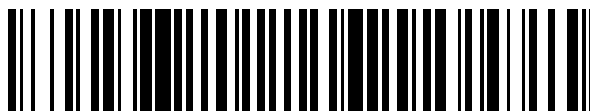


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 500 316**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/663 (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01)
A61K 31/355 (2006.01)
A61P 1/10 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2003 E 03742336 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.07.2014 EP 1545475**

54 Título: **Composición entérica para la fabricación de una cubierta de cápsula blanda**

30 Prioridad:

01.10.2002 US 415187 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

30.09.2014

73 Titular/es:

**BANNER PHARMACAPS, INC. (100.0%)
4100 MENDENHALL OAKS PARKWAY, SUITE 301
HIGH POINT, NC 27265, US**

72 Inventor/es:

**HASSAN, EMAELDIN M.;
FATMI, AQEEL A. y
CHIDAMBARAM, NACHIAPPAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 500 316 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

Composición entérica para la fabricación de una cubierta de cápsula blanda

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a preparaciones entéricas. Más en particular, la invención se refiere a formas de dosificación sólidas entéricas preparadas usando una masa de gel que comprende un polímero soluble en agua formador de película, un polímero insoluble en ácido, y opcionalmente, otros ingredientes tales como plastificantes, colorantes, y aromatizantes. La invención además proporciona un procedimiento directo para la fabricación de preparaciones entéricas sin necesidad de recubrimiento.

Antecedentes de la invención

10 El uso y fabricación de formas de dosificación entéricas son muy conocidos por los expertos. Dichas formas de dosificación se han explicado y revisado en trabajos de referencia, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1990). Las formas de dosificación entéricas son deseables, bien para proteger el contenido de la forma de dosificación de las condiciones gástricas o bien para proteger el tejido gástrico frente a un material irritante contenido en la forma de dosificación entérica. Un uso adicional para las
15 dosificaciones entéricas es la prevención de un aliento inaceptable y duradero como consecuencia de la ingestión de sustancias como el ajo o el aceite de pescado. Las formas de dosificación entéricas también se usan para proporcionar una liberación lenta o retardada de una sustancia.

20 Para completar el requerimiento de la definición compendio para preparaciones entéricas o gastro-resistentes, estas preparaciones deben pasar pruebas compendio específicas. La propiedad entérica o gastro-resistente se obtiene únicamente si la forma de dosificación entérica no se disuelve o se desintegra en el medio ácido gástrico durante un periodo de tiempo especificado (normalmente dos horas en ácido clorhídrico 0,1 N a 37 °C). Además, las formas de dosificación entéricas deben liberar su contenido en entornos que simulan el intestino (por ejemplo, en tampones de valores de pH de 6,8 aproximadamente en determinados periodos de tiempo). Las técnicas de evaluación detallada se describen en la farmacopea nacional e internacional tales como la Farmacopea de Estados Unidos.

25 La mayoría, si no todas, de las formas de dosificación entéricas actualmente en uso se producen mediante un procedimiento de recubrimiento de película, en donde una capa de película delgada de polímero (entérico) insoluble en ácido se acumula sobre la superficie de una forma de dosificación pre-manufacturada. Las formas de dosificación recubiertas de esta manera han sido principalmente comprimidos y, en menor medida, cápsulas duras o blandas. El procedimiento de recubrimiento entérico supone la pulverización de una solución acuosa u orgánica o una
30 suspensión de polímeros entéricos sobre comprimidos o cápsulas en caída o en movimiento, acompañado de secado usando aire caliente.

35 Las formas de dosificación entéricas fabricadas por recubrimiento adolecen de diversos problemas y defectos relacionados con el procedimiento que afectan a su comportamiento o aspecto. Por ejemplo, pueden dar lugar a la formación de una superficie de "piel de naranja", también conocida como rugosidad superficial, moteado, o falta de homogeneidad superficial. Y aún más grave, se puede producir el colapso de la integridad de la cubierta, tal como en casos de fractura o desprendimiento del recubrimiento. Todos los recubrimientos presentan problemas inherentes, que incluyen la posible distribución irregular de los ingredientes del recubrimiento, que puede ocurrir fácilmente en el procedimiento de recubrimiento multivariante.

40 Los problemas anteriores de los recubrimientos entéricos son comunes a todas las formas de dosificación entéricas tales como comprimidos y cápsulas. No obstante, los problemas encontrados durante el recubrimiento de cápsulas son incluso más críticos, debido a la naturaleza delicada y sensible al calor de la cubierta de la cápsula elástica blanda. Tanto las cápsulas duras como blandas pueden experimentar fácilmente aglomeración y distorsión debido a la composición sensible al calor de la cubierta. Además, la suavidad y elasticidad de la superficie de la cápsula dificulta la formación de una cubierta entérica adherente intacta sin una etapa de sub-recubrimiento cuidadosa para
45 mejorar la superficie para su recubrimiento. Una desventaja adicional del recubrimiento entérico para cápsulas blandas es la pérdida del aspecto normalmente brillante y claro de las cubiertas de gelatina de la cápsula. La cubierta de gelatina elegante y clara ha sido una razón importante para la popularidad y aceptación de las cápsulas blandas. Además de las modificaciones poco deseables de la textura superficial provocadas por el recubrimiento, las preparaciones acuosas de polímeros entéricos más aceptadas producen cápsulas opacas.

50 A pesar de que se han realizado diversos intentos para mejorar la fabricación de cápsulas de gelatina entéricas blandas mediante recubrimiento, las desventajas inherentes en el procedimiento de recubrimiento amplifican la necesidad de una mejor forma de fabricar cápsulas entéricas blandas, idealmente, sin recubrimiento. Los recubrimientos entéricos (tanto sub-recubrimientos como sobre-recubrimientos) y polímeros entéricos se describen o se sugieren de forma general en las patentes de Estados Unidos n° 4.518.433, 4.816.259, y 5.330.759. No obstante,
55 ninguna de estas referencias enseña o sugiere la invención que se expone en el presente documento.

El documento WO 01/24780 describe una composición farmacéutica en forma de cápsula de gel blanda resistente a los jugos digestivos. La composición está fabricada de gelatina y un polímero entérico en forma de ácido libre o sus

sales.

5 El documento DE 3.222.476 describe cápsulas de gelatina blanda que son resistentes a los fluidos gástricos y cuyas paredes consisten en una composición de gelatina convencional y contienen acetato ftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa o copolímero de acetato de vinilo/ácido crotónico y/o una de sus sales de amonio o amina de un metal alcalino.

El documento EP 1.184.033 describe composiciones formadoras de película que contienen pectina, al menos un polímero formador de película adicional y un sistema de fijación.

El documento EP 0092908 describe una composición polimérica hidrófila moldeable, preferentemente que contiene gelatina, para su uso junto con un dispositivo de moldeo por inyección de una cápsula con un microprocesador.

10 El documento de Estados Unidos 4.790.881 describe una composición polimérica hidrófila moldeable sin gelatina que contiene entre el 5 y el 25 % de agua.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona cubiertas de cápsulas entéricas blandas formadas a partir de una composición de una masa de gel como se define en la reivindicación 1. Las cubiertas de la cápsula pueden ser rellenas.

15 Los materiales de relleno pueden ser de naturaleza hidrófila o hidrófoba. Los materiales de relleno también pueden ser líquidos, sólidos o una de sus combinaciones. La composición de la cubierta entérica de la cápsula blanda contiene un polímero formador de película, un polímero insoluble en ácido, y plastificantes, y opcionalmente colorantes, y/u otros aditivos farmacéuticos aceptados de forma convencional. La composición de masa de gel de la invención evita una pérdida significativa de resistencia física o viscosidad del polímero formador de película.

20 También se describe un procedimiento de preparación de una masa de gel a partir de la cual se fabrica la cubierta de la cápsula entérica. De acuerdo con el procedimiento se usa un álcali a un nivel que permite la disolución del polímero insoluble en ácido sin afectar de forma negativa la integridad del polímero formador de película, su resistencia física, o su viscosidad. También se describe un procedimiento de fabricación de cápsulas entéricas blandas rellenas usando una masa de gel fundida y una máquina de encapsulación de molde rotatorio, tal como se desvela en las patentes de Estados Unidos 5.146.730 y 5.459.983. También se describe la producción de cápsulas entéricas blandas y claras. También se describe la producción de cápsulas entéricas blandas transparentes, aunque coloreadas. Las cápsulas de cubierta blanda de la invención se pueden usar para administrar alimentos y medicamentos.

30 Las composiciones de la masa de gel usadas en la invención son útiles para la fabricación de formas orales de dosificación sólidas y entéricas tales como comprimidos, y cápsulas duras y blandas sin la técnica de recubrimiento convencional. Un procedimiento preferido de fabricación de comprimidos entéricos con esta invención es el uso de técnicas de revestimiento y un molde rotatorio como se describe en las patentes de Estados Unidos nº 6.482.516, 5.459.983 y 5.146.730. Las composiciones de gel de esta invención también son útiles para fabricar cápsulas duras claras u opacas usando el equipamiento convencional conocido en la técnica.

35 Por consiguiente, en el presente documento se describe una composición de masa de gel como se describe en la reivindicación 1 que comprende un polímero soluble en agua formador de película, un polímero insoluble en ácido, y opcionalmente, al menos un plastificante, un agente colorante opcional y un disolvente acuoso. La masa de gel es útil en la fabricación de cápsulas entéricas blandas.

40 El polímero soluble en agua formador de película es de naturaleza proteínica, por ejemplo, gelatina. La gelatina se puede extraer a partir de huesos o pieles animales, y tiene entre 100 aproximadamente y 250 blooms aproximadamente.

45 Otro polímero soluble en agua formador de película descrito incluye aquellos de naturaleza hidrocarbonada tales como hidroxipropil metilcelulosa o metilcelulosa. El polímero insoluble en ácido consiste en copolímeros de los ácidos acrílico y metacrílico. Otros polímeros insolubles en ácidos descritos incluyen copolímeros del ácido metacrílico y del ácido acrílico, ésteres de acetato de celulosa tales como ftalato, butirato, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, y sus sales.

50 La composición de la cubierta de la invención contiene al menos un plastificante que consiste en glicerol y citrato de trietilo. Otros plastificantes descritos se seleccionan del grupo que consiste en sorbitol, glicerol, polietilenglicol, polialcoholes con 3 a 6 átomos de carbono, ácido cítrico, ésteres del ácido cítrico tales como citrato de trietilo, y sus combinaciones.

El disolvente usado puede ser agua o una solución acuosa de álcalis, tales como amoniaco, hidróxido sódico, hidróxido de potasio, etilendiamina, hidroxilamina, trietanolamina, o soluciones hidroalcohólicas de las mismas. El álcali se puede ajustar de manera que el pH final de la masa de gel sea inferior o igual a 9,0 unidades de pH aproximadamente. En otra realización, el álcali se ajusta de manera que el pH no supere 8,5. En otra realización

más, el álcali se ajusta de manera que el pH no supere 8,0. El álcali puede ser un álcali volátil tal como amoniaco o etilendiamina.

5 En general, cabe señalar que las composiciones de la invención se caracterizan por una consistencia compatible con una manipulación deseable del procedimiento, tal como el procesamiento en un molde rotatorio para la formación de cápsulas. Sin querer estar limitado por ninguna teoría particular, parece que las composiciones de la invención evitan la degradación indebida del polímero soluble en agua formador de película al eludir condiciones excesivamente alcalinas durante el procesamiento.

10 La invención también se refiere a un procedimiento de fabricación de una composición de cubierta en cápsulas blandas. El procedimiento incluye la preparación de una solución que comprende un polímero soluble en agua formador de película y un polímero insoluble en ácido y su mezcla con plastificantes adecuados para formar una masa de gel; el moldeo de la masa de gel en películas o cintas usando tambores o superficies de temperatura controlada; y la fabricación de una cápsula blanda usando la tecnología de un molde rotatorio. El espesor de las películas o cintas está entre 0,381 mm aproximadamente y 1,270 mm aproximadamente (entre 0,015 pulgadas aproximadamente y 0,050 pulgadas aproximadamente). En una realización, el espesor es de 0,508 mm aproximadamente (0,020 pulgadas aproximadamente).

15 El contenido en humedad de la composición de la cubierta puede estar entre el 2 % aproximadamente y el 10 % aproximadamente. El contenido en humedad también puede estar entre el 4 % aproximadamente y el 8 % aproximadamente. El contenido en humedad de realizaciones particulares es del 8 % aproximadamente.

20 Las composiciones entéricas de gel tienen una relación de polímero entérico a polímero formador de película de entre 20:80 aproximadamente y 45:55 aproximadamente.

La composición entérica de gel tiene una relación de plastificante a polímero de entre el 10 % aproximadamente y el 50 % aproximadamente del peso del polímero, por ejemplo, la relación es del 25 % aproximadamente.

25 Las cápsulas preparadas de acuerdo con los procedimientos descritos en el presente documento se pueden usar para que contengan una solución o suspensión de relleno hidrófila que contiene polietilenglicol. De manera alternativa, la composición de relleno puede ser una solución o suspensión hidrófoba, tal como aceites o manteca vegetales, o ceras, o sus combinaciones.

30 Las composiciones entéricas de masa de gel usadas en la invención no requieren su reticulación para conseguir las propiedades entéricas deseadas. Los tratamientos de reticulación pueden provocar problemas potenciales de toxicidad, y pueden dar lugar a un procedimiento descontrolado que conduce a un producto sujeto a su deterioro con el tiempo. Además, dicha reticulación añade una etapa adicional al procedimiento de fabricación.

Descripción detallada de la invención

35 Se describe una composición, un procedimiento de fabricación y uso de cápsulas blandas orales entéricas que no requieran un recubrimiento o una reticulación con el fin de dotarlas de propiedades entéricas. La masa de gel se puede fabricar mezclando un polímero formador de película con un polímero insoluble en ácido, y materiales plastificantes para formar mezclas homogéneas, en presencia de un disolvente.

El polímero insoluble en ácido dentro de la masa formadora de película convierte la masa total en un material entérico, a concentraciones relativamente bajas de polímero insoluble en ácido (entre el 8 % aproximadamente y el 20 % de la masa total de gel en mojado) y sin necesidad de cantidades excesivas de álcali, evitando así la degradación o debilitamiento del polímero formador de película.

40 Las películas fabricadas moldeando la masa final de gel no se disuelven o se desintegran en ácidos, tal como ácido clorhídrico 0,1 M, a pesar de que la mayoría de los ingredientes de la cubierta (más del 50 %) normalmente se disuelven o son miscibles con ácidos. Las películas entéricas fabricadas usando las composiciones desveladas permanecen sustancialmente intactas en ácido clorhídrico. Además, las películas entéricas descritas reducen la migración de moléculas pequeñas tales como azul de metileno a su través en entornos ácidos. La masa final de gel puede proporcionar películas de resistencia mejorada sin comprometer sustancialmente la elasticidad de la película. Además, las películas moldeadas pueden sellarse a un intervalo de temperaturas normal usado habitualmente para fabricar cápsulas de gelatina blanda (entre 26,67 °C aproximadamente y 40,56 °C aproximadamente –entre 80 °F aproximadamente y 105 °F aproximadamente–) o se pueden usar para rodear o revestir comprimidos para hacerlos entéricos. Las masas de gel también se pueden moldear en torno a pernos para formar cápsulas duras de dos piezas como se ilustra en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, publicado por Mack Publishing Co., Easton, PA (1990).

55 El polímero formador de película usado en esta invención es gelatina. Ejemplos de otros polímeros formadores de película son de naturaleza sintética tales como hidroxipropil metilcelulosa. Ejemplos de polímeros insolubles en ácidos son acetato ftalato de celulosa (AFC), acetato butirato de celulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, sales del ácido algínico tales como alginato de sodio o de potasio, shellac, copolímeros del ácido acrílico-ácido metacrílico (disponibles con el nombre comercial EUDRAGIT ((Rohm America Inc., Piscataway, NJ) en forma de polvos o de

dispersión acuosa al 30 %, o con el nombre comercial EASTACRYL en forma de dispersión al 30 % (Eastman Chemical Company, Kingsport, TN) y alginato sódico. Los copolímeros del ácido acrílico-metacrílico se usan en la invención. Las especificaciones de los polímeros insolubles en ácido están detalladas en la Farmacopea de Estados Unidos.

5 Los plastificantes incluyen glicerol, sorbitol, polietilenglicol, ácido cítrico, ésteres del ácido cítrico, tales como citrato de trietilo, o sus combinaciones. La combinación de glicerol y citrato de trietilo se usa en la invención. La relación compositiva entre el polímero formador de película y el polímero insoluble en ácido se ajusta de forma que la masa del gel se pueda convertir en cápsulas blandas. Sin estar limitados por ningún mecanismo de comportamiento, se ha descubierto que las cápsulas entéricas se pueden preparar con un polímero insoluble en ácido que comprende tan sólo el 8 % aproximadamente del contenido total de la masa de la cubierta húmeda, y hasta el 30 % aproximadamente de la masa de la cubierta húmeda total. El intervalo de relaciones ponderales de polímero insoluble en ácido/polímero formador de película está entre el 25 % aproximadamente y el 50 % aproximadamente. El intervalo puede estar entre el 30 % aproximadamente y el 40 % aproximadamente.

15 Las masas entéricas de gel se pueden fabricar disolviendo el polvo polimérico insoluble en ácidos en solución acuosa de un álcali tal como amoníaco, hidróxido sódico, o hidróxido de potasio, o aminas líquidas tales como trietanolamina o etilendiamina. La cantidad de álcali se ajusta para proporcionar un valor de pH final de la masa de gel inferior o igual a 9,0 unidades de pH aproximadamente. En una realización, el pH final no supera 8,5. Se prefieren álcalis volátiles tales como amoníaco y etilendiamina. A continuación el formador de película se puede humectar con el plastificante y se pueden mezclar con el gel insoluble en ácido para conseguir una mezcla final homogénea en un recipiente controlado térmicamente y se puede desgasificar mediante el uso de vacío. Las concentraciones de álcali no requieren una etapa adicional tal como calentamiento o neutralización con ácido con el fin de neutralizar la masa de gel o las cápsulas acabadas.

25 El gel entérico se puede fabricar usando una dispersión acuosa ya preparada del polímero insoluble en ácido mediante la adición de materiales alcalinos tal como amoníaco, hidróxidos de sodio o de potasio u otros álcalis que provocarán que el polímero insoluble en ácido se disuelva, tal como trietanolamina o etilendiamina o una de sus combinaciones. El polímero formador de película humectado con el plastificante a continuación se puede mezclar con la solución del polímero insoluble en ácido. De manera alternativa, los polímeros insolubles en ácido en forma de sales de las bases o álcalis anteriormente mencionados se pueden disolver directamente en agua y mezclar con el polímero formador de película humectado en plastificante.

30 La composición entérica de la invención, que comprende un polímero formador de película (por ejemplo, gelatina o un polímero sintético) y al menos un polímero entérico insoluble en ácido se puede usar para que contenga un relleno que sea líquido, semisólido o sólido.

Ejemplos

Ejemplo de referencia 1. Masa entérica de gel

35 Se preparó una masa de gel de acuerdo con la fórmula siguiente. El polímero insoluble en ácido, EUDRAGIT L 100 se disolvió en un vehículo alcalino acuoso, y a continuación se añadió citrato de trietilo. El polímero formador de película, gelatina (hueso molido, 150 bloom), se mezcló con el plastificante, glicerol, y se añadió a la solución de polímero entérico, se mezcló durante 2 horas y se mantuvo durante toda la noche a 60 °C.

Gelatina	36,00 %
EUDRAGIT L 100	9,00 %
Glicerol	18,00 %
Citrato de trietilo	0,90 %
Hidróxido de amonio (30 % en p/v)	2,40 %
Agua	33,70 %

40 Ejemplo de referencia 2. Cápsulas blandas entéricas con relleno de base oleosa

La masa de gel del Ejemplo 1 se moldeó en forma de cinta con un espesor de 0,762 mm (0,03") en un tambor frío (10 °C a 13 °C). Esta cinta se utilizó para la encapsulación de aceite de triglicérido de cadena media usando un molde oval de 7,5. Las cápsulas se secaron y se sometieron al ensayo de disolución/desintegración según los requerimientos del USP actual.

45 Ejemplo de referencia 3. Cápsulas blandas entéricas con relleno de base oleosa

La masa de gel del Ejemplo 1 se moldeó en forma de cinta con un espesor de 0,762 mm 0,03" en un tambor frío (10 °C a 13 °C). Esta cinta se utilizó para la encapsulación de aceite de triglicérido de cadena media usando un molde oval de 12. Las cápsulas se secaron y se sometieron al ensayo de disolución/desintegración según los requerimientos del USP actual.

Ejemplo de referencia 4. Cápsulas blandas entéricas con relleno de base oleosa

5 La masa de gel del Ejemplo 1 se moldeó en forma de cinta con un espesor de 0,762 mm (0,03") en un tambor frío (10 °C a 13 °C). Esta cinta se utilizó para la encapsulación de aceite de triglicérido de cadena media usando un molde oblongo de 20. Las cápsulas se secaron y se sometieron al ensayo de disolución/desintegración según los requerimientos del USP actual.

Ejemplo de referencia 5. Cápsulas blandas entéricas con relleno de base oleosa que contiene un bifosfonato

Alendronato sódico	1,54 %
Aceite de soja hidrogenado	7,45 %
Aceite de soja	83,55 %

Se fundió aceite de soja hidrogenado a 65 °C con aceite de soja y a esta mezcla se le añadió alendronato sódico y se mezcló usando un homogeneizador a 1000 rpm durante 5 minutos.

10 La masa de gel del Ejemplo 1 se moldeó en forma de cinta con un espesor de 0,762 mm (0,03") en un tambor frío (10 °C a 13 °C). Esta cinta se utilizó para la encapsulación del relleno anteriormente mencionado usando un molde oval de 7,5. Las cápsulas se secaron y se sometieron al ensayo de disolución/desintegración según los requerimientos del USP actual.

Ejemplo de referencia 6. Cápsulas blandas entéricas con relleno hidrófilo

Alendronato sódico	1,26 %
Polietilenglicol (3350)	4,94 %
Polietilenglicol (400)	93,80 %

15 Se fundió polietilenglicol a 55 °C con polietilenglicol (400) y a esta mezcla se le añadió alendronato sódico y se mezcló usando un homogeneizador a 1000 rpm durante 5 minutos.

20 La masa de gel del Ejemplo 1 se moldeó en forma de cinta con un espesor de 0,762 mm (0,03") en un tambor frío (10 °C a 13 °C). Esta cinta se utilizó para la encapsulación del relleno anteriormente mencionado usando un molde oval de 7,5. Las cápsulas se secaron y se sometieron al ensayo de disolución/desintegración según los requerimientos del USP actual.

Ejemplo de referencia 7. Cápsulas blandas entéricas con relleno hidrófilo/hidrófobo

Alendronato sódico	1,26 %
Agua	10,00 %
Aceite de soja hidrogenado	7,47 %
Manteca vegetal	7,47 %
Aceite de soja	73,50 %

25 Se disolvió alendronato sódico en agua (parte 1). Se fundió aceite de soja hidrogenado y manteca vegetal a 65 °C con aceite de soja (parte 2). Las partes 1 y 2 se mezclaron y se pasaron cinco veces a través de un MICROFLUIDIZER® a 68 Mpa.

30 La masa de gel del Ejemplo 1 se moldeó en forma de cinta con un espesor de 0,762 mm (0,03") en un tambor frío (10 °C a 13 °C). Esta cinta se utilizó para la encapsulación del relleno de alendronato anteriormente mencionado usando un molde oval de 7,5. Las cápsulas se secaron y se sometieron al ensayo de disolución/desintegración según los requerimientos del USP actual.

Ejemplo de referencia 8. Masa entérica de gel

35 Se preparó una masa de gel de acuerdo con la fórmula siguiente. El polímero insoluble en ácido, EUDRAGIT L 100 se disolvió en un vehículo alcalino acuoso, y a continuación se añadió citrato de trietilo. El polímero formador de película, gelatina (hueso molido, 150 bloom), se mezcló con el plastificante, glicerol, y se añadió a la solución de polímero entérico, se mezcló durante 2 horas y se mantuvo durante toda la noche a 60 °C.

Gelatina	36,00 %
EUDRAGIT L 100	9,00 %
Glicerol	18,00 %
Citrato de trietilo	0,90 %
Hidróxido sódico	2,80 %
Agua	33,30 %

Ejemplo de referencia 9. Cápsulas blandas entéricas con relleno de base oleosa

5 La masa de gel del Ejemplo 6 se moldeó en forma de cinta con un espesor de 0,762 mm (0,03") en un tambor frío (10 °C a 13 °C). Esta cinta se utilizó para la encapsulación de aceite de triglicérido de cadena media usando un molde oval de 12. Las cápsulas se secaron y se sometieron al ensayo de disolución/desintegración según los requerimientos del USP actual.

Ejemplo de referencia 10. Cápsulas blandas entéricas con relleno de base oleosa

10 La masa de gel del Ejemplo 6 se moldeó en forma de cinta con un espesor de 0,635 mm (0,025") en un tambor frío (10 °C a 13 °C). Esta cinta se utilizó para la encapsulación de aceite de triglicérido de cadena media usando un molde oval de 12. Las cápsulas se secaron y se sometieron al ensayo de disolución/desintegración según los requerimientos del USP actual.

Ejemplo de referencia 11. Cápsulas blandas entéricas con relleno de base oleosa

15 La masa de gel del Ejemplo 6 se moldeó en forma de cinta con un espesor de 0,508 mm (0,020") en un tambor frío (10 °C a 13 °C). Esta cinta se utilizó para la encapsulación de aceite de triglicérido de cadena media usando un molde oval de 12. Las cápsulas se secaron y se sometieron al ensayo de disolución/desintegración según los requerimientos del USP actual.

Ejemplo de referencia 12. Cápsulas blandas entéricas con relleno de base oleosa

20 La masa de gel del Ejemplo 6 se moldeó en forma de cinta con un espesor de 0,381 mm (0,015") en un tambor frío (10 °C a 13 °C). Esta cinta se utilizó para la encapsulación de aceite de triglicérido de cadena media usando un molde oval de 12. Las cápsulas se secaron y se sometieron al ensayo de disolución/desintegración según los requerimientos del USP actual.

Ejemplo de referencia 13. Masa entérica de gel

25 Se preparó una masa de gel de acuerdo con la fórmula siguiente. El polímero insoluble en ácido, EUDRAGIT L 100 se disolvió en un vehículo alcalino acuoso, y a continuación se añadió citrato de trietilo. El polímero formador de película, gelatina (hueso molido, 150 bloom), se mezcló con el plastificante, glicerol, y se añadió a la solución de polímero entérico, se mezcló durante 2 horas y se mantuvo durante toda la noche a 60 °C.

Gelatina	31,50 %
EUDRAGIT L 100	13,50 %
Glicerol	17,55 %
Citrato de trietilo	1,35 %
Hidróxido de amonio (30 % en p/v)	3,60 %
Agua	32,50 %

Ejemplo de referencia 14. Cápsulas blandas entéricas con relleno de base oleosa

30 La masa de gel del Ejemplo 13 se moldeó en forma de cinta con un espesor de 1,27 mm (0,050") en un tambor frío (10 °C a 13 °C). Esta cinta se utilizó para la encapsulación de aceite de triglicérido de cadena media usando un molde oval de 7,5. Las cápsulas se secaron y se sometieron al análisis de disolución/desintegración según los requerimientos del USP actual.

Ejemplo de referencia 15. Cápsulas blandas entéricas con relleno de base oleosa

35 La masa de gel del Ejemplo 13 se moldeó en forma de cinta con un espesor de 1,143 mm (0,045") en un tambor frío (10 °C a 13 °C). Esta cinta se utilizó para la encapsulación de aceite de triglicérido de cadena media usando un molde oval de 7,5. Las cápsulas se secaron y se sometieron al análisis de disolución/desintegración según los requerimientos del USP actual.

Ejemplo de referencia 16. Cápsulas blandas entéricas con relleno de base oleosa

40 La masa de gel del Ejemplo 13 se moldeó en forma de cinta con un espesor de 1,016 mm (0,040") en un tambor frío (10 °C a 13 °C). Esta cinta se utilizó para la encapsulación de aceite de triglicérido de cadena media usando un molde oval de 7,5. Las cápsulas se secaron y se sometieron al análisis de disolución/desintegración según los requerimientos del USP actual.

Ejemplo de referencia 17. Cápsulas blandas entéricas con relleno de base oleosa

45 La masa de gel del Ejemplo 13 se moldeó en forma de cinta con un espesor de 0,889 mm (0,035") en un tambor frío (10 °C a 13 °C). Esta cinta se utilizó para la encapsulación de aceite de triglicérido de cadena media usando un molde oval de 7,5. Las cápsulas se secaron y se sometieron al análisis de disolución/desintegración según los

requerimientos del USP actual.

Ejemplo de referencia 18. Cápsulas blandas entéricas con relleno de base oleosa

5 La masa de gel del Ejemplo 13 se moldeó en forma de cinta con un espesor de 0,762 mm (0,030") en un tambor frío (10 °C a 13 °C). Esta cinta se utilizó para la encapsulación de aceite de triglicérido de cadena media usando un molde oval de 7,5. Las cápsulas se secaron y se sometieron al análisis de disolución/desintegración según los requerimientos del USP actual.

Ejemplo de referencia 19. Cápsulas blandas entéricas con relleno de base oleosa

10 La masa de gel del Ejemplo 13 se moldeó en forma de cinta con un espesor de 0,635 mm (0,025") en un tambor frío (10 °C a 13 °C). Esta cinta se utilizó para la encapsulación de aceite de triglicérido de cadena media usando un molde oval de 7,5. Las cápsulas se secaron y se sometieron al análisis de disolución/desintegración según los requerimientos del USP actual.

Ejemplo de referencia 20. Cápsulas blandas entéricas con relleno de base oleosa

15 La masa de gel del Ejemplo 13 se moldeó en forma de cinta con un espesor de 0,508 mm (0,020") en un tambor frío (10 °C a 13 °C). Esta cinta se utilizó para la encapsulación de aceite de triglicérido de cadena media usando un molde oval de 7,5. Las cápsulas se secaron y se sometieron al análisis de disolución/desintegración según los requerimientos del USP actual.

Ejemplo de referencia 21. Cápsulas blandas entéricas con relleno de base oleosa

20 La masa de gel del Ejemplo 13 se moldeó en forma de cinta con un espesor de 0,381 mm (0,015") en un tambor frío (10 °C a 13 °C). Esta cinta se utilizó para la encapsulación de aceite de triglicérido de cadena media usando un molde oval de 7,5. Las cápsulas se secaron y se sometieron al análisis de disolución/desintegración según los requerimientos del USP actual.

Ejemplo de referencia 22. Cápsulas blandas entéricas con relleno de base oleosa que contiene ajo

Se mezcló extracto de ajo con aceite de soja a 200 rpm usando un mezclador de hélice.

Extracto de ajo	0,32 %
Aceite de soja	99,68 %

25 La masa de gel del Ejemplo 13 se moldeó en forma de cinta con un espesor de 0,762 mm (0,03") en un tambor frío (10 °C a 13 °C). Esta cinta se utilizó para la encapsulación de relleno de ajo anteriormente mencionado usando un molde oval de 7,5. Las cápsulas se secaron y se sometieron al análisis de disolución/desintegración según los requerimientos del USP actual.

Ejemplo de referencia 23. Cápsulas blandas entéricas con relleno de base oleosa que contiene omeprazol

30 Se fundieron vitamina E TPGS y CREMOPHOR RH40 con triglicérido de cadena media a 40 °C. Se añadió omeprazol a la mezcla anterior y se mezcló bien.

Omeprazol	7,40 %
Triglicérido de cadena media	63,00 %
Vitamina E TPGS	7,40 %
Cremophor RH 40	22,20 %

35 La masa de gel del Ejemplo 13 se moldeó en forma de cinta con un espesor de 0,762 mm (0,03") en un tambor frío (10 °C a 13 °C). Esta cinta se utilizó para la encapsulación del relleno de omeprazol anteriormente mencionado usando un molde oval de 3. Las cápsulas se secaron y se sometieron al análisis de disolución/desintegración según los requerimientos del USP actual.

Ejemplo de referencia 24. Masa entérica de gel

40 Se fabricó una masa de gel de acuerdo con la fórmula siguiente. El polímero insoluble en ácido, EUDRAGIT L 100 se disolvió en un vehículo alcalino acuoso, y a continuación se añadió citrato de trietilo. El polímero formador de película, gelatina (hueso molido, 150 bloom), se mezcló con el plastificante, glicerol, y se añadió a la solución de polímero entérico, se mezcló durante 2 horas y se mantuvo durante toda la noche a 60 °C.

Gelatina	27,00 %
EUDRAGIT L 100	18,00 %
Glicerol	17,10 %

Citrato de trietilo	1,80 %
Hidróxido de amonio (30 % en p/v)	4,80 %
Agua	31,30 %

Ejemplo de referencia 25. Cápsulas blandas entéricas con relleno de base oleosa

5 La masa de gel del Ejemplo 24 se moldeó en forma de cinta con un espesor de 0,762 mm (0,03") en un tambor frío (10 °C a 13 °C). Esta cinta se utilizó para la encapsulación de aceite de triglicérido de cadena media usando un molde oval de 7,5. Las cápsulas se secaron y se sometieron al análisis de disolución/desintegración según los requerimientos del USP actual.

Ejemplo de referencia 26. Cápsulas blandas entéricas hidrófilas que contienen bisacodilo

10 Se añadió ácido acético a polietilenglicol (400) y se mezcló bien. Se añadió bisacodilo a la mezcla de polietilenglicol/ácido acético y se mezcló usando un mezclador de hélice a 60 °C durante 30 minutos (hasta que se hubo disuelto completamente).

Bisacodilo	1,40 %
Ácido acético	1,00 %
Polietilenglicol (400)	97,60 %

15 La masa de gel del Ejemplo 23 se moldeó en forma de cinta con un espesor de 0,762 mm (0,03") en un tambor frío (10 °C a 13 °C). Esta cinta se utilizó para la encapsulación del relleno de bisacodilo anteriormente mencionado usando un molde oval de 7,5. Las cápsulas se secaron y se sometieron al análisis de disolución/desintegración según los requerimientos del USP actual.

Ejemplo de referencia 27. Cápsulas blandas entéricas hidrófobas que contienen bisacodilo

Se fundieron manteca vegetal, aceite vegetal hidrogenado, y cera de abeja con aceite de soja a 65 °C. A esta mezcla cerosa se le añadió bisacodilo y se mezcló usando un mezclador de hélice y la mezcla se volvió a enfriar a temperatura ambiente.

Bisacodilo	1,40 %
Manteca vegetal	10,00 %
Aceite de soja hidrogenado	2,50 %
Cera de abeja	2,50 %
Aceite de soja	83,60 %

20 La masa de gel del Ejemplo 24 se moldeó en forma de cinta con un espesor de 0,762 mm (0,03") en un tambor frío (10 °C a 13 °C). Esta cinta se utilizó para la encapsulación del relleno de bisacodilo anteriormente mencionado usando un molde oval de 7,5. Las cápsulas se secaron y se sometieron al análisis de disolución/desintegración según los requerimientos del USP actual.

25 Ejemplo 28. Estudios de permeación de azul de metileno usando una cámara de diálisis

Se disolvió azul de metileno (colorante soluble en agua) en HCl 0,1 N colocado sobre una cara de la cámara y HCl 0,1 N convencional sobre la otra cara de la cámara separado usando la masa entérica de gel de acuerdo con el Ejemplo 1. Esta configuración se puso en un baño de agua en agitación a 37 °C, se extrajeron muestras hasta las 2 horas a intervalos periódicos de tiempo de 10, 20, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos.

30 Hasta los 60 minutos, no se observó liberación significativa de azul de metileno. Después de 60 minutos, la liberación fue inferior al 10 %.

Ejemplo 29. Masas de gel que tienen diversas relaciones de gelatina a polímero y espesores de cinta diferentes

35 Se fabricaron masas de gel preparadas en base al Ejemplo 24 en las que el polímero entérico y la gelatina comprenden el 45 % en peso que tienen relaciones ponderales de polímero a gelatina de 1:19 (5 %), 1:9 (10 %) y 1:5,7 (15 %). Las masas de gel resultantes se moldearon en forma de películas y se caracterizaron para sus propiedades entéricas usando los aparatos de desintegración y disolución del USP: las películas poliméricas del 5, 10 y 15 % no pasaron el ensayo de desintegración entérica.

40 Estos experimentos sugieren que ambas concentraciones de polímero del 5 y el 10 % pueden no ser suficientes para soportar el pH ácido (propiedades entéricas) mientras que el 20 % pasa la disolución pero realmente es demasiado débil para su desintegración. Por tanto, el polímero al 20 % puede ser el nivel eficaz mínimo de polímero EUDRAGIT para conseguir propiedades entéricas aceptables.

Se fabricó una masa de gel con una relación de gelatina a polímero de 80:20 para verificar su viabilidad en el reactor piloto de gel. La masa de gel resultante se encapsuló a diferentes espesores de cinta tal como 0,381 mm, 0,635 mm y 0,762 mm (0,015", 0,025" y 0,030") con dos velocidades diferentes tales como 3,0 y 3,5 rpm.

- 5 Las composiciones 80:20 con hidróxido de amonio, usando formulaciones de EUDRAGIT pasaron los ensayos entéricos. Después de 3 meses a 40 °C/75 % de humedad relativa, la composición 80:20 era de calidad límite. Se intentaron formulaciones de hidróxido de amonio 70:30 con espesores de cinta de 0,889 mm, 1,016 mm, 1,143 mm y 1,27 mm (0,035", 0,040", 0,045" y 0,050"). Las cápsulas con un espesor de cinta de 0,889 mm (0,035") no presentaban hinchamiento y permanecieron intactas en SGF: se disolvieron en 25 minutos en SIF. Las cápsulas con un espesor de cinta de 1,016 mm (0,040") no presentaban hinchamiento y permanecieron intactas en SGF: se disolvieron entre 30 y 60 minutos en SIF. También se usaron cintas más delgadas para la misma fórmula que se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1: Ejemplo de parámetros y resumen del ensayo

N°	Parámetros				Ensayo de desintegración entérica del USP	
	Gelatina: Eudragit® [A a B]	Solubilizante Eudragit®	Tamaño de cápsula	Espesor de la cinta	Ácido	pH 6,8
1	70:30	NH ₄ OH	7,5 oval	0,762 mm (0,030")	Pasa Cápsulas intactas	Pasa Desaparece en 30 minutos
2	70:30	NH ₄ OH	7,5 oval	0,635 mm (0,025")	Pasa Cápsulas intactas	Pasa Desaparece en 30 minutos
3	70:30	NH ₄ OH	7,5 oval	0,381 mm (0,015")	Pasa Cápsulas intactas	Pasa Desaparece en 15 minutos

15 **Ejemplo de referencia 30. Masa de gel entérico que contiene acetato ftalato de celulosa (AFC) y que usa hidróxido de amonio como solubilizante alcalino**

Se preparó una masa de gel de acuerdo con la fórmula siguiente. El polímero insoluble en ácido, AFC, se disolvió en el vehículo alcalino acuoso, y a continuación se añadió citrato de trietilo. El polímero formador de película, gelatina (hueso molido, 150 bloom), se mezcló con el plastificante, glicerol, y se añadió a la solución de polímero entérico, se mezcló durante 2 horas y se mantuvo durante toda la noche a 60 °C.

- 20 Ftalato acetato de celulosa como dispersión al 30 % en p/v

CPD - 30	13,30 %
Gelatina	31,50 %
Citrato de trietilo	1,35 %
Glicerol	17,55 %
Hidróxido de amonio	1,48 %
Agua	34,82 %

Ejemplo de referencia 31. Masa de gel entérico que contiene acetato ftalato de celulosa (AFC) y que usa hidróxido sódico como solubilizante alcalino

- 25 Se preparó una masa de gel de acuerdo con la fórmula siguiente. El polímero insoluble en ácido, AFC, se disolvió en el vehículo alcalino acuoso, y a continuación se añadió citrato de trietilo. El polímero formador de película, gelatina (hueso molido, 150 bloom), se mezcló con el plastificante, glicerol, y se añadió a la solución de polímero entérico, se mezcló durante 2 horas y se mantuvo durante toda la noche a 60 °C.

Ftalato acetato de celulosa como dispersión al 30 % en p/v

CPD - 30	13,18 %
Gelatina	31,50 %
Citrato de trietilo	1,35 %
Glicerol	17,55 %
Hidróxido sódico	1,60 %
Agua	34,82 %

- 30 **Ejemplo 32. Gel entérico con shellac** (no perteneciente a la invención)

Se preparó una masa de gel de acuerdo con la fórmula siguiente. El shellac polimérico insoluble en ácido se disolvió en el vehículo alcalino acuoso, y a continuación se añadió citrato de trietilo. El polímero formador de película, gelatina (hueso molido, 150 bloom), se mezcló con el plastificante, glicerol, y se añadió a la solución de polímero entérico, se mezcló durante 2 horas y se mantuvo durante toda la noche a 60 °C.

Shellac amoniado (solución al 25 % en p/v)	36,00 %
Gelatina	36,00 %
Glicerol	18,00 %
Citrato de trietilo	0,90 %
Agua	9,10 %

5

Ejemplo 33. Preparación de aspirina entérica (no perteneciente a la invención)

Se prepararon comprimidos de aspirina entérica usando la masa entérica de gel del Ejemplo 24 y una máquina de molde rotatorio como para el procedimiento descrito en las patentes de Estados Unidos nº 5.459.983, 5.146.730 y 6.482.516.

10

REIVINDICACIONES

1. Una cubierta de cápsula entérica blanda formada a partir de una composición de masa de gel que comprende un polímero soluble en agua formador de película que consiste en gelatina y polímero insoluble en ácido que consiste en copolímero de ácido acrílico-metacrilato, en la que la composición de masa de gel comprende (I):
- 5 a) un polímero soluble en agua formador de película que consiste en el 31,5 % de gelatina;
b) un polímero insoluble en ácido que consiste en el 13,5 % de copolímero de ácido acrílico-metacrilato;
c) un disolvente acuoso alcalino que consiste en el 3,6 % de hidróxido de amonio (30 % en peso/volumen);
d) plastificantes que consisten en el 17,6 % de glicerol y el 1,4 % de citrato de trietilo; y
e) agua,
- 10 en la que la relación de copolímero de ácido acrílico-metacrilato a gelatina es del 30:70 en peso; o en la que la composición de la masa de gel comprende (II):
- 15 a) un polímero soluble en agua formador de película que consiste en el 27,0 % de gelatina;
b) un polímero insoluble en ácido que consiste en el 18,0 % de copolímero de ácido acrílico-metacrilato;
c) un disolvente acuoso alcalino que consiste en el 4,8 % de hidróxido de amonio (30 % en peso/volumen);
d) plastificantes que consisten en el 17,1 % de glicerol y el 1,8 % de citrato de trietilo; y
e) agua,
- en la que la relación de copolímero de ácido acrílico-metacrilato a gelatina es de 40:60 en peso.
2. La cubierta de la cápsula entérica blanda de la reivindicación 1 que comprende una composición de masa de gel (I) en la que el contenido de agua de la masa de gel es del 32,5 %.
- 20 3. La cubierta de la cápsula entérica blanda de la reivindicación 1 que comprende una composición de masa de gel (II) en la que el contenido de agua de la masa de gel es del 31,3 %.
4. La cubierta de cápsula entérica blanda de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el pH final de la masa de gel es inferior o igual 9 unidades de pH.
- 25 5. La cubierta de cápsula entérica blanda de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la gelatina es de 100 a 250 bloom.
6. La cubierta de cápsula entérica blanda de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el contenido final en humedad de la cubierta es del 4 % al 8 %.
7. La cubierta de cápsula entérica blanda de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el espesor de la cubierta final es de 0,381 o 1,270 mm.