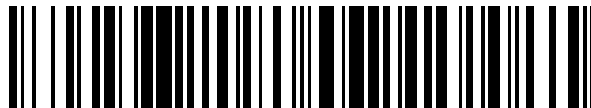


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 538 803**

51 Int. Cl.:

**A61K 35/60** (2006.01)

**A61K 47/36** (2006.01)

**A61K 9/48** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2006 E 14150121 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2015 EP 2716283**

54 Título: **Formas de dosificación resistentes al reflujo gástrico**

30 Prioridad:

**22.12.2005 US 316830**

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

**24.06.2015**

73 Titular/es:

**BANNER LIFE SCIENCES LLC (100.0%)  
4125 Premier Drive  
High Point, North Carolina 27265, US**

72 Inventor/es:

**CHIDAMBARAM, NACHIAPPAN**

74 Agente/Representante:

**MARTÍN BADAJOZ, Irene**

**ES 2 538 803 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

Formas de dosificación resistentes al reflujo gástrico

5 **Antecedentes de la invención**

El uso y fabricación de formas de dosificación entéricas se conoce bien en la técnica. Tales formas de dosificación se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, Mack Publishing Co., Easton, PA (1990). Las formas de dosificación entéricas son útiles para proteger los contenidos de la forma de dosificación de las condiciones gástricas del estómago y/o proteger el tejido gástrico de un material irritante contenido en la forma de dosificación. Las formas de dosificación entéricas pueden ser útiles también para prevenir el reflujo gástrico debido a la presencia de líquidos que causan olor, tales como aceite de pescado o aceite de ajo, en la forma de dosificación.

Las formas de dosificación entéricas recubiertas típicamente se producen mediante un proceso de recubrimiento con película, donde una capa de película fina de un polímero (entérico) insoluble en ácido se aplica a la superficie de una forma de dosificación prefabricada, tal como un comprimido y, en menor extensión, cápsulas duras y blandas. El método de recubrimiento entérico implica pulverizar una solución o suspensión acuosa u orgánica de uno o más polímeros entéricos sobre comprimidos o cápsulas en agitación o en movimiento, seguido de secado a temperaturas elevadas. Las formas de dosificación entéricas preparadas por este método de recubrimiento pueden sufrir diversos problemas relacionados con el proceso que afectan al rendimiento y/o aspecto del recubrimiento. Por ejemplo, puede darse como resultado la formación en superficie de "piel de naranja", conocida también como rugosidad superficial o moteado. Más gravemente, puede ocurrir un fallo en la integridad del recubrimiento, tal como agrietamiento o descamación del recubrimiento de polímero entérico. Todos los procesos de recubrimiento presentan problemas inherentes, incluyendo una posible distribución no uniforme de los ingredientes del recubrimiento, que puede ocurrir en procesos de recubrimiento multivariable.

Estos problemas son comunes para todas las formas de dosificación entéricas. Sin embargo, los problemas que hay que hacer frente durante el recubrimiento de cápsulas de gelatina o polisacárido son aún más críticos debido a la naturaleza delicada y sensible al calor de la cubierta blanda elástica de la cápsula. Las cápsulas tanto duras como blandas pueden experimentar aglomeración inducida térmicamente y distorsión de la cubierta de la cápsula. Además, la suavidad y elasticidad de la superficie de la cápsula hace difícil formar un recubrimiento entérico adherente intacto, sin una etapa de sub-recubrimiento para mejorar la superficie de la cápsula para su recubrimiento. Finalmente, los recubrimientos entéricos provocan la pérdida del aspecto normalmente brillante y transparente de las cubiertas de cápsulas de gelatina, que es una de las razones principales para la popularidad y aceptación de las cápsulas de gelatina.

Se han realizado intentos para superar las limitaciones asociadas con las formas de dosificación recubiertas. Por ejemplo, el documento WO 2004/03068 de Banner Pharmacaps, Inc. ("la solicitud '068") describe una masa de gel que es útil para fabricar cápsulas entéricas de cubierta blanda o dura, o comprimidos entéricos, sin necesidad de un recubrimiento. La masa de gel contiene un polímero soluble en agua formador de película, un polímero insoluble en ácido y opcionalmente uno o más excipientes tales como plastificantes, colorantes y aromatizantes. La solicitud '068, sin embargo, divulga el uso de polímeros sintéticos insolubles en ácido tales como polímeros celulósicos y copolímeros de ácido acrílico-ácido metacrílico (EUDRAGIT®) que están presentes en una concentración del 8 al 20 % en peso de la masa de gel en húmedo.

La Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2003/0175335 de Scott *et al.* (la solicitud '335) describe composiciones formadoras de película que contienen pectina, al menos un polímero formador de película y un sistema de fraguado para preparar cápsulas de cubierta blanda y dura. La concentración de pectina es del 5 al 60 % en peso, preferentemente del 10 al 40 % en peso. La concentración del polímero formador de película es del 40 al 95 % en peso, preferentemente del 50 al 85 % en peso. La solicitud '335 divulga una película que contiene del 5 al 25 %, preferentemente del 10 al 20 % en peso de pectina que es adecuada para preparar cápsulas de cubierta dura con propiedades entéricas.

El documento EP 0888778 divulga sistemas de administración de fármacos selectivos para el colon.

Existe una necesidad de una composición formadora de película gastrorresistente que contenga un polímero natural gastrorresistente a concentraciones relativamente bajas.

Por lo tanto, un objeto de la invención es proporcionar una composición formadora de película gastrorresistente que contenga una composición formadora de película gastrorresistente que contenga un polímero natural gastrorresistente a concentraciones relativamente bajas y métodos de fabricación de la misma.

Otro objeto de la invención es proporcionar una cubierta de cápsula gastrorresistente, que puede encapsular un relleno líquido, semi-sólido o sólido que contiene un polímero natural gastrorresistente a concentraciones relativamente bajas y métodos de fabricación de la misma.

**Breve resumen de la invención**

La invención se refiere a una cubierta de cápsula blanda gastroresistente oral que comprende pectina, gelatina, glicerol, un agente gelificante catiónico divalente y agua, en la que la cubierta de cápsula blanda gastroresistente oral pueda obtenerse por un método que comprende

- a. preparar una masa de gel mezclando una solución que comprende: i. pectina en una cantidad de menos del 5 % en peso, ii. gelatina en una cantidad del 20 al 40 % en peso, iii. glicerol en una cantidad del 8 % al 30 % en peso, iv. un agente gelificante catiónico divalente en una cantidad de menos del 2 % en peso y v. agua
- b. echar la masa de gel en películas o cintas; y
- c. formar la cubierta de la cápsula.

Se describen en este documento composiciones formadoras de película gastroresistentes que contienen un polímero natural gastroresistente, un polímero natural formador de película y un agente gelificante. Las composiciones pueden usarse para administración de fármacos, ya sea como una cápsula líquida o gelificada. Los polímeros naturales gastroresistentes adecuados incluyen polisacáridos tales como pectina.

La concentración del polímero natural gastroresistente es menor de aproximadamente 5 % en peso de la composición, preferentemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 % en peso de la composición. Los polímeros naturales formadores de película adecuados incluyen gelatina.

La concentración del polímero natural formador de película es de aproximadamente 20 a aproximadamente 40 % en peso de la composición, preferentemente de aproximadamente 25 a aproximadamente 40 % en peso de la composición. Los agentes gelificantes adecuados incluyen cationes divalentes tales como  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ . La concentración del agente gelificante es menor de aproximadamente 2 % en peso de la composición, preferentemente menor de aproximadamente 1 % en peso de la composición. La composición puede contener adicionalmente uno o más plastificantes para facilitar el proceso de formación de película.

La composición formadora de película puede usarse para preparar cápsulas de gelatina de cubierta blanda o dura que pueden encapsular un relleno líquido o semi-sólido o un comprimido sólido (SOFTLET®) que contiene un agente activo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Como alternativa, la composición puede administrarse como un líquido con un agente activo disuelto o dispersado en la composición. Las composiciones no son solo gastroresistentes sino que también pueden prevenir el reflujo gástrico asociado con líquidos causantes de olor, tales como aceite de pescado o aceite de ajo, encapsulados en una forma de dosificación unitaria, así como la irritación esofágica debido al reflujo de fármacos irritantes administrados por vía oral.

**Descripción detallada de la invención****I. Definiciones**

"Polímero natural gastroresistente", como se usa en este documento, se refiere a polímeros naturales o mezclas de polímeros naturales que son insolubles al pH ácido del estómago.

"Polímero natural formador de película", como se usa en este documento, se refiere a polímeros útiles para recubrimientos superficiales que se aplican por pulverización, cepillado o diversos procesos industriales, que experimenta formación de película. En la mayoría de procesos de formación de película, se aplica un recubrimiento líquido de viscosidad relativamente baja a un sustrato sólido y se cura hasta una película adherente basada en polímero de alto peso molecular y sólida que posee las propiedades deseadas por el usuario. Para la mayoría de aplicaciones comunes, esta película tiene un espesor que varía de 0,5 a 500 micrómetros (de 0,0005 a 0,5 milímetros o de 0,00002 a 0,02 pulgadas).

"Agente gelificante", como se usa en este documento, se refiere a sustancias que experimentan un alto grado de reticulación o asociación cuando se hidratan y dispersan en el medio de dispersión, o cuando se disuelven en el medio de dispersión. Esta reticulación o asociación de la fase dispersada altera la viscosidad del medio de dispersión. El movimiento del medio de dispersión queda restringido por la fase dispersada y la viscosidad aumenta.

**II. Composición**

Se describen en este documento composiciones formadoras de película gastroresistentes que contienen (1) un polímero natural gastroresistente; (2) un polímero natural formador de película; y opcionalmente (3) un agente gelificante.

**A. Polímeros naturales gastroresistentes**

Los polímeros naturales gastroresistentes incluyen pectina que típicamente consiste principalmente en unidades de ácido galacturónico y éster metílico de ácido galacturónico que forman cadenas de polisacárido lineales.

Típicamente estos polisacáridos son ricos en ácido galacturónico, ramnosa, arabinosa y galactosa, por ejemplo los poligalacturonanos, ramnogalacturonanos y algunos arabinanos, galactanos y arabinogalactanos. Estos normalmente se clasifican de acuerdo con el grado de esterificación.

5 En la pectina de alto (metil) éster ("HM"), una porción relativamente alta de los grupos carboxilo existen en forma de ésteres de metilo, y los grupos ácido carboxílico restantes están en forma del ácido libre o como su sal de amonio, potasio, calcio o sodio. Las propiedades útiles pueden variar con el grado de esterificación y con el grado de polimerización. La pectina, en la que menos del 50 % de las unidades ácido carboxílico existe como éster de metilo, normalmente se denomina pectina de bajo (metil) éster o pectina LM. En general, la pectina de bajo éster se obtiene a partir de pectina de alto éster por tratamiento en condiciones moderadamente ácidas o alcalinas. La pectina amidada se obtiene a partir de una pectina de alto éster cuando se usa amoniaco en el proceso de desesterificación alcalina. En este tipo de pectina, parte de los grupos ácido carboxílico restantes se han transformado en la amida de ácido. Las propiedades útiles de la pectina amidada pueden variar con la proporción de éster y unidades amida y con el grado de polimerización.

15 El polímero natural gastrorresistente está presente en una cantidad menor de aproximadamente el 5 % en peso de la composición, preferentemente de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 4 % en peso de la composición.

#### 20 B. Polímeros naturales formadores de película

Los polímeros naturales formadores de película incluyen gelatina. El polímero natural formador de película está presente en una cantidad de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 40 % en peso de la composición, preferentemente de aproximadamente el 25 a aproximadamente el 40 % en peso de la composición.

#### 25 C. Agente gelificante

Las composiciones contienen un agente gelificante. Los agentes gelificantes ejemplares incluyen cationes divalentes tales como  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ . Las fuentes de estos iones incluyen sales inorgánicas de calcio y magnesio y gelatina de calcio. El agente gelificante está presente en una cantidad menor de aproximadamente el 2 % en peso de la composición, preferentemente menor de aproximadamente el 1 % en peso de la composición.

#### 30 D. Plastificantes

35 Se añade uno o más plastificantes a la composición para facilitar el proceso de formación de película. Los plastificantes adecuados incluyen glicerina, sorbitol, sorbitanos, maltitol, glicerol, polietilenglicol, polialcoholes con 3 a 6 átomos de carbono, ácido cítrico, ésteres de ácido cítrico, citrato de trietilo y combinaciones de los mismos. La concentración del uno o más plastificantes es de aproximadamente el 8 % a aproximadamente el 30 % en peso de la composición. En una realización, el plastificante es glicerina y/o sorbitol.

### 40 III. Método de fabricación

La composición formadora de película puede usarse para preparar cápsulas de gelatina de cubierta blanda o dura que pueden encapsular un material de relleno líquido o semi-sólido o un comprimido sólido (SOFTLET®) que contiene un agente activo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Como alternativa, la composición puede administrarse como un líquido con un agente activo disuelto o dispersado en la composición.

#### A. Cápsulas

##### 50 1. Cubierta

La composición formadora de película puede usarse para preparar cápsulas blandas o duras usando procedimientos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, las cápsulas blandas típicamente se producen usando un proceso de encapsulación con troquel rotatorio. Las formulaciones de relleno se alimentan a la máquina de encapsulación por gravedad.

55 La cubierta de cápsula blanda contiene uno o más plastificantes seleccionados del grupo que consiste en glicerina, sorbitol, sorbitanos, maltitol, glicerol, polietilenglicol, polialcoholes con 3 a 6 átomos de carbono, ácido cítrico, ésteres de ácido cítrico, citrato de trietilo y combinaciones de los mismos.

60 Además del plastificante o plastificantes, la cubierta de la cápsula puede incluir otros aditivos de cubierta adecuados tales como opacificantes, colorantes, humectantes, conservantes, aromatizantes y sales y ácidos tamponantes.

Los opacificantes se usan para opacificar la cubierta de la cápsula cuando los agentes activos encapsulados son sensibles a la luz. Los opacificantes adecuados incluyen dióxido de titanio, óxido de cinc, carbonato de calcio y combinaciones de los mismos.

65

Pueden usarse colorantes para fines de comercialización y de identificación/diferenciación del producto. Los colorantes adecuados incluyen tintes sintéticos y naturales y combinaciones de los mismos.

Pueden usarse humectantes para suprimir la actividad de agua del gel blando. Los humectantes adecuados incluyen glicerina y sorbitol que a menudo son componentes de la composición plastificante. Debido a la baja actividad de agua de los geles blandos secados y almacenados apropiadamente, el mayor riesgo para los microorganismos procede de los mohos y levaduras. Por esa razón, pueden incorporarse conservantes en la cubierta de la cápsula. Los conservantes adecuados incluyen ésteres de alquilo de ácido p-hidroxi benzoico tales como metilo, etilo, propilo, butilo y heptilo (denominados colectivamente "parabenos") o combinaciones de los mismos.

Pueden usarse aromatizantes para enmascarar los olores y sabores desagradables de las formulaciones de relleno. Los aromas adecuados incluyen aromas sintéticos y naturales. El uso de aromas puede ser problemático debido a la presencia de aldehídos que pueden reticular la gelatina. Como resultado, pueden usarse sales y ácidos tamponantes junto con aromas que contienen aldehídos para inhibir la reticulación de la gelatina.

## 2. Material de relleno

### I. Agentes

Pueden usarse cápsulas blandas o duras para administrar una amplia diversidad de agentes farmacéuticamente activos. Los agentes adecuados incluyen analgésicos, agentes anti-inflamatorios, anti-helmínticos, agentes anti-arrítmicos, agentes anti-bacterianos, agentes anti-virales, agentes anti-hipertensores, anti-coagulantes, anti-depresivos, anti-diabéticos, anti-epilépticos, agentes anti-fúngicos, agentes anti-gota, agentes anti-malaria, agentes anti-migraña, agentes anti-muscarínicos, agentes anti-neoplásicos, agentes para mejorar la disfunción eréctil, inmunosupresores, agentes anti-protozoarios, agentes anti-tiroideos, agentes ansiolíticos, sedantes hipnóticos, neurolépticos, bloqueadores, agentes ionotrópicos cardiacos, corticosteroides, diuréticos, agentes anti-párkinson, agentes gastrointestinales, antagonistas del receptor de histamina H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub>, queratolíticos, agentes reguladores de lípidos, agentes anti-anginales, agentes nutricionales, analgésicos opioides, hormonas sexuales, estimulantes, relajantes musculares, agentes anti-osteoporosis, agentes anti-obesidad, potenciadores de la cognición, agentes anti-incontinencia urinaria, aceites nutricionales, agentes anti-hipertrofia prostática benigna, ácidos grasos esenciales, ácidos grasos no esenciales, vitaminas, minerales y mezclas de los mismos.

Los materiales de relleno típicos incluyen, aunque sin limitación, aceite de pescado, aceite de ajo, aceite de soja, aceite de menta, aceite de eucalipto, extracto de semilla de castaño de indias, ácido valproico, inhibidores de bomba de protones, probióticos y triglicéridos de cadena media ("MCT").

### II. Excipientes

Las formulaciones de relleno pueden prepararse usando un vehículo farmacéuticamente aceptable compuesto de materiales que se consideran seguros y eficaces y puede administrarse a un individuo sin provocar efectos secundarios biológicos indeseables o interacciones no deseadas. El vehículo es todos los componentes presentes en la formulación farmacéutica distintos del ingrediente o ingredientes activos. Como se usa de forma general en este documento "vehículo" incluye, aunque sin limitación, tensioactivos, humectantes, plastificantes, inhibidores de la cristalización, agentes humectantes, agentes de relleno voluminosos, solubilizantes, potenciadores de la biodisponibilidad, agentes de ajuste de pH y combinaciones de los mismos.

### B. Soluciones y suspensiones

Como alternativa, la composición puede administrarse como un líquido con un agente activo disuelto (por ejemplo en solución) o dispersado (por ejemplo en suspensión) en la composición. Los agentes activos adecuados se han descrito anteriormente. La solución o suspensión puede prepararse usando uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes adecuados incluyen, aunque sin limitación, tensioactivos, humectantes, plastificantes, inhibidores de cristalización, agentes humectantes, agentes de llenado a granel, solubilizantes, potenciadores de la biodisponibilidad, agentes de ajuste del pH, aromatizantes y combinaciones de los mismos.

## Ejemplos

Se usaron las siguientes composiciones formadoras de película para preparar cápsulas de gelatina blandas estables usando tecnologías bien conocidas en la técnica.

Ejemplo 1. Forma de dosificación gastrorresistente (no de acuerdo con la reivindicación 1).

A continuación se muestra la composición de la forma de dosificación gastrorresistente.

| Componente                             | % en peso de la composición |
|--|-----------------------------|
| Pectina                                | 4,04                        |
| Agua                                   | 70,78                       |
| Cloruro de calcio (CaCl <sub>2</sub> ) | 0,05                        |
| Gelatina (hueso bovino 150 bloom)      | 17,70                       |
| Glicerina                              | 7,43                        |

Ejemplo 2. Forma de dosificación gastrorresistente (no de acuerdo con la reivindicación 1).

A continuación se muestra la composición de la forma de dosificación gastrorresistente.

5

| Componente                             | % en peso de la composición |
|--|-----------------------------|
| Pectina                                | 4,04                        |
| Agua                                   | 70,78                       |
| Cloruro de calcio (CaCl <sub>2</sub> ) | 0,05                        |
| Gelatina (piel de cerdo 175 bloom)     | 17,70                       |
| Glicerina                              | 7,43                        |

Ejemplo 3. Forma de dosificación gastrorresistente (no de acuerdo con la reivindicación 1).

A continuación se muestra la composición de la forma de dosificación gastrorresistente.

10

| Componente                             | % en peso de la composición |
|--|-----------------------------|
| Pectina                                | 4,04                        |
| Agua                                   | 70,71                       |
| Cloruro de calcio (CaCl <sub>2</sub> ) | 0,05                        |
| Gelatina (hueso bovino 150 bloom)      | 17,73                       |
| Glicerina                              | 7,43                        |

Ejemplo 4. Forma de dosificación gastrorresistente (no de acuerdo con la reivindicación 1).

A continuación se muestra la composición de la forma de dosificación gástrica.

15

| Componente                             | % en peso de la composición |
|--|-----------------------------|
| Pectina                                | 4,04                        |
| Agua                                   | 70,71                       |
| Cloruro de calcio (CaCl <sub>2</sub> ) | 0,03                        |
| Gelatina (hueso bovino 150 bloom)      | 17,75                       |
| Glicerina                              | 7,43                        |

Ejemplo 5. Forma de dosificación gastrorresistente (no de acuerdo con la reivindicación 1).

A continuación se muestra la composición de la forma de dosificación gástrica.

20

| Componente | % en peso de la composición |
|------------|-----------------------------|
| Pectina    | 4,04                        |
| Agua       | 70,71                       |

| Componente                             | % en peso de la composición |
|--|-----------------------------|
| Cloruro de calcio (CaCl <sub>2</sub> ) | 0,01                        |
| Gelatina (hueso bovino 150 bloom)      | 17,77                       |
| Glicerina                              | 7,43                        |

Ejemplo 6. Forma de dosificación gastrorresistente (no de acuerdo con la reivindicación 1).

A continuación se muestra la composición de la forma de dosificación gástrica.

5

| Componente                             | % en peso de la composición |
|--|-----------------------------|
| Pectina                                | 4,04                        |
| Agua                                   | 70,71                       |
| Cloruro de calcio (CaCl <sub>2</sub> ) | 0,007                       |
| Gelatina (hueso bovino 150 bloom)      | 17,77                       |
| Glicerina                              | 7,43                        |

Ejemplo 7. Forma de dosificación gastrorresistente

A continuación se muestra la composición de la forma de dosificación gástrica.

10

| Componente                             | % en peso de la composición |
|--|-----------------------------|
| Pectina                                | 4,04                        |
| Agua                                   | 68,99                       |
| Cloruro de calcio (CaCl <sub>2</sub> ) | 0,013                       |
| Gelatina (hueso bovino 150 bloom)      | 17,79                       |
| Glicerina                              | 9,17                        |

Ejemplo 8. Forma de dosificación gastrorresistente

A continuación se muestra la composición de la forma de dosificación gástrica.

15

| Componente                             | % en peso de la composición |
|--|-----------------------------|
| Pectina                                | 4,04                        |
| Agua                                   | 61,89                       |
| Cloruro de calcio (CaCl <sub>2</sub> ) | 0,013                       |
| Gelatina (hueso bovino 150 bloom)      | 22,79                       |
| Glicerina                              | 11,27                       |

Ejemplo 9. Forma de dosificación gastrorresistente

A continuación se muestra la composición de la forma de dosificación gástrica.

20

| Componente                             | % en peso de la composición |
|--|-----------------------------|
| Pectina                                | 4,04                        |
| Agua                                   | 54,79                       |
| Cloruro de calcio (CaCl <sub>2</sub> ) | 0,013                       |
| Gelatina (hueso bovino 150 bloom)      | 27,79                       |

| Componente | % en peso de la composición |
|------------|-----------------------------|
| Glicerina  | 13,37                       |

Ejemplo 10. Forma de dosificación gastrorresistente

A continuación se muestra la composición de la forma de dosificación gástrica.

5

| Componente                             | % en peso de la composición |
|--|-----------------------------|
| Pectina                                | 4,04                        |
| Agua                                   | 47,69                       |
| Cloruro de calcio (CaCl <sub>2</sub> ) | 0,013                       |
| Gelatina (hueso bovino 150 bloom)      | 32,79                       |
| Glicerina                              | 15,47                       |

Ejemplo 11. Forma de dosificación gastrorresistente

A continuación se muestra la composición de la forma de dosificación gástrica.

10

| Componente                             | % en peso de la composición |
|--|-----------------------------|
| Pectina                                | 2,42                        |
| Agua                                   | 49,11                       |
| Cloruro de calcio (CaCl <sub>2</sub> ) | 0,004                       |
| Gelatina (hueso bovino 150 bloom)      | 33,41                       |
| Glicerina                              | 15,05                       |

Ejemplo 12. Forma de dosificación gastrorresistente

A continuación se muestra la composición de la forma de dosificación gástrica.

15

| Componente                             | % en peso de la composición |
|--|-----------------------------|
| Pectina                                | 2,42                        |
| Agua                                   | 49,02                       |
| Cloruro de calcio (CaCl <sub>2</sub> ) | 0,008                       |
| Gelatina (hueso bovino 150 bloom)      | 33,60                       |
| Glicerina                              | 15,05                       |

Ejemplo 13. Forma de dosificación gastrorresistente

A continuación se muestra la composición de la forma de dosificación gástrica.

20

| Componente                             | % en peso de la composición |
|--|-----------------------------|
| Pectina                                | 2,42                        |
| Agua                                   | 49,11                       |
| Cloruro de calcio (CaCl <sub>2</sub> ) | 0,016                       |
| Gelatina (hueso bovino 150 bloom)      | 33,41                       |
| Glicerina                              | 15,05                       |

Ejemplo 14. Forma de dosificación gastrorresistente



A continuación se muestra la composición de la forma de dosificación gástrica.

| Componente                             | % en peso de la composición |
|--|-----------------------------|
| Pectina                                | 2,42                        |
| Agua                                   | 49,11                       |
| Cloruro de calcio (CaCl <sub>2</sub> ) | 0,031                       |
| Gelatina (hueso bovino 150 bloom)      | 33,39                       |
| Glicerina                              | 15,05                       |

Ejemplo 15. Forma de dosificación gastrorresistente

5

A continuación se muestra la composición de la forma de dosificación gástrica.

| Componente                             | % en peso de la composición |
|--|-----------------------------|
| Pectina                                | 2,50                        |
| Agua                                   | 47,69                       |
| Cloruro de calcio (CaCl <sub>2</sub> ) | 0,0054                      |
| Gelatina (hueso bovino 150 bloom)      | 34,33                       |
| Glicerina                              | 15,47                       |

Ejemplo 16. Forma de dosificación gastrorresistente

10

A continuación se muestra la composición de la forma de dosificación gástrica.

| Componente                             | % en peso de la composición |
|--|-----------------------------|
| Pectina                                | 3,03                        |
| Agua                                   | 49,11                       |
| Cloruro de calcio (CaCl <sub>2</sub> ) | 0,0049                      |
| Gelatina (hueso bovino 150 bloom)      | 32,81                       |
| Glicerina                              | 15,05                       |

Ejemplo 17. Forma de dosificación gastrorresistente

15

A continuación se muestra la composición de la forma de dosificación gástrica.

| Componente                             | % en peso de la composición |
|--|-----------------------------|
| Pectina                                | 3,03                        |
| Agua                                   | 47,68                       |
| Cloruro de calcio (CaCl <sub>2</sub> ) | 0,0065                      |
| Gelatina (hueso bovino 150 bloom)      | 33,81                       |
| Glicerina                              | 15,47                       |

Ejemplo 18. Forma de dosificación gastrorresistente (no de acuerdo con la reivindicación 1)

20

A continuación se muestra la composición de la forma de dosificación gástrica.

| Componente | % en peso de la composición |
|------------|-----------------------------|
| Pectina    | 3,03                        |

|                                   |       |
|-----------------------------------|-------|
| Agua                              | 49,11 |
| Gelatina (hueso bovino 150 bloom) | 32,81 |
| Glicerina                         | 15,05 |

A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen los mismos significados que los entendidos habitualmente por un experto en la materia a la que pertenece la invención divulgada.

5

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una cubierta de cápsula blanda gastrorresistente oral que comprende pectina, gelatina, glicerol, un agente gelificante catiónico divalente y agua,
- en la que la cubierta de cápsula blanda gastrorresistente oral puede obtenerse por un método que comprende
- a. preparar una masa de gel mezclando una solución que comprende:
- 10 i. pectina en una cantidad de menos del 5 % en peso,  
ii. gelatina en una cantidad del 20 % al 40 % en peso,  
iii. glicerol en una cantidad del 8 % al 30 % en peso,  
iv. un agente gelificante catiónico divalente en una cantidad de menos del 2 % en peso y  
v. agua
- b. echar la masa de gel en películas o cintas; y
- 15 c. formar la cubierta de cápsula.
2. La cubierta de cápsula de la reivindicación 1, en la que la concentración de pectina es del 2 % al 4 % en peso de la cubierta de cápsula.
- 20 3. La cubierta de cápsula de la reivindicación 1, en la que el catión divalente se selecciona del grupo que consiste en sales de calcio, sales de magnesio y gelatina de calcio.
4. La cubierta de cápsula de la reivindicación 1, que comprende además uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en opacificantes, colorantes, humectantes, conservantes, aromatizantes, sales y ácidos tamponantes y combinaciones de los mismos.
- 25 5. La cubierta de cápsula de la reivindicación 1, en la que la pectina es pectina de alto (metil) éster.
6. La cubierta de cápsula de la reivindicación 1, en la que la pectina es pectina de bajo (metil) éster.
- 30 7. La cubierta de cápsula de la reivindicación 1, en la que la pectina es pectina amidada.
8. La cubierta de cápsula de la reivindicación 1, en la que la gelatina es gelatina bovina.
- 35 9. La cubierta de cápsula de la reivindicación 1, en la que la gelatina es gelatina porcina.
10. La cubierta de cápsula de la reivindicación 1 que comprende además un material de relleno que comprende aceite de pescado encapsulado dentro de la cubierta de cápsula blanda gastrorresistente.