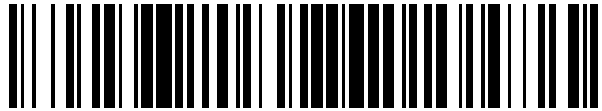


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 573 539**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/48**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.03.2006 E 06738862 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.03.2016 EP 1885342**

54 Título: **Inhibidor de la cristalización y su uso en cápsulas de gelatina**

30 Prioridad:

**21.03.2005 US 664826 P**

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

**08.06.2016**

73 Titular/es:

**TEVA CZECH INDUSTRIES S.R.O. (100.0%)  
Ostravska 29/305  
747 70 Opava, CZ**

72 Inventor/es:

**ANDRYSEK, TOMAS y  
VRANA, ALES**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 573 539 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

Inhibidor de la cristalización y su uso en cápsulas de gelatina

## 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a la estabilización de composiciones de cápsulas de gelatina blanda que encapsulan emulsiones de sustancias activas insolubles en agua y un inhibidor de la cristalización, en las que el inhibidor de la cristalización es un monoacilglicerol.

10

## Antecedentes de la invención

Lachmann, en "Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lea y Febiger, Filadelfia, 2ª Edición, describe que hay tres tipos de composiciones de relleno que se pueden distinguir en cuanto a su idoneidad para ser encapsuladas en cápsulas de gelatina blanda:

15

1) Composiciones de relleno cuyos ingredientes principales (por ejemplo, excipientes o disolventes) son sustancias inmiscibles con agua, tales como un aceite, una grasa, un aceite esencial (etéreo), clorohidrocarburos, ésteres, éteres, alcoholes superiores y ácidos orgánicos.

20

2) Composiciones de relleno cuyos ingredientes principales son sustancias no volátiles miscibles con agua, tales como polietilenglicoles o emulsionantes.

3) Composiciones de relleno cuyos ingredientes principales son sustancias relativamente volátiles miscibles con agua, tales como el glicerol, el propilenglicol, y el alcohol bencílico.

25

Las composiciones de relleno 2 y 3 se considera que son difíciles de encapsular. Por ejemplo, Lachmann indica que las composiciones de la categoría 3, particularmente aquellas que contienen más de un 5 % de agua y las sustancias orgánicas, solubles en agua de bajo peso molecular (por ejemplo, el etanol, cetonas y aminas), no se pueden encapsular.

30

Se sabe que los geles preparados a partir de macromoléculas biológicas (por ejemplo, polisacáridos o proteínas) sufren un fenómeno denominado sinéresis. Durante este proceso, a grandes rasgos, una parte del agua contenida en el gel es expulsada del espacio intermolecular debido a enlaces de hidrógeno intramoleculares y, especialmente intermoleculares, que hacen que las cadenas macromoleculares se aproximen entre sí. Como resultado de este fenómeno, el agua contenida inicialmente en el gel es expulsada a los límites físicos del gel y pasa al entorno que lo rodea. Las cápsulas de gelatina blanda (es decir, las cápsulas fabricadas a escala industrial que consisten en una cubierta y una composición de relleno), en las que la cubierta se prepara a partir de un gel de gelatina y la composición de relleno contiene un principio activo, por ejemplo, un fármaco, un producto cosmético, un producto alimentario, o un aditivo alimentario), también sufren sinéresis.

35

40

Por las razones anteriores, es muy difícil preparar una cápsula de gelatina blanda que tenga una cubierta de gelatina y una composición de relleno si la composición de relleno es del tipo 2 o 3. Además, también puede ser difícil si la composición de relleno, por las razones que se mencionan a continuación, es incompatible con la cantidad de agua que pasa de la cubierta de gelatina al contenido durante las primeras horas tras la encapsulación debido a la sinéresis. Los tipos de relleno 1 y 2 pueden ser difíciles de encapsular en la cubierta de gelatina debido a la incompatibilidad con el agua debido a una de las siguientes razones:

45

a. El contenido de la cápsula (es decir, el relleno) es hidrófobo y casi totalmente inmisible con agua. Una vez que el contenido se ha encerrado en la cápsula de gelatina, el contenido de la cápsula se separa debido a que el agua pasa de la cápsula al contenido. Como resultado, la sustancia insoluble en agua puede cristalizar fácilmente.

50

b. El contenido es hidrófobo (lipófilo) pero contiene tensioactivos (surfactantes) en el que el valor HLB total de la composición es tal que la composición es capaz de absorber (tolerar) cierta cantidad de agua. Sin embargo, la cantidad de agua tolerable es por lo general inferior a la cantidad de agua que pasa al contenido debido a la sinéresis. Así pues, se obtiene una emulsión W/O (agua en aceite), y el contenido de la cápsula se vuelve desfavorablemente turbio. La cantidad de agua que pasa de la cubierta al contenido de la cápsula debido a la sinéresis es normalmente de un 5 a un 15 % p/p. La turbidez se produce si la composición del contenido es capaz de absorber no más del 10 % y, especialmente no más del 5 %, en peso de agua sin provocar una separación de fases.

55

c. El contenido es lipófilo pero contiene tensioactivos (surfactantes) de tal tipo y en una cantidad tal que el contenido podría tolerar al menos un 5 % o al menos un 10 % p/p del agua procedente de la sinéresis. Sin embargo, al menos uno de los ingredientes esenciales del contenido muestra una solubilidad en agua tan baja que las cápsulas preparadas no son estables.

60

Soluciones para los problemas asociados a los tipos de contenido anteriores previstos para cápsulas de gelatina blanda incluyen las siguientes:

65

I. Para el problema a (es decir, un contenido hidrófobo), se hace uso total de su absoluta inmiscibilidad con agua debido a que la fase acuosa que se separa tras la encapsulación se puede reabsorber en la cubierta de gelatina durante el proceso de secado de las cápsulas. Este método de solución es el objeto de la patente con número EP 00671901.

5 II. Para el problema b, la cantidad de agua que pasa desde la cubierta hasta el contenido de la cápsula se reduce mediante la adición a la composición de gelatina de una sustancia que retiene agua. Un ejemplo de este método de solución se proporciona en la patente con número US 4.804.542. Las sustancias que retienen agua pueden ser, por ejemplo, el almidón, la celulosa, la leche en polvo, mono oligosacáridos, disacáridos y oligosacáridos no higroscópicos, el silicato de magnesio, el dióxido de silicio, y mezclas de los mismos. De modo alternativo, la  
10 composición se puede modificar de manera que el contenido sea absolutamente inmiscible con agua y, de este modo, transformar en el contenido tal y como se ha descrito en el apartado a) anterior (por ejemplo, encapsulación de aceites esenciales WO/95/09604, encapsulación de Sandimmun).

15 III. Para el problema c, se añaden sustancias que aumentan la solubilidad en agua de los ingredientes esenciales del contenido. Estas sustancias incluyen, por ejemplo, polivinilpirrolidonas (Povidonas, Colidonas), sorbitoles polietoxietilados y polietilenglicoles (véase EP 0120248 B1).

Existen una serie de desventajas relativas a las soluciones I-III. En primer lugar, si una composición de relleno se transforma en una solución que es totalmente inmiscible con agua, tal y como se describe en la solución I, la biodisponibilidad de un principio activo en la solución normalmente disminuye. Esto ocurre ya que el transporte a  
20 través de la membrana de las células intestinales sólo es posible si se puede atravesar la capa acuosa inmiscible, contigua a la superficie del epitelio intestinal y que forma de ese modo una barrera hidrófila para la absorción de sustancias lipófilas. En segundo lugar, desde un punto de vista puramente práctico, la adición de una sustancia que retiene el agua a la composición de gelatina (solución II) no resuelve el problema del volumen de agua que pasa del gel de gelatina al contenido de la cápsula debido a la sinéresis, puesto que la adición de cualquier sustancia que  
25 retiene el agua requiere aumentar la cantidad primaria de agua en una composición de gelatina para que el procesado sea técnicamente factible. En tercer lugar, la adición de sustancias que aumentan la solubilidad de una sustancia insoluble en agua (solución III) casi siempre da como resultado una interacción con la cubierta y el deterioro de las propiedades del contenido que se va a encapsular.

30 Lachmann señala además que concentraciones muy bajas de tensioactivos (surfactantes) hidrófilos de los tipos polisorbato o Triton X-100 pueden ralentizar de modo eficaz el crecimiento de cristales en el agua. Sin embargo, este efecto se demuestra que es ineficaz con sistemas complejos de composiciones de relleno previstas para cápsulas de gelatina blanda. Además, el uso de aditivos macromoleculares que aumentan la viscosidad del contenido parece ser ineficaz también, debido a que un aditivo farmacéutico no se puede disolver normalmente en la  
35 composición de relleno anfífilica.

De manera importante, la adición de adyuvantes farmacéuticos (por ejemplo, solubilizantes y tensioactivos) que aumentan la solubilidad de sustancias insolubles en agua no siempre es eficaz. Un ejemplo notable de estas sustancias, que muestran una solubilidad tan baja en agua que los coadyuvantes farmacéuticos anteriores son  
40 ineficaces en cuanto a aumentar su solubilidad en agua, son las ciclosporinas, es decir, undecapéptidos cíclicos. Las formulaciones farmacéuticas de ciclosporinas basadas en sistemas disolventes consisten en un ingrediente lipófilo (por ejemplo, un ingrediente oleoso), un disolvente (por ejemplo, etanol), y un ingrediente anfífilico que puede tener propiedades emulsionantes (por ejemplo, lecitina y PEG) se caracterizan por el hecho de que no son completamente hidrófobas y no son totalmente inmiscibles con agua. Su valor de HLB permite la absorción de agua hasta un cierto  
45 límite que, sin embargo, es menor que la cantidad de agua que pasa de la cubierta al contenido de una cápsula de gelatina tras la encapsulación.

Otras soluciones a los anteriores problemas de formulación que se basan en la reducción de la cantidad de agua que pasa a una composición de gelatina bien disminuyendo la relación en peso de gelatina/contenido durante la  
50 encapsulación (usando la cubierta de gelatina con una pared fina, etc.) o bien sustituyendo parcialmente una cantidad de agua en la composición de gelatina por una mayor cantidad de un plastificante (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol, etc., véase GB 2282586), van acompañadas de problemas tecnológicos de máxima importancia. La simple reducción del contenido de agua primaria en una composición de gelatina da como resultado la necesidad de procesar una mezcla de gelatina con muy alta viscosidad lo que tiene efectos adversos sobre una  
55 máquina de encapsulación. La sustitución de una gran cantidad de agua por un plastificante da como resultado la producción de una mezcla de gelatina a partir de la cual se preparan las tiras de gel de gelatina que muestran una alta adhesión y un bajo punto de fusión. El uso de sustancias para formar una matriz de gel secundaria lleva normalmente a la producción de cápsulas muy blandas que se rompen fácilmente.

60 Es deseable encontrar una sustancia apropiada que pueda, a concentraciones mínimas o razonables, aumentar la cantidad de agua que puede ser absorbida (tolerada) por una composición, sin provocar una separación de fases (es decir, turbidez y/o formación de una emulsión gruesa y/o cristalización del componente insoluble en agua). El descubrimiento de un aditivo adecuado debería proporcionar también otras ventajas en algunos casos específicos. Por ejemplo, con las composiciones de relleno que contienen sustancias altamente volátiles, tales como etanol, un  
65 proceso de secado intensivo puede dar como resultado la pérdida de estas sustancias volátiles y una disminución de su concentración en el contenido. Una consecuencia negativa de esta disminución de la concentración de las

sustancias volátiles por debajo de su límite crítico es la inestabilidad del contenido causada por la cristalización de una sustancia activa que se había disuelto inicialmente en la sustancia volátil. El aditivo adecuado podría ayudar también a estabilizar tales composiciones.

## 5 Sumario de la invención

La presente invención proporciona una cápsula de gelatina blanda que comprende una cubierta de gelatina y un contenido de cápsula, en la que el contenido de cápsula comprende un principio activo insoluble en agua disuelto en un excipiente, en el que el excipiente comprende: un inhibidor de la cristalización presente en una cantidad de un 2-10 % p/p con respecto al peso del contenido de la cápsula, seleccionándose el inhibidor de la cristalización entre un compuesto monoacilglicerol que se selecciona entre el grupo que consiste en monooleato de glicerilo, monolinoleato de glicerilo, monopalmitato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, monolaurato de glicerilo, monocaprilato de glicerilo, monocaprato de glicerilo y combinaciones de los mismos, y un disolvente hidrófilo que comprende etanol. El contenido de dicha cápsula de gelatina comprende un principio activo insoluble en agua (por ejemplo, un fármaco, un producto cosmético, un producto alimentario, o un aditivo alimentario) y un inhibidor de la cristalización que ayuda a estabilizar el principio activo insoluble en agua y evita la turbidez, la formación de una emulsión gruesa, y/o la cristalización del principio activo debido a la presencia de agua procedente de la sinéresis u otros cambios ambientales dentro de la cápsula.

La presente invención proporciona también un procedimiento para preparar dicha cápsula de gelatina cuyo contenido comprende un principio activo insoluble en agua y un inhibidor de la cristalización.

Estas y otras ventajas se harán evidentes a lo largo de la siguiente descripción detallada.

## 25 Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona una cápsula de gelatina blanda que encapsula un contenido difícil de encapsular (por ejemplo, véanse los descritos en el problema b anterior), excepto que la presencia de agua debida a la sinéresis no causa turbidez o la producción de una emulsión gruesa y, por tanto, no inicia la cristalización de la sustancia activa. Se ha descubierto que si se añade un inhibidor de la cristalización al contenido; este llega a estabilizarse, se mantiene la claridad del contenido (es decir, no hay turbidez o es muy limitada), y se evita la formación de una emulsión gruesa. Además, si se usa un aceite tal como un aceite vegetal como excipiente para disolver el principio activo insoluble en agua, se puede conseguir entonces la hidrofiliación parcial del aceite.

La cápsula de gelatina blanda de la presente invención comprende una cubierta de gelatina y un contenido de cápsula, que comprende: un principio activo insoluble en agua (véanse algunos ejemplos a continuación), que está disuelto en un excipiente. El excipiente comprende un inhibidor de la cristalización presente en una cantidad de un 2-10 % p/p con respecto al peso del contenido de la cápsula, seleccionándose el inhibidor de la cristalización entre un compuesto monoacilglicerol que se selecciona entre el grupo que consiste en monooleato de glicerilo, monolinoleato de glicerilo, monopalmitato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, monolaurato de glicerilo, monocaprilato de glicerilo, monocaprato de glicerilo y combinaciones de los mismos, y un disolvente hidrófilo que comprende etanol.

Como resultado de la presencia del inhibidor de la cristalización, la presente invención puede proporcionar cápsulas de gelatina blanda estables que comprenden un ingrediente insoluble en agua. El inhibidor de la cristalización puede estar presente en una cantidad desde un 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hasta un 10 % p/p con respecto al peso del contenido. El inhibidor de la cristalización puede ser también más de un monoacilglicerol (por ejemplo, 2 o 3).

Ejemplos de ácidos grasos que consisten en 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 y hasta 18 átomos de carbono incluyen el oleico, el linoleico, el palmítico, el esteárico, el láurico, el caprílico y el caproico.

El excipiente de las cápsulas de gelatina de la presente invención, además del inhibidor (o inhibidores) de la cristalización, puede comprender adicionalmente: (a) disolventes hidrófilos (por ejemplo, etanol), (b) disolventes lipófilos (por ejemplo, un aditivo oleoso natural o sintético tal como el aceite de maíz o aceite vegetal), (c) tensioactivos (por ejemplo, la lecitina, glicerilo macrogol ésteres de ácidos grasos o un aceite vegetal, animal o sintético), y (d) vehículos lipófilos. Los tensioactivos de denominan también materiales anfífilos y son bien conocidos en la técnica. Ejemplos de las porciones ácido graso de los glicerilo macrogol ésteres incluyen ácidos grasos que consisten en 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, y hasta 18 átomos de carbono. Los vehículos lipófilos se comportan por lo general como disolventes lipófilos; ayudan a transportar el principio activo al sitio de absorción. Ejemplos de vehículos lipófilos incluyen diésteres o triésteres de glicerol y ácidos grasos que consisten en 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, y hasta 18 átomos de carbono o mezclas de los mismos, o diésteres o triésteres de glicerol y un aceite o mezcla de aceites (por ejemplo, un aceite vegetal, un aceite animal o un aceite sintético). Ejemplos de las cantidades de los ingredientes en el excipiente incluyen  $\leq 25$  % p/p de disolventes hidrófilos,  $\geq 20$  % p/p de vehículos lipófilos,  $\leq 50$  % p/p de tensioactivos cuyo valor de HLB es  $> 11$ , y antioxidantes opcionales.

65

Ejemplos de ácidos grasos que consisten en 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 y hasta 18 átomos de carbono incluyen el oleico, el linoleico, el palmítico, el esteárico, el láurico, el caprílico y el caproico.

5 Las composiciones de la presente invención pueden ser beneficiosas, en particular para tales sustancias farmacológicamente activas que tienen baja solubilidad en agua y muestran su máxima biodisponibilidad en sistemas disolventes que consisten en un ingrediente lipófilo (por ejemplo, un ingrediente oleoso), un disolvente (por ejemplo, etanol), y un tensioactivo que puede tener propiedades emulsionantes (por ejemplo, lecitina, glicerilo macrogol ésteres de ácidos grasos o aceites vegetales).

10 El contenido de la cápsula de la presente invención se caracteriza por el hecho de que no es completamente hidrófobo ni absolutamente inmiscible con agua. Por el contrario, su valor de HLB le permite que entre cierta cantidad de agua en el contenido procedente de la sinéresis para ser absorbida hasta una cierta concentración límite. Esta concentración será con frecuencia menor que la cantidad real de agua que pasa de la cubierta al contenido tras la encapsulación. Se espera que el contenido no cristalice debido a las composiciones reivindicadas en el presente documento. Asimismo, la sobreabundancia de agua procedente de la sinéresis se puede abordar mediante el procedimiento de secado discutido en el presente documento.

20 La presente invención proporciona también un procedimiento para preparar cápsulas de gelatina blanda estables que comprenden ingredientes insolubles en agua y un inhibidor de la cristalización (así como los otros excipientes mencionados en el presente documento). El procedimiento comprende encerrar el contenido de la cápsula en una cubierta de gelatina, y secar después las cápsulas usando una corriente de aire a una temperatura de entre 25, 30, 35 y 40 °C. Tras el secado, el procedimiento puede comprender adicionalmente la deshidratación de las cápsulas de gelatina en un baño de etanol (por ejemplo, etanol anhidro). La deshidratación se puede realizar en presencia de un aditivo antiadherente para evitar que las cápsulas se adhieran entre sí. Ejemplos de aditivos antiadherentes incluyen la lecitina y triacilglicerol, en los que la porción acilo tiene desde 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, y hasta 25 18 átomos de carbono.

30 "Insoluble en agua", tal y como se usa en el presente documento, se refiere a un ingrediente que requiere la presencia de un excipiente para aumentar su solubilidad y, por tanto, su biodisponibilidad hasta un nivel aceptable.

"Principio activo", tal y como se usa en el presente documento, se refiere a un fármaco, producto cosmético, producto alimentario, o aditivo alimentario que se desea administrar a un paciente que lo necesita.

35 Una sustancia activa insoluble en agua se puede seleccionar entre los grupos no limitativos de agentes adrenérgicos; esteroides adrenocorticales; supresores adrenocorticales; antagonistas de aldosterona; aminoácidos; anabólicos; analépticos; analgésicos; anestésicos; anoréxicos; agentes antiacné; antiadrenérgicos; antialérgicos; antiamebianos; antianémicos; antianginosos; antiartríticos; antiasmáticos; antiateroscleróticos; antibacterianos, anticolinérgicos; anticoagulantes; anticonvulsionantes; antidepresivos; antidiabéticos; antidiarreicos; antidiuréticos; antieméticos; antiepilépticos; antifibrinolíticos; antifúngicos; antihemorrágicos, antihistamínicos, antihiperlipidémicos; antihipertensivos; antihipotensivos; antiinfecciosos; antiinflamatorios; antimicrobianos; antimigrañosos; antimitóticos; antimicóticos; antináuseas, antineoplásicos; antineutropénicos, antiparasitarios; antiproliferativos; antipsicóticos; antirreumáticos; antiseborreicos; antisecretores; antiespasmódicos; antitrombóticos; antiulcerosos; antivirales; supresores del apetito; reguladores de la glucosa en sangre; inhibidores de la resorción ósea; broncodilatadores; agentes cardiovasculares; colinérgicos; depresivos; adyuvantes de diagnóstico; diuréticos; agentes dopaminérgicos; 45 agonistas del receptor de estrógenos; fibrinolíticos; agentes fluorescentes; aceptores de radicales libres de oxígeno; supresores de ácido gástrico; efectores de la motilidad gastrointestinal; glucocorticoides; estimulantes del crecimiento capilar; hemostáticos; antagonistas del receptor de histamina H2; hormonas; hipocolesterolémicos; hipoglucémicos; hipolipidémicos; hipotensivos; agentes para la formación de imágenes; agentes inmunizantes; inmunomoduladores; inmunorreguladores; inmunoestimulantes; inmunosupresores; queratolíticos; agonistas de LHRH; reguladores del estado de ánimo; mucolíticos; midriáticos; descongestionantes nasales; agentes bloqueantes neuromusculares; neuroprotectores; antagonistas de NMDA; derivados del esteroide no hormonales; activadores del plasminógeno; antagonistas del factor de activación plaquetaria; inhibidores de la agregación plaquetaria; psicotrópicos; agentes radiactivos; escabicidas; agentes escleróticos; sedantes; sedantes-hipnóticos; antagonistas selectivos de adenosina A1; antagonistas de serotonina; inhibidores de serotonina; antagonistas del receptor de serotonina; esteroides; hormonas tiroideas; inhibidores tiroideos; tiromiméticos; tranquilizantes; agentes contra la 55 esclerosis lateral amiotrófica; agentes antiisquémicos cerebrales; agentes contra la enfermedad de Paget; agentes contra la angina inestable; vasoconstrictores; vasodilatadores; agentes cicatrizantes; inhibidores de la xantina oxidasa.

## 60 Ejemplos

Los siguientes ejemplos no limitativos se dan para ilustrar la presente invención.

### 65 Ejemplo 1

Composición del contenido de una cápsula de gelatina que contiene un agente inmunosupresor lipófilo:

## ES 2 573 539 T3

Ciclosporina	100 mg
Etanol anhidro	120 mg
Trioleato de glicerilo macrogol 1100	222 mg
Lecitina	73 mg
Aceite de maíz	533 mg
Monooleato de glicerilo	60 mg

5 El monooleato de glicerilo se disolvió en aceite de maíz y a esto se añadió el macrogol, el etanol anhidro, la lecitina, y la ciclosporina. Esta mezcla se combinó en un aparato apropiado y se filtró a través de un filtro de cartucho de 5 µm. La solución así preparada se introdujo en cápsulas de gelatina oval 11 y se secaron durante aproximadamente 60 minutos en un secador rotatorio (tambor) con flujo de aire forzado a una temperatura de 28 °C. Las cápsulas presecadas se deshidrataron durante 5 minutos en una solución al 1 % de lecitina en etanol anhidro. Las cápsulas se colocaron en secadores de bandeja durante de 2 a 3 días, y finalmente se envasaron en blísteres de aluminio.

### 10 Ejemplo 2

Composición del contenido de una cápsula de gelatina que contiene un agente inmunosupresor lipófilo:

Tacrolimus	5 mg
Etanol anhidro	15 mg
Polisorbato 80	50 mg
Lecitina	15 mg
Miglyol 812	150 mg
Monooleato de glicerilo	15 mg

15 El monooleato de glicerilo se disolvió en Miglyol 812 y a esto se añadió el polisorbato, el etanol anhidro, la lecitina, y el tacrolimus. La mezcla se combinó en un aparato apropiado y se filtró a través de un filtro de cartucho de 5 µm. La solución se introdujo en cápsulas de gelatina oblongo 5 y se secaron durante aproximadamente 30 minutos en un secador rotatorio (tambor) con flujo de aire forzado a una temperatura de 30 °C. Las cápsulas presecadas se deshidrataron durante 10 minutos en una mezcla de triacelglicérols de 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, y hasta 18 átomos de carbono y etanol anhidro. Las cápsulas se colocaron en secadores de bandeja durante de 2 a 3 días, y finalmente se envasaron en blísteres de aluminio.

### 25 Ejemplo 3

Comparación de la robustez de un placebo tras la adición de un 5 % p/p de diversos estabilizadores de emulsión.

25 Se cuantificó la resistencia del contenido de cápsulas de gelatina al agua que pasaba al interior llevando a cabo un experimento de valoración. Mientras se agitaba constantemente usando un agitador magnético a temperatura ambiente, se valoró gradualmente con agua el contenido lipófilo previsto para las cápsulas hasta que el líquido oleoso y transparente comenzó a transformarse en una emulsión turbia lechosa.

30 La robustez del contenido se expresó en la tabla siguiente como la cantidad de agua, en % p/p, necesaria para inducir la emulsificación del contenido.

Estabilizador de emulsión	Robustez (% en peso)
Polisorbato 80	0,47
Monooleato de diglicerilo	1,68
Miglyol 812	0,57
Monooleato de decaglicerilo	1,02
Monolaurato de decaglicerilo	0,84
Decaoleato de decaglicerilo	0,85
Monooleato de glicerilo	4,98
Monolinoleato de glicerilo	3,23

35 Los anteriores ejemplos ilustran el aumento de la resistencia al agua de una composición de la presente invención en comparación con una composición sin inhibidor de la cristalización. El aumento de la resistencia se espera que se traduzca en una estabilidad mejorada de las cápsulas.

## REIVINDICACIONES

1. Una cápsula de gelatina blanda, que comprende:
  - 5 a. una cubierta de gelatina; y,
  - b. un contenido de cápsula, que comprende: un principio activo insoluble en agua disuelto en un excipiente, comprendiendo el excipiente: un inhibidor de la cristalización presente en una cantidad de un 2-10 % p/p con respecto al peso del contenido de la cápsula, seleccionándose el inhibidor de la cristalización entre: un compuesto monoacilglicerol que se selecciona entre el grupo que consiste en monooleato de glicerilo, monolinoleato de glicerilo, monopalmitato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, monolaurato de glicerilo, monocaprilato de glicerilo, monocaprato de glicerilo y combinaciones de los mismos, y un disolvente hidrófilo que comprende etanol.
- 10 2. La cápsula de la reivindicación 1, en la que el inhibidor de la cristalización comprende dos monoacilgliceroles diferentes.
- 15 3. La cápsula de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el excipiente comprende adicionalmente: un aceite, estando disuelto el agente activo insoluble en agua en el aceite, y un inhibidor de la cristalización.
- 20 4. La cápsula de la reivindicación 3, en la que el aceite es un aceite vegetal.
5. La cápsula de la reivindicación 4, en la que el aceite vegetal está parcialmente hidrofiliado por el inhibidor de cristalización.
- 25 6. La cápsula de la reivindicación 1, en la que el excipiente comprende adicionalmente: un vehículo lipófilo y un tensioactivo.
7. La cápsula de la reivindicación 6, en la que el vehículo lipófilo es un diéster o triéster de glicerol y un ácido graso o una combinación de ácidos grasos que consisten en 6-18 átomos de carbono.
- 30 8. La cápsula de la reivindicación 6, en la que el excipiente comprende:  $\leq 25$  % p/p del disolvente hidrófilo,  $\geq 20$  % p/p del vehículo lipófilo, y  $\leq 50$  % p/p del tensioactivo, en el que el tensioactivo tiene valor de HLB  $> 11$ , y el vehículo lipófilo es un diéster o triéster de glicerol y un ácido graso o una combinación de ácidos grasos que consisten en 6-18 átomos de carbono.
- 35 9. La cápsula de una cualquiera de las reivindicaciones 6-8, que comprende adicionalmente un disolvente lipófilo que es un aceite.
- 40 10. La cápsula de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en la que el tensioactivo es un glicerol macrogel éster.
- 45 11. La cápsula de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, en la que el excipiente comprende adicionalmente: un antioxidante.
- 50 12. La cápsula de la reivindicación 1, en la que el principio activo insoluble en agua se selecciona entre el grupo que consiste en: agentes adrenérgicos; esteroides adrenocorticales; supresores adrenocorticales; antagonistas de aldosterona; aminoácidos; anabólicos; analépticos; analgésicos; anestésicos; anoréxicos; agentes antiacné; antiadrenérgicos; antialérgicos; antiamebianos; antianémicos; antianginosos; antiartríticos; antiasmáticos; antiateroscleróticos; antibacterianos, anticolinérgicos; anticoagulantes; anticonvulsionantes; antidepresivos; antidiabéticos; antidiarreicos; antidiuréticos; antieméticos; antiepilépticos; antifibrinolíticos; antifúngicos; antihemorragicos, antihistamínicos, antihiperlipidémicos; antihipertensivos; antihipotensivos; antiinfecciosos; antiinflamatorios; antimicrobianos; antimigrañosos; antimitóticos; antimicóticos; antinaúseas, antineoplásicos; antineutropénicos, antiparasitarios; antiproliferativos; antipsicóticos; antirreumáticos; antiseborreicos; antiseoretos; antiespasmódicos; antitrombóticos; antiulcerosos; antivirales; supresores del apetito; reguladores de la glucosa en sangre; inhibidores de la resorción ósea; broncodilatadores; agentes cardiovasculares; colinérgicos; depresivos; adyuvantes de diagnóstico; diuréticos; agentes dopaminérgicos; agonistas del receptor de estrógenos; fibrinolíticos; agentes fluorescentes; aceptores de radicales libres de oxígeno; supresores de ácido gástrico; efectores de la motilidad gastrointestinal; glucocorticoides; estimulantes del crecimiento capilar; homeostáticos; antagonistas del receptor de histamina H2; hormonas; hipocolesterolémicos; hipoglucémicos; hipolipidémicos; hipotensivos; agentes para la formación de imágenes; agentes inmunizantes; inmunomoduladores; inmunorreguladores; inmunoestimulantes; inmunosupresores; queratolíticos; agonistas de LHRH; reguladores del estado de ánimo; mucolíticos; midriáticos; descongestionantes nasales; agentes bloqueantes neuromusculares; neuroprotectores; antagonistas de NMDA; derivados del esteroide no hormonales; activadores del plasminógeno; antagonistas del factor de activación plaquetaria; inhibidores de la agregación plaquetaria; psicotrópicos; agentes radiactivos; escabicidas; agentes escleróticos; sedantes; sedantes-hipnóticos; antagonistas selectivos de adenosina A1; antagonistas de serotonina; inhibidores de serotonina; antagonistas del receptor de serotonina; esteroides; hormonas tiroideas; inhibidores tiroideos; tiromiméticos; tranquilizantes; agentes contra la esclerosis lateral amiotrófica; agentes

antiisquémicos cerebrales; agentes contra la enfermedad de Paget; agentes contra la angina inestable; vasoconstrictores; vasodilatadores; agentes cicatrizantes; e inhibidores de la xantina oxidasa.

13. Un procedimiento para preparar una cápsula de gelatina blanda que comprende:

- 5
- a. una cubierta de gelatina blanda y,
  - b. un contenido de cápsula, que comprende: un principio activo insoluble en agua disuelto en un excipiente, comprendiendo el excipiente: un inhibidor de la cristalización presente en una cantidad de un 2-10 % p/p con respecto al peso del contenido de la cápsula, seleccionándose el inhibidor de la cristalización entre:

10

un compuesto monoacilglicerol que se selecciona entre el grupo que consiste en monooleato de glicerilo, monolinoleato de glicerilo, monopalmitato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, monolaurato de glicerilo, monocaprilato de glicerilo, monocaprato de glicerilo y combinaciones de los mismos, y un disolvente hidrófilo que comprende etanol; comprendiendo el procedimiento:

- 15
- i. encerrar el contenido en la cubierta de gelatina; y,
  - ii. secar la cápsula resultante con una corriente de aire a una temperatura de 25-40 °C.

14. El procedimiento de la reivindicación 13 que comprende adicionalmente:

- 20
- iii. deshidratar las cápsulas después del secado en un baño de etanol.

15. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que el proceso de deshidratación se lleva a cabo en presencia de un aditivo antiadherente.

25

16. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que el etanol es anhidro y el aditivo antiadherente es un triacil glicerol en el que la porción acilo del triacil glicerol es uno o más residuos de ácido graso que consisten en 6-18 átomos de carbono.