según se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, método que comprende combinar una composición formadora de gel que comprende un polímero, oligómero, monómero, hidrolizado de polímero, o combinaciones de éstos, con un modificador de polímeros según se define en la reivindicación 1;

incubar la composición combinada formadora de gel y el modificador de polímero por un tiempo suficiente para formar una matriz fluible; y

encapsular la matriz en una cubierta para formar una cápsula blanda masticable.

22. El método de la reivindicación 21, en el que el paso de combinar además comprende añadir agua y un plastificante a la composición formadora de gel.

23. El método de la reivindicación 21, en el que el paso de incubación es efectuado durante 4 a 72 horas.

24. El método de la reivindicación 21, en el que la temperatura de la composición combinada formadora de gel y el modificador de polímero es mantenida en un intervalo de 40°C a 75°C durante el paso de incubación.

25. El método de la reivindicación 21, que además consiste en enfriar la matriz antes del paso de encapsulación.

26. El método de la reivindicación 21, que además consiste en ajustar el contenido de agua de la cápsula blanda masticable a un intervalo del 5 al 20 por ciento en peso.

27. Un método para formar una cápsula blanda masticable según la reivindicación 19 para administrar una dosis oral de un ingrediente activo que comprende los pasos de

mezclar conjuntamente los componentes de la matriz según se define en la reivindicación 19 para formar una matriz;

incubar la matriz;

enfriar la matriz;

encapsular la matriz en una cubierta según se define en la reivindicación 19.

28. El método de la reivindicación 27, en el que la temperatura de la matriz es mantenida en un intervalo de 40 a 75°C durante el paso de incubación.

29. El método de la reivindicación 27, en el que el paso de incubación es realizado durante un lapso de tiempo de 4 a 72 horas.

30. El método de la reivindicación 27, en el que la matriz incluye del 0,1 al 10 por ciento en peso de ácido carboxílico.

31. Una cápsula blanda masticable según la reivindicación 1 que comprende:

una matriz de cápsula según se define en la reivindicación 1 y

ES 2 302 926 T3

una cubierta que comprende

al menos una composición formadora de gel que comprende un polímero hidrófilo, oligómero, hidrolizado de polímero, o combinaciones de éstos,

5

al menos un plastificante;

al menos un modificador de polímeros, y

10

agua del 20% al 50% antes del secado y del 5% al 20% después del secado,

donde la cápsula es preparada usando una máquina rotativa de recorte.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65