

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 603 225**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/48** (2006.01)

**A61K 9/66** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2005** **E 10194764 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016** **EP 2289496**

54 Título: **Sistema de cápsulas blandas sin gelatina**

30 Prioridad:

**08.11.2004 US 984205**

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

**24.02.2017**

73 Titular/es:

**R.P. SCHERER TECHNOLOGIES, LLC (100.0%)**  
**2215 Renaissance Drive, Suite B**  
**Las Vegas, Nevada 89119, US**

72 Inventor/es:

**SHELLEY, RICKEY S.;**  
**STROUD, NORMAN;**  
**YOUNGBLOOD, ELIZABETH y**  
**TANNER, KEITH**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 603 225 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

Sistema de cápsulas blandas sin gelatina

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a un sistema para encapsular ciertos materiales que son tradicionalmente difíciles o imposibles de encapsular en cápsulas de gelatina. Más específicamente, la invención se refiere a un sistema para encapsular formulaciones líquidas altamente básicas en una cápsula blanda sin gelatina.

Antecedentes de la invención

- 10 La experiencia ha demostrado durante mucho tiempo que los productos farmacéuticos u otros artículos para el consumo humano o animal se pueden empaquetar de forma segura y conveniente en una cubierta de gelatina (cápsula blanda) blanda o dura. La gelatina es un ingrediente alimenticio de proteínas sustancialmente pura, obtenida por la desnaturalización térmica del colágeno, que es el material estructural más común y la proteína más común en los animales. La gelatina forma geles reversibles térmicamente con agua, y la temperatura de fusión del gel (<35°C) es inferior a la de la temperatura corporal humana (37°C), lo que da propiedades únicas a los productos de gelatina, tales como estados de transición sol-gel reversibles a temperaturas casi fisiológicas.

- 15 La gelatina es una proteína anfótera con un punto isoiónico entre 5 y 9, dependiendo de la materia prima y el método de fabricación. La gelatina de tipo A, con un punto isoiónico de 7 a 9, se deriva del colágeno con pretratamiento ácido. La gelatina de tipo B, con un punto isoiónico de 4.8 a 5.2, es el resultado del pretratamiento alcalino del colágeno. Al igual que su colágeno de proteína original, la gelatina es única en que contiene, aproximadamente, 16% de prolina, 26% de glicina y 18% de nitrógeno. La gelatina no es un alimento de proteína completo porque falta el aminoácido esencial triptófano y el aminoácido metionina está presente sólo en un nivel bajo.

- 20 Existe un gran número de procesos utilizados en la fabricación de gelatina y las materias primas de las que se deriva, que incluye hueso desmineralizado, piel de cerdo, piel de vaca y pescado. La gelatina se puede derivar de cualquier material comestible que contenga colágeno. Por razones de economía, la gelatina se puede derivar más prácticamente de fuentes de colágeno que normalmente requerirían refinación antes del consumo o que de otro modo constituirían material de desecho que contenía proteínas destinadas a alimentos para animales, fertilizantes agrícolas o para otras industrias.

- 25 Las cápsulas de gelatina se dividen tradicionalmente en dos grupos generales; cápsulas de gelatina de cubierta dura y cápsulas de gelatina blanda (cápsulas blandas). En las cápsulas de gelatina dura, la cápsula está en equilibrio con una humedad relativa inferior al 20%; se formulan con una baja proporción de plastificante seco para gelatina seca (bajas cantidades de plastificante); y se hacen tradicionalmente de dos cubiertas telescópicas, cooperantes y formadas por separado. Por otra parte, las cápsulas blandas están más comúnmente en equilibrio con una humedad relativa comprendida entre el 20% y el 30%, se formulan con una alta proporción de plastificante seco con la gelatina seca (mayores cantidades de plastificante); y se forman tradicionalmente en un proceso unitario tal como el proceso de encapsulación de troquel rotatorio descrito a continuación.

- 35 Las cápsulas blandas o cápsulas blandas de una sola pieza rellenas han sido ampliamente conocidas y utilizadas durante muchos años y para una variedad de propósitos y son capaces de retener un material de relleno líquido. El material de relleno puede variar de adhesivos industriales a aceites de baño. Más comúnmente, las cápsulas blandas se usan para encerrar o contener materiales consumibles tales como vitaminas y productos farmacéuticos en un portador o vehículo líquido.

- 40 La encapsulación dentro de una cápsula blanda de una solución o dispersión de un agente nutricional o farmacéutico en un portador líquido ofrece muchas ventajas sobre otras formas de dosificación, tales como comprimidos sólidos comprimidos, recubiertos o no recubiertos, o preparaciones líquidas a granel. La encapsulación de una solución o dispersión permite la administración precisa de una dosis unitaria, una ventaja que adquiere especial importancia cuando se deben suministrar cantidades relativamente pequeñas del ingrediente activo, como en el caso de ciertas hormonas. Dicha uniformidad es más difícil de conseguir a través de un proceso de formación de comprimidos en donde los sólidos deben mezclarse y comprimirse uniformemente, o mediante la incorporación de la dosis total del ingrediente activo en un portador líquido a granel que debe medirse antes de cada administración oral.

- 45 La encapsulación de fármacos en cápsulas blandas proporciona además el potencial para mejorar la biodisponibilidad de agentes farmacéuticos. Los ingredientes activos se liberan rápidamente en forma líquida tan pronto como la cubierta se rompe. La desintegración completa de la cápsula no es necesaria para que los ingredientes activos estén disponibles para la absorción, a diferencia del caso de las composiciones en comprimidos. También, los ingredientes activos relativamente insolubles pueden dispersarse en un portador líquido para proporcionar una absorción más rápida. Un ejemplo típico implica una solución de un fármaco hidrófobo en un solvente hidrófilo. Tras la ingestión, la cubierta se rompe en el estómago y la disolución hidrófila se disuelve en el

jugo gástrico. Los compuestos solubles en ácido permanecen en solución y están fácilmente disponibles para absorción rápida. Los compuestos insolubles en ácido pueden precipitar temporalmente, en forma de una dispersión de partículas finas, pero luego se vuelven a disolver se vuelven a disolver rápidamente para dar una solución con buena biodisponibilidad.

5 Las cápsulas blandas, más comúnmente, cápsulas de gelatina blanda, proporcionan una forma de dosificación que es fácilmente aceptada por los pacientes, ya que las cápsulas son fáciles de tragar y no necesitan aromatizarse para enmascarar el sabor desagradable del agente activo. Las cápsulas blandas también son transportadas más fácilmente por los pacientes que los líquidos a granel, ya que sólo el número requerido de dosis debe ser eliminado del paquete.

10 Tradicionalmente, tanto las cápsulas blandas como las cápsulas duras se han fabricado utilizando gelatina de mamífero como el material de elección para producir la envoltura de la cápsula. El proceso de troquel rotativo desarrollado por Robert Scherer en 1933 para producir cápsulas blandas de una pieza utiliza las propiedades únicas de la gelatina para permitir un proceso continuo de fabricación de cápsulas blandas. El sistema de encapsulación de la invención revelado en esta solicitud de patente es especialmente útil en el método de troquel giratorio de  
15 fabricación de cápsulas blandas

La fabricación convencional de cápsulas blandas utilizando el proceso de troquel rotativo utiliza gelatina de mamífero en un proceso bien conocido para los expertos en el arte. Los gránulos de gelatina seca se combinan con agua y plastificantes apropiados y a continuación, la combinación se mezcla y se calienta a vacío para formar una masa de gelatina fundida. La masa de gelatina se mantiene en su estado fundido mientras se forma o se moldea en películas  
20 o cintas en las ruedas o tambores de colada. Las películas o cintas se alimentan bajo una cuña y entre troqueles de encapsulación rotativos. Dentro de los troqueles de encapsulación, las cápsulas se forman simultáneamente, en bolsas en los troqueles, a partir de las películas o cintas, luego se llenan, se cortan y se sellan. Los sellos se forman mediante una combinación de presión y calor cuando la cápsula se llena y se corta. La fabricación con troqueles rotativos de cápsulas de gelatina blanda se describe en detalle en The Theory and Practice of Industrial Pharmacy (Lachman, Lieberman and Kanig, Editors), 3ª Edición, publicada por Lea & Febiger. Una buena descripción de las técnicas de encapsulación de gelatina también se puede encontrar en WO 98/42294 (PCT/GB98/00830).

Las formulaciones de gelatina utilizadas para producir películas apropiadas para fabricar cápsulas dentro del proceso de troquel rotativo contienen por lo general entre 25% a 45% en peso de gelatina de mamífero. Los niveles por debajo del 25% en peso tienden a conducir a un sellado pobre de la cápsula. Las propiedades físicas de la  
30 película de gelatina son críticas para la producción económica de cápsulas blandas. Por ejemplo, la película debe ser lo suficientemente fuerte para sobrevivir a la manipulación en la máquina de encapsulación, proporcionar buenas propiedades de sellado a temperaturas por debajo del punto de fusión de la película, evidenciar una disolución rápida en jugos gástricos y tener elasticidad suficiente para permitir la formación de la cápsula.

Existen, sin embargo, problemas significativos asociados con cápsulas de gelatina. En el caso de gelatinas derivadas de gelatina de mamífero, existen preocupaciones con respecto a la posible transmisión de priones que se creen responsables de síndromes tales como la encefalopatía espongiiforme bovina (BSE o enfermedad de las  
35 "vacas locas") y el síndrome de Jacob-Creutzfeldt. También hay restricciones éticas, culturales, dietéticas y religiosas en diversas partes del mundo contra los productos derivados de ciertos animales. Para responder a las preocupaciones sobre la seguridad y la aceptabilidad de los consumidores de gelatinas de mamíferos, las gelatinas se han obtenido a partir de fuentes de pescado, sin embargo, las gelatinas de pescado tienen requisitos particulares de fabricación y es probable que sean cada vez más caros con el agotamiento de los recursos pesqueros del mundo.

Independientemente de la fuente final de la gelatina procedente de fuentes de mamíferos o de peces, ninguno de estos enfoques ha respondido a lo que puede ser el problema más fundamental con respecto a la encapsulación de  
45 gelatina, a saber, que no todas las sustancias y compuestos pueden ser encapsulados con éxito, en una cápsula de gelatina

No todos los líquidos son apropiados como vehículos o portadores para el relleno de una cápsula blanda. Por ejemplo, agua, propilenglicol, glicerina y alcoholes de bajo peso molecular, cetonas, ácidos, aminas y ésteres no pueden ser llenados en cápsulas blandas por sí solos, o pueden estar presentes sólo en pequeñas cantidades. En particular, las concentraciones de agua en el relleno de más del 20% en peso disolverán la cubierta de gelatina. Los  
50 líquidos que son apropiados para el llenado de cápsulas blandas varían desde líquidos inmiscibles en agua tales como aceites vegetales, aceites aromáticos, hidrocarburos aromáticos y alifáticos, hidrocarburos clorados, éteres y ésteres, a líquidos no volátiles miscibles con agua. Ejemplos de otros portadores aceptables incluyen polietilenglicoles y surfactantes no iónicos y otros sistemas de solventes farmacéuticamente aceptables.

55 Incluso si el líquido de relleno es susceptible a la encapsulación de gelatina, existen limitaciones específicas para el uso de ciertos vehículos de relleno para cápsulas blandas. Por ejemplo, el pH del líquido de relleno no debe ser inferior a 2.5 o superior a 7.5. Un pH inferior a 2.5, la gelatina se hidroliza produciendo fugas, mientras que a pH mayor que 7.5, la gelatina también puede hidrolizarse.

Además, las emulsiones de aceite/agua o agua/aceite no son apropiadas para la encapsulación de cápsula blanda porque las emulsiones se rompen eventualmente, liberando agua que disuelve la cubierta de gelatina. El solvente o portador en algunos casos debe tener suficiente potencia solvatante para disolver una gran cantidad del agente farmacéutico para producir una solución altamente concentrada, y sin embargo no hidrolizar, disolver o decolorar la cubierta de gelatina. La Patente de los Estados Unidos No. 6,340,473 describe composiciones que comprenden un almidón modificado y carragenano en una relación en peso de 1.5:1 a 4:1, que se dice que son apropiados para uso en la fabricación de cápsulas blandas.

Incluso cuando se proporciona un portador apropiado y un agente apropiado para la encapsulación, puede haber problemas en la encapsulación comercial exitosa. Un problema ocurre con agentes de baja solubilidad que requieren un volumen relativamente grande del solvente para solubilización, dando lugar a la necesidad de una cápsula grande. A menudo, no es posible disolver el agente farmacéutico en un volumen de solvente suficientemente pequeño para producir una cápsula blanda que sea apropiada desde el punto de vista de la economía y la aceptación del paciente. La publicación internacional No. WO 2005/065665 revela una composición líquida concentrada de ibuprofeno vertible que comprende ibuprofeno, agua y etanol de calidad farmacéuticamente aceptable que se dice que es útil como material de relleno para cápsulas de gelatina blanda.

La Patente de los Estados Unidos No. 6,340,473 B1 revela las composiciones que contienen un almidón modificado y un carragenano que son apropiados para su uso en la fabricación de cápsulas blandas. Las cápsulas que contienen aceite mineral y vitamina E como materiales de relleno se ilustran en esta patente.

Recientemente, se han descrito diversos sistemas para aumentar la solubilidad de principios activos de baja solubilidad, como por ejemplo en la Patente de los Estados Unidos Nos. 5,071,643 y 5,360,615 de Yu, et al. Estos sistemas implican la titulación de, según sea apropiado, ácido o álcali en polietilenglicol (PEG) que contiene un agente farmacéutico de baja solubilidad. En particular, la creación de una sal de un ácido débil y álcali fuerte, tal como hidróxido de potasio o hidróxido de sodio, aumenta notablemente la solubilidad del agente farmacéutico en PEG. Los Números de Publicación Internacional WO 88/02625 y WO 02/17855 describen sistemas de solventes para un agente farmacéutico ionizable de este tipo. Sin embargo, convirtiendo una porción del agente farmacéutico en la sal de un ácido débil y un álcali fuerte y de este modo aumentando la solubilidad, ion hidróxido (-OH) está necesariamente presente como una especie reactiva y está disponible para la degradación de la gelatina. Esto puede ocurrir por hidrólisis de la gelatina, una interrupción del enlace iónico entre las hélices de gelatina, o por una combinación de los dos, junto con otros mecanismos posibles. De hecho, es un principio establecido y extendido de la química farmacéutica que tales sales no pueden ser encapsuladas en cápsulas de gelatina, a menos que estén altamente diluidas.

Por lo tanto, bajo la técnica anterior, el químico farmacéutico se enfrenta a menudo con un verdadero dilema, deseando usar un álcali para aumentar la solubilidad de un agente farmacéutico recalcitrante con el fin de formular una cápsula lo suficientemente pequeña para la aceptación comercial y/o para estabilizar la sustancia farmacéutica; mientras que al mismo tiempo se ve obligado a restringir el uso de álcali para que la cápsula no se degrade de forma inadmisiblemente.

Debe tenerse en cuenta, en particular, la necesidad de formular cápsulas que satisfagan la utilidad comercial, más que teórica. Aunque puede ser posible formular ciertos rellenos básicos en cápsulas de gelatina como una materia inicial de encapsulación, tales formulaciones, como se describirá más adelante, son incapaces de satisfacer los estándares de estabilidad para productos farmacéuticos comerciales. Por lo tanto, como se verá más adelante, en el estado de la técnica ha permanecido extremadamente difícil como materia práctica para encapsular muchas sustancias básicas en cápsulas de gelatina blanda.

Un ejemplo prototípico de un agente farmacéutico que ha demostrado ser difícil de encapsular en cápsulas de gelatina blanda es el acetaminofén (APAP). Utilizando el sistema de solubilidad mejorado descrito en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,071,643 y 5,360,615 de Yu, et al.; Shelley et al. encontrado, como se enseña en la Patente de los Estados Unidos 5.505.961, que el hidróxido de sodio o el hidróxido de potasio necesarios para solubilizar el acetaminofén a concentraciones muy elevadas (superiores a aproximadamente 27% en peso), aumentaron el pH de la solución de PEG a más de 12, dando como resultado la degradación del acetaminofén y la disolución de la cubierta de cápsula blanda.

Al adicionar, entre otros, propilenglicol y polivinilpirrolidona, Shelley et al. fueron capaces de conseguir concentraciones de acetaminofén en una preparación estable de cápsula de gelatina hasta 40% en peso, pero no significativamente más. Dicho avance tuvo el efecto de obtener la cápsula blanda del mismo tamaño para una dosis de 325 mg como para una dosis de 250 mg de producto de cápsula blanda bajo la técnica anterior. Aunque es significativo, esto todavía queda por debajo de las capacidades de dosificación deseadas, que se extienden aún más en el caso de la prescripción formulada de acetaminofén.

Dicho problema en el logro de sistemas de dosificación apropiados en donde el activo o activos deben formularse como una preparación de alta concentración no se limita al acetaminofén, sino que también incluye, a modo de ilustración y no limitación, tales fármacos bien conocidos como ibuprofeno, naproxeno, clorhidrato de

pseudoefedrina, bromhidrato de dextrometorfano, succinato de doxilamina, guaifenesina, difenhidramina, aspirina y cafeína; así como ciertas formas de dosificación y concentraciones de ranitidina, cimetidina, celecoxib, ritonavir y fexofenadina; además de muchos otros y combinaciones de los fármacos enumerados anteriormente.

5 Lo que se ha necesitado, y hasta ahora no está disponible, es un sistema para encapsular aquellos agentes farmacéuticos y portadores que hasta ahora han demostrado ser refractarios a la encapsulación en cápsulas de gelatina, debido ya sea al efecto de la concentración del agente o portador, o la naturaleza del relleno. La presente invención ha resuelto este problema mediante un uso novedoso e inesperado de un sistema de administración de fármacos de una cubierta de cápsula no gelatinosa como se define en las reivindicaciones resistentes a álcali y, en una realización, un fármaco parcialmente neutralizado en donde la provisión de la sal de un ácido débil y un álcali fuerte produjeron concentraciones de fármaco significativamente altas en cantidades aceptables de solvente.

#### Resumen de la invención

15 En su configuración más general, la presente invención avanza el estado de la técnica con una variedad de nuevas capacidades y supera muchas de las deficiencias de las cápsulas blandas de la técnica anterior. En su sentido más general, la presente invención supera las deficiencias y limitaciones de la técnica anterior en cualquiera de una serie de composiciones y métodos generalmente eficaces.

20 La presente invención proporciona un sistema de encapsulación sin gelatina para ciertos productos difíciles de encapsular, particularmente, para aquellas fórmulas de relleno de cápsulas que, por naturaleza del portador, el equilibrio catiónico-iónico del portador y los ingredientes activos, o la concentración de los ingredientes activos y excipientes, son difíciles o imposibles de encapsular comercialmente en cápsulas de gelatina. La invención proporciona un sistema de cápsula blanda para encapsular compuestos químicos que incluye una cubierta que incluye agua, un plastificante, una solución reguladora y un almidón seleccionado del grupo que consiste en un almidón modificado y almidón de patata nativo y carragenano gelificante. La proporción peso a peso de almidón a carragenano está entre 1.5:1 y 5:1. El sistema también incluye un relleno que comprende al menos un ingrediente activo altamente básico disuelto o disperso en un portador, en donde el relleno tiene un pH mayor que 7.5. El relleno incluye un agente ácido y el ingrediente activo comprende un ingrediente activo altamente básico. El sistema de cápsulas de la invención muestra la calidad novedosa e inesperada de una alta resistencia a los rellenos alcalinos concentrados, en particular a los rellenos que contienen la sal o sales de ácidos débiles y bases fuertes. La presente invención es particularmente apropiada para rellenos con un pH mayor que 7.5; más preferiblemente se llena con un pH mayor que 8.0, y más preferiblemente, para rellenos con un pH entre 8.0 y 12.0.

30 Los ingredientes activos que requieren altas concentraciones por dosis son inherentemente alcalinos o requieren formulación como una sal, incluyen, pero no se limitan a: clorhidrato de pseudoefedrina, bromhidrato de dextrometorfano, succinato de doxilamina, difenhidramina, cafeína, ranitidina, cimetidina y fexofenadina, y combinaciones de estos y otros agentes. El uso del sistema de la presente invención ha permitido la fabricación con éxito de formas de dosificación de cápsula blanda de soluciones concentradas que contienen dosificaciones más grandes del ingrediente activo que las que hasta ahora han sido posibles en una cápsula blanda comercialmente exitoso de tamaño terapéuticamente razonable.

40 Por lo tanto, lo que se revela es un sistema de cápsula blanda para encapsular compuestos químicos, que comprende una cubierta que comprende agua, un plastificante, una solución reguladora y un almidón modificado y un carragenano gelificante; y un relleno, comprendiendo el relleno al menos un ingrediente activo altamente básico disuelto o dispersado en un portador y un agente ácido, en donde el relleno tiene un pH mayor que aproximadamente 7.5. Más preferiblemente, el relleno tiene un pH mayor que aproximadamente 8.0; y más preferiblemente, el relleno tiene un pH entre aproximadamente 8.0 y 12.0.

45 La cubierta del sistema es una mezcla de almidón, carragenano gelificante, agua, un plastificante y una solución reguladora, en donde el almidón y el carragenano gelificante están en una proporción peso a peso de entre al menos 1.5 a 1 y 5.0 a 1. Más preferiblemente, el almidón y el carragenano gelificante están en una proporción peso a peso de entre al menos 2 a 1; y más preferiblemente, el almidón y el carragenano gelificante están en una proporción peso a peso de al menos 3 a 1.

50 El carragenano gelificante puede comprender carragenano iota, carragenano kappa y mezclas de los mismos. El almidón es un almidón modificado seleccionado del grupo que consiste en almidón de tapioca hidroxipropilado, almidón de maíz hidroxipropilado, almidón de maíz hidroxipropilado diluido en ácido, almidón de patata nativo, almidones de maíz modificados pregelatinizados; y en donde dicho almidón tiene una temperatura de hidratación por debajo de aproximadamente 90 grados centígrados.

55 A modo de ejemplo y sin limitación, el agente o agentes activos también se pueden seleccionar del grupo que consiste en clorhidrato de pseudoefedrina, bromhidrato de dextrometorfano, succinato de doxilamina, difenhidramina, cafeína, ranitidina, cimetidina y fexofenadina y combinaciones de los mismos.

El sistema de acuerdo con la invención tiene ácido adicionado a la formulación de relleno para aumentar la estabilidad y/o solubilidad del ingrediente activo proporcionado, sin embargo, que el pH final de la formulación de relleno es superior a 7.5.

Descripción detallada de la invención

5 El sistema de encapsulación de la presente invención proporciona un avance significativo en el estado de la técnica. Las realizaciones preferidas del sistema de encapsulación de la invención realizan esto mediante elementos nuevos y novedosos que demuestran capacidades previamente no disponibles pero preferidas y deseables. La descripción detallada que se expone a continuación solamente se entiende como una descripción de las realizaciones actualmente preferidas de la invención, y no pretende representar la única forma en la que puede construirse o  
 10 utilizarse la presente invención. La descripción describe las funciones, medios y métodos de implementación de la invención en relación con las realizaciones ilustradas. Se debe entender, sin embargo, que las funciones y características iguales o equivalentes se pueden realizar mediante diferentes realizaciones.

15 La experimentación inicial fue motivada por la observación de que una suspensión de un extracto de acerola patentado, que representa una sal de un ácido débil y un álcali fuerte, degradó rápidamente una lámina de material de cápsula de gelatina fabricada por el arte tradicional, mientras que parecía no tener efecto sobre una lámina de material de encapsulación sin gelatina fabricado principalmente de almidón y carragenano gelificante, de acuerdo con el método de Tanner et al., como se enseña en la Patente de los Estados Unidos Nos. 5,376,688 y 6,582,727. Como comprenderá un experto en la materia, toda referencia en la siguiente memoria descriptiva y las reivindicaciones al almidón se refieren a almidones gelificantes, y todas las referencias a carragenano se refieren a  
 20 carragenanos gelificantes.

Experimentación inicial sobre los efectos de álcali en películas de encapsulación

25 La observación de que una formulación que contenía un extracto básico de acerola no parecía afectar a la película sin gelatina mientras que rápidamente degradaba una película de gelatina provocó un examen del efecto del álcali concentrado sobre tales películas. Aunque generalmente se sostiene que el almidón es susceptible a la degradación por el álcali, los resultados observados fueron una aparente paradoja de esta creencia pasada, lo que sugiere que mecanismos adicionales y un mecanismo hasta ahora no descubiertos fueron responsables de la resistencia observada de la película de almidón predominantemente a materiales alcalinos. Por lo tanto, se llevó a cabo la experimentación para examinar el efecto del álcali altamente concentrado sobre películas de gelatina, películas de almidón, películas de carragenano gelificante y la película combinada de almidón/carragenano gelificante.

30 Las películas se moldearon mediante técnicas bien conocidas en la técnica con las composiciones expuestas en la Tabla I.

Tabla I: Composiciones de película para ensayos con alcalinos concentrados

Película de gelatina	
Ingrediente	Cantidad, % en peso
Gelatina	38
Polysorb®	21
Agua Purificada, USP	41
Película de almidón	
Ingrediente	Cantidad, % en peso
Almidón hidroxipropilado	31
Polysorb®	12.5
Glicerol	12.5
Fosfato disódico	0.7
Agua purificada, USP	43.3

Película de carragenano	
Ingrediente	Cantidad, % en peso
Iota-carragenano	7.5
Polysorb®	12.5
Glicerol	12.5
Fosfato disódico	0.7
Agua purificada, USP	66.8
Película de almidón/carragenano gelificante	
Ingrediente	Cantidad, % en peso
Almidón hidroxipropilado	23.5
Iota-carragenano	7.5
Polysorb®	12.5
Glicerol	12.5
Fosfato disódico	0.7
Agua purificada, USP	43.3

- 5 Las películas se fundieron y se dejaron formar y fijar. Se cortó una sección rectangular de cada película, se retiró y se colocó en una rejilla para tubos de ensayo de alambre. Se permitió que las depresiones se formaran en secciones de cada película. A continuación, estas depresiones se llenaron entonces con álcali concentrado en la forma de un pellet de hidróxido de potasio. El equipo de ensayo se colocó a continuación y se mantuvo en un horno a 30°C y 95% de humedad relativa (HR). La interacción entre el álcali y la película se controló a intervalos regulares.

Resultados:

- En la película de gelatina, las bolsas se destruyeron en dos horas. El residuo alrededor de las bolsas quemadas completamente fue pegajoso o fibroso en la calidad, indicativo de la descomposición de la gelatina.
- 10 En la película de almidón, no se observó efecto en las primeras cuatro horas. En el intervalo de examen de cinco horas, se observó que las bolsas mostraban flacidez u hoyuelos, y habían perdido opacidad, mientras que el área de "control" de la película permanecía semiopaca. Todas las bolsas se quemaron a través de las 24 horas del inicio del experimento. Los residuos que rodeaban las bolsas quemadas fueron de color marrón descolorido y fueron pegajosos o fibrosos, indicativos de la descomposición del almidón.
- 15 En la película de carragenano gelificante, no se observó efecto después de cinco horas. Después de 30 horas, las bolsas permanecieron intactas sin destrucción de la estructura observada.

En la película de almidón/carragenano gelificante, la película se monitorizó regularmente durante nueve días. A lo largo de, y al final del estudio, se encontraron las bolsas intactas sin la destrucción de la estructura observada.

- 20 Sobre la base de este experimento, se pueden realizar las siguientes determinaciones. La gelatina se degrada rápidamente por un álcali fuerte, mientras que el almidón también se degrada rápidamente, pero ligeramente menos rápidamente que la gelatina. El carragenano no es afectado por un álcali fuerte, al menos durante el lapso de tiempo de este experimento. Sorprendentemente, y en el centro de la presente invención, la película de almidón/carragenano gelificante tampoco fue afectada por el álcali fuerte, aunque el componente principal de la película, en una proporción de 3:1 sobre el carragenano gelificante, era almidón hidroxipropilado que, como se ha señalado, es muy susceptible al ataque de álcali.
- 25 La proporción entre almidón con carragenano se encuentra efectiva en una relación de 1.5 a 1 y 5 a 1, más preferiblemente en una proporción superior a 2:1, y más preferiblemente en una relación mayor que 3: 1. Además, aunque la experimentación se llevó a cabo con carragenano iota, se cree que se obtendrían resultados similares con carragenano kappa y mezclas de carragenano

iota y kappa. La conclusión sorprendente es que parece haber una relación sinérgica entre el almidón y el carragenano gelificante, que, cuando los dos se combinan en una película, sirve para proteger el almidón de la película de la degradación por álcali.

5 Este experimento sugirió la posibilidad de que ciertas formulaciones de fármacos, en particular aquellas con propiedades alcalinas, que se habían pensado durante mucho tiempo como difíciles o imposibles de encapsular, pudieran, en un sistema adecuadamente diseñado, ser susceptibles de producción estable y comercial en una cápsula blanda.

**Ejemplo 1** - Comparación de estabilidades de película de gelatina y sin gelatina utilizando formulaciones de sales concentradas

10 En un intento de investigar más a fondo la resistencia observada de la película de almidón/carragenano gelificante a sales básicas o alcalinas concentradas, los experimentos se realizaron utilizando películas fundidas a partir de las formulaciones de masas de almidón/carragenano gelificante y gel de gelatina establecidas en las Tablas I-III.

Se formaron películas de almidón/carragenano gelificante sin gelatina a partir de las siguientes composiciones, como se describe en la Tabla III.

15 Tabla II: Formulación de película de cápsula de gelatina (Masa de gel en gel húmedo)

Ingrediente	Cantidad, % en peso
Gelatina	38
Polysorb®	21
Agua purificada	41
Total:	100.00

Polysorb® es una mezcla de sorbitol/sorbitán que se utiliza como plastificante y se fabrica y distribuye por Roquette, Inc. de Francia.

20 Tabla III: Formulación de cubierta de cápsula de almidón/carragenano gelificante sin gelatina (Masa de gel en gel húmedo)

Ingrediente	Cantidad, % en peso
Almidón hidroxipropilado	20-25
Iota-Carragenano	6-8
Plastificante	10-25
Solución reguladora	0.5-1.0
Agua purificada	cs (como suficiente)
Total:	100.00

25 Las películas se formaron y se extendieron sobre un dispositivo de sujeción de tal manera que se pudieron formar pequeñas depresiones en la superficie de la película. Se formó una depresión y posteriormente se llenó con la suspensión concentrada de la formulación de sal. Simultáneamente, se probaron dos soluciones ácidas por el mismo protocolo. A continuación, se colocó el equipo de ensayo de compatibilidad en un horno mantenido a 40°C y 75% de HR, y se dejaron bajo condiciones de exposición abiertas para acelerar la reacción entre la sal o el ácido y el sustrato de la película. Esto es bien conocido en la técnica por ser un modo extremadamente agresivo en pruebas de estabilidad, dando como resultado una aceleración en la interacción entre la cubierta y el relleno de más de 260 veces las velocidades normales. Se anticipó que las películas se examinarían a intervalos diarios para evidenciar la deformación o deterioro; Sin embargo, como se detalla a continuación, el sorprendente y muy rápido deterioro de la

30 película de masa de gelatina suspendió el experimento en una etapa temprana.

Las siguientes sales básicas, sales de ácido débil con un álcali fuerte, y ácidos débiles, se ensayaron de acuerdo con el protocolo anterior y los resultados se exponen en la Tabla IV.

Tabla IV: Comparación de las estabildades de película de gelatina y no gelatina utilizando formulaciones de sal concentrada

Compuesto	Tipo de película y resultado del ensayo después de 24 horas a 40°C - 75% de RH	
	Almidón/carragenano gelificante	Gelatina
Acerola (Extracto Básico)	Pasa	Fracasa
Acetato de amonio	Pasa	Fracasa
Acetato de potasio	Pasa	Fracasa
Citrato de potasio	Pasa	Fracasa
Ftalato de hidrógeno de potasio	Pasa	Fracasa
Potasio PO <sub>4</sub> - (dibásico)	Pasa	Fracasa
Sodio PO <sub>4</sub> - (tribásico)	Pasa	Fracasa
Ácido cítrico	Fracasa	Fracasa
Ácido tartárico	Fracasa	Fracasa

5

En resumen, los resultados globales de los estudios de compatibilidad y estabilidad muestran claramente que el nuevo sistema de encapsulación de la presente invención es resistente a sustancias y formulaciones alcalinas/básicas de fármacos y pueden usarse para el desarrollo de productos de cápsula blanda que no son viables utilizando formulaciones tradicionales de cubierta a base de gelatina.

10 Aplicabilidad industrial

El sistema de encapsulación de la presente invención proporciona un sistema de cápsula blanda que tiene una cubierta hecha principalmente de un almidón/carragenano gelificante; y un portador para el relleno de la cápsula en la cual se disuelve o dispersa al menos un agente activo, teniendo dicho relleno un pH mayor de 7.5. Este sistema innovador permite la encapsulación exitosa de una amplia gama de productos previamente encontrados inadecuados para la encapsulación en cápsulas de gelatina tradicionales.

15

**REIVINDICACIONES**

1. Un sistema de cápsula blanda para encapsular compuestos químicos, en donde dicha cápsula incluye:
- 5 una cubierta que incluye agua, plastificante, una solución reguladora y un almidón seleccionado de un almidón modificado y un almidón de patata nativo, y un carragenano gelificante, en donde la proporción peso a peso de almidón con carragenano está entre 1.5 a 1 y 5 a 1; y
- un relleno que comprende al menos un ingrediente activo disuelto o disperso en al menos un portador, en donde el relleno tiene un pH mayor que 7.5, y un agente ácido, y en donde dicho al menos un ingrediente activo comprende un ingrediente activo altamente básico.
- 10 2. El sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el al menos un ingrediente activo es un ingrediente activo altamente básico.
3. El sistema de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde dicho almidón y dicho carragenano gelificante están en una proporción peso a peso de al menos 2 a 1.
4. El sistema de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho almidón y dicho carragenano gelificante están en una proporción peso a peso de al menos 3 a 1.
- 15 5. El sistema de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el almidón se selecciona entre almidón de tapioca hidroxipropilado, almidón de maíz hidroxipropilado, almidón de maíz hidroxipropilado diluido en ácido, almidón de patata nativo y almidones de maíz modificados pregelatinizados y en donde dicho almidón tiene una temperatura de hidratación por debajo de 90°C.
- 20 6. El sistema de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde dicho ingrediente activo comprende clorhidrato de pseudoefedrina.
7. El sistema de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde dicho ingrediente activo comprende ranitidina.
8. El sistema de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el ingrediente activo comprende bromhidrato de dextrometorfano.
- 25 9. El sistema de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el ingrediente activo comprende cimetidina.
10. El sistema de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el ingrediente activo comprende succinato de doxilamina.
- 30 11. El sistema de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el ingrediente activo comprende difenhidramina.
12. El sistema de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde dicho ingrediente activo comprende cafeína.
13. El sistema de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde dicho ingrediente activo comprende fexofenadina.
- 35 14. El sistema de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el ingrediente activo comprende una combinación de ingredientes activos seleccionados de ingredientes activos que comprenden clorhidrato de pseudoefedrina, bromhidrato de dextrometorfano, succinato de doxilamina, difenhidramina, cafeína, ranitidina, cimetidina y fexofenadina.