

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 000**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/64 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2003 E 03731548 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.08.2014 EP 1549299**

54 Título: **Reducción de la reticulación de la gelatina**

30 Prioridad:

05.06.2002 US 386115 P

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

03.12.2014

73 Titular/es:

**TEVA CZECH INDUSTRIES S.R.O. (100.0%)
Ostravská 29
747 70 Opava 9, CZ**

72 Inventor/es:

VRANA, ALES

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 524 000 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

Reducción de la reticulación de la gelatina

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a composiciones y procedimientos para reducir la reticulación en la cubierta de gelatina de las cápsulas de gelatina por incorporación de aminoácidos libres en la cubierta de la cápsula y por inclusión de un éster de ácido carboxílico en el relleno de la cápsula, opcionalmente en la cubierta de la cápsula y/o en el agente lubricante o en combinaciones de estos. Se describen cápsulas de gelatina blanda caracterizadas por una mejora de la estabilidad en comparación con cápsulas de gelatina que no contienen aminoácidos en la cubierta ni ésteres de ácidos carboxílicos en el relleno, opcionalmente en la cubierta o en el agente lubricante o en combinaciones de estos.

15 **Antecedentes de la invención**SUMARIO DE LA TÉCNICA RELACIONADA

Las cápsulas de gelatina, usadas comúnmente como forma de dosificación farmacéutica o como complementos nutricionales, consisten en una cubierta de gelatina que rodea un núcleo relleno con la composición que se administra. Las cápsulas de gelatina y los procedimientos para su preparación son bien conocidos y se describen en la bibliografía farmacológica general. Las cápsulas de gel pueden ser duras (con un relleno sólido o semisólido), formadas por dos mitades unidas para crear una cápsula con cubierta, o blandas (con un relleno líquido o semilíquido), formadas por una única cubierta de gelatina. Los comprimidos oblongos (a veces también denominados cápsulas de gel) son comprimidos modificados cubiertos por una cubierta de gelatina.

Las cápsulas de gelatina blanda se producen mediante la inyección de un relleno líquido o semilíquido entre dos bandas de gelatina, bien por formación discontinua o por formación continua (es decir, un proceso de troquelado rotativo). Durante el proceso de elaboración, las dos bandas de gelatina han de lubricarse mediante un lubricante adecuado con el fin de evitar que se peguen prematuramente a partes de la máquina o entre sí. Los agentes lubricantes adecuados usados comúnmente en la técnica incluyen aceites minerales (por ejemplo, aceite de parafina), aceites sintéticos (por ejemplo, aceite de silicona) o aceites vegetales (por ejemplo, aceite de coco y aceite de maíz).

Los rellenos líquidos o semilíquidos para cápsulas de gel de gelatina blanda se dividen en dos grupos básicos de acuerdo con su miscibilidad con agua (véase Hom y Jimerson, Capsules, Soft, en: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol. 2, Swabrick y Boylan (eds.), Marcel Dekker, Nueva York y Basilea, 269-284, 1990; y Lachmann, Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 2.^a ed., Lea y Febiger, Filadelfia, 1986). En un primer grupo se encuentran las cápsulas con rellenos hidrófobos (por ejemplo, aceites vegetales y aromáticos, hidrocarburos aromáticos y alifáticos, clorohidrocarburos, éteres, ésteres, alcoholes y ácidos orgánicos de alto peso molecular), mientras que en un segundo grupo se encuentran las cápsulas con rellenos hidrófilos (por ejemplo, polietilenglicoles y materiales con actividad superficial o tensioactivos no ionógenos).

Después de la encapsulación de los rellenos hidrófobos en el gel de gelatina, el exceso de agua abandona el gel y penetra en el relleno. El exceso de agua es reabsorbido prácticamente por completo por la cubierta de gelatina de la cápsula durante el proceso de secado, hasta que se alcanza el equilibrio con el entorno. A la inversa, los rellenos hidrófilos son capaces de absorber una cierta cantidad de agua, la cual puede penetrar en el relleno después de la encapsulación. El proceso de reabsorción es más difícil para estos rellenos y el alcance del equilibrio está condicionado por el valor HLB (equilibrio hidrófilo/lipófilo) y la curva de histéresis de la absorción para cubiertas de gelatina de una composición concreta (York, J. Pharm. Pharmacol. 33: 269 (1981)).

Un tercer grupo de compuestos y composiciones que no son adecuados para su incorporación en una cápsula de gelatina incluye: agua y disoluciones acuosas, sustancias orgánicas volátiles de bajo peso molecular y solubles en agua (por ejemplo, ácidos orgánicos, alcoholes, cetonas, aldehídos, aminas y ésteres). Además de ser en principio inadecuados para encapsulación, debido a una alteración relacionada con la disolución del gel de gelatina, algunos de estos compuestos pueden tener un efecto deteriorante de la cubierta de gelatina, incluso cuando se encuentran presentes en cantidades mínimas. Se ha encontrado que estos compuestos estimulan la reticulación de la gelatina (es decir, la formación de enlaces químicos covalentes entre las cadenas polipeptídicas de la gelatina) en la cubierta de gelatina, lo que resulta en una estructura polimérica insoluble. La reticulación puede producirse también durante el almacenamiento de las cápsulas de gelatina y dar lugar a una estructura molecular (similar a una red) de la gelatina que es prácticamente insoluble o muy poco soluble en agua.

También se sabe que la reticulación de la gelatina en la cubierta de las cápsulas es estimulada por el uso de ciertos compuestos químicos en el relleno de las cápsulas y puede producirse durante el envejecimiento de las cápsulas o después de condiciones de estrés. La formación de una estructura molecular tal (similar a una red) de la gelatina resulta en un perfil de desintegración peor de las cápsulas, lo que da lugar a un retardo en la liberación de las

sustancias farmacéuticamente activas contenidas en dichas cápsulas.

FACTORES QUE AFECTAN A LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN DE CÁPSULAS DE GELATINA BLANDA CON SUSTANCIAS FARMACÉUTICAMENTE ACTIVAS

5 El empleo de cápsulas de gelatina como medio de administración por vía oral es bien conocido en la técnica farmacéutica. En aplicaciones farmacéuticas, las cápsulas de gelatina blanda son especialmente adecuadas para la administración por vía oral de sustancias activas lipófilas. Sin embargo, una vez que se ha producido la reticulación de la gelatina, la cubierta de gelatina pasa a ser menos soluble en un medio acuoso, especialmente en un medio
10 acuoso acidificado. La reticulación retarda la desintegración de la cubierta de gelatina, lo que consiguientemente retarda la disolución del contenido interior de la cápsula en comparación con una cápsula similar no expuesta a un almacenamiento prolongado o a condiciones de estrés que estimulan la reticulación.

15 Por lo tanto, cuando la cápsula de gelatina contiene un componente que estimula la reticulación en la cubierta de gelatina, es necesario preparar una formulación que no induzca la desintegración retardada ni/o la disolución retardada del contenido interior de la cápsula después de su almacenamiento o después de su exposición a condiciones de estrés.

20 Tanto las cubiertas de cápsulas de gelatina duras como blandas pueden experimentar reticulación. La reticulación ha sido demostrada por una prolongación del tiempo de disolución y de la liberación del fármaco. El retardo se atribuye a una disolución solo parcial de la cubierta de gelatina (en el caso de cápsulas de gelatina blanda, la parte disuelta es la capa exterior de la cubierta). En algunos casos, la capa interior de la cubierta de gelatina forma una lámina delgada, denominada película, que permanece intacta y envuelve el volumen interior de las cápsulas. Este efecto ha sido descrito por Carstensen y Rhodes (Drug Dev. Ind. Pharm. 19(20): 2709 (1993)) o Bottom y col. (J. of Pharm. Sci. 86(9): 1057 (1997)).

30 Teniendo en cuenta la relativamente poca intensidad de mezclado en el aparato de disolución, la ruptura de la cubierta de gelatina que contiene la película empeora y también se retrasa y esto es la causa de la gran variabilidad de resultados de la prueba de disolución.

35 En la actualidad existen dos procedimientos básicos descritos en la bibliografía que abordan los problemas de disolución de las cápsulas de gelatina blanda. Estos procedimientos incluyen (a) la demostración de que los perfiles de disolución alterados obtenidos para cápsulas de gelatina reticulada es un fenómeno de laboratorio mediante el uso de bioequivalencia *in vivo* y/o estudios clínicos que intentan demostrar que la biodisponibilidad real de los agentes de prueba no se ve perjudicada por la reticulación y (b) la eliminación de las causas de la reticulación, es decir, (i) eliminación de las condiciones físicas que estimulan la reticulación, (ii) eliminación de las sustancias que estimulan la reticulación (promotores de reticulación), (iii) adición de inhibidores de la reticulación (en que la acción más eficaz es la combinación simultánea de estas precauciones).

ESTUDIOS *IN VIVO* CON CÁPSULAS AFECTADAS POR RETICULACIÓN

45 Aunque los cambios en la biodisponibilidad de un fármaco durante el periodo de validez siempre vienen acompañados de cambios en las características de disolución y/o incluso son indicados por estos por adelantado, la recíproca no es cierta, es decir, los cambios de las características de disolución no siempre indican necesariamente una reducción de la biodisponibilidad.

50 Chafetz y col., J. Pharm. Sci. 73: 1186 (1984) mostraron un ejemplo típico en el que la película formada por la reticulación de la gelatina no se rompía *in vitro*, pero siempre se desintegraba en el estómago del paciente. También se han descrito observaciones similares que demuestran que la reticulación de la gelatina tiene mayor efecto en el resultado de la prueba de disolución de un fármaco *in vitro* que en su biodisponibilidad *in vivo*. (Véanse, por ejemplo, Dey y col, Pharm. Res. 10(9): 1295 (1993), Digenis y col, J. Pharm. Sci. 83(7): 915 (1994) o Murphy y col, Pharm. Tech. 13(6): 53 (1989)). Entre estos estudios, el trabajo de Digenis y col. tiene una importancia especial.

55 Mientras que parece que la reticulación de la gelatina tiene un efecto mucho mayor en los resultados de las pruebas de disolución *in vitro* que en la biodisponibilidad *in vivo*, todavía es prudente utilizar formulaciones de los rellenos interiores de las cápsulas de gelatina tales que minimicen la reticulación en la cubierta de gelatina y que por lo tanto minimicen los efectos del tiempo o las condiciones de estrés en el perfil de disolución de las cápsulas de gelatina. Esto puede ser de especial importancia en caso de estudios de estabilidad acelerada, en los que las cápsulas se someten a estrés con aumento de la temperatura y la humedad relativa. La razón es que los resultados de los
60 estudios de estabilidad acelerada se usan frecuentemente con el propósito del registro del fármaco y que la prueba de disolución se requiere a menudo como uno de los procedimientos indicativos de estabilidad.

ELIMINACIÓN DE LAS CAUSAS DE LA RETICULACIÓN

65 La reticulación de las cápsulas de gelatina puede ser estimulada o acelerada por condiciones físicas o por sustancias químicas.

Las condiciones físicas que impulsan o aceleran la reticulación incluyen: (a) la combinación de temperaturas y humedad elevadas (Murthy y col., Pharm. Tech. 72 (1989)), (b) el calentamiento (la temperatura crítica está entre 37 y 40 °C) (Hakata y col., Chem. & Pharm. Bull. 42(7): 1496 (1994)), (c) la deshidratación como consecuencia de un tratamiento térmico (Welz y Ofner, J. Pharm. Sci. 81(1): 85 (1992)), (d) la rapidez del secado (Reich y col., Pharm. Industry 57 (1995)) o (e) la radiación UV.

Las sustancias químicas que activan, facilitan o fuerzan la reticulación incluyen, entre otras, glucosa, aldehídos (glutaraldehído, formaldehído, gliceraldehído), peróxidos (peróxido de hidrógeno), epóxidos (1,3-butadienodiepóxido), benceno, ácido sulfónico o clorhidrato de guanidina. Las sales metálicas reaccionan también con la gelatina y de este modo, por formación de complejos, con los grupos carboxilato (sales de cromo, circonio, aluminio). La reacción de reticulación de la gelatina se usa intencionadamente en la industria fotográfica para el endurecimiento de geles de gelatina. Algunos libros contienen una gran cantidad de información sobre este tema ((Clark, R. C. y Courts, A., "The Chemical Reactivity of Gelatin" en The Science and Technology of Gelatin, (ed.) A. G. Ward y A. Courts, Academic Press, (1977); Chonan, Y. y col., "The effects of Chemical Modification on the Physical Properties of Gelatin" en Photographic Binders, 2.^a edición, (ed.) H-Irie y col., publicado por el Grupo de Investigación sobre Aglutinantes Fotográficos del Japón (1990)).

La reticulación de la gelatina en las cápsulas de gelatina es inhibida o reducida por sustancias químicas, las cuales incluyen, entre otras: aminoácidos (glicina, lisina), ácidos carboxílicos (ácido cítrico), semicarbazida, clorhidrato de hidroxilamina, piperazida, piridina, pentametiliminina, glicerina o ácido *p*-aminobenzoico.

Se sabe que la reticulación de la gelatina en las cápsulas de gelatina puede reducirse o evitarse si se reduce la cantidad de grupos amino disponibles a lo largo de la cadena molecular de la gelatina, bien por enmascaramiento a través de enlaces covalentes con agentes enmascarantes adecuados o mediante el empleo de agentes competitivos que contienen grupos amino libres en abundancia.

Un agente enmascarante representativo usado frecuentemente es el ácido succínico, porque los dos grupos carboxilo de este ácido orgánico permiten la reacción de un grupo carboxílico con un grupo amino accesible en la cadena molecular de la gelatina, a la vez que proporcionan un impedimento estérico para el acceso del agente reticulante. El proceso en el que la gelatina se modifica por unión covalente de sus moléculas con ácido succínico se denomina succinación (succinización). Una desventaja de esta estrategia resulta del hecho de que los geles de gelatina preparados a partir de una gelatina modificada (succinada) se caracterizan por una alta permeabilidad y, como tales, son inapropiados para la encapsulación de rellenos que contengan etanol, propilenglicol u otros ingredientes volátiles o con capacidad de migración. Además, estas gelatinas succinadas todavía pueden experimentar reticulación cuando los promotores de reticulación son agentes de complejación tales como sales metálicas.

Frecuentemente se usa un aminoácido monomérico libre como agente competitivo, por ejemplo, glicina o lisina, cuyo grupo amino libre compite con los grupos amino accesibles en la cadena molecular de la gelatina durante su reacción con el agente reticulante.

INFLUENCIA DE LA GLICINA EN LA RETICULACIÓN

El efecto inhibitorio de la glicina sobre la reticulación es más intenso cuando simultáneamente hay presentes grupos carboxilo libres y accesibles. Véase, por ejemplo, Adesunloye y Stach (Drug. Dev. Industrial Pharmacy, 1998).

Parece ser que la glicina impide la reticulación tanto en formulaciones alcohólicas como no alcohólicas para cápsulas de gelatina (observaciones no publicadas de los inventores). La glicina se usa actualmente en preparaciones farmacéuticas en las que se usa dimetilisosorbida como disolvente. Para impedir la reticulación se usa una concentración de glicina de aproximadamente el 0,5 %.

ACEPTACIÓN FARMACÉUTICA DEL USO DE GLICINA EN LA CUBIERTA DE CÁPSULAS DE GELATINA; VIABILIDAD PRÁCTICA

No existen limitaciones para el uso de glicina en cápsulas, según se menciona en la lista de adyuvantes permitidos por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), *Inactive Ingredient Guide* (IIG) del año 1996. Sin embargo, de las especificaciones para comprimidos, polvos para vía oral, productos alimenticios o bebidas, pueden obtenerse los siguientes datos de apoyo:

<u>Alimentos y bebidas</u> <u>(CFR (Código de Regulaciones Federales) cap. I (edición 4-1-00))</u>	<u>Concentración</u>
Sustancia enmascarante auxiliar (glicina)	0,2 % en la bebida final

Productos farmacéuticos (IIG)	
Inyecciones intramusculares	(límites no publicados)
Polvo liofilizado para disoluciones de inyección intramuscular	(límites no publicados)
Cápsulas, vía oral	(límite no publicado)
Polvo para preparación de una disolución, vía oral	(2,1 %)
Disolución para vía oral	(límites no publicados)
Comprimidos para vía oral	(8.X mg - 163,31 mg)
Comprimidos para vía oral (liberación inmediata /comprimida) sin recubrimiento	(100 mg - 200 mg)
Disolución para vía rectal	(límites no publicados)
Polvo para preparación de una disolución, vía subcutánea	(límites no publicados)

La bibliografía de patentes desvela contenidos de glicina de entre el 0,1 y el 25,0 %, con mayor preferencia del 0,2 al 5 %, con respecto a un gel de gelatina recién preparado. Las concentraciones de glicina presentadas a continuación describen los niveles escritos para uso en algunas formas de dosificación comunes. Las cantidades de uso común incluyen: 1,08 mg por cápsula (oval, tamaño 5), 2,52 mg por cápsula (oblonga, tamaño 11) y 3,94 mg por cápsula (oblonga, tamaño 20).

También se sabe que el efecto de los agentes competitivos (fracciones que contienen aminoácidos libres) puede intensificarse adicionalmente (potenciarse) por el uso simultáneo de una sustancia con un grupo carboxilo libre, generalmente un ácido orgánico. Como ácido orgánico, frecuentemente se usa un ácido carboxílico inferior monomérico como, por ejemplo, ácido cítrico. Sin embargo, esta estrategia solo se ha usado hasta ahora en cápsulas de gelatina dura que contienen rellenos secos en polvo o semisólidos. No ha sido posible aplicar este procedimiento a las cápsulas de gelatina blanda, en las que el carácter lipófilo dominante de los componentes del relleno no permite el uso de ácidos orgánicos inferiores monoméricos que son solubles en medios acuosos e hidrófilos e insolubles en medios aceitosos o lipófilos.

En la producción de las cápsulas de gelatina blanda se usa una combinación de las estrategias mencionadas anteriormente, de modo que se lleva a cabo la succinación de la cadena de gelatina polimérica por reacción con el anhídrido del ácido succínico. Simultáneamente se añade glicina o lisina como aminoácido libre a la composición del gel.

Sin embargo, hasta la fecha, varias desventajas han acompañado a esta estrategia. La primera desventaja deriva del hecho de que el producto formado como resultado de la reacción de la gelatina con el anhídrido del ácido succínico no ha sido reconocido como un compuesto farmacéutico auxiliar (excipiente) aceptable.

La segunda desventaja está causada por la elevada permeabilidad de los geles de gelatina preparados a partir de gelatina succinada. Esta característica los hace inadecuados para la encapsulación de rellenos que contienen etanol, propilenglicol u otros componentes volátiles o con capacidad de migración.

PATENTES RELACIONADAS

En la patente de los EE. UU. n.º 2.467.715 se describieron por primera vez precauciones especiales conducentes a la supresión de la solidificación de geles de origen animal (geles de gelatina) estimulada por azúcares reductores. Esta patente describe la utilización de diversas sales de amonio (sulfato de amonio, fosfato de amonio, acetato de amonio, cloruro de amonio, nitrato de amonio y tiocianato de amonio). Este caso estaba dirigido a geles de gelatina formados y no a las cápsulas que contienen un relleno, en que los azúcares reductores solubles en agua estaban incorporados en el gel. Adicionalmente se describe el uso de los agentes (sales de amonio) para bloquear el endurecimiento y la reticulación del gel por la acción de estos azúcares. Finalmente, los aminoácidos desvelados no se usaron como compuestos para bloquear el endurecimiento (reticulación) del gel.

Un procedimiento similar, es decir, el uso de sales de amonio (sulfato de amonio, sulfato de amonio, bisulfato de amonio, acetato de amonio e hidróxido de amonio) en combinación con cápsulas de gelatina rellenas con un empoamiento de la desintegración como consecuencia de una reacción aldehídica, se describió en la patente francesa FR 2617047. Los aminoácidos no se describieron como compuestos para inhibición de la reticulación.

La patente de los EE. UU. n.º 4.255.413 desvela una mejora de la disolución de cápsulas de gelatina blanda, en las que el relleno contiene una formulación compuesta de ingredientes activos poco solubles en agua y un tensioactivo. Sin embargo, esta invención mantiene el uso de tensioactivos y sales carbonatadas o bicarbonatadas, por ejemplo, carbonato de calcio, amonio, sodio y potasio, en el relleno.

La solicitud de patente DD 225426 A1 describe el uso de nicotinamida, metilacetamida y urea para la estabilización de geles de gelatina. Sin embargo, según se usa en este caso, el término estabilización se refiere a la estabilización de composiciones recién preparadas de gelatina cuya conformabilidad en formas (es decir, cápsulas de gelatina blanda) está limitada temporalmente por el envejecimiento progresivo y la degradación del gel de gelatina recién

preparado que tiene lugar unas en unas pocas horas después de su preparación.

La solicitud de patente japonesa JP 6321541 describe el uso de aminoácidos por primera vez, en particular, glicina, lisina y ácido aspártico, para la supresión de la insolubilidad de gelatina blanda que contiene caramelo. Sin embargo, los beneficios de la solución mencionada se describen solo para cápsulas que contienen caramelo como parte de la cubierta de gelatina, es decir, para aquellos rellenos que deben protegerse de la luz (tocoferol, vitamina A, vitamina D, nifedipina).

El uso de glicina en combinación con la gelatina se describe adicionalmente en la patente de los EE. UU. n.º 5.405.616. Sin embargo, la descripción se refiere a la producción de criopellas secas, formadas por dos matrices de gel hidrófilo. La base de la primera matriz de gel es un polímero compuesto de aminoácidos (péptido) y la base de la segunda matriz de gel es un polímero compuesto de azúcares (polisacárido) o un polímero compuesto de aminoácidos (péptido) o de acrilato o metacrilato (poliacrilato, polimetacrilato) o un azúcar simple o un aminoácido simple, como por ejemplo, glicina.

En la patente de los EE. UU. n.º 5.620.704 se describe un procedimiento para mejorar la estabilidad de las cápsulas de gelatina blanda sometidas a la influencia de temperaturas elevadas, humedad o aldehídos. El procedimiento consiste en la incorporación de un aditivo o de una mezcla de aditivos en el gel de gelatina antes de la encapsulación. Los aditivos preferidos son ácido glutámico, triptófano y ácido nitrilotrismetilfosfónico. Las reivindicaciones incluyen además hidrogenocarbonato y carbonato de amonio, dióxido e hidrogenodióxido de sulfuro de amonio, fosfato e hidrogenofosfato de amonio y tiocianato de amonio, así como sulfatos y cloruros de sodio, potasio, litio, calcio y magnesio, cloruro y sulfato ferroso y férrico, ácido aspártico y asparragina, lisina, arginina, guanidina, urea, ácido cítrico, ácido ascórbico y ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). Las reivindicaciones no incluyen glicina. No se usa sinergia entre el inhibidor de la reticulación (como, por ejemplo, el portador del grupo amino) y sustancias que amplifican esta inhibición (como, por ejemplo, el portador del grupo carboxilo). También es evidente a partir de los ejemplos que, cuando se usa la combinación de las sustancias mencionadas anteriormente, esto siempre se hace exclusivamente mediante su incorporación tan solo en la formulación de la mezcla de gelatina.

La solicitud de patente japonesa JP 01020078 A describe adicionalmente la preparación de cápsulas de gelatina blanda con rellenos hidrófilos.

La solicitud de patente DD 295765 A5 desvela la preparación de formulaciones farmacéuticas liofilizadas con ciclosporina, en que la dispersión de ciclosporina se incorpora en un gel hidrófilo. En este caso, la matriz se forma de manera similar a la de la patente de los EE. UU. n.º 5.405.616, con el uso de un polímero compuesto de aminoácidos (péptido) o un polímero compuesto de azúcares (polisacárido) o un polímero compuesto de aminoácidos (péptido) o de acrilato o metacrilato (poliacrilato, polimetacrilato) o un azúcar simple o un aminoácido simple, como por ejemplo, glicina. La composición farmacéutica se usa como relleno de comprimidos, cápsulas o pellas solo después de su liofilización. La descripción no expone la preparación de cápsulas de gelatina que muestren una mejora de las características de desintegración y disolución como resultado de una inhibición de la reticulación de la gelatina.

La utilización del efecto sinérgico del uso simultáneo de un inhibidor de la reticulación (como, por ejemplo, un portador de un grupo amino) y un compuesto que amplifica este efecto de inhibición (como, por ejemplo, un portador de un grupo carboxilo) se describió por primera vez en el documento WO 97/33568. Como aminoácido inhibidor de la reticulación se usó glicina y como compuesto para la ampliación de este efecto inhibitorio (potenciador de inhibición) se usó ácido cítrico. Al contrario que en la patente de los EE. UU. n.º 5.405.616, en la que el ácido cítrico se usó como componente de la mezcla de gelatina y se incorporó en el gel, el documento WO 97/33568 describe un uso en el que ambos compuestos se usan como componentes de la formulación del relleno interior de una cápsula de gelatina. Finalmente, de la descripción detallada de la invención se deduce que los inventores consideraron su solución aplicable solamente para cápsulas de gelatina dura rellenas con rellenos sólidos en forma de polvo seco o granulado.

En un contexto similar, la publicación previa a la concesión de los EE. UU. número 2000/026282 A1 describe un procedimiento para la mejora de las características de disolución de cápsulas de gelatina dura rellenas con rellenos sólidos en forma de polvo o granulado con el uso de glicina en la formulación del relleno de las cápsulas de gelatina dura.

Por lo tanto, hasta la fecha, la preparación de cápsulas de gelatina blanda con una reducción significativa de la reticulación en la cubierta de la cápsula y que muestren un perfil de disolución significativamente mejorado se ha considerado técnicamente difícil o imposible, especialmente en aquellos casos en los que la disolución de relleno es del tipo 2 (descrito anteriormente) y consta en parte de compuestos hidrófilos o parcialmente hidrófilos miscibles con agua (por ejemplo, polietilenglicoles y tensioactivos no ionógenos) y/o en el caso en que la disolución de relleno contiene compuestos capaces de migrar a la cubierta de la cápsula de gelatina blanda (por ejemplo, alcoholes inferiores (etanol, etilenglicol, propilenglicol)) y/o en el caso en que la disolución de relleno contiene compuestos que facilitan o estimulan la migración de compuestos distintos del agua desde la cubierta de gelatina de la cápsula a su relleno. Además, se presentan problemas cuando no puede emplearse ningún otro procedimiento conocido para

impedir la reticulación de la gelatina como, por ejemplo, el procedimiento de succinación de la molécula polimérica de gelatina.

Sumario de la invención

5 La solicitud desvela una cápsula de gelatina que comprende un relleno y una cubierta de gelatina, en que la cubierta de gelatina comprende el 0,1-10 % (p/p) de un aminoácido libre como inhibidor de la reticulación y el relleno comprende del 0,01 al 10 % (p/p) de un éster de ácido carboxílico como potenciador del inhibidor de la reticulación.

10 La presente solicitud salva muchas de las dificultades técnicas de las estrategias actualmente disponibles sobre la base del resultado de que el efecto de la reticulación de la gelatina en la cápsula de gelatina puede reducirse o eliminarse por el uso de una cantidad eficaz de fracciones que impiden/reducen la reticulación del gel. Este resultado puede aplicarse tanto a cápsulas de gelatina dura como blanda que contienen rellenos hidrófilos y lipófilos, sin aumentar simultáneamente la permeabilidad del gel para componentes con capacidad de migración.

15 Los inventores han identificado componentes adecuados y combinaciones de los mismos que funcionan como inhibidores de la reticulación y potenciadores de los inhibidores de la reticulación que resultan en cápsulas de gelatina con una estabilidad mejorada en comparación con cápsulas de gelatina que no contienen tales fracciones. Se ha encontrado que los inhibidores y los potenciadores de los inhibidores de la invención son eficaces no solo por su simple adición simultánea a la formulación del relleno de la cápsula, sino también por su incorporación en la formulación de la cubierta de gelatina o por su adición por separado a la formulación de la cubierta de la cápsula de gelatina y su inclusión en la formulación del relleno de la cápsula. También se ha encontrado que los inhibidores y los potenciadores de los inhibidores pueden suministrarse separadamente, por un lado, a la formulación para la cubierta de la cápsula de gelatina y/o a la formulación del relleno de la cápsula y, por otro lado, por ejemplo, al aceite de lubricación para las bandas de gelatina.

20 Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención proporciona cápsulas de gelatina que comprenden un relleno y una cubierta de gelatina que contiene un aminoácido inhibidor de la reticulación, en que la cápsula de gel también incluye un potenciador del inhibidor de la reticulación. El potenciador del inhibidor de la reticulación es un éster de ácido carboxílico.

30 Otro aspecto de la invención consta de procedimientos para potenciar la acción de un inhibidor de la reticulación en una cubierta de gelatina de una cápsula de gelatina con un potenciador del inhibidor de la reticulación. En algunas realizaciones descritas en este documento, los potenciadores de los inhibidores de la reticulación son ésteres de ácidos carboxílicos.

Breve descripción de los dibujos

40 La figura 1 es una representación gráfica (absorbancia en función del tiempo) que compara la disolución de formulaciones representativas de acuerdo con la invención. Según se describe con más detalle a continuación, FT es una formulación con glicina que contiene formaldehído y TPGS, FO es una formulación con glicina que contiene formaldehído pero no TPGS, OO es una formulación con glicina que no contiene formaldehído ni TPGS y OT es una formulación con glicina que no contiene formaldehído pero sí TPGS.

45 La figura 2 en conjunto muestra una comparación de múltiples muestras de cápsulas de gelatina con ciclosporina como ingrediente activo en el relleno de la cápsula, un potenciador de la inhibición de la reticulación en el relleno y un inhibidor de la reticulación en la cubierta frente a cápsulas con ciclosporina como ingrediente activo, pero sin ningún potenciador de la inhibición de la reticulación en el relleno y ningún inhibidor de la reticulación en la cubierta.

50 La figura 2A es una representación gráfica que muestra la disolución de seis muestras (marcadas D1-D6) sin ningún modificador en el tiempo 0.

La figura 2B es una representación gráfica que muestra la disolución de seis muestras (marcadas D1-D6) sin ningún modificador a los nueve meses.

55 La figura 2C es una representación gráfica que muestra la disolución de seis muestras (marcadas D1-D6) con glicina en el tiempo 0.

60 La figura 2D es una representación gráfica que muestra la disolución de seis muestras (marcadas D1-D6) con glicina a los nueve meses.

Descripción detallada de la invención

65 Los inventores han identificado compuestos adecuados y combinaciones de estos que funcionan como inhibidores de la reticulación y potenciadores de los inhibidores de la reticulación que resultan en cápsulas de gelatina con una estabilidad mejorada en comparación con cápsulas de gelatina que no contienen tales fracciones. Se ha encontrado

que los inhibidores de la reticulación y los potenciadores de los inhibidores de la invención son eficaces no solo por su simple adición simultánea a la formulación del relleno de la cápsula de gel, sino también por su incorporación en la formulación de la cubierta de gelatina o por su adición por separado a la formulación de la cubierta de la cápsula de gelatina y su inclusión en la formulación del relleno de la cápsula. También se ha encontrado que los inhibidores de la reticulación y los potenciadores de los inhibidores pueden suministrarse separadamente, por un lado, a la formulación para la cubierta de la cápsula de gelatina y/o a la formulación del relleno de la cápsula y, por otro lado, por ejemplo, al aceite de lubricación para las bandas de gelatina.

Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención proporciona cápsulas de gelatina que comprenden un relleno y una cubierta de gelatina que contiene un aminoácido inhibidor de la reticulación, en que la cápsula de gel también incluye un potenciador del inhibidor de la reticulación. El potenciador del inhibidor de la reticulación es un éster de ácido carboxílico.

Otro aspecto de la invención consta de procedimientos para potenciar la acción de un inhibidor de la reticulación en una cubierta de gelatina de una cápsula de gelatina con un potenciador del inhibidor de la reticulación. En algunas realizaciones el inhibidor de la reticulación y los potenciadores de los inhibidores de la reticulación resultan en un efecto sinérgico (es decir, el efecto de reducción de la reticulación observado en conjunto cuando se usan los dos es mayor que la suma de los efectos de reducción observados cuando se usan el inhibidor y los potenciadores por sí solos).

Los potenciadores de los inhibidores de la reticulación son ésteres de ácidos carboxílicos.

Más específicamente, la invención expone composiciones y procedimientos para reducir la reticulación en la cubierta de gelatina de cápsulas de gelatina mediante la incorporación de aminoácidos libres en la cubierta de la cápsula y mediante la inclusión de un éster de ácido carboxílico en el relleno de la cápsula y/o en la cubierta de la cápsula y/o en el agente lubricante o en combinaciones de estos. El relleno es un relleno del segundo tipo, es decir, tiene un carácter tal que contiene líquidos miscibles con agua, por ejemplo, polietilenglicoles o compuestos con actividad superficial (tensoactivos) no ionógenos, es decir, agentes en general que son capaces de unirse a una parte del agua que penetra en el relleno de una cápsula después de su encapsulación. Al mismo tiempo, bien la cubierta de gelatina o el relleno de la gelatina o ambas partes contienen el agente o agentes que permiten, potencian o inducen la reticulación. El procedimiento consiste en el uso simultáneo de la cantidad suficientemente activa de dos agentes, en que uno de los agentes reduce la reticulación de la gelatina por sí mismo (un inhibidor de la reticulación de la gelatina) y el segundo refuerza y potencia este efecto inhibidor (amplificador de la inhibición). El inhibidor de la reticulación se incorpora en la composición de la cubierta de gelatina y el amplificador de la inhibición está contenido, en función del carácter del relleno, en el relleno de la cápsula y opcionalmente en la cubierta de gelatina y/o en el lubricante usado en la elaboración de las cápsulas o en todos los componentes de las cápsulas de gelatina simultáneamente.

Los términos técnicos y científicos, según se usan en este documento, tienen el significado entendido comúnmente por los expertos en la técnica a la que pertenece la presente invención, a menos que se definan de otro modo. En este documento se hace referencia a diversas metodologías y materiales conocidos por los expertos en la técnica. Las obras de referencia estándar que exponen los principios generales de la farmacología incluyen *The Pharmacological Basis of Therapeutics* de Goodman y Gilman, 9.^a ed. (McGraw Hill Companies Inc., Nueva York, 1996). Las obras de referencia estándar que exponen los principios generales de las formulaciones farmacéuticas incluyen *Pharmaceutical Sciences* de Remington, 18.^a ed. (Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990) y *The Science and Practice of Pharmacy* de Kemington (Lippincott, Williams & Wilkins, 1995).

Para llevar a cabo la presente invención puede utilizarse cualquier material y/o procedimiento adecuado conocido por los expertos en la técnica. Sin embargo, se describen materiales y procedimientos preferidos. Los materiales, reactivos y similares a los que se hace referencia en la descripción y ejemplos siguientes pueden obtenerse de fuentes comerciales, a menos que se indique lo contrario.

La elaboración de cápsulas de gelatina es una técnica farmacéutica bien conocida. Las cápsulas de gelatina incluyen todas aquellas formas de dosificación o complementos nutricionales en los que el material de relleno se empaqueta en una cubierta de gelatina. Tales cápsulas pueden ser, por ejemplo, cápsulas duras rellenas con un relleno sólido o semisólido y formadas por dos mitades individuales de cubierta que se ajustan entre sí para formar la cubierta acabada de una cápsula o cápsulas blandas, cuyo relleno líquido o semilíquido está encapsulado por una pieza de cubierta de gelatina y posiblemente también los denominados comprimidos oblongos, es decir, comprimidos recubiertos por una cubierta de gelatina.

Las cápsulas de gelatina blanda se elaboran por procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica, tales como la inyección de un relleno líquido, semilíquido o similar a una pasta entre dos bandas de gelatina lubricadas en un proceso de troquelado rotativo o formación continua. Las dos bandas del gel de gelatina deben lubricarse con un lubricante apropiado con el fin de evitar que el gel de gelatina recién preparado se pegue prematuramente a la maquinaria o que se peguen las bandas entre sí.

La reticulación entre las cadenas polipeptídicas de las moléculas de gelatina en la cubierta de las cápsulas de gelatina se presenta después de la elaboración de las cápsulas, es decir, durante el almacenamiento, lo que resulta en la formación de una estructura molecular (similar a una red) de la gelatina en la cubierta tal que reduce su solubilidad en agua.

5 La reticulación de la gelatina en la cubierta de una cápsula de gelatina es inducida por la incorporación de ciertos agentes químicos en el relleno o condiciones de estrés. La formación de una estructura molecular de la gelatina similar a una red que es prácticamente insoluble o muy poco soluble en agua resulta en una deficiente desintegración de las cápsulas, con una liberación más lenta de los ingredientes farmacéuticos activos contenidos en dichas cápsulas, lo que da lugar a resultados deficientes en la prueba de ruptura y la prueba de disolución.

15 Los materiales que inducen la reticulación en la cubierta de una cápsula incluyen cualquier material tal que: (a) apoya la reticulación (formación de un enlace covalente) entre los polipéptidos de las moléculas de gelatina en la cubierta de una cápsula de gelatina o (b) ralentiza la disolución de las cápsulas, con el tiempo y/o después de su exposición a temperaturas o humedad elevadas. Los agentes inductores de reticulación preferidos incluyen agentes con grupos carbonilo, tales como cetonas, aldehídos y sus derivados. Los agentes que inducen la reticulación en una cubierta de gelatina contienen normalmente un grupo carbonilo o un derivado del mismo o componentes que se descomponen en productos de descomposición que contienen grupos carbonilo o sus derivados. Las fracciones aldehídicas son los agentes que contienen grupos carbonilo preferidos. Adicionalmente, los agentes que apoyan o inducen la reticulación de las moléculas de gelatina en la cubierta de una cápsula de gelatina pueden contener grupos aldehído o componentes cuya descomposición resulta en la formación de aldehídos, especialmente formaldehído.

25 La determinación de si el material en el relleno de una cápsula causa reticulación en la cubierta de la cápsula es una cuestión de rutina. Por ejemplo, un relleno de una cápsula que contiene un material que apoya la reticulación resulta en la formación de una película y produce una disolución lenta, una desintegración lenta o se observa un tiempo de ruptura de la cápsula lento durante la prueba de ruptura (de acuerdo con la norma USP 24, (26)) cuando las cápsulas se ensayan en un estudio de estabilidad acelerada, es decir, en almacenamiento con el 75 % de humedad relativa y a 40 °C durante cuatro semanas o más. El término "disolución lenta" o "disolución deficiente" significa que la disolución media en 60 minutos se reduce en al menos el 20 % después de exponer las cápsulas a las condiciones del estudio de estabilidad acelerada. El término "desintegración retardada" significa que el tiempo de desintegración medio, según se mide en la prueba de desintegración de acuerdo con la Farmacopea Europea (27), se prolonga en al menos el 20 % después de exponer las cápsulas a las condiciones del estudio de estabilidad acelerada mencionadas anteriormente. El término "tiempo desacelerado de ruptura de la cápsula" significa que el tiempo de ruptura medio, según se mide en la denominada prueba de disolución de acuerdo con la norma USP 24 en el equipo de disolución de la USP n.º 2 (26) se prolonga en al menos el 20 % después de exponer las cápsulas a las condiciones del estudio de estabilidad acelerada mencionadas anteriormente.

40 Se ha encontrado que la presencia de formaldehído en las cápsulas después de su almacenamiento en las condiciones del estudio de estabilidad acelerada apoya la reticulación en la cubierta de las cápsulas de gelatina. Según se verá a continuación (véase la figura 1), el formaldehído es por lo tanto útil para probar la eficacia de las fracciones y procedimientos expuestos en este documento, ya que estimula la reticulación.

45 Otro indicador de la influencia en la reticulación es la observación óptica de una película, que es el resto insoluble de la cubierta de gelatina, observada en las pruebas de desintegración, ruptura o disolución, según se muestra en varios ejemplos a continuación.

50 Una "cantidad reductora eficaz" de un compuesto/fracción para la reducción de la reticulación es una cantidad tal que es eficaz para mejorar el parámetro de "disolución después de 60 minutos", según denota un cambio de más de \pm el 20 % del valor inicial para cápsulas de gel almacenadas durante cuatro semanas en las condiciones del estudio de estabilidad acelerada y/o nueve meses en condiciones de temperatura ambiente. En algunas realizaciones, el cambio en la disolución observado para formulaciones de acuerdo con la invención no es de más de \pm el 10 % del valor original. Se señala que el término "reductor" significa que impide (enteramente o en parte) que se produzca la reticulación, así como que hace desaparecer (enteramente o en parte) la reticulación ya existente.

55 Otro indicador de que la cantidad del compuesto/fracción para la reducción de la reticulación es eficaz en la aparición de restos de gelatina sin disolver en las disoluciones en las pruebas de desintegración, ruptura o disolución. La aparición de restos de gelatina en las disoluciones usadas en estas pruebas debería ser la misma después de cuatro semanas en comparación con el inicio del estudio de estabilidad acelerada para las cápsulas almacenadas en condiciones de estabilidad acelerada. El agente que induce la reticulación es preferentemente el ingrediente farmacéutico activo de la formulación por sí mismo y/o un excipiente farmacéutico o su combinación. El agente que induce la reticulación puede ser, en ciertas condiciones, un agente que no está descrito en la composición del producto mismo, pero que entra en contacto directo con el producto. Un agente tal puede ser, por ejemplo, un lubricante usado en la elaboración de las cápsulas de gelatina blanda o agentes para reducir la carga estática en el caso de cápsulas de gelatina dura.

65

Cualquier agente farmacéutico activo que es adecuado para su administración en forma de cápsulas de gelatina puede usarse también en cápsulas de gelatina estabilizadas por el procedimiento descrito. Sin embargo, el procedimiento descrito es especialmente ventajoso para la estabilización de aquellas cápsulas que contienen una cantidad farmacológicamente eficaz de ingredientes farmacéuticos activos tales que, mezclados con excipientes farmacéuticos, crean rellenos con el carácter del segundo grupo descrito anteriormente. Tales rellenos contienen líquidos miscibles con agua, por ejemplo, polietilenglicoles e ingredientes con actividad superficial (tensioactivos) no ionógenos o alcoholes inferiores. Los agentes miscibles con agua se caracterizan por su capacidad de migración a la cubierta de gelatina de una cápsula y los rellenos que contienen los agentes miscibles con agua se caracterizan, a diferencia de los rellenos compuestos solamente de agentes lipófilos no miscibles con agua, por su capacidad de retener una cierta parte del agua que penetra en el relleno de una cápsula después de la encapsulación. En estos rellenos, el proceso de reabsorción inversa de agua desde el relleno a la cubierta durante el secado de la cápsula es más complejo y la determinación del equilibrio está condicionada por el valor HLB del relleno y las curvas de histéresis de la reabsorción de cubiertas de gelatina de una composición concreta (York, J. Pharm. Pharmacol. 33: 269 (1981)).

Estos rellenos se conocen como autoemulsiones (SEDDS, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes) o automicroemulsiones (SMEDDS, sistemas de administración de fármacos automicroemulsionantes). Véase Barthélémy y col., Liquid and Semi-solid Excipients in Hard Capsules, and Viscous SMEDDS Solutions. (Conferencia pronunciada en Chatenay Malabry - París XI, Facultad de Farmacia, durante la Reunión organizada por la APGI, Capsugel y Gattefossé en noviembre de 1994, lista de aplicación de la empresa Gattefossé, F95249, 1.^a edición, abril 95). Las autoemulsiones son mezclas isotrópicas líquidas o semisólidas de una fase oleosa y tensioactivos no ionógenos o disolventes y cosolventes con un carácter tal que crean el tipo de emulsión O/W (aceite en agua) en los líquidos corporales. Las automicroemulsiones son sistemas líquidos o sólidos sin agua compuestos de una fase oleosa y tensioactivos no ionógenos o disolvente y cosolvente con un carácter tal que crean espontáneamente una microemulsión en agua o en los líquidos corporales.

Las formulaciones farmacéuticas del carácter anteriormente mencionado se usan para ingredientes farmacéuticos activos tales como undecapéptidos cíclicos y taxanos o sus combinaciones o combinaciones de estos agentes con inhibidores del citocromo P450 como, por ejemplo, antibióticos macrólidos, bloqueantes de canales de calcio, glucocorticoides, alcaloides ergotamínicos y antimicóticos imidazólicos y triazólicos. O tales ingredientes farmacológicos activos pueden incluir combinaciones del primer grupo mencionado con inductores del citocromo P450 tales como anticonvulsivos, sulfonamidas y rifampicina o sus combinaciones. La lista mencionada anteriormente también contempla todas las sales de los ingredientes farmacéuticos activos y no está limitada con respecto a las reivindicaciones de la patente.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables son bien conocidos en la técnica. El término "aceptable" incluye aquellos agentes que se describen en las publicaciones Handbook of Pharmaceutical Excipients de la Asociación Farmacéutica Americana, Washington D.C. y/o Inactive Ingredient Guide de la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA). Los ingredientes farmacéuticamente aceptables especialmente útiles incluyen monosacáridos como, por ejemplo, glucosa y fructosa, disacáridos como, por ejemplo, lactosa y sacarosa, trisacáridos como, por ejemplo, rafinosa y polisacáridos como, por ejemplo, almidones (almidón de maíz y de patata), derivados de almidón (almidón pregelatinizado), pectina y carragenanos, tensioactivos, especialmente tensioactivos no ionógenos tales como sorbitano etoxilado (polisorbato Tween 80), lubricantes como, por ejemplo, estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio, aceite vegetal hidrogenado, aceite de parafina, aceite de maíz fraccionado, aceite de coco fraccionado, agentes de desintegración como, por ejemplo, povidona reticulada, agentes aglutinantes como, por ejemplo, povidona y colorantes y pigmentos farmacéuticamente aceptables como, por ejemplo, el color FD&C rojo n.º 3.

En una realización, el agente que induce la reticulación de la gelatina en la cubierta de gelatina es el ingrediente activo farmacéutico y/o el excipiente farmacéutico y/o su combinación.

En algunas realizaciones, la composición de gelatina de la cubierta de la cápsula contiene del 0,1 al 10 % de una fracción aminoacídica, con respecto a la materia seca. Al mismo tiempo, la composición de gelatina de la cubierta o el relleno de la cápsula o el aceite lubricante usado en la elaboración y/o combinaciones de estas partes de la cápsula de gelatina contienen además del 0,01 al 10 % en peso de un éster de ácido carboxílico, con respecto a la materia seca de la cubierta, es decir, el peso del relleno de la cápsula.

Preferentemente, la composición de gelatina de la cubierta de la cápsula de gelatina contiene del 0,2 al 5 % de una fracción aminoacídica, con respecto a la materia seca. Al mismo tiempo, la composición de gelatina de la cubierta o el relleno de la cápsula o el aceite lubricante usado en la elaboración y/o combinaciones de estas partes de la cápsula de gelatina contienen además del 0,01 al 10 % en peso de un éster de ácido carboxílico, con respecto a la materia seca de la cubierta o el peso del relleno de la cápsula, respectivamente.

Sin el deseo de limitarse a un mecanismo específico, los inventores creen que el componente aminoacídico de acuerdo con la invención actúa como un agente de eliminación de los grupos carbonilo libres, especialmente como un agente de eliminación de formaldehído, aunque la capacidad de los aminoácidos de actuar como ácido o base

puede estar también implicada. Se supone que los ésteres de ácidos carboxílicos permiten la completa disolución del aminoácido en el límite entre las fases del gel de gelatina de la cubierta y el líquido del relleno interior de la cápsula, lo que es crítico para la formación de la película.

- 5 Se contemplan especialmente aminoácidos que contienen a la vez grupos carboxilo y grupos amino libres, especialmente un grupo amino primario o su sal, es decir tanto aminoácidos monoméricos como cortas cadenas peptídicas compuestas de dos o tres restos aminoácídicos. Son especialmente adecuados aminoácidos monoméricos como, por ejemplo, α y ω -aminoácidos. Los más adecuados son aminoácidos del grupo que incluye acetilcisteína, glicina, triptófano, lisina, leucina, treonina, ácido aspártico, ácido glutámico, asparragina, glutamina, arginina, cisteína, fenilalanina, tirosina, histidina, valina, alanina, isoleucina, ornitina, ácido *p*-aminobenzoico y ácido nicotínico o sus sales. Un aminoácido especialmente adecuado es glicina.

- 15 En algunas realizaciones se usa un éster de ácido carboxílico. Los ésteres de ácidos carboxílicos adecuados para el procedimiento descrito son los restos de ácidos carboxílicos de C_4 - C_{20} que contienen uno, dos o tres grupos carboxilo (-COOH) o sus sales, unidos por enlaces estéricos a alcoholes alifáticos o heterocíclicos mono, di o polisaturados, ramificados y sin ramificar, con una longitud de cadena de C_3 - C_{18} , con la excepción de los ésteres de ácidos grasos superiores y glicerol que se usan comúnmente en el relleno de una cápsula como vehículo.

- 20 El resto monomérico de las fracciones de ácido carboxílico útiles de acuerdo con la invención puede ser un resto con cuatro a diez átomos de carbono (C_4 - C_{10}) o su sal y este ácido carboxílico contenía originalmente de uno a tres grupos carboxilo (-COOH), preferentemente dos grupos carboxilo y procede del grupo de agentes tales como ácido benzoico, ácido fumárico, ácido málico, ácido maleico, ácido acético, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido etilendiaminotetraacético, ácido láctico, ácido sórbico, ácido tartárico, ácido adípico, ácido succínico y ácido glucónico. Son especialmente adecuados los restos de los ácidos succínico, fumárico, acético, cítrico, málico y tartárico. Los ésteres de ácidos carboxílicos o sus sales son solubles en la composición del relleno de una cápsula de gelatina (si se usan como componente de la composición del relleno) o en agua (si se usan como componente de la composición de la cubierta) o en el lubricante (si se usan como parte del lubricante). Las sales de los ácidos carboxílicos pertinentes incluyen las sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos y amonio.

- 30 La solicitud expuesta se refiere especialmente a cápsulas de gelatina cuyo relleno tiene el carácter de autoemulsión y contiene líquidos miscibles en agua como, por ejemplo, polietilenglicoles y agentes con actividad superficial (tensioactivos) no ionógenos o alcoholes inferiores. Los agentes miscibles con agua se caracterizan por su capacidad para migrar en el gel de gelatina de las cápsulas y los rellenos que contienen los agentes miscibles con agua se caracterizan, a diferencia de los rellenos compuestos solamente de agentes lipófilos no miscibles con agua, por su capacidad de contener o retener una cierta parte del agua que penetra en el relleno de una cápsula después de su encapsulación.

- 40 Otro aspecto de la invención se refiere a cápsulas de gelatina blanda según se describen anteriormente en las que el relleno contiene un ingrediente farmacéutico activo. La cantidad farmacológicamente activa del compuesto puede elegirse entre undecapéptidos cíclicos y taxanos o cantidades farmacológicamente activas de sus combinaciones y/o combinaciones de estos agentes con inhibidores del citocromo P450 como, por ejemplo, antibióticos macrólidos, bloqueantes de canales de calcio, glucocorticoides, alcaloides ergotamínicos y antimicóticos imidazólicos y triazólicos, o tales agentes farmacológicamente activos pueden ser las combinaciones del primer grupo mencionado con inductores del citocromo P450 tales como anticonvulsivos, sulfonamidas y rifampicina o sus combinaciones, mientras que la lista mencionada anteriormente también se refiere a todas las sales de los agentes farmacéuticamente activos. La lista descrita es solamente ilustrativa y no pretende limitar las reivindicaciones de la invención.

- 50 Además, la invención se refiere especialmente a cápsulas cuyo relleno contiene acetato de tocoferol y/o succinato de tocoferol y/o succinato de D- α -tocoferilpolietilenglicol (TPGS) como el éster del grupo carboxilo y cuya cubierta de gelatina contiene glicina como aminoácido.

- De acuerdo con otro aspecto, la invención contempla cápsulas de gelatina que están estabilizadas por el procedimiento descrito.

- 55 La invención se refiere a cápsulas de gelatina preparadas por el procedimiento descrito anteriormente en el que el agente que induce la reticulación en la gelatina de la cubierta de gelatina es un ingrediente farmacéutico activo o un excipiente farmacéutico o sus combinaciones; preferentemente a aquellas cápsulas cuyo relleno tiene el carácter de una autoemulsión y contiene líquidos miscibles con agua como, por ejemplo, polietilenglicoles y agentes con actividad superficial (tensioactivos) no ionógenos o alcoholes inferiores. Además, se refiere a aquellas cápsulas en las que el excipiente farmacéutico es una mezcla farmacéuticamente aceptable de mono, di y triglicéridos, mezclas farmacéuticamente aceptables de ésteres de ácidos grasos y poligliceroles ($n = 1-10$), monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos, polisacáridos farmacéuticamente aceptables o su mezcla y/o tensioactivos como, por ejemplo, mezclas de aceites vegetales o animales polietoxilados, polietilenglicoles y lecitinas.

- 65 La cubierta de gelatina de las cápsulas de gelatina de acuerdo con la invención contiene una fracción aminoacídica.

Por consiguiente, las cápsulas de acuerdo con la invención contienen una fracción aminoacídica en la cubierta de gelatina de la cápsula y un éster de ácido carboxílico adecuado en el relleno de la cápsula y/o en la cubierta de gelatina de la cápsula y/o en el agente lubricante usado durante el proceso de elaboración de las cápsulas o en estos tres componentes al mismo tiempo. La cubierta de gelatina de las cápsulas contiene el 0,1-10 % en peso de la fracción aminoacídica y el relleno de la cápsula y opcionalmente el lubricante usado en la elaboración de las cápsulas contiene el 0,01-10 % en peso de un éster de ácido carboxílico o su sal.

En algunas realizaciones, la cubierta de gelatina de las cápsulas contiene el 0,4-5 % en peso de aminoácido y el relleno de la cápsula y opcionalmente el lubricante usado en la elaboración de las cápsulas contienen el 0,01-10 % en peso de un éster de ácido carboxílico o su sal.

La ventaja de las cápsulas de gelatina preparadas de acuerdo con el procedimiento desvelado es que el tiempo de ruptura (medido en la prueba de ruptura por medio de un aparato de disolución del tipo II, de acuerdo con la norma USP 24 (por ejemplo, de acuerdo con el artículo de la USP para cápsulas de gelatina que contienen ciclosporina)), la prueba de disolución para cápsulas de gelatina (USP 24, procedimiento <711>, página 1941) y/o el resultado de la prueba de desintegración (de acuerdo con la norma PhEur 3) se mantienen estables durante el estudio de estabilidad acelerada. La invención presentada se refiere además a las cápsulas descritas anteriormente, en las que el tiempo de ruptura en la prueba de ruptura se mantiene en un intervalo de \pm el 20 %, preferentemente de \pm el 0 % después de cuatro semanas de almacenamiento a una temperatura de 40 ± 2 °C y el 75 % de humedad relativa, con respecto al valor del tiempo de ruptura original antes del inicio de las pruebas de estabilidad; y/o la prueba de disolución llevada a cabo de acuerdo con la norma USP 24, procedimiento <711>, página 1941, durante 60 minutos se mantiene en un intervalo de \pm el 20 %, preferentemente de \pm el 10 % después de cuatro semanas de almacenamiento a una temperatura de 40 ± 2 °C y el 75 % de humedad relativa, con respecto al valor de disolución original antes del inicio de las pruebas de estabilidad; y/o el tiempo de desintegración medido en pruebas de desintegración de cápsulas de acuerdo con la norma PhEur 3 se mantiene en un intervalo de \pm el 20 %, preferentemente de \pm el 10 % después de cuatro semanas de almacenamiento a una temperatura de 40 ± 2 °C y el 75 % de humedad relativa, con respecto al valor de disolución original antes del inicio de las pruebas de estabilidad. Al mismo tiempo, se supone que los valores iniciales de los parámetros y los parámetros después del final de la prueba de estabilidad se miden con el mismo aparato de medida o se determinan por el mismo procedimiento.

Los detalles de una o más realizaciones de la invención se exponen en la descripción acompañante anterior. Aunque algunos procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en este documento pueden usarse en la práctica o en las pruebas de la presente invención, ahora se describen los procedimientos y materiales preferidos. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y las reivindicaciones. En la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares incluyen referencias plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que entienden comúnmente los expertos en la técnica a la que pertenece esta invención.

Ejemplos

Se presentan los siguientes ejemplos con el fin de ilustrar más detalladamente las realizaciones preferidas de la invención. Estos ejemplos no deben interpretarse de ningún modo como limitantes del alcance de la invención, según se define en las reivindicaciones adjuntas.

EJEMPLO 1

Prueba de ruptura de cápsulas de ciclosporina con la adición de formaldehído

Para ilustrar la eficacia de realizaciones representativas de la invención, se trataron con formaldehído (que se sabe que estimula la reticulación) cápsulas preparadas según se describe en este documento (véanse los detalles descritos en la tabla 1) y se evaluaron en el transcurso del tiempo. Para este fin, se inyectó una disolución de formaldehído al 36,5 % en el relleno de las cápsulas para alcanzar una concentración final del 0,3 % en el relleno de la cápsula (cápsulas ovales de tamaño 5 - 2 μ l, cápsulas oblongas de tamaño 20 - 8,5 μ l de la disolución de formaldehído al 36,5 %). El orificio creado por la aguja de inyección se cubrió con una disolución de gelatina fundida de la misma composición que la cápsula misma. Después de la inyección, las cápsulas individuales se colocaron en una caja térmica a 40 °C durante 15-16 horas para estimular la reticulación. Después de finalizar el tratamiento, las cápsulas se colocaron en un aparato de disolución convencional y en condiciones estándar para la prueba de disolución. Se evaluó el tiempo de ruptura de la cubierta, el tiempo de liberación del relleno y el aspecto de la película después de 60 min. Los resultados se muestran en la tabla 1, en la que el código del tratamiento hace referencia a la composición del relleno y de la cubierta de la cápsula, así como al tamaño de la cápsula. Las variantes experimentales con el código "0" para el tipo de composición del gel se prepararon de acuerdo con la tabla B a continuación. Las variantes experimentales con el código "G" para el tipo de composición del gel se prepararon de acuerdo con la tabla F a continuación. Las variantes experimentales con el código "0" para el tipo de potenciador del inhibidor de la reticulación se prepararon de acuerdo con la tabla A a continuación. Las variantes experimentales con el código "T" para el tipo de potenciador de la inhibición de la reticulación se prepararon de acuerdo con la tabla

C a continuación.

5 Al comparar el tiempo de liberación del relleno con el tiempo de ruptura de la cubierta, puede verse que en todas las muestras excepto la última (fila 6, que contiene a la vez un inhibidor de la reticulación y un potenciador de la inhibición de la reticulación), el tiempo de liberación del relleno es sustancialmente mayor que el tiempo de ruptura de la cubierta. Solamente en las muestras con glicina (filas 5 y 6), no se observó ninguna película después de 60 min en el medio de disolución.

Tabla 1. Comparación del tiempo de ruptura de la cubierta, el tiempo de liberación del relleno y el aspecto de la película en cápsulas de gelatina blanda con diversos grados de resistencia frente a la reticulación

Condiciones de disolución: Temperatura 37 °C Rotaciones 75 rpm		Medio de disolución: Para cápsulas ovales, tamaño 5 volumen del líquido de disolución, 500 ml N-óxido de N,N-dimetildodecilamina 2 g / HCl 110,1 M										Para cápsulas oblongas, tamaño 20 volumen del líquido de disolución, 1.000 ml N-óxido de N,N-dimetildodecilamina 4g / HCl 110,1 M									
N.º de lote	Código de tratamiento	Tiempo de ruptura de la cubierta [min]						Tiempo de liberación del relleno [min]						Aspecto de la película después de 60 min							
		1	2	3	4	5	6	Ø	1	2	3	4	5	6	Ø	1	2	3	4	5	6
1	4T104 004/A	5	4	4	4	4	10	5,2	9	9	9	12	12	12	10,5	Recipientes n.º 1, 4 - película de aproximadamente 0,5-1 mm; recipientes n.º 2, 3, 5, 6 - cápsula dividida en dos partes a modo de tijeras (forma de "V"), la película es del tamaño de la cápsula					
2	4T104 004/B	4	4	2	6	6	6	4,7	7,5	9,5	9	9	9	9	8,8	Recipientes n.º 1, 2, 3, 5, 6 - película < 1 mm, recipiente n.º 4 - película de aproximadamente 1 mm					
3	4T104 005/A	13	10	10	15	6	10	10,7	22	19	17	18	20	19	19,2	Recipientes n.º 1, 2, 3, 4, 5, 6 - después de aproximadamente 17 min las cápsulas se dividieron por la unión en dos partes en "V", cuyo aspecto no cambió durante 60 min					
4	4T104 005/B	7,5	6	7,5	14	7,5	13	9,3	15	16,5	18	17	15,5	16	16,3	Recipiente n.º 2 - resto de gelatina suelto en el medio; recipientes n.º 1, 3, 4, 5, 6 - después de aproximadamente 20 min las cápsulas se dividieron por la unión en dos partes en "V", cuyo aspecto no cambió durante 60 min					
5	4T104 006/A	4	2	6	6	6	4	4,7	7	7,5	7,5	8	7,5	7	7,4	Recipiente n.º 2 - 1 mm de gelatina residual en el fondo del recipiente; recipientes n.º 1, 3, 4, 5, 6 - cápsula totalmente disuelta					
6	4T104 006/B	5	9	7	5	7	8	6,3	7	6,5	9	7	5	8	6,8	Recipientes n.º 1, 2, 3, 4, 6 - menos de 0,5 mm de gelatina residual en el fondo del recipiente; recipiente n.º 5 - cápsula totalmente disuelta					

Leyenda para el código de tratamiento:

Tipo de composición del gel: G - con glicina

EJEMPLO 2

Reticulación estimulada por los componentes de un placebo y en condiciones de estabilidad acelerada: placebo sin ningún éster de ácido carboxílico

5 Una composición farmacéutica de acuerdo con la tabla A se encapsuló en una cápsula de gelatina blanda. La composición de gelatina fue según se describe en la tabla B y, por lo tanto, no contenía glicina y ni el gel, ni el relleno ni el lubricante contenían ningún éster de ácido carboxílico. Los resultados se muestran en las tablas 2 a 4.

10 Después de ocho semanas en condiciones de estabilidad acelerada (tabla 4), se observó una película (prueba de ruptura).

Tabla A. Composición farmacéutica para el relleno de cápsulas de gelatina blanda sin ningún potenciador de la inhibición de la reticulación

Material	Código int.	Contenido (% p/p)	Peso por lote (kg)
Etanol deshidratado	38 021 00	14,7	9,261
Aceite de castor hidrogenado polioxil 40	37 874 02	30,4	19,165
Oleato de poliglicerilo 10	37 873 02	20,6	13,003
Oleato de poliglicerilo 3	37 872 02	34,4	21,685
Total		100	63,114

15 Tabla B. Composición del gel para la cubierta de cápsulas de gelatina blanda sin ningún inhibidor de la reticulación (sin glicina)

Material	Código	Contenido (% p/p)	Peso por lote (kg)
Gelatina	3802200	44,0	110
Glicerol al 85 %	1481104	20,0	50,0
Sorbitol, disolución al 70 %	3625402	4,0	10,0
Agua purificada, USP 24	3822800	32,0	80,0
Total		100,0	250,0

Tabla 2. Cápsulas de gelatina con placebo. Análisis inicial T = 0

N.º de lote / Código de tratamiento	Inhibidor de reticulación	Etanol [%]	Valor de peróxido	Aldehídos mg/kg	Agua en el relleno [%]	Tiempo de liberación de relleno [min]	Resto de gelatina después de 60 min	Aspecto de la película después de 60 min
4T104004/A 00100		11,0	0,72	44,85	2,25	3:00	1 mm	no presente
4T104004/B OT100		10,9	0,90	49,73	2,18	2:55	2,5 mm	no presente
4T104004/C OA100	NO	12,7	0,31	43,73	2,07	1:20	4 mm	no presente
4T104004/D OAT100	(sin glicina)	11,4	0,31	48,05	2,03	1:25	5 mm	no presente
4T104005/A 0025		10,5	0,81	49,39	2,04	2:20	1 mm	no presente
4T104005/B OT25		10,8	1,09	49,25	2,02	4:00	<1 mm	no presente
4T104006/A G0100		10,9	0,78	48,70	2,14	2:00	<1 mm	no presente
4T104006/B GT100		10,9	0,86	41,63	2,27	1:30	4 mm	no presente
4T104006/C GA100	SI	12,1	0,27	40,99	2,17	2:20	3 mm	no presente
4T104006/D GAT100	(con glicina)	12,3	0,45	45,22	2,08	2:00	3 mm	no presente
4T104006/E GT100EL		11,3	0,90	46,15	2,17	2:30	0,5 mm	no presente
4T104004/A+PS G0100PS		11,0	0,58	44,46	1,59	5:20	1 mm	no presente

Leyenda para el código de tratamiento:

Tipo de composición del gel: G - con glicina

Tipo de potenciador en el relleno: 0 - sin potenciador; T - acetato de tocoferol; A - palmitato de ascorbilo

Tamaño de la cápsula: 100 - cápsulas oblongas tamaño 20; 25 - cápsulas ovales tamaño 5

PS - secado prolongado

EL - cápsulas lavadas en un baño de etanol con lecitina

Tabla 3. Cápsulas de gelatina blanda con placebo. Análisis a T = 2 semanas

N.º de lote / Código de tratamiento	Inhibidor de reticulación	Etanol [%]	Valor de peróxido	Aldehídos g/kg	Agua en el relleno [%]	Tiempo de ruptura cubierta [min]	Tiempo de liberación del relleno [min]	Resto de gelatina después de 60 min	Aspecto de la película después de 60 min
4T104004/A 00100		na	0,53	62,12	2,15	7:10	8:10	4 mm	no presente
4T104004/B OT100		na	0,87	63,91	2,14	16:10	17:45	2 mm	no presente
4T104004/C OA100	NO	na	0,23	56,63	2,08	1:55	7:00	5 mm	presente, aprox. 1 cm
4T104004/D OAT100	(sin glicina)	na	0,29	49,58	2,01	1:20	9:00	6 mm	presente
4T104005/A 0025		na	0,59	58,50	1,97	4:30	6:10	2 mm	no presente
4T104005/B OT25		na	1,00	60,98	1,96	5:19	7:10	5 mm	no presente
4T10400G/A G0100		na	0,61	51,64	2,11	3:20	6:30	1 mm	no presente
4T104006/B GT100		na	0,67	60,33	2,26	6:00	7:00	2 mm	no presente
4T104006/C GA100	SI	na	0,19	53,34	2,14	2:20	7:00	4 mm	no presente
4T104006/D GAT100	(con glicina)	na	0,23	52,93	2,06	1:30	6:10	---	no presente
4T104006/E GT100EL		na	0,70	58,28	2,13	2:00	7:00	3 mm	no presente
4T104004/A+PS G0100PS		na	0,59	43,54	1,55	11:35	12:00	2 mm	no presente

Leyenda para el código de tratamiento:

Tipo de composición del gel: G - con glicina

Tipo de potenciador en el relleno: 0 - sin potenciador; T - acetato de tocoferol; A - palmitato de ascorbilo

Tamaño de la cápsula: 100 - cápsulas oblongas tamaño 20; 25 - cápsulas ovales tamaño 5

PS - secado prolongado

EL - cápsulas lavadas en un baño de etanol con lecitina

Tabla 4. Cápsulas de gelatina blanda con placebo. Análisis a T = 4 semanas

N.º de lote / tratamiento	Código	Inhibidor de reticulación	Etanol [%]	Valor de peróxido	Aldehídos g/kg	Agua en el relleno [%]	Tiempo de liberación de relleno [min]	Resto de gelatina después de 60 min	Aspecto de la película después de 60 min
4T104004/A	00100		na	0,72	40,51	2,16	6:00	4 mm	presente
4T104004/B	OT100		na	1,42	46,83	2,16	7:00	5 mm	presente
4T104004/C	OA100	NO	na	0,22	42,67	2,06	9:00	5 mm	presente
4T104004/D	OAT100	(sin glicina)	na	0,37	40,94	1,99	7:00	10 mm	presente
4T104005/A	0025		na	0,85	44,45	2,01	7:00	6 mm	presente
4T104005/B	OT25		na	1,81	47,74	2,00	6:00	6 mm	presente
4T10400G/A	G0100		na	0,65	38,92	2,12	3:00	2 mm	presente
4T104006/B	GT100		na	1,17	40,15	2,24	6:00	< 1 mm	presente
4T104006/C	GA100	Si	na	0,28	33,20	2,12	4:00	4 mm	presente
4T104006/D	GAT100	(con glicina)	na	0,29	27,78	2,08	3:00	1 mm	presente
4T104006/E	GT100EL		na	1,01	39,34	2,16	3:00	3 mm	presente
4T104004/A+PS	G0100PS		na	0,74	40,49	1,51	4:00	3 mm	presente

Leyenda para el código de tratamiento:

Tipo de composición del gel: G - con glicina

Tipo de potenciador en el relleno: 0 - sin potenciador; T - acetato de tocoferol; A - palmitato de ascorbilo

Tamaño de la cápsula: 100 - cápsulas oblongas tamaño 20; 25 - cápsulas ovales tamaño 5

PS - secado prolongado

EL - cápsulas lavadas en un baño de etanol con lecitina

EJEMPLO 3

Reticulación estimulada por componentes placebo y en condiciones de estabilidad acelerada: placebo solamente con un potenciador de la inhibición de la reticulación

Una composición farmacéutica de acuerdo con la tabla C se encapsuló en una cápsula de gelatina blanda, en que la composición de gelatina de acuerdo con la tabla B (véase anteriormente) no contenía ningún inhibidor de la reticulación y ni el gel ni el lubricante contenían ningún potenciador de la inhibición de la reticulación (éster de ácido carboxílico, acetato de tocoferol), pero el relleno sí.

Los resultados se muestran en las tablas 2 a 4 (véase anteriormente). Después de ocho semanas en condiciones de estabilidad acelerada (tabla 4), se observó una película (prueba de ruptura).

Tabla C. Composición farmacéutica para el relleno de cápsulas de gelatina blanda con un potenciador de la inhibición de la reticulación - tocoferol

Material	Código	Contenido (% p/p)	Peso por lote (kg)
Etanol deshidratado	38 021 00	14,7	9,261
Aceite de castor hidrogenado polioxil 40	37 874 02	30,3	19,165
Oleato de poliglicerilo 10	37 873 02	20,6	13,003
Oleato de poliglicerilo 3	37 872 02	34,3	21,685
Acetato de tocoferol	36 594 00	0,2	0,126
Total		100	63,24

EJEMPLO 4

Reticulación estimulada por los componentes de un placebo y en condiciones de estabilidad acelerada: placebo con un éster de ácido carboxílico - palmitato de ascorbilo

Una composición farmacéutica de acuerdo con la tabla D se encapsuló en una cápsula de gelatina blanda, en que la composición de gelatina no contenía glicina y ni el gel ni el lubricante contenían ningún éster de ácido carboxílico, pero el relleno sí.

Los resultados se muestran en las tablas 2 a 4 (véase anteriormente). Después de ocho semanas en condiciones de estabilidad acelerada (tabla 4 (véase anteriormente)), se observó una película (prueba de ruptura).

Tabla D. Composición farmacéutica para el relleno de cápsulas de gelatina blanda con un potenciador de la inhibición de la reticulación - palmitato de ascorbilo

Material	Código	Contenido (% p/p)	Peso por lote (kg)
Etanol deshidratado	38 021 00	14,7	0,735
Aceite de castor hidrogenado polioxil 40	37 874 02	30,3	1,515
Oleato de poliglicerilo 10	37 873 02	20,6	1,03
Oleato de poliglicerilo 3	37 872 02	34,3	1,715
Palmitato de ascorbilo	10 391 03	0,02	0,006
Total		100	5,001

EJEMPLO 5

Reticulación estimulada por los componentes de un placebo y en condiciones de estabilidad acelerada: placebo con dos potenciadores de la inhibición de la reticulación - palmitato de ascorbilo y acetato de tocoferol

Un placebo con la composición farmacéutica de acuerdo con la tabla E se encapsuló en una cápsula de gelatina blanda, en que la composición de gelatina de acuerdo con la tabla B no contenía glicina y ni el gel ni el lubricante contenían ningún éster de ácido carboxílico, pero el relleno sí.

Los resultados se muestran en las tablas 2 a 4 (véase anteriormente). Después de ocho semanas en condiciones de estabilidad acelerada (tabla 4 (véase anteriormente)), se observó una película (prueba de ruptura).

Tabla E. Composición farmacéutica para el relleno de cápsulas de gelatina blanda con potenciadores de la inhibición de la reticulación - con acetato de tocoferol y palmitato de ascorbilo

Material	Código	Contenido (% p/p)	Peso por lote (kg)
Etanol deshidratado	38 021 00	14,7	0,735
Aceite de castor hidrogenado polioxil 40	37 874 02	30,3	1,515

ES 2 524 000 T3

Oleato de poliglicerilo 10	37 873 02	20,6	1,03
Oleato de poliglicerilo 3	37 872 02	34,3	1,715
Acetato de tocoferol	36 594 00	0,2	0,01
Palmitato de ascorbilo	10 391 03	0,02	0,001
Total		100	5,001

EJEMPLO 6

5 Reticulación estimulada por los componentes de un placebo y en condiciones de estabilidad acelerada: placebo sin ningún éster de ácido carboxílico y con glicina en la gelatina

Una composición farmacéutica de acuerdo con la tabla A se encapsuló en una cápsula de gelatina blanda, en que la composición de gelatina de acuerdo con la tabla F contenía glicina, pero ni el gel, ni el lubricante ni el relleno contenían ningún éster de ácido carboxílico.

10 Los resultados se muestran en las tablas 2 a 4 (véase anteriormente). Después de ocho semanas en condiciones de estabilidad acelerada (tabla 4), se observó una película (prueba de ruptura). Sin embargo, el tiempo de liberación del relleno fue todavía inferior a 10 min y el resto de gelatina después de 60 min fue más pequeño que en las variantes sin glicina.

15 Tabla F. Composición del gel para la cubierta de cápsulas de gelatina blanda con un inhibidor de la reticulación (con glicina)

Material	Código	Contenido (% p/p)	Peso por lote (kg)
Gelatina	3802200	43,8	110,0
Glicina	3802200	0,452	1,135
Glicerol al 85 %	1481104	19,9	50,0
Sorbitol, disolución al 70 %	3625402	4,0	10,0
Agua purificada, USP 24	3822800	31,9	80,0
Total		100,0	251,135

EJEMPLO 7

20 Reticulación estimulada por los componentes de un placebo y en condiciones de estabilidad acelerada: placebo con el éster de ácido carboxílico acetato de tocoferol y glicina en la gelatina

25 Una composición farmacéutica de acuerdo con la tabla C se encapsuló en una cápsula de gelatina blanda, en que la composición de gelatina de acuerdo con la tabla F contenía glicina y el relleno contenía el éster de ácido carboxílico acetato de tocoferol.

30 Los resultados se muestran en las tablas 2 a 4 (véase anteriormente). Después de ocho semanas en condiciones de estabilidad acelerada (tabla 4 (véase anteriormente)), se observó una película (prueba de ruptura). Sin embargo, el tiempo de liberación del relleno fue todavía inferior a 10 min y el resto de gelatina después de 60 min fue inferior a 1 mm y más pequeño que en las variantes sin ningún éster de ácido carboxílico.

EJEMPLO 8

35 Reticulación estimulada por los componentes de un placebo y en condiciones de estabilidad acelerada: placebo con un éster de ácido carboxílico y glicina en la gelatina

40 Una composición farmacéutica de acuerdo con la tabla D se encapsuló en una cápsula de gelatina blanda, en que la composición de gelatina de acuerdo con la tabla F contenía glicina y el relleno contenía el éster de ácido carboxílico palmitato de ascorbilo.

45 Los resultados se muestran en las tablas 2 a 4 (véase anteriormente). Después de ocho semanas en condiciones de estabilidad acelerada (tabla 4 (véase anteriormente)), se observó una película (prueba de ruptura). Sin embargo, el tiempo de liberación del relleno fue todavía inferior a 10 min y el resto de gelatina después de 60 min fue más pequeño que en las variantes sin glicina.

EJEMPLO 9

50 Reticulación estimulada por los componentes de un placebo y en condiciones de estabilidad acelerada: placebo con ésteres de ácidos carboxílicos y glicina en la gelatina

Una composición farmacéutica de acuerdo con la tabla E se encapsuló en una cápsula de gelatina blanda, en que la composición de gelatina de acuerdo con la tabla F contenía glicina y el relleno contenía los ésteres de ácidos

carboxílicos acetato de tocoferol y palmitato de ascorbilo.

Los resultados se muestran en las tablas 2 a 4 (véase anteriormente). Después de ocho semanas en condiciones de estabilidad acelerada (tabla 4 (véase anteriormente)), se observó una película (prueba de ruptura). Sin embargo, el tiempo de liberación del relleno fue todavía inferior a 10 min y el resto de gelatina después de 60 min fue de solo 1 mm y más pequeño que en las variantes sin ésteres de ácidos carboxílicos.

EJEMPLO 10

Reticulación estimulada por los componentes de un placebo y en condiciones de estabilidad acelerada: placebo con otro éster de ácido carboxílico, TPGS, y glicina en la gelatina

Se preparó una composición farmacéutica en cuatro muestras de acuerdo con la tabla G. A escala de laboratorio, se preparó una composición de gelatina de acuerdo con la tabla G que contenía glicina. Se moldearon láminas delgadas y se cortaron discos redondos de banda de gelatina a partir de las láminas. A continuación, seis discos de la lámina de gelatina se sumergieron en cada una de las variantes de las composiciones de relleno listadas en la tabla G. Después de 20 horas de tratamiento a temperatura ambiente, los discos se lavaron y colocaron en 50 ml de agua destilada con temperatura controlada a 37 °C y se agitaron para su disolución. Se tomaron muestras después de 4, 8, 12 y 20 min se midió el contenido de gelatina disuelta libre en la disolución por espectrofotometría directa a 275 nm.

Las curvas de disolución en la figura 1 muestran que la variante con TPGS (FT, curva discontinua azul) muestra unas características de disolución mejoradas después del tratamiento con una disolución de placebo que contiene aldehídos en comparación con la muestra sin TPGS (FO, variante roja).

Tabla G. Composición farmacéutica para el relleno de cápsulas de gelatina blanda en cuatro variantes con/sin potenciador de la inhibición de la reticulación y con/sin promotor de la reticulación

Material	Estándar de calidad	Composición [% p/p]			
		Variante 00	Variante F0	Variante	Variante
Alcohol deshidratado	SS/QC/3802100/00	14,70	14,70	14,70	14,70
Aceite de castor hidrogenado polioxil 40	SS/QC/3787403/00	30,43	30,43	30,43	30,43
Oleato de poliglicerilo 3	SS/QC/3787202/00	34,23	34,18	33,23	33,18
Oleato de poliglicerilo 10	SS/QC/3787302/00	20,64	20,64	20,64	20,64
TPGS	Fluka Chemie GmbH	--	--	1,0	1,0
Disolución de formaldehído al 36,5 % (p/p)	Fluka Chemie GmbH	--	0,05	--	0,05
Total		100,0	100,0	100,0	100,0

Tabla H. Composición del gel para la cubierta de cápsulas de gelatina blanda con un inhibidor de la reticulación (con glicina)

Material	Código	Contenido (% p/p)	Peso por lote (kg)
Gelatina	3802200	45,0	450,0
Glicina	3802200	0,454	4,54
Glicerol al 85 %	1481104	20,0	200,0
Sorbitol, disolución al 70 %	3625402	4,0	40,0
Agua purificada, USP 24	3822800	30,546	305,5
Total		100	1.000,0

EJEMPLO 11

Cápsulas de gelatina con ciclosporina como ingrediente activo en el relleno de la cápsula, CON un potenciador de la inhibición de la reticulación en el relleno y un inhibidor de la reticulación en la cubierta en comparación con cápsulas de gelatina con ciclosporina como ingrediente activo, SIN ningún potenciador de la inhibición de la reticulación en el relleno y ningún inhibidor de la reticulación en la cubierta

En este experimento se usó ciclosporina para ejemplificar los beneficios de la presente invención para un ingrediente/agente farmacéutico activo formulado en una formulación con etanol encapsulada en una cápsula de gelatina blanda.

Las preparaciones de ciclosporina se formularon en muestras paralelas con y sin inhibidores representativos y los potenciadores de los inhibidores de acuerdo con la invención.

(A) CON un potenciador de la inhibición de la reticulación en el relleno y un inhibidor de la reticulación en la cubierta

Por consiguiente, se prepararon cápsulas (ovales, tamaño 5) con una composición de gelatina que contenía glicina y un relleno que contenía acetato de tocoferol (véase la composición del relleno en la tabla I y la composición de la cubierta en la tabla J). Después de ocho semanas en las condiciones estándar de estabilidad acelerada, no se observaron películas (prueba de ruptura). Después de nueve meses en condiciones de temperatura ambiente controlada (CRT), no se observaron películas (prueba de ruptura). Después de nueve meses en las condiciones CRT, las pruebas de disolución mostraron un patrón similar al observado en el tiempo 0 (véase la figura 2d y compárese con la figura 2c).

(B) SIN ningún potenciador de la inhibición de la reticulación en el relleno y ningún inhibidor de la reticulación en la cubierta

La ciclosporina se encapsuló en una cápsula de gelatina blanda, en que la composición de gelatina no contenía glicina ni el relleno contenía el éster de ácido carboxílico acetato de tocoferol (véase la composición del relleno en la tabla K y la composición de la cubierta en la tabla L).

Después de ocho semanas en condiciones de estabilidad acelerada se observaron películas en algunas muestras (prueba de ruptura). Después de nueve meses en las condiciones CRT, se observaron películas (prueba de ruptura). Después de nueve meses, se encontró que los resultados de la prueba de disolución no eran satisfactorios y estaban muy empeorados en comparación con las condiciones iniciales (véase la figura 2b y compárese con la figura 2a). Más significativamente, una inhibición de la reticulación, medida por las pruebas del perfil de disolución, puede observarse al comparar los resultados de las muestras CON los inhibidores y potenciadores de los inhibidores de acuerdo con la invención con las muestras SIN estos (véase la figura 2b y compárese con la figura 2d).

Tabla I. Composición farmacéutica para el relleno de cápsulas de gelatina blanda ovales de tamaño 5 con un potenciador de la inhibición de la reticulación (acetato de tocoferol)

Material	Composición cuali/cuantitativa		
	Función	Composición [% p/p]	Composición [mg/cápsula]
Ciclosporina	Ingrediente activo	9,21	25,0
Alcohol deshidratado	Disolvente	14,70	39,9
Aceite de castor hidrogenado polioxil 40	Emulsionante	27,14	73,7
Oleato de poliglicerol (3)	Emulsionante	30,45	82,7
Oleato de poliglicerol (10)	Emulsionante	18,41	50,0
Acetato de tocoferol	Potenciador de la inhibición de la reticulación	0,09	0,25
Total		100,0	271,5

Tabla J. Composición del gel para la cubierta de cápsulas de gelatina blanda con un inhibidor de la reticulación (con glicina)

Material	Función	Composición [% p/p]	Composición [mg/cápsula]
Gelatina	Formador de láminas; agente gelificante	63,5	95,3
Agua purificada	Disolvente	Añadida durante la preparación de la masa de gelatina, con eliminación parcial durante el procesamiento. Las cápsulas rellenas finales se secan hasta un límite de humedad en la cubierta de menos del 15 %	
Glicina	Impide la reticulación de la gelatina; inhibidor de la reticulación	0,72	1,1
Glicerol al 85 %	Plastificante; diluyente	29,9	44,8
Sorbitol disolución al 70 %	Plastificante	5,77	8,7
Óxido férrico, amarillo	Colorante	0,10	0,2
Dióxido de titanio	Colorante	0,72	1,1
Total		100,71 ¹	151,2 mg

¹ Calculado sobre la base seca

Tabla K. Composición farmacéutica para el relleno de cápsulas de gelatina blanda sin ningún potenciador de la

inhibición de la reticulación (sin acetato de tocoferol)

Material	Composición cuali/cuantitativa		
	Función	Composición [% p/p]	Composición [mg/cápsula]
Ciclosporina	Ingrediente activo	9,21	25,0
Alcohol deshidratado	Disolvente	14,70	39,9
Aceite de castor hidrogenado polioxil 40	Emulsionante	27,14	73,7
Oleato de poliglicerol (3)	Emulsionante	30,45	82,7
Oleato de poliglicerol (10)	Emulsionante	18,41	50,0
Total		99,91	271,3

Tabla L. Composición del gel para la cubierta de cápsulas de gelatina blanda sin ningún inhibidor de la reticulación (sin glicina)

Material	Función	Composición [% p/p]	Composición [mg/cápsula]
Gelatina	Formador de láminas; agente gelificante	63,5	95,3
Agua purificada	Disolvente	Añadida durante la preparación de la masa de gelatina, con eliminación parcial durante el procesamiento. Las cápsulas rellenas finales se secan hasta un límite de humedad en la cubierta de menos del 15 %	
Glicerol al 85 %	Plastificante; diluyente	29,9	44,8
Sorbitol disolución al 70 %	Plastificante	5,77	8,7
Óxido férrico, amarillo	Colorante	0,10	0,2
Dióxido de titanio	Colorante	0,72	1,1
Total		99,99 ¹	151,2 mg

¹ Calculado sobre la base seca

5

Aunque la invención reivindicada ha sido descrita en detalle y con referencia a realizaciones específicas de la misma, para los expertos en la técnica será evidente que pueden hacerse diversos cambios y modificaciones a la invención reivindicada sin apartarse del espíritu ni del alcance de la misma. Así, por ejemplo, los expertos en la técnica reconocerán o serán capaces de determinar, sin más que usar experimentación rutinaria, numerosos equivalentes de las sustancias y procedimientos específicos descritos en este documento. Tales equivalentes se consideran dentro del alcance de esta invención y se hallan cubiertos por las reivindicaciones siguientes.

10

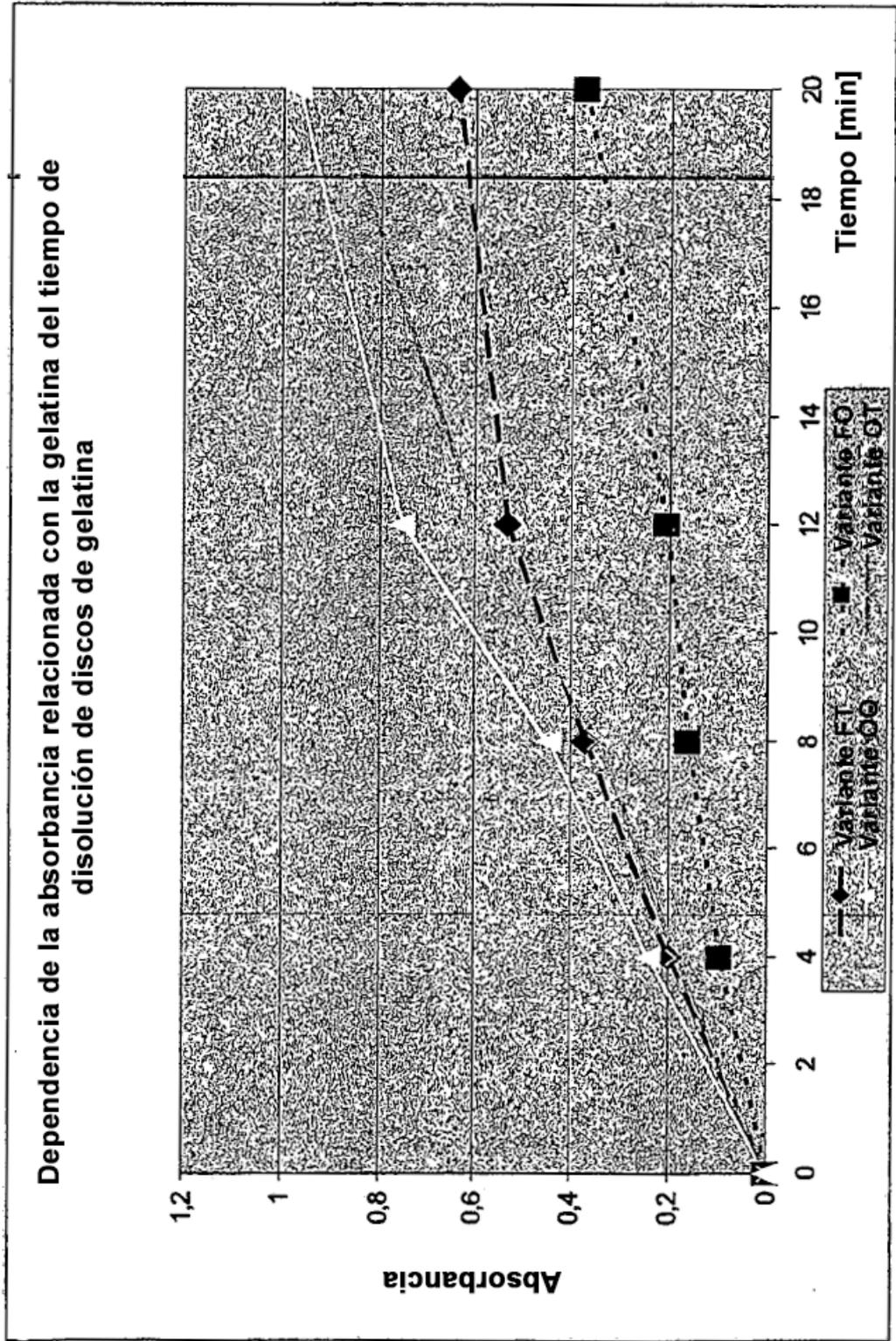
La descripción anterior ha sido presentada solamente con fines de ilustración y no se pretende limitar la invención a la forma precisa desvelada sino por las reivindicaciones adjuntas a la misma.

15

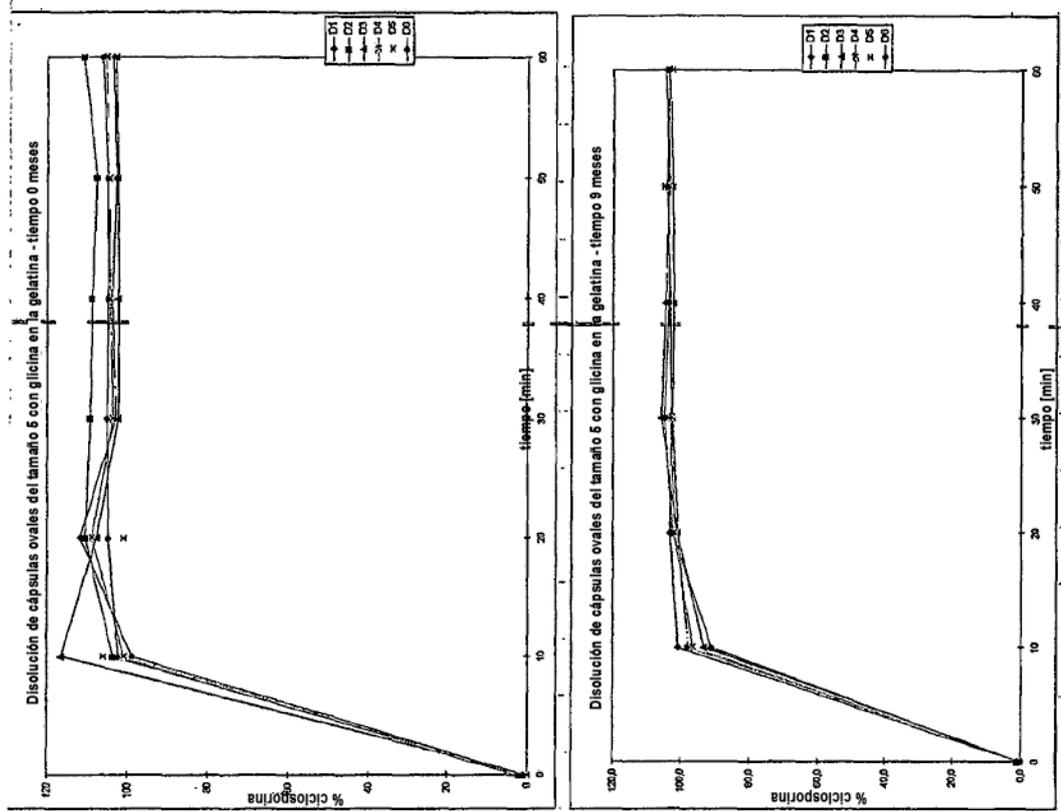
REIVINDICACIONES

1. Una cápsula de gelatina que comprende un relleno y una cubierta de gelatina, en que la cubierta de gelatina comprende el 0,1-10 % (p/p) de un aminoácido libre como inhibidor de la reticulación y el relleno comprende del 0,01 al 10 % (p/p) de un éster de ácido carboxílico como potenciador del inhibidor de la reticulación.
2. La cápsula de gelatina de la reivindicación 1, en que el aminoácido se selecciona del grupo que consta de acetilcisteína, glicina, triptófano, lisina, leucina, treonina, ácido aspártico, ácido glutámico, asparragina, glutamina, arginina, cisteína, fenilalanina, tirosina, histidina, valina, alanina, isoleucina, ornitina, ácido *p*-aminobenzoico y ácido nicotínico o sus sales.
3. Un procedimiento para potenciar la acción del aminoácido libre en la cubierta de gelatina de una cápsula de gelatina que comprende la etapa de poner en contacto la cubierta de gelatina con un potenciador de un inhibidor de la reticulación, en que el aminoácido libre es un inhibidor de la reticulación presente en la cubierta de gelatina en una cantidad del 0,1-10 % (p/p) y el potenciador del inhibidor de la reticulación es un éster de ácido carboxílico presente en el relleno de la cápsula en una cantidad del 0,01 al 10 % (p/p).
4. La cápsula de gelatina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en que el éster de ácido carboxílico potenciador del inhibidor de la reticulación se selecciona del grupo que consta de acetato de tocoferol, succinato de tocoferol y succinato de D- α -tocoferilpolietilenglicol (TPGS).

Figura 1



Figuras 2C y 2D



Figuras 2A y 2B

