



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 308 955**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 38/13 (2006.01)

A61J 3/07 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **00103110 .3**

96 Fecha de presentación : **24.09.1994**

97 Número de publicación de la solicitud: **1033128**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.09.2000**

54 Título: **Fabricación de cápsulas de gelatina blanda.**

30 Prioridad: **28.09.1993 DE 4332931**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2008

73 Titular/es: **R.P. Scherer GmbH**
Gammelsbacher Strasse 2
69412 Eberbach, DE
Novartis AG.

72 Inventor/es: **Brox, Werner;**
Zande, Horst y
Meinzer, Armin

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 308 955 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).

DESCRIPCIÓN

Fabricación de cápsulas de gelatina blanda.

5 La presente invención se refiere a cápsulas de gelatina blanda que tienen una cubierta de cápsula hecha de gelatina, agentes plastificantes, en particular 1,2-propilenglicol, y opcionalmente otros materiales auxiliares, y un relleno de cápsula que contiene disolvente, adyuvantes y ciclosporina A en calidad de sustancia farmacológicamente activa. La invención además se refiere a un procedimiento para preparar dichas cápsulas de gelatina blanda.

10 Algunas sustancias farmacológicamente activas pueden tener propiedades biofarmacéuticas y/o fisicoquímicas que hacen que sean difíciles de formular en formulaciones comercialmente aceptables. Sin embargo dichas sustancias se pueden administrar convenientemente en forma líquida, por ejemplo, en un medio vehículo complejo compuesto de varios componentes. Disolventes tales como el 1,2-propilenglicol y dimetil-isosorbide tienen un gran potencial en dichos medios vehículo. El medio vehículo se puede diseñar para que forme una emulsión en el estómago facilitando
15 de esta forma la absorción de la sustancia farmacológicamente activa. El medio vehículo puede tener que ser preparado de forma precisa e incluso ligeras variaciones en la composición pueden no ser toleradas sin afectar irreversiblemente al sistema, y destruir sus propiedades beneficiosas. Así las propiedades solubilizantes del relleno de la cápsula pueden cambiar y la sustancia activa precipita. Este procedimiento de precipitación puede ser irreversible, y el paciente está subdosificado. Las propiedades emulsionantes del relleno de la cápsula pueden cambiar, y cuando se administra, puede
20 no formarse una emulsión en el estómago y la sustancia farmacológicamente activa no se absorbe correctamente o de forma reproducible.

La encapsulación de dichas formulaciones líquidas en cápsulas de gelatina blanda ofrece potencialmente un modo muy conveniente de administrar dichas sustancias farmacológicamente activas. Sin embargo, la fabricación de cápsulas de gelatina blanda rellenas de líquido comercialmente aceptables está llena de dificultades que restringen la disponibilidad del enfoque. Así, durante la fabricación, la cubierta de la cápsula se forma a partir de bandas de gelatina blanda y las cápsulas húmedas resultantes se secan. Durante esta etapa o incluso después, se ha encontrado que los componentes en el relleno de la cápsula pueden migrar a la cubierta de la cápsula y vice versa, cambiando así la composición del relleno de la cápsula al menos en la región límite cerca de la interfase del relleno de la cápsula y la cubierta de la cápsula, con el resultado de que se pierden las propiedades beneficiosas del relleno de la cápsula.
30

En años recientes se han desarrollado preconcentrados en microemulsiones como medios vehículo para sustancias activas que son poco solubles en agua, cuyos preconcentrados en microemulsiones presentan una marcada mejora en la biodisponibilidad. Se han descrito ejemplos de dichos preconcentrados en microemulsión, por ejemplo, en la solicitud de patente de Reino Unido nº 2.222.770 A (equivalente a DE-A-3930928) para la sustancia activa ciclosporina. Los preconcentrados en microemulsiones constan de una fase hidrófila, una fase lipófila y un agente tensioactivo. Como fase hidrófila se ha mencionado expresamente y también se ha usado en los ejemplos propilenglicol, y más específicamente 1,2-propilenglicol. La solicitud de patente de Reino Unido nº 2.222.770 A menciona, como una forma de aplicación de los preconcentrados en microemulsiones, además de cápsulas de gelatina dura, también cápsulas de gelatina blanda así como otras formas aplicables vía parenteral o tópica; véase página 13, líneas 16-25. Se ha encontrado que los preconcentrados en microemulsiones que comprenden 1,2-propilenglicol como la fase hidrófila en cápsulas de gelatina blanda son propensos a la migración del 1,2-propilenglicol a la cubierta de la cápsula desde el relleno de la cápsula. No sólo se produjo el ablandamiento de la cubierta de la cápsula, si no también una destrucción de los preconcentrados en microemulsiones, porque el componente hidrófilo se extrajo de éstos.
45

Puesto que el propilenglicol, y más específicamente el 1,2-propilenglicol, es un buen disolvente hidrófilo, sería conveniente emplear este disolvente también para la preparación de rellenos de cápsula. Es cierto, que se pueden preparar fácilmente dichas cápsulas de gelatina en las que, por ejemplo, se usa glicerol o sorbitol como el plastificante para la cubierta de la cápsula. Sin embargo, dichas cápsulas de gelatina blanda no son estables, puesto que con el paso del tiempo el propilenglicol migra a la cubierta de la cápsula desde el relleno de la cápsula de forma que las cápsulas se volverán poco sólidas. Además, dichas cápsulas ablandadas sufrirán deformación, porque debido a la migración de parte del disolvente a la cubierta de la cápsula desde el relleno de la cápsula habrá una disminución de volumen y una reducción de presión en el interior de la cápsula.
50

Ahora se ha encontrado que la migración de, p. ej., 1,2-propilenglicol, se puede impedir usando este componente en la composición de la banda de gelatina con el resultado de que está presente en la cubierta de la cápsula. Sin embargo, también hemos experimentado dificultades en la fabricación comercial de cápsulas de gelatina blanda que contienen 1,2-propilenglicol.
55

En el documento EP-B-0121321 se han descrito cápsulas de gelatina blanda en las que al menos se ha disuelto o suspendido una sustancia farmacológicamente activa en un polietilenglicol líquido, comprendiendo la cápsula gelatina, un plastificante para ésta y un compuesto para evitar la fragilidad y dicho compuesto es una mezcla que comprende sorbitol y al menos un sorbitán. Si se desea, se añaden alcoholes que tienen varios grupos hidroxilo a la cubierta de la cápsula como el compuesto para evitar la fragilidad. Como alcoholes polihídricos adecuados para este propósito se han mencionado el glicerol, sorbitol y propilenglicol. Además esta memoria descriptiva de patente menciona que el relleno de la cápsula también puede contener dichos alcoholes que comprenden varios grupos hidroxilo. Otra vez se han descrito el glicerol, sorbitol y propilenglicol. Sin embargo, es manifiesto que en los ejemplos el glicerol se ha usado exclusivamente para el relleno de la cápsula así como para la cubierta de la cápsula. Esto puede ser debido al hecho de
65

ES 2 308 955 T3

que el intento de sustituir el glicerol por propilenglicol en la cubierta de la cápsula falló. Aunque el propilenglicol es básicamente adecuado como un plastificante para gelatina, en la fabricación comercial a gran escala de dichas cápsulas de gelatina blanda de acuerdo con el llamado Proceso de Troquelado Rotatorio las bandas de gelatina una vez vertidas en los tambores de refrigeración, sólo se pueden sacar con dificultad de los tambores de refrigeración y pasar a los rodillos de moldeo donde se realiza la encapsulación. La razón de esto es que las bandas de gelatina que contienen propilenglicol como plastificante son sustancialmente más pegajosas que las que contienen glicerol o sorbitol como plastificante. Por esta razón las cápsulas de gelatina blanda que tienen una cubierta de cápsula que comprende gelatina y propilenglicol como un plastificante no se han introducido nunca en la práctica.

En el documento EP-B-0257386 se han descrito cápsulas de gelatina que en el relleno de la cápsula contienen una mezcla de disolventes que contiene al menos 5% en peso de etanol y al menos 20% en peso de uno o más glicéridos parciales de ácidos grasos que tienen de 6 a 18 átomos de carbono. En la descripción se ha mencionado que la cubierta de la cápsula puede contener glicerol, propilenglicol, sorbitol y sorbitanes como el plastificante. Sin embargo, otra vez sólo se usaron el glicerol, sorbitol y sorbitanes en la cubierta de la cápsula, porque el propilenglicol da como resultado la pegajosidad indeseable antes descrita.

Puesto que el uso como un plastificante del propilenglicol en la cubierta de la cápsula da como resultado dificultades en la fabricación de cápsulas de gelatina blanda de acuerdo con el Proceso de Troquelado Rotatorio, hay una necesidad de desarrollar un procedimiento en el que la fabricación de cápsulas de gelatina blanda de acuerdo con el Proceso de Troquelado Rotatorio sea posible incluso en el caso en el que la cubierta de la cápsula contenga un componente que conduzca a pegajosidad, p. ej. 1,2-propilenglicol.

Sorprendentemente se ha encontrado que enfriando el tambor de refrigeración con un líquido refrigerante se puede eliminar - o al menos suprimir - la engorrosa pegajosidad observada, y es posible una fabricación comercialmente viable de dichas cápsulas de gelatina blanda.

Por lo tanto, la presente invención proporciona cápsulas de gelatina blanda que incluyen una cubierta de cápsula que comprende gelatina, plastificante y, si se desea o requiere, otros materiales auxiliares, y un relleno de cápsula que contiene disolvente, adyuvantes y una o más sustancias farmacológicamente activas, en las que el disolvente del relleno de la cápsula, al menos en parte, es un componente migrable, y que, a pesar de ello, son estables.

Usando el procedimiento de acuerdo con la invención también se pueden preparar cápsulas de gelatina blanda de acuerdo con el documento EP-B-0121321 que contengan polietilenglicol líquido en el relleno de la cápsula y 1,2-propilenglicol en la cubierta.

En un aspecto la invención proporciona una cápsula de gelatina blanda rellena de líquido caracterizada porque la cubierta de la cápsula contiene un componente migrable (distinto del glicerol) que también está presente en el relleno de la cápsula, es decir 1,2-propilenglicol.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para encapsular una mezcla líquida en gelatina para formar cápsulas de gelatina blanda, en el que un componente de la mezcla tiene propensión a migrar a la gelatina, caracterizado porque la composición de gelatina utilizada en el procedimiento de encapsulación contiene también a dicho componente migrable, y dicho componente migrable es distinto de glicerol, y porque la sustancia farmacológicamente activa es ciclosporina A.

En otro aspecto la presente invención proporciona un procedimiento para fabricar cápsulas de gelatina blanda que tienen una cubierta de cápsula que comprende gelatina y un componente que produce pegajosidad, caracterizado porque la refrigeración de las bandas de gelatina para formar la cubierta de la cápsula se realiza usando un líquido refrigerante. Preferiblemente, pero no necesariamente, el componente que produce pegajosidad es un componente migrable.

Entre los componentes migrables típicos se incluyen disolventes farmacéuticamente aceptables no volátiles que son capaces de mezclarse con, o formar una solución sólida con la gelatina. Como se mencionó antes el glicerol se menciona en el anterior documento EP-B-0121321. Sin embargo, el glicerol no es un disolvente particularmente bueno, y en general no produce pegajosidad. Por supuesto el glicerol también puede estar presente como se describe en lo sucesivo.

Entre los disolventes migrables típicos se incluyen éteres de alcohol tetrahidrofurfurílico, por ejemplo glicofurol-dietilenglicol-monoetil-éter, por ejemplo transcutool, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, dimetilisorbide, polietilenglicol (por ejemplo de peso molecular de 200 a 600) y preferiblemente propilenglicol o disolventes que tienen similar capacidad de migración. Preferiblemente, la concentración del componente migrable en la cubierta de la cápsula se elige para que sea tan alto que se establezca un equilibrio aproximadamente estable de concentraciones entre la cubierta de la cápsula y el relleno de la cápsula inmediatamente después de encapsulación. Durante la fase de equilibrado, el componente migrable puede migrar desde la cubierta de la cápsula al relleno de la cápsula (aumentando así su concentración en el relleno de la cápsula y disminuyéndola en la cubierta de gelatina), pero la migración del componente migrable a la cubierta de la cápsula desde el relleno de la cápsula se reduce significativamente.

ES 2 308 955 T3

En una realización de la invención el relleno de vehículo es al menos parcialmente 1,2-propilenglicol, pero no predominantemente polietilenglicol. En otro aspecto de acuerdo con esto la presente invención proporciona una cápsula de gelatina blanda que tiene una cubierta de cápsula que comprende gelatina, plastificantes, y, si se desea o requiere, otros agentes auxiliares, y un relleno de cápsula que contiene un disolvente, en el que el disolvente al menos parcialmente es 1,2-propilenglicol, pero no predominantemente polietilenglicol, caracterizado porque la cubierta de la cápsula contiene 1,2-propilenglicol.

El término gelatina tal como se usa aquí incluye no sólo gelatina sin modificar como en la Farmacopea Europea y NF, sino también gelatina modificada tal como gelatina succinada.

Las sustancias farmacológicamente activas típicas incluyen sustancias difícilmente solubles en agua, que tienen una solubilidad en agua de menos de 1% (peso/volumen) tal como ciclosporinas y macrolidos. Las ciclosporinas comprenden una clase de undecapéptidos poli-N-metilados, cíclicos, estructuralmente distintos, que generalmente tienen actividad inmunosupresora, antiinflamatoria, antiviral, de resistencia a multifármacos y/o antiparasitaria, cada uno en mayor o menor grado. La primera de las ciclosporinas que se identificó fue el metabolito fúngico Ciclosporina A, o Ciclosporina, y su estructura se da en The Merck Index, 11ª Edición; Merck & Co., Inc., Rahway, New Jersey, EE.UU. (1989) en listado 2759. También se conocen gran número de otras ciclosporinas y se describen ejemplos en la solicitud de patente de Reino Unido nº 2.222.770 A. Estas incluyen por ejemplo, ciclosporinas naturales, por ejemplo ciclosporina A o G o sus derivados de ciclosporina sintéticos, por ejemplo ([3'-desoxi-3'-oxo-MeBmt]¹-[Val]²-Ciclosporina) o [0-(2-hidroxietil)-(D)Ser]⁸-Ciclosporina. Alternativamente la sustancia farmacológicamente activa puede ser un macrolido tal como una rapamicina, incluyendo sus derivados. Se han sintetizado un gran número de derivados de rapamicina, incluyendo por ejemplo los descritos en las patentes de EE.UU. 5.221.670 y 5.221.740, algunas acil y aminoacil-rapamicinas (véase por ejemplo la patente de EE.UU. 4.316.885, patente de EE.UU. 4.650.803, y patente de EE.UU. 5.151.413), y carbonatos y ésteres de amida (véase por ejemplo los documentos EP 509795 y 515140) 27-desmetil-rapamicina (véase por ejemplo el documento WO 92/14737), 26-dihidro-rapamicina (véase por ejemplo la patente de EE.UU. 5.138.051), derivados de alcoxiéster (véase por ejemplo la patente de EE.UU. 5.233.036), y algunos derivados de pirazol (patente de EE.UU. 5.164.399). Una rapamicina preferida es la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina como se describe en el documento PCT/EP/93/02604 (publicada como WO-A-94/09010).

FK 506 es un macrolido inmunosupresor producido por *Streptomyces tsukubaensis* N° 9993. La estructura de FK506 se da en el apéndice de Merck Index, como la entrada A5. También se conocen un gran número de compuestos relacionados que reciclan la estructura básica y propiedades inmunológicas de FK506. Estos compuestos se describen en un gran número de publicaciones, por ejemplo los documentos EP 184162, EP 315973, EP 323042, EP 423714, EP 427680, EP 465426, EP 474126, WO 91/13889, WO 91/19495, EP 484936, EP 532088, EP 532089, WO 93/5059 y similares. Estos compuestos se denominan colectivamente "compuestos FK506" en esta memoria descriptiva. Ejemplos de estos compuestos son FK 506, ascomicina y los descritos en el documento EP 427680, por ejemplo 66a. Otros compuestos se describen en el documento EP 465426.

El medio vehículo puede contener una amplia variedad de componentes además de los componentes migrables, por ejemplo como se describe en lo sucesivo. Por ejemplo, puede contener un componente que es volátil en alguna medida a la temperatura de producción o almacenamiento de la cápsula, tal como etanol que en cierta medida pasará a través de la cubierta de la cápsula hasta que se alcance el equilibrio.

La presente invención es de particular importancia para la fabricación de cápsulas de gelatina blanda en las que el relleno de la cápsula puede formar una emulsión al mezclarse con agua, véase por ejemplo el documento WO 94/5312. Así el relleno de la cápsula puede ser un preconcentrado en microemulsión que contiene por ejemplo 1,2-propilenglicol como el componente hidrófilo, por ejemplo los descritos en la solicitud de patente de Reino Unido nº 2.222.770 A y 2.257.359 A.

Otros componentes pueden incluir un componente hidrófilo, componente lipófilo, tensioactivos y cotensioactivos mezclados todos juntos para proporcionar una mezcla uniforme.

El relleno de la cápsula puede contener una mezcla de mono-, di- y/o triglicéridos de ácido graso C₁₂₋₂₀ por ejemplo de aceite de maíz. Preferiblemente los mono-, di-, y triglicéridos tienen un contenido de ácido graso saturado inferior obtenido preferiblemente de productos de transesterificación del glicerol comercialmente disponibles por técnicas de separación como se conoce en la técnica (por ejemplo purificación para separar el glicerol por procedimientos de lavado y congelación acoplados con técnicas de separación tales como centrifugación) para separar los componentes ácido graso saturados y potenciar el contenido del componente ácido graso insaturado. Típicamente el contenido del componente ácido graso saturado será menor que 15%, (por ejemplo <10%, o <5%) en peso basado en el peso total del componente. Se puede observar una reducción del contenido del componente ácido graso saturado en la fracción de monoglicérido después de ser sometido a la técnica de separación. Se describe un procedimiento adecuado en el documento WO 93/09211.

Debido a que se reduce la migración indeseable a la cubierta de la cápsula desde el relleno de la cápsula, la cantidad de componente migrable que se usa en la cubierta de la cápsula depende de las concentraciones inicial y final deseadas del componente migrable en el relleno de la cápsula. Así, el contenido de componente migrable se puede elegir de forma que la concentración resultante del componente migrable en la cubierta de la cápsula después de secado sea de 2, por ejemplo 5 a 40% en peso. Esto se puede lograr añadiendo de 1 a 35% en peso de disolvente migrable a la

ES 2 308 955 T3

composición de gelatina. La composición de gelatina inicialmente contiene agua que a su vez se elimina en la posterior operación de secado.

Una relación en peso típica de componente migrable a gelatina es de 1:1 a 1:4.

El intervalo preferido de componente migrable en la cubierta de la cápsula secada es entre 10 y 32%. Con el fin de lograr esto, se añade de 4 a 30% de componente migrable a la composición de gelatina acuosa. Se logran resultados especialmente buenos con preconcentrados en microemulsiones que contienen 1,2-propilenglicol como el componente hidrófilo por adición de una cantidad de 8 a 25% de componente migrable a la composición de gelatina acuosa.

Otra ventaja sorprendente de la invención es que usando un componente migrable tal como 1,2-propilenglicol como plastificante en la cubierta de la cápsula, se puede reducir la cantidad de agua requerida para disolver y fundir la gelatina. Mientras que el glicerol es muy viscoso o espeso e incluso el propio sorbitol es un sólido, el componente migrable tal como el 1,2-propilenglicol puede ser un líquido de baja viscosidad. La reducción del contenido de agua de la solución de gelatina para preparar la cubierta de gelatina es una ventaja importante en cuanto que, durante el procedimiento de secado de las cápsulas húmedas, una menor cantidad de agua llegará al relleno de la cápsula desde la cubierta inicialmente húmeda. Por lo tanto, con medicamentos que son poco solubles en agua, en muchos casos se puede evitar la precipitación por cristalización de la sustancia activa en el relleno de la cápsula. Además, debido a la baja difusión del agua en el relleno de la cápsula desde la cubierta de la cápsula se obtiene una cápsula más estable.

Por supuesto la cubierta de la cápsula puede contener adicionalmente, como plastificante además del componente migrable, ciertas cantidades de glicerol así como aditivos convencionales tales como tintes, pigmentos colorantes, agentes de sabor, azúcar, oligosacáridos o polisacáridos. Sin embargo, se prefiere que la cubierta de la cápsula en estado húmedo y, así, en el momento de encapsulación, contenga suficiente componente migrable de forma que se reduzca o prevenga cualquier migración del componente migrable a la cubierta de la cápsula desde el relleno de la cápsula. La concentración de equilibrio en primer lugar se determina por la concentración en el relleno de la cápsula del componente migrable tal como propilenglicol. Sin embargo, también se puede afectar por la composición cualitativa y cuantitativa del componente lipófilo, los tensioactivos y cotensioactivos así como la cantidad de otros componentes del relleno de la cápsula y la cubierta de la cápsula. Así, la cantidad óptima del componente migrable en la composición de gelatina acuosa para un relleno de cápsula pretendido se puede determinar por medio de ensayos preliminares sencillos y convencionales.

Si se usa el glicerol como otro plastificante en la cubierta de la cápsula en combinación con el componente migrable, la concentración de glicerol puede ser menor que 18%, y preferiblemente incluso menor que 12%, en relación al peso de la cubierta de la cápsula húmeda. Una relación en peso típica de componente migrable a glicerol es de 1:1 a 1:0,2.

El procedimiento de acuerdo con la invención básicamente se lleva a cabo de la misma forma de siempre de acuerdo con el Proceso de Troquelado Rotatorio como se describe con gran detalle, entre otros, en Lachmann *et al.*, "*The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*", 2ª Edición, páginas 404-419. Es evidente a partir de la Figura 9-13 y su descripción en la página 414, columna derecha, último párrafo, que la banda de gelatina se pasa por un tambor giratorio de secado con aire. Se describe que la temperatura del aire frío es de 13,3°C a 14,4°C, pero esto sólo enfría de forma ineficaz la gelatina.

En la figura 1 que se acompaña

A representa un aparato de refrigeración para el medio refrigerante

B muestra el flujo de alimentación del medio refrigerante

C representa la gelatina

D representa la caja esparcidora

E representa el tambor de refrigeración

F representa la banda de gelatina

G indica la dirección de rotación del tambor de refrigeración

H representa la separadora de banda de gelatina, y

I representa el flujo de retorno del medio refrigerante usado.

ES 2 308 955 T3

Las bandas de gelatina convenientemente tienen una temperatura de aproximadamente 65°C cuando se ponen en contacto con el tambor de refrigeración. Las bandas se pueden enfriar mejor y de forma más uniforme mediante el tambor de refrigeración de acuerdo con la invención, que en un tambor de refrigeración enfriado con aire.

5 De acuerdo con la invención las bandas de gelatina se pegan menos fuertemente al tambor de refrigeración y después de que las bandas se han enfriado a aproximadamente 20°C se pueden sacar fácilmente del tambor de refrigeración.

10 Esto da como resultado no sólo un mejor enfriamiento, si no también más uniforme, de las bandas de gelatina. La temperatura preferida del agua refrigerante, puede ser aproximadamente de 15 a 20°C, en comparación con de 20°C a 22°C para bandas de gelatina en ausencia de 1,2-propilenglicol. Por ejemplo para bandas de gelatina que comprenden 10% de dicho componente, por ejemplo 1,2-propilenglicol (correspondiente a los Ejemplos 1 y 3 en lo sucesivo), las temperaturas preferidas son de 18°C a 20°C y para bandas de gelatina que comprenden 21% de dicho componente (correspondiente al Ejemplo 2) es incluso menor, es decir de 16°C a 18°C.

15 La temperatura del medio refrigerante se puede controlar de forma precisa termostáticamente, por ejemplo con un criostato.

20 El caudal del medio refrigerante, por ejemplo agua, convenientemente es de aproximadamente 300 a 500 litros/hora. La velocidad se puede controlar convenientemente con un medidor de flujo. El caudal se puede aumentar o disminuir naturalmente, por ejemplo con bandas de gelatina particularmente gruesas o finas, o por aumento o disminución de la velocidad de rotación del tambor de refrigeración. Típicamente la velocidad de rotación de un tambor de refrigeración con un diámetro de aproximadamente 50 cm es aproximadamente 0,5 rotaciones por minuto.

25 El medio refrigerante, por ejemplo agua, se puede bombear en un circuito sencillo, o preferiblemente en un circuito doble como se muestra en la figura que acompaña, por el tambor de refrigeración. Por separación del medio refrigerante en un circuito superior e inferior se puede obtener un enfriamiento especialmente bueno y uniforme de la banda de gelatina.

30 El tambor de refrigeración puede estar hecho de metal o aleación de metal que sean buenos conductores, por ejemplo aluminio o acero.

En lo sucesivo:

35 Labrafil M 2125 CS es un aceite vegetal etoxilado transesterificado conocido y disponible en el comercio con la marca Labrafil, que se obtiene de aceite de maíz y que tiene un índice de acidez menor que aproximadamente 2, un índice de saponificación de 155 a 175 y un valor HLB de 3 a 4, y un índice de yodo de 90 a 110.

40 Cremophor RH 40 es un aceite de ricino polietilenglicol-hidrogenado disponible con la marca Cremophor RH 40, que tiene un índice de saponificación de aproximadamente 50 a 60, un índice de acidez menor que aproximadamente 1, un contenido de agua (Fischer) menor que aproximadamente 2%, un n_D^{60} de aproximadamente 1,453 a 1,457 y un HLB de aproximadamente 14 a 16.

45 Otros detalles sobre excipientes están disponibles en la bibliografía tal como H. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, 3ª edición, vol 2, página 707, así como los manuales de fabricante.

Las cápsulas de gelatina blanda de acuerdo con la invención y el procedimiento para prepararlas se ilustra con más detalle en los siguientes Ejemplos.

50 Ejemplo 1

Se encapsulan 500 mg de una solución de fosfolípido que contiene 12% de 1,2-propilenglicol como un disolvente y diluyente con una composición de gelatina como sigue:

	<u>Componente</u>	
	Gelatina	47,5%
60	1,2-Propilenglicol	10,0%
	Glicerol	6,0%
	Agua	36,5%
65		<hr/> 100,0%

ES 2 308 955 T3

Después de encapsular y secar, las cápsulas se empaquetan en botellas de vidrio. Las cápsulas así fabricadas tienen una buena forma de cápsula y se pueden almacenar durante varios años.

5 Ejemplo comparativo 1

Se encapsulan 500 mg de una solución de fosfolípido que contiene 12% de 1,2-propilenglicol como un disolvente y diluyente con una composición de gelatina como sigue:

10

<u>Componente</u>	
Gelatina	49,0%
Glicerol	11,9%
Agua	39,1%
	<hr/>
	100,0%

15

20

Después de encapsular y secar, las cápsulas tienen deformaciones de la cubierta de la cápsula de forma que no son adecuadas para comercialización.

25 Ejemplo 2

- a) Preconcentrado en microemulsión que comprende 1,2-propilenglicol como el componente hidrófilo para encapsular cápsulas de gelatina blanda:

30

<u>Componente</u>	<u>Cantidad (mg/cápsula)</u>
1,2-Propilenglicol	100,0
Mono-, di- y triglicéridos de aceite de maíz	160,0
Cremophor® RH 40 (1)	190,0
Ciclosporina A	50,0
Cantidad total	<hr/>
	500,0

35

40

45

(1) Cremophor® RH 40, es un aceite de ricino polioxietilen-glicolado hidrogenado y una marca registrada de la compañía BASF Ludwigshafen, Alemania.

50

- b) Composición de gelatina que contiene 1,2-propilenglicol como plastificante para encapsular el preconcentrado en microemulsión.

55

<u>Componente</u>	
Gelatina	47,5%
1,2-Propilenglicol	21,0%
Agua	31,5%
	<hr/>
	100,0%

60

65

Después de encapsular el preconcentrado en microemulsión las cápsulas se secan. Después de secar, las cápsulas se empaquetan en botellas de vidrio estancas a la humedad. Las cápsulas de gelatina blanda así preparadas son estables durante más de dos años, por ejemplo más de 3 años, y tienen un aspecto sin objeciones, es decir una dureza de cápsula satisfactoria y una forma de cápsula satisfactoria.

ES 2 308 955 T3

El análisis del contenido de 1,2-propilenglicol en el preconcentrado en microemulsión y en la cubierta de la cápsula presenta los siguientes valores 2 días, 7 días, 18 días y 35 días después de encapsulación:

Tiempo	Contenido de la cápsula [mg]	Cubierta de la cápsula	
		[mg]	[%]
2 días	104,8	70,6	24,6
7 días	107,3	72,0	25,8
18 días	104,1	69,0	25,1
35 días	101,5	70,7	25,7

El contenido de 1,2-propilenglicol en el contenido de la cápsula y en la cubierta de la cápsula permanece aproximadamente constante durante todo el periodo de ensayo, es decir, la composición del preconcentrado en microemulsión no cambia.

Ejemplo 3

- a) Preconcentrado en microemulsión que comprende 1,2-propilenglicol como el componente hidrófilo y etanol como el codisolvente en el componente hidrófilo para encapsular en cápsulas de gelatina blanda.

<u>Componente</u>	<u>Cantidad (mg/cápsula)</u>
1,2-Propilenglicol	150,0
Etanol	150,0
Mono-, di- y triglicéridos de aceite de maíz	320,0
Cremophor® RH 40 (1)	380,0
Ciclosporina A	100,0
	1.100,0

- b) Composición de gelatina que contiene 1,2-propilenglicol y glicerol como plastificantes para encapsular el preconcentrado en microemulsión.

<u>Componente</u>	
Gelatina	47,5%
1,2-Propilenglicol	10,0%
Glicerol	6,0%
Agua	36,5%
	100,0%

Después de encapsular el preconcentrado en microemulsión las cápsulas se secan como en el Ejemplo 2 y se empaquetan en botellas de vidrio. La cápsulas así preparadas son estables durante más de dos años y tienen un aspecto sin objeciones, es decir una dureza de cápsula satisfactoria y una forma de cápsula satisfactoria.

ES 2 308 955 T3

El análisis del contenido de 1,2-propilenglicol en el preconcentrado en microemulsión y en la cubierta de la cápsula presenta los siguientes valores después de 18 días y 42 días:

Tiempo	Contenido de la cápsula [mg]	Cubierta de la cápsula	
		[mg]	[%]
18 días	156,0	61,6	15,6
42 días	152,4	60,8	15,4

15 Ejemplo comparativo 2

a) Preconcentrado en microemulsión que comprende 1,2-propilenglicol como el componente hidrófilo para encapsular en cápsulas de gelatina blanda.

<u>Componente</u>	<u>Cantidad (mg/cápsula)</u>
1,2-Propilenglicol	180,0
Mono-, di- y triglicéridos de aceite de maíz	360,0
Cremophor® RH 40 (1)	360,0
Ciclosporina A	100,0
	1.000,0

b) Composición de gelatina que contiene glicerol como plastificante para encapsular el preconcentrado en microemulsión.

<u>Componente</u>	
Gelatina	49,0%
Glicerol	11,9%
Agua	39,1%
	100,0%

Después de encapsular el preconcentrado en microemulsión las cápsulas se secan como en el Ejemplo 2 Y 3 y se empaquetan en botellas de vidrio. La cápsulas así preparadas no son estables. Tienen una cubierta de cápsula deformada que con el periodo de almacenamiento creciente se vuelven más blandas y más pegajosas de forma que las cápsulas ya no son adecuadas para uso comercial.

El análisis del contenido de 1,2-propilenglicol en el preconcentrado en microemulsión y en la cubierta de la cápsula presenta los siguientes valores después de 2 días, 7 días, 18 días y 56 días:

Tiempo	Contenido de la cápsula [mg]	Cubierta de la cápsula	
		[mg]	[%]
2 días	128,3	42,0	9,4
7 días	120,5	50,7	11,8
18 días	106,8	59,4	13,2
56 días	100,2	74,2	16,3

ES 2 308 955 T3

El contenido de 1,2-propilenglicol en el relleno de la cápsula disminuye con el tiempo, porque el 1,2-propilenglicol se difunde en la cubierta de la cápsula. El cambio en el componente hidrófilo conduce a problemas de estabilidad en el preconcentrado en microemulsión.

5 Ejemplo 4

- a) Preconcentrado en microemulsión que comprende 1,2-propilenglicol como el componente hidrófilo y etanol como el codisolvente en el componente hidrófilo para encapsular en cápsulas de gelatina blanda.

<u>Componente</u>	<u>Cantidad (mg/cápsula)</u>
1,2-Propilenglicol	35,0
Etanol	75,0
Mono-, di- y triglicéridos de aceite de maíz	172,0
Cremophor® RH 40 (1)	202,5
DL-alfa-Tocoferol	0,5
Ciclosporina A	50,0
	535,0

- b) Composición de gelatina que contiene 1,2-propilenglicol y glicerol como plastificantes para encapsular el preconcentrado en microemulsión.

<u>Componente</u>	<u>Cantidad</u>
Gelatina	46,6%
1,2-Propilenglicol	12,0%
Glicerol	5,1%
Agua	35,3%
Dióxido de titanio	1,0%
	100,0%

Después de encapsular el preconcentrado en microemulsión las cápsulas se secan. Después de secar las cápsulas se empaquetan en botellas de vidrio. La cápsulas así preparadas son estables durante más de tres años y tienen un aspecto sin objeciones, es decir una dureza de cápsula satisfactoria y una forma de cápsula satisfactoria.

El análisis del contenido de 1,2-propilenglicol en el preconcentrado en microemulsión y en la cubierta de la cápsula presenta los siguientes valores después de 7 días, 18 días y 35 días:

Tiempo	Contenido de la cápsula [mg]	Cubierta de la cápsula	
		[mg]	[%]
7 días	50,8	36,0	12,2
18 días	51,5	33,4	11,6
35 días	53,2	32,4	11,3

El contenido de 1,2-propilenglicol en el relleno de la cápsula aumenta después de encapsular especialmente en los primeros siete días. Sin embargo, el mayor contenido de propilenglicol no tiene efecto negativo en la estabilidad del preconcentrado en microemulsión.

ES 2 308 955 T3

Ejemplo 5

- a) Preconcentrado en microemulsión que comprende 1,2-propilenglicol como el componente hidrófilo y etanol como el codisolvente en el componente hidrófilo para encapsular cápsulas de gelatina blanda.

5

<u>Componente</u>	<u>Cantidad (mg/cápsula)</u>
1,2-Propilenglicol	37,5
Etanol	75,0
Labrafil M 2125 CS	75,0
Cremophor® RH 40 (1)	262,0
DL-alfa-Tocoferol	0,5
[3'-desoxi-3'-oxo-MeBmt] ¹ -[Val] ² -	
Ciclosporina	50,0
	500,0

25

- b) Composición de gelatina que contiene 1,2-propilenglicol y glicerol como plastificantes para encapsular el preconcentrado en microemulsión.

<u>Componente</u>	<u>Cantidad</u>
Gelatina	46,0%
1,2-Propilenglicol	10,0%
Glicerol	8,5%
Agua	35,5%
	100,0%

40

Después de encapsular el preconcentrado en microemulsión las cápsulas se secan. Después de secar, las cápsulas se empaquetan en botellas de vidrio. La cápsulas así preparadas son estables durante varios años y tienen un aspecto sin objeciones.

45

El análisis del contenido de 1,2-propilenglicol en el preconcentrado en microemulsión y en la cubierta de la cápsula presenta los siguientes valores después de 2 días, 7 días, 18 días y 56 días:

50

Tiempo	Contenido de la cápsula [mg]	Cubierta de la cápsula	
		[mg]	[%]
2 días	48,5	31,6	11,1
7 días	49,5	28,6	10,6
18 días	49,4	26,6	10,4
56 días	49,1	26,4	10,4

65

El contenido de 1,2-propilenglicol en el relleno de la cápsula aumenta después de encapsular especialmente en los dos primeros días. Sin embargo, el preconcentrado en microemulsión permanece estable mezclado con agua.

ES 2 308 955 T3

Ejemplo 6

- a) Preconcentrado en microemulsión que comprende 1,2-propilenglicol como el componente hidrófilo y etanol como el codisolvente en el componente hidrófilo para encapsular cápsulas de gelatina blanda.

<u>Componente</u>	<u>Cantidad (mg/cápsula)</u>
1,2-Propilenglicol	150,0
Etanol	140,0
Mono-, di- y triglicéridos de aceite de maíz	374,0
Cremophor® RH 40 (1)	225,0
DL-alfa-Tocoferol	1,0
Ciclosporina G	100,0
	990,0

- b) Composición de gelatina que contiene 1,2-propilenglicol como plastificante para encapsular el preconcentrado en microemulsión.

<u>Componente</u>	<u>Cantidad</u>
Gelatina	47,0%
1,2-Propilenglicol	21,0%
Agua	32,0%
	100,0%

Después de encapsular el preconcentrado en microemulsión las cápsulas se secan. Después de secar las cápsulas se empaquetan en botellas de vidrio. La cápsulas así preparadas son estables durante varios años y tienen un aspecto sin objeciones.

El análisis del contenido de 1,2-propilenglicol en el preconcentrado en microemulsión y en la cubierta de la cápsula presenta los siguientes valores después de 7 días, 18 días y 35 días:

Tiempo	Contenido de la cápsula [mg]	Cubierta de la cápsula	
		[mg]	[%]
7 días	178,0	84,4	20,2
18 días	171,7	91,2	21,2
35 días	169,1	96,4	21,9

El contenido de 1,2-propilenglicol en el relleno de la cápsula aumenta después de encapsular en los primeros siete días. Después el contenido de 1,2-propilenglicol en el relleno de la cápsula disminuye ligeramente. Sin embargo, el preconcentrado en microemulsión permanece suficientemente estable.

ES 2 308 955 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una cápsula de gelatina blanda rellena de líquido, **caracterizada** porque la sustancia farmacológicamente activa es ciclosporina A y la cubierta de la cápsula contiene un componente migrable (distinto de glicerol) que también está presente en el relleno de la cápsula, y dicho componente migrable es un disolvente no volátil, farmacéuticamente aceptable que es capaz de mezclarse con o formar una solución sólida con la gelatina.
- 10 2. Una cápsula de gelatina blanda de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el componente migrable es un éter de alcohol tetrahidrofurfurílico, dietilenglicol-monoetil-éter, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, dimetilisorbide, polietilenglicol o propilenglicol.
- 15 3. Una cápsula de gelatina blanda de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el componente migrable es 1,2-propilenglicol.
- 20 4. Una cápsula de gelatina blanda de la reivindicación 1, que tiene una cubierta de cápsula que comprende gelatina, plastificantes y, si es deseado se requiere, otros agentes auxiliares, y un relleno de la cápsula que contiene un disolvente, en la que el disolvente es al menos parcialmente 1,2-propilenglicol, pero no predominantemente polietilenglicol, **caracterizada** porque la cubierta de la cápsula contiene 1,2-propilenglicol.
- 25 5. Una cápsula de gelatina blanda de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, **caracterizada** porque el relleno de la cápsula contiene un componente lipofílico.
- 30 6. Una cápsula de gelatina blanda de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, **caracterizada** porque el relleno de la cápsula contiene un tensioactivo.
- 35 7. Una cápsula de gelatina blanda de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, **caracterizada** porque el relleno de la cápsula es capaz de formar una emulsión tras mezclarla con agua.
- 40 8. Una cápsula de gelatina blanda de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, **caracterizada** porque el relleno de la cápsula está en forma de un preconcentrado en microemulsión que contiene 1,2-propilenglicol como componente hidrofílico y migrable.
- 45 9. Una cápsula de gelatina blanda de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, **caracterizada** porque el relleno de la cápsula contiene al menos 5% en peso de componente migrable.
- 50 10. Una cápsula de gelatina blanda de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, **caracterizada** porque la cubierta de la cápsula contiene de 2 a 40% en peso de componente migrable.
- 55 11. Una cápsula de gelatina blanda de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, **caracterizada** porque el relleno de la cápsula seco contiene etanol.
- 60 12. Una cápsula de gelatina blanda de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, **caracterizada** porque la cubierta de la cápsula seca contiene hasta 32% en peso de componente migrable.
- 65 13. Una cápsula de gelatina blanda de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, **caracterizada** porque la cubierta de la cápsula seca contiene entre 10 y 32% en peso de componente migrable.
14. Una cápsula de gelatina blanda de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, **caracterizada** porque la cubierta de la cápsula también contiene glicerol.
15. Una cápsula de gelatina blanda de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que contiene una sustancia farmacológicamente activa que tiene una solubilidad en agua menor que 1%.
16. Un procedimiento para encapsular una mezcla líquida en gelatina para formar cápsulas de gelatina blanda, en el que un componente de la mezcla tiene propensión a migrar a gelatina, **caracterizado** porque la sustancia farmacológicamente activa es ciclosporina A y la composición de gelatina utilizada en el procedimiento de encapsulación contiene también dicho componente migrable, y dicho componente migrable es distinto de glicerol.
17. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16, que incluye cualquiera de las características según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

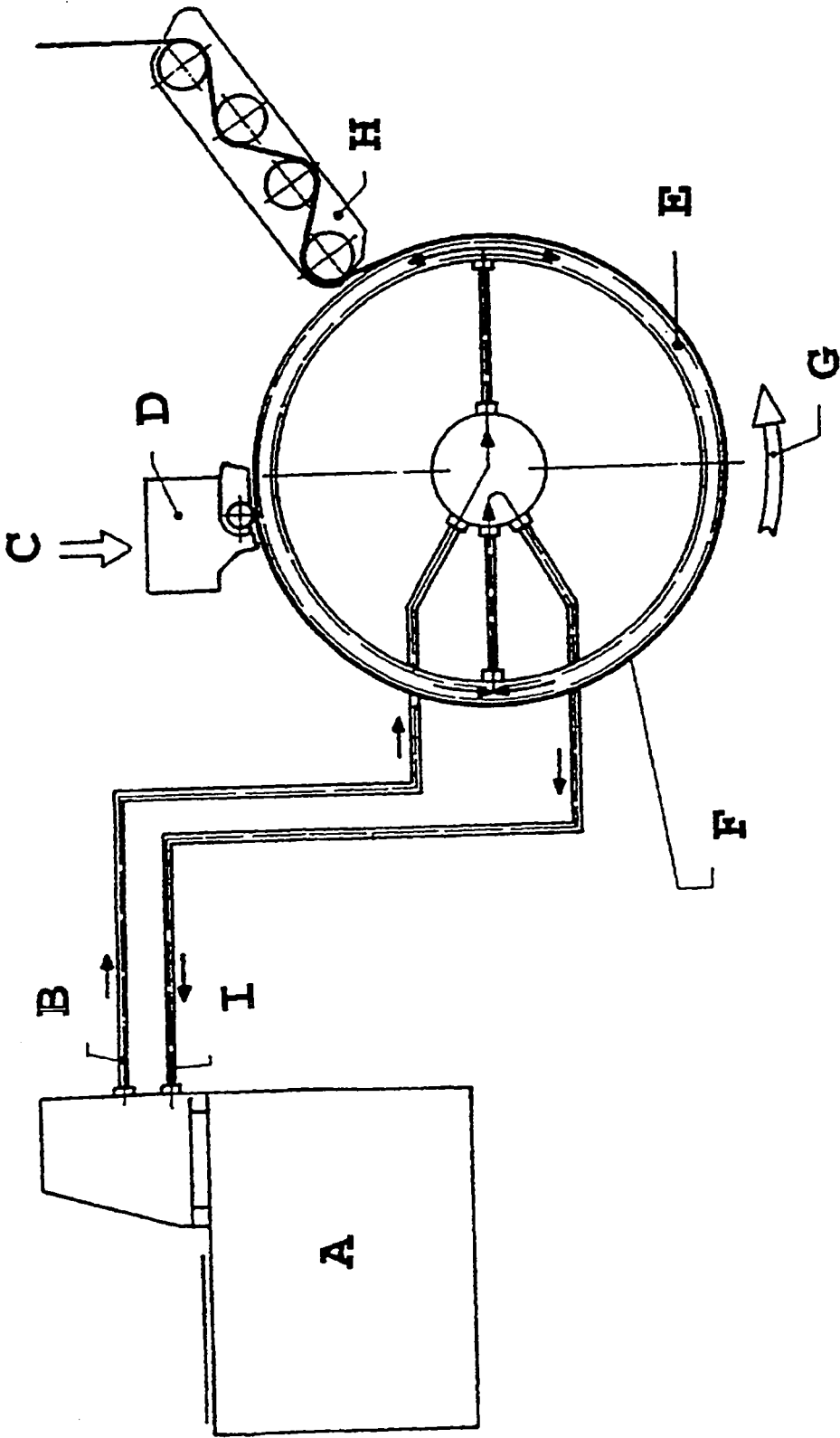


FIGURA 1