

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 623 703**

51 Int. Cl.:

A23L 33/115 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/42 (2007.01)
A61K 47/44 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.01.2007 PCT/GB2007/000254**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.08.2007 WO07085835**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.01.2007 E 07705027 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.01.2017 EP 1978943**

54 Título: **Cápsulas masticables**

30 Prioridad:
25.01.2006 GB 0601498

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.07.2017

73 Titular/es:
VITUX GROUP AS (100.0%)
Brynsveien 11-13
0667 Oslo, NO

72 Inventor/es:
HAUG, INGRILD y
DRAGET, KURT INGVAR

74 Agente/Representante:
ISERN JARA, Jorge

ES 2 623 703 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

Cápsulas masticables

- 5 Esta invención se refiere a composiciones para administración oral en forma de cápsulas masticables que contienen aceites de éster de ácido graso fisiológicamente tolerables.

10 El término aceite de éster de ácido graso se utiliza en el presente documento para estar relacionado con glicéridos de acil y fosfolípidos, es decir, compuestos que comprenden una cadena lateral de ácido graso ligada mediante un grupo éster a un residuo de "alcohol" (por ejemplo, poliol). Dichos compuestos son fuentes dietéticas importantes de ácidos grasos, en particular ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) y de forma más específica los ácidos grasos esenciales. También pueden servir como fuentes de sustitutos dietéticos de ácidos grasos, por ejemplo, de ácido linoleico conjugado (CLA) el cual puede ser utilizado en una dieta de reducción de peso. De forma particular, los ácidos grasos esenciales importantes incluyen los ácidos ω -3, ω -6 y ω -9 como el ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA). Otros ácidos grasos que se utilizan en nutracéuticos y productos farmacéuticos incluyen ácido araquidónico (AA), ácido alfa linolénico (ALA), ácido linolénico conjugado (CLN), ácido dihomo-gamma linolénico (DGLA) y el ácido gamma linolénico (GLA). Dichos ácidos grasos normalmente contendrán de 12 a 26 átomos de carbono, más típicamente de 16 a 22 átomos de carbono y tendrán una cadena hidrocarbilo saturada o mono- o poli-etilénicamente-insaturada.

20 Fuentes dietéticas típicas de dichos aceites de éster de ácido graso incluyen lípidos tal como triglicéridos de animal, de pez, de planta o de microorganismo y fosfolípidos, especialmente los triglicéridos. Los mono o diglicéridos sin embargo pueden ser utilizados del mismo modo, como otros ésteres, por ejemplo, ésteres de bajo alquilo (por ejemplo, C_{1-6} alquil, por ejemplo etil) así como ácidos grasos libres o sales aceptables fisiológicamente de los mismos y ceras de ésteres de ácido graso. De forma particular, fuentes importantes son aceites de pescado, en particular aceites de pescado graso tal como aceite de hígado de bacalao, aceite de hígado de halibut, etc., ya que ahí ácidos grasos ricos en ω -3, ω -6 y ω -9.

30 Sin embargo, tal y como recordará cualquiera que en la infancia, haya tomado aceites de pescado, recordará que el sabor, gusto y olor pueden ser repugnantes. En parte esto es debido a la sensibilidad a la oxidación del aceite de pescado. Como resultado de que los aceites de éster de ácido graso tienden a ser administrados en forma de cápsula, que contienen aceite líquido dentro de una envoltura de gel suave. Dichas envolturas de cápsula están hechas normalmente de gelatina de mamífero, normalmente, de origen porcino o bovino. Con el fin de suministrar una dosis razonable del aceite, las cápsulas tienden a ser bastante grandes, de hecho suficientemente grandes como para causar problemas al tragarlas para jóvenes y ancianos. Como resultado, la ingestión a menudo supone que la cápsula sea masticada y que reviente en la boca liberando los componentes de aceite que tienen un sabor desagradable.

40 Hay por lo tanto una constante necesidad de mejorar la forma de administración oral para aceites de éster de ácido graso, en particular cápsulas masticables que no liberen aceite en cantidades significativas durante el masticado.

La WO 2004/054539 da a conocer composiciones médicas que comprenden un núcleo y una película basada en derivados de celulosa modificada.

45 Se ha encontrado que las cápsulas masticables que no liberan aceite en cantidades significativas durante el masticado pueden producirse proporcionando los contenidos en forma de una emulsión de aceite en agua en la cual se gelifica una fase acuosa, de este modo incluso si la envoltura revienta en la boca, los contenidos pueden ser tragados antes de que ocurra una liberación significativa del aceite de la emulsión.

50 Por tanto, visto desde un aspecto, la invención proporciona una cápsula masticable, administrable por vía oral, de acuerdo con la reivindicación 1.

55 El término "masticable" se utiliza en el presente documento en su sentido convencional dentro de la industria farmacéutica y nutracéutica. Es decir, la cápsula está en una forma que puede romperse, reventar o fragmentarse por el masticado.

60 El término "cápsula" se utiliza en el presente documento para referirse a una forma de dosis unitaria que tiene una envoltura o recubrimiento (referida en el presente documento como una envoltura de cápsula) que encierra una masa de un sólido (por ejemplo, una partícula o un polvo), un semisólido (por ejemplo, un gel) o un líquido (por ejemplo, una emulsión).

Las cápsulas masticables de la invención pueden ser productos farmacéuticos, pero preferentemente son productos nutracéuticos.

65 En las cápsulas de la invención, la envoltura puede ser de cualquier material tolerable fisiológicamente pero podrá ser normalmente, un azúcar, un biopolímero o un polímero sintético o semisintético que es soluble o desintegrable

en la saliva o fluido dentro del tracto gastrointestinal. La envoltura puede ser suave, pero es, de forma preferente, substancialmente rígida. Particularmente, de forma deseable, las cápsulas tendrán una consistencia de una "gominola". La envoltura será, de forma preferente, de un material y un espesor que prevenga que los contenidos se vuelvan rancios. Especialmente, de forma preferente, la envoltura será de un azúcar, gelatina o celulosa, particularmente un azúcar o gelatina, más particularmente sorbitol o gelatina, especialmente gelatina de fuentes de animales no mamíferos. El uso de azúcares, gelatina y celulosa como materiales de envoltura de la cápsula es bien conocido en los campos farmacéutico y nutracéutico.

El material de la envoltura de la cápsula, por tanto, puede ser normalmente un azúcar, por ejemplo, sacarosa, fructosa, maltosa, xilitol, maltitol o sorbitol, pero además puede contener materiales hidrocoloides como por ejemplo gelatina, carragenano, alginato, pectina, celulosa, celulosa modificada, almidón, almidón modificado, goma arábiga, etc. La envoltura de la cápsula además puede contener otros ingredientes tales como por ejemplo edulcorantes artificiales, colores, rellenos, sabores, antioxidantes, etc.

Las envolturas de cápsula pueden ser reformadas con la emulsión o residuos de emulsión que se llenan dentro de dichas envolturas, o un precursor de envoltura (por ejemplo, una solución) puede ser recubierto en la emulsión o residuo de emulsión, por ejemplo, utilizando técnicas de recubrimiento estándar. Si se desea las cápsulas pueden ser recubiertas adicionalmente, por ejemplo, con cera.

La fase oleosa de la emulsión contenida en las cápsulas de la invención contiene un aceite de pescado. Además de estos aceites o mezclas de los mismos, la fase oleosa puede también, si se desea, contener materias solubles en lípidos fisiológicamente tolerables, por ejemplo, vitaminas, antioxidantes, aromas, colores y otros materiales fisiológicamente activos. Si se desea, la fase oleosa podrá estar constituida en todo o en parte por un fosfolípido marino (por ejemplo, pelágicos, como crustáceos, como krill, bacalao o halibut). La fase oleosa contiene preferentemente de un 25 a un 100% de la dosis diaria recomendada de uno o más ácidos grasos esenciales, especialmente EPA y/o DHA. Normalmente la fase oleosa constituirá de 0.05 a 5 g, preferentemente de 0.1 a 3 g, especialmente de 0.2 a 2 g, particularmente de 0.3 a 1.25 g, más particularmente de 0.4 a 0.75 g, por cápsula. De forma alternativa, la fase oleosa constituye preferentemente de un 5 a un 75% en peso, especialmente de un 30 a un 40% en peso, por ejemplo, de un 40 a un 50% en peso de la cápsula.

La fase acuosa de la emulsión contenida en las cápsulas de la invención comprende agua y un agente gelificante fisiológicamente tolerable. Agentes gelificantes apropiados son bien conocidos en las industrias alimenticia, farmacéutica y nutracéutica y varios se describen por ejemplo en Phillips y otros, (Ed.) "Manual de hidrocoloides", Woodhead Publishing, Cambridge, Reino Unido, 2000. Los gelificantes son preferentemente materiales capaces de sufrir una transformación sol-gel, por ejemplo, bajo la influencia de un cambio en los parámetros físico-químicos tales como temperatura, pH, presencia de iones metálicos (por ejemplo, iones metálicos del grupo 1 o 2), etc.

El agente gelificante es gelatina, un polisacárido o una mezcla de gelatina y un polisacárido. Gellan o un alginato (por ejemplo, alginato de sodio) o una mezcla de un alginato y glucono-delta-lactona (GDL) o una pectina son contemplados como polisacáridos.

Las gelatinas usadas como agentes gelificantes en la composición de la invención pueden ser producidas a partir del colágeno de cualquier mamífero o el colágeno de cualquier especie acuática, sin embargo se prefiere el uso de la gelatina de los peces de agua salada y, en particular peces de agua fría. Son preferentes las gelatinas que tienen un contenido de imino ácido de un 5 a un 25% en peso, más especialmente los que tienen un contenido de imino ácido de un 10 a un 25% en peso. Las gelatinas normalmente tendrán un peso molecular promedio en peso en el rango de 10 a 250 kDa, preferentemente de 75 a 220 kDa, especialmente de 80 a 200 kDa. Se prefieren gelatinas que tienen valores de floración de 60-300, especialmente de 90-200. La gelatina estará presente en la fase acuosa a una concentración de un 5 a un 50% en peso, preferentemente de un 5 a un 35% en peso, particularmente de un 5 a un 25% en peso. En el caso de mezclas de gelatina y polisacáridos, la relación de peso de la gelatina con el polisacárido en la fase acuosa será normalmente de 50:1 a 5:1, preferentemente de 40:1 a 9:1, especialmente de 20:1 a 10:1.

Cuando se utilizan polisacáridos, o mezclas de polisacáridos y gelatina como agente gelificante, es preferente utilizar polisacáridos naturales, polisacáridos sintéticos o polisacáridos semisintéticos, por ejemplo polisacáridos de plantas, peces, mamíferos terrestres, algas, bacterias y derivados y productos de fragmentación de los mismos. Los polisacáridos marinos típicos incluyen carragenanos, alginatos, agares y quitosanos. Los polisacáridos de plantas típicos incluyen las pectinas. Los polisacáridos de microorganismos típicos incluyen gelanos y escleroglucanos. Se prefiere el uso de polisacáridos cargados, por ejemplo, cargados electrostáticamente y/o sulfatados, como es el uso de polisacáridos marinos, en particular carragenanos y alginatos, especialmente carragenanos. Los carragenanos se utilizan a continuación como agentes gelificantes de polisacárido representativos.

La familia del carragenano, que incluye iota y kappa carragenanos, es una familia de polisacáridos sulfatados lineales producidos a partir de algas rojas. La unidad de disacárido repetitivo en kappa-carragenanos es β -D-galactosa-4-sulfato y 3,6-anhidro- α -D-galactosa, mientras que en el iota-carragenano es β -D-galactosa-4-sulfato y

3,6-anhidro- α -D-galactosa-2-sulfato. Tanto los kappa como los iota-carragenanos se utilizan en preparaciones alimentarias. Los carragenanos se utilizan como estabilizantes, emulsionantes, gelificantes y sustitutos de grasas.

Tanto los iota como los kappa carragenanos forman geles reversibles de sal o de ajuste en frío en un ambiente acuoso. La transición de espiral y la agregación de hélices forman la red del gel. El Kappa- carragenano tiene puntos de unión para cationes monovalentes específicos, resultando en la formación de un gel con la disminución del módulo cortante y elástico en el orden de $Cs^+ > K^+ \gg Na^+ > Li^+$. Como regla general, una concentración de la sal creciente mejora el módulo elástico y la temperatura de ajuste y fusión de un gel de kappa carragenano. Se prefiere el uso de potasio soluble en agua, rubidio o compuestos de cesio, particularmente compuestos de potasio y especialmente compuestos que se producen de forma natural (por ejemplo sales) cuando se utiliza el kappa-carragenano de acuerdo con la invención, por ejemplo, en concentraciones de hasta 100 mM, más específicamente de hasta 50 mM. Se encuentra también una transición conformacional dependiente de la sal para el iota-carragenano. También se conoce que las moléculas experimentan la transición espiral-hélice con fuerte hélice-estabilización en presencia de cationes multivalentes, como Ca^{2+} . Se prefiere el uso de calcio soluble en agua, estroncio, bario, compuestos de hierro o aluminio, especialmente compuestos de calcio y particularmente compuestos que ocurren de forma natural (por ejemplo sales) cuando el iota-carragenano se utiliza de acuerdo con la invención, por ejemplo, en concentraciones de hasta 100 mM.

Los gelificantes de polisacárido utilizados de acuerdo con la invención, normalmente, tendrán unos pesos moleculares de peso promedio de 5 kDa a 2 MDa, preferentemente de 10 kDa a 1 MDa, más preferentemente de 100 kDa a 900 kDa, particularmente de 400 a 800 kDa. Se utilizarán en concentraciones de un 0.2 a un 5% en peso, preferentemente de un 0.2 a un 1.5% en peso, particularmente de un 0.2 a un 1% en peso en la fase acuosa. Donde cationes mono o polivalentes, por lo general iones metálicos del grupo 1 o grupo 2, están incluidos en la fase acuosa, esto será, normalmente, a concentraciones en el rango de 2.5 a 100 mM, particularmente de 5 a 50 mM.

Además el agente gelificante y agua y cualquier iniciador de gelificación requerido, pueden estar presentes otros materiales fisiológicamente tolerables en la fase acuosa de los contenidos de la cápsula, por ejemplo, emulsionantes, estabilizadores de emulsión, modificadores de pH, modificadores de viscosidad, edulcorantes, rellenos, vitaminas (por ejemplo, vitamina C, tiamina, riboflavina, niacina, vitamina B6, vitamina B12, folacina, ácido pantoténico), minerales, aromas, sabores, colores, sustancias fisiológicamente activas, etc. Es especialmente preferido incluir un antioxidante lipofílico en la fase oleosa de los contenidos de la cápsula, por ejemplo, la vitamina E. Otras vitaminas que pueden estar presentes en la fase oleosa son vitamina A, vitamina D y vitamina K. Dichos componentes adicionales se utilizan ampliamente en las industrias alimenticia, farmacéutica y nutracéutica. El uso de derivados de la celulosa (por ejemplo, hidroximetil propil celulosa) como estabilizadores de emulsión es especialmente preferido.

El pH de la fase acuosa de la emulsión está preferentemente en el rango de 2 a 9, especialmente de 3 a 7.5.

La fase acuosa tiene preferentemente una temperatura de gelificación en el rango de 10 a 30°C, más preferentemente de 15 a 28°C y una temperatura de fusión en el rango de 20 a 80°C, más preferentemente de 24 a 60°C, especialmente de 28 a 50°C.

Cuando se incluye un edulcorante en la fase acuosa, este normalmente será seleccionado a partir de edulcorantes naturales como la sacarosa, fructosa, glucosa, glucosa reducida, maltosa, xilitol, maltitol, sorbitol, manitol, lactitol, isomaltitol, eritritol, poliglicitol, poliglucitol y glicerol y edulcorantes artificiales como aspartamo, acesulfamo-K, neotame, sacarina, sucralosa. Se prefiere el uso de edulcorantes no cariogénicos.

La emulsión, preferentemente, tiene un contenido de aceite de un 1 a un 90% en peso, especialmente de un 5 a un 80% en peso, más especialmente de un 20 a un 75% en peso. Sin embargo después de la emulsificación y gelificación la emulsión puede ser secada para reducir el contenido de agua, por ejemplo de un 0.01 a un 50% en peso, preferentemente de un 0.1 a un 40% en peso, especialmente de un 0.5 a un 30% en peso. Particularmente, de forma preferente, sin embargo la fase acuosa, incluso después de cualquier etapa de secado constituirá al menos un 10% en peso, más preferentemente al menos un 20% en peso, especialmente al menos un 30% en peso, particularmente al menos un 40% en peso de la emulsión "residuo". Cuando se seca la emulsión, por ejemplo por liofilización, se mantiene la naturaleza discontinua de la fase oleosa a pesar de que el contenido de agua de los residuos de emulsión puede ser extremadamente bajo. En general, sin embargo, cuando se utiliza una emulsión gelificada seca, se prefiere que aún contenga una fase de red continua de gel, por ejemplo detectable por microscopía electrónica.

Ejemplos de agentes fisiológicamente activos que pueden ser incluidos en las cápsulas de la invención incluyen por ejemplo analgésicos (como el paracetamol y el acetil salicílico ácido) y antihistamínicos.

El peso total de la cápsula será de 0.25 a 3 g, especialmente de 0.5 a 2.5 g, más especialmente de 0.75 a 2 g.

Vista desde otro aspecto, la invención proporciona el uso de una emulsión de aceite en agua, la fase acuosa en la que se gelificó y la fase oleosa que comprende aceite de pescado, para la fabricación de una cápsula farmacéutica o

5 nutracéutica masticable administrable por vía oral en la que dicha emulsión o residuo seco de la misma es encapsulada, dicha cápsula que se utiliza en la administración de una gente fisiológicamente beneficioso en forma de aceite, por ejemplo, un éster de ácido graso, un ácido graso libre o un agente soluble lípido disueltos en un aceite, donde dicha fase acuosa comprende una agente de gelificación seleccionada del grupo que consiste en gelatina en una cantidad de un 5 a un 50% en peso, de la fase acuosa, un polisacárido en una cantidad de un 0.2 a un 5% en peso de la fase acuosa, y mezclas de los mismos, y en donde el peso total de la cápsula es de 0.25 a 3 g.

10 Vista desde otro aspecto, la invención proporciona una cápsula para su uso en un método de tratamiento de un ser humano por administración oral de una cantidad eficaz de un agente activo en forma de aceite o disuelto en un aceite, la mejora que comprende administrar dicho agente activo en una cápsula masticable de acuerdo con la invención. El método por lo tanto puede ser típicamente un método de tratamiento de una enfermedad o dolencia (por ejemplo, dolor), un método de suplementación nutricional (por ejemplo con un triglicérido) o un método para reducir peso.

15 La formación de una emulsión podría efectuarse mediante técnicas convencionales, sin embargo se prefiere una emulsificación bajo un gas oxidante, por ejemplo, nitrógeno. Del mismo modo, los componentes de la emulsión son, de forma preferente, desgasificados antes de su uso y el recubrimiento o el relleno de la cápsula se efectúa también, de forma preferente, bajo un gas no oxidante, por ejemplo, nitrógeno.

20 Las cápsulas de acuerdo con la invención pueden prepararse, por ejemplo, rellenando la emulsión (antes, durante o después de la gelificación) en una envoltura de cápsula preformada, o recubriendo masas de emulsión preformada, por ejemplo, formando una hoja de emulsión gelificada, cortando núcleos de cápsula de la misma y recubriéndolos, o fragmentando una emulsión gelificada y rellenando los fragmentos en envolturas reformadas o compactándolos en "núcleos" y recubriendo dichos núcleos.

25 Es particularmente preferido que las cápsulas y las composiciones de acuerdo con la invención tengan un sabor cítrico (por ejemplo, aceite de naranja o limón) con el fin de ocultar cualquier sabor de aceite restante durante el masticado. También es particularmente preferido que las cápsulas o las composiciones de acuerdo con la invención contengan xilitol, por ejemplo como de un 0.5 a un 50% en peso, preferentemente de un 1 a un 40% en peso, por ejemplo, de un 15 a un 40% en peso, con el fin de ocultar tanto el sabor como la sensación en la boca. En ambos casos estos pueden estar en la envoltura, en la fase acuosa o en la fase oleosa (por ejemplo, como una emulsión de agua-en-aceite-en agua), o dos o más de los mismos; sin embargo la inclusión en la envoltura y/o en la fase acuosa será, en general, suficiente.

30 Dosis unitarias de las composiciones de la invención son, de forma preferente, envasadas individualmente en contenedores herméticos, por ejemplo un envoltorio sellado o de forma más preferente un blíster o un paquete de blíster. También descrito en el presente documento hay un paquete que comprende un compartimento estanco que contiene una dosis unitaria de una composición de acuerdo con la invención.

35 Los paquetes descritos en el presente documento están, de forma preferente, en paquetes de blíster que contienen al menos dos dosis unitarias, por ejemplo de 2 a 100, preferiblemente de 6 a 30. Un paquete de blíster, tal y como es bien conocido, comprende, normalmente, una base de lámina de plástico que tiene huecos moldeados o bandejas en las que se sitúa el producto que se va a empaquetar. El paquete es normalmente sellado con una hoja, generalmente metálica o un laminado metal/plástico, en general, mediante calentamiento de las áreas entre los huecos o bandejas.

40 Los paquetes descritos en el presente documento, preferentemente, se llenan en una atmósfera de gas no oxidante (por ejemplo, nitrógeno) o se rocían con dicho gas antes del sellado.

45 Las dosis unitarias de la emulsión pueden formarse por ejemplo mediante moldeado, extrusión o cortado o similar. Para el uso de un adulto, las dosis unitarias son, de forma preferente, en forma de tableta o pastilla; sin embargo para el uso de un niño, pueden ser presentadas, de forma conveniente, de forma de adecuadas para niños, por ejemplo, en formas geométricas tales como barras, tiras y tubos o formas de animal, muñeca o vehículo, por ejemplo la forma de un personaje de dibujos animados popular.

50 La invención ahora se describirá a continuación adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos no limitativos. Los ejemplos 4, 5 y 8 no forman parte de la invención.

55 Ejemplo 1

60 Cápsulas masticables con un recubrimiento duro y frágil:

Fase acuosa:

65 Gelatina: 10% en peso.
Sorbitol: 50% en peso.

Sabor a limón: 0.15% en peso.
Color amarillo: 0.1% en peso.
Agua: 100% en peso.

5 La gelatina se agrega al agua y se permite que se hinche durante 30 minutos. La solución de gelatina entonces se calienta a 60°C bajo agitación continua durante 45 minutos. El sorbitol es después agregado a la solución y se deja que se disuelva bajo agitación durante 30-60 min. El sabor y el color se agregan entonces durante la agitación. La solución se mezcla durante 30 minutos antes de que se detenga la agitación y la solución se deja durante 30 minutos. La solución resultante es desgasificada al vacío para eliminar las burbujas de aire. Se agrega un 0.02% en peso de lecitina a esta solución.

Aceite marino (por ejemplo, aceite de hígado de pescado disponible comercialmente) es mezclado con un 0.15% en peso de un sabor a limón.

15 El aceite marino y la solución acuosa se emulsión han en una proporción de peso de 1:2 a 45-50°C utilizando un "ultra-turrax". Cuando la emulsión es suave, se producen núcleos blandos mediante moldeo y se dejan gelificar durante 30 minutos a 22°C. Los núcleos son secados para reducir el contenido de agua de aproximadamente un 15% en peso, y después recubiertos con una solución de sorbitol que comprende sorbitol (80% en peso), sabor a limón (0.15% en peso), color amarillo (0.5 en peso) y agua (hasta un 100% en peso).

20 La solución de recubrimiento, preferentemente, se cura a 90-95°C durante 4 a 5 horas antes de la aplicación.

25 El recubrimiento se efectúa mediante inmersión o lavado a 40-45°C. Se agregan varias capas de materiales de recubrimiento con secado entre cada capa hasta que la capa compuesta es dura y frágil, y puede proteger contra la rancidez al núcleo.

Ejemplo 2

30 Cápsulas masticables con un recubrimiento suave:

La emulsión se prepara como en el ejemplo 1 y se llena dentro de envolturas de cápsula de gel suave (por ejemplo, envolturas de cápsula de gelatina disponibles comercialmente) utilizando una jeringa. Normalmente, dichas envolturas de cápsula comprenden gelatina (40% en peso), glicerol (30% en peso), sabor a limón (0.15% en peso), color amarillo (0.5% en peso) y agua (hasta un 100% en peso).

35 Ejemplo 3

Cápsulas masticables con un recubrimiento duro y frágil:

40 Fase acuosa:

Gelatina: 10% en peso.
Xilitol: 36% en peso
Sorbitol: 14% en peso.
45 Sabor a limón: 0.15% en peso.
Color amarillo: 0.1% en peso.
Ácido cítrico al 50%: 1% peso
Agua: hasta 100% en peso.

50 La gelatina se agrega al agua y se permite que se hinche durante 30 minutos. La solución de gelatina entonces se calienta a 60°C bajo agitación continua durante 45 minutos. El xilitol y el sorbitol son entonces agregados a la solución y se deja que se disuelvan bajo agitación durante 30-60 min. El ácido, el sabor y el color se agregan entonces durante la agitación. La solución se mezcla durante 30 minutos antes de que se detenga la agitación y la solución se deja durante 30 minutos. La solución resultante es desgasificada al vacío para eliminar las burbujas de aire.

Aceite marino (por ejemplo, aceite de hígado de pescado disponible comercialmente) es mezclado con un 0.15% de sabor a limón.

60 El aceite marino y la solución acuosa se emulsionan en una proporción en peso de 1:2 a 45-50°C con un "ultra-turrax". Cuando la emulsión es suave, se producen núcleos blandos mediante moldeo y se dejan gelificar durante 60 minutos a 22°C. Los núcleos son secados para reducir el contenido de agua a aproximadamente un 10% en peso, y después se recubren con una solución de sorbitol que comprende sorbitol (80% en peso), sabor a limón (0.15% en peso), color amarillo (0.5% en peso) y agua (hasta un 100% en peso).

65 La solución de recubrimiento preferentemente se cura a 90-95°C durante 4 a 5 horas antes de la aplicación.

El recubrimiento se efectúa mediante inmersión y lavado a 40-45°C. Se agregan varias capas de materiales de recubrimiento con secado entre cada capa hasta que la capa compuesta es dura y frágil, y puede proteger contra la rancidez el núcleo.

5

Ejemplo 4

Cápsulas masticables con un recubrimiento duro y frágil:

10 Fase acuosa:

Gelatina: 10% en peso.

Xilitol: 36% en peso

Sorbitol: 14% en peso.

15 Sabor a limón: 0.15% en peso.

Color amarillo: 0.1% en peso.

Ácido cítrico al 50%: 1% en peso

Agua: hasta un 100% en peso.

20 La gelatina se agrega al agua y se permite que se hinche durante 30 minutos. La solución de gelatina entonces se calienta a 60°C bajo agitación continua durante 45 minutos. El xilitol y el sorbitol son entonces agregados a la solución y se deja que se disuelvan bajo agitación durante 30-60 min. El ácido, el sabor y el color se agregan entonces durante la agitación. La solución se mezcla durante 30 minutos antes de que se detenga la agitación y la solución se deja durante 30 minutos. La solución resultante es desgasificada al vacío para eliminar las burbujas de aire.

25

Aceite de oliva (por ejemplo aceite Ybarra disponible comercialmente) se mezcla con un 0.15% en peso de sabor a limón.

30 El aceite y la solución acuosa se emulsionan en una proporción en peso de 1:2 a 45-50°C con un "ultra-turrax". Cuando la emulsión es suave, se producen núcleos blandos mediante moldeo y se dejan gelificar durante 60 minutos a 22°C. Los núcleos son secados para reducir el contenido de agua a aproximadamente un 10% en peso, y entonces se recubren con una solución de sorbitol que comprende sorbitol (80% en peso), sabor a limón (0.15% en peso), color amarillo (0.5% en peso) y agua (hasta un 100% en peso).

35

La solución de recubrimiento preferentemente se cura a 90-95°C durante 4 a 5 horas antes de la aplicación.

El recubrimiento se efectúa por inmersión o lavado a 40-45°C. Se agregan varias capas de materiales de recubrimiento con secado entre cada capa hasta que la capa compuesta es dura y frágil para proteger el núcleo

40

Ejemplo 5

Cápsulas masticables con un recubrimiento duro y frágil:

45 Fase acuosa:

Gelatina: 10% en peso.

Xilitol: 36% en peso

Sorbitol: 14% en peso.

50 Sabor a limón: 0.15% en peso.

Color amarillo: 0.1% en peso.

Ácido cítrico al 50%: 1% en peso

Agua: hasta un 100% en peso.

55 La gelatina se agrega al agua y se permite que se hinche durante 30 minutos. La solución de gelatina entonces se calienta a 60°C bajo agitación continua durante 45 minutos. El xilitol y el sorbitol son entonces agregados a la solución y se deja que se disuelvan bajo agitación durante 30-60 min. El ácido, el sabor y el color se agregan entonces durante la agitación. La solución se mezcla durante 30 minutos antes de que se detenga la agitación y la solución se deja durante 30 minutos. La solución resultante es desgasificada al vacío para eliminar las burbujas de aire.

60

Aceite de colza (propietario REMA 1000) se mezcla con sabor un 0.15% en peso de sabor a limón.

El aceite y la solución acuosa se emulsionan en una proporción en peso de 1:2 a 45-50°C con un "ultra-turrax". Cuando la emulsión es suave, se producen núcleos blandos mediante moldeo y se dejan gelificar durante 60 minutos a 22°C. Los núcleos se secan para reducir el contenido de agua a aproximadamente un 10% en peso, y

65

después se recubren con una solución de sorbitol que comprende sorbitol (80% en peso), sabor a limón (0.15% en peso), color amarillo (0.5%) y agua (hasta un 100% en peso).

La solución de recubrimiento preferentemente se cura a 90-95°C durante 4 a 5 horas antes de la aplicación.

El recubrimiento se efectúa por inmersión o lavado a 40-45°C. Se agregan varias capas de materiales de recubrimiento con secado entre cada capa hasta que la capa compuesta es dura y frágil para proteger el núcleo.

Ejemplo 6

Cápsulas masticables con un recubrimiento duro y frágil:

Fase acuosa:

Gelatina de pescado: 10% en peso.

Kappa-carragenano: 0.5% en peso

Xilitol: 36% en peso

Sorbitol: 14% en peso.

Sabor a limón: 0.15% en peso.

Color amarillo: 0.1% en peso.

Agua: hasta un 100% en peso.

El kappa-carragenano y la gelatina de pescado se agregan al agua y se permite que se hinche durante 30 minutos. La mezcla entonces se calienta a 90°C bajo agitación continua durante 45 minutos. El xilitol y el sorbitol son entonces agregados a la solución y se deja que se disuelvan bajo agitación durante 30-60 minutos a 70°C. El sabor y el color se agregan entonces durante la agitación. La solución se mezcla durante 30 minutos antes de que se detenga la agitación y la solución se deja durante 30 minutos. La solución resultante es desgasificada al vacío para eliminar las burbujas de aire.

Aceite marino (por ejemplo, aceite de hígado de pescado disponible comercialmente) es mezclado con un 0.15% en peso de sabor a limón.

El aceite marino y la solución acuosa se emulsionan en una proporción en peso de 1:2 a 45-50°C con un "ultra-turrax". Cuando la emulsión es suave, se producen núcleos blandos mediante moldeo y se dejan gelificar durante 12 horas a 4°C. Los núcleos son secados a temperatura ambiente para reducir el contenido de agua a aproximadamente un 10% en peso y luego son recubiertos con una solución de sorbitol que comprende sorbitol (80% en peso), sabor a limón (0.15% en peso), color amarillo (0.5% en peso) y agua (hasta un 100% en peso).

La solución de recubrimiento preferentemente se cura a 90-95°C durante 4 a 5 horas antes de la aplicación.

El recubrimiento se efectúa por inmersión o lavado a 40-45°C. Se agregan varias capas de materiales de recubrimiento con secado entre cada capa hasta que la capa compuesta es dura y frágil para proteger el núcleo.

Ejemplo 7

Cápsulas masticables con un recubrimiento duro y frágil:

Fase acuosa:

Gellan: 0.5% en peso

Xilitol: 36% en peso

Sorbitol: 14% en peso.

Agua: al 100% en peso.

CaCl₂-solución: 15 mM en la fase acuosa

El gellan se agrega al agua y la mezcla entonces se calienta a 95°C bajo agitación continua durante 30 minutos. El xilitol y el sorbitol son entonces agregados a la solución y se deja que se disuelvan bajo agitación durante 30-60 minutos a 70°C. La solución se mezcla durante 30 minutos antes de que se detenga la agitación y la solución se deja durante 30 minutos. La solución resultante es desgasificada al vacío para eliminar las burbujas de aire.

Aceite marino (por ejemplo, aceite de hígado de pescado disponible comercialmente) es mezclado con un 0.15% en peso de sabor a limón.

El aceite marino y la solución acuosa se emulsionan en una proporción en peso de 1:2 a 60°C utilizando un "ultra-turrax". Cuando la emulsión es suave se agrega CaCl₂ a una concentración final de 15 mM y se producen núcleos blandos mediante moldeo y se dejan gelificar durante 180 minutos a 4°C. Los núcleos son secados a temperatura

ambiente para reducir el contenido de agua a aproximadamente un 10% en peso y luego son recubiertos con una solución de sorbitol que comprende sorbitol (80% en peso), sabor a limón (0.15% en peso), color amarillo (0.5% en peso) y agua (hasta un 100% en peso).

5 La solución de recubrimiento preferentemente se cura a 90-95°C durante 4 a 5 horas antes de la aplicación.

El recubrimiento se efectúa por inmersión o lavado a 40-45°C. Se agregan varias capas de materiales de recubrimiento con secado entre cada capa hasta que la capa compuesta es duro y frágil para proteger el núcleo.

10 Ejemplo 8

Cápsulas masticables con un recubrimiento duro y frágil:

Fase acuosa:

15

Gelatina: 7.5% en peso

Xilitol: 36% en peso

Sorbitol: 14% en peso.

Ácido cítrico al 50%: 1% peso

20

Sabor a limón: 0.15% en peso.

Color amarillo: 0.1% en peso.

Agua: al 100% en peso.

Paracetamol: emulsión de 125 mg/1.5 g

25

La gelatina se agrega al agua y se permite que se hinche 30 minutos. La solución de gelatina entonces se calienta a 60°C bajo agitación continua durante 45 minutos. El ácido, el xilitol y el sorbitol son entonces agregados a la solución y se deja que se disuelvan bajo agitación durante 30-60 min. El sabor y el color se agregan entonces durante la agitación. La solución se mezcla durante 30 minutos antes de que se detenga la agitación y la solución se deja durante 30 minutos. La solución resultante es desgasificada al vacío para eliminar las burbujas de aire.

30

Aceite de oliva se mezcla con un 0.15% en peso de sabor a limón.

El aceite de oliva y la solución acuosa se emulsionan en una proporción en peso de 1:2 a 60°C utilizando un "ultra-turrax". Cuando la emulsión está suave, se mezcla polvo de paracetamol en la emulsión con un "ultra-turrax" y se producen núcleos blandos mediante moldeo y se dejan gelificar durante 180 minutos a 20°C. Los núcleos son secados a temperatura ambiente para reducir el contenido de agua a aproximadamente un 10% en peso, y entonces se recubren con una solución de sorbitol que comprende sorbitol (80% en peso), sabor a limón (0.15% en peso), color amarillo (0.5% en peso) y agua (hasta un 100% en peso).

35

40

El recubrimiento se efectúa por inmersión o lavado a 40-45°C. Se agregan varias capas de materiales de recubrimiento con secado entre cada capa hasta que la capa compuesta es dura y frágil para proteger el núcleo.

Ejemplo 9

45

Cápsulas masticables con un recubrimiento duro y frágil:

Fase acuosa:

50

Na-alginato: 0.5% en peso

Xilitol: 36% en peso

Sorbitol: 14% en peso.

Sabor a limón: 0.15% en peso.

Color amarillo: 0.1% en peso.

Agua: hasta un 100% en peso.

55

GDL: 30 mM

CaCO₃: 15 mM

60

El alginato se agrega al agua y se disuelve bajo agitación constante a temperatura ambiente durante 6 horas. El xilitol y el sorbitol son entonces agregados a la solución y se deja que se disuelvan bajo agitación durante 30-60 minutos a 70°C. La solución se enfría a temperatura ambiente y se agregan el sabor y el color. La solución resultante es desgasificada al vacío para eliminar las burbujas de aire.

Aceite marino (por ejemplo, aceite de hígado de pescado disponible comercialmente) es mezclado con un 0.15% en peso de sabor a limón.

65

ES 2 623 703 T3

5 El aceite marino y la solución acuosa se emulsionan en una proporción en peso de 1:2 a temperatura ambiente usando un "ultra-turrax". Cuando la emulsión está suave se agregan los polvos de CaCO_3 y GDL (uno por uno) y se mezclan en la emulsión mediante el "ultra-turrax". Se producen núcleos blandos mediante moldeo y se dejan gelificar durante 24 horas a una temperatura ambiente. Los núcleos son secados a temperatura ambiente para reducir el contenido de agua a aproximadamente un 10% en peso y luego son recubiertos con una solución de sorbitol que comprende sorbitol (80% en peso), sabor a limón (0.15% en peso), color amarillo (0.5% en peso) y agua (hasta un 100% en peso).

10 La solución de recubrimiento preferentemente se cura a 90-95°C durante 4 a 5 horas antes de la aplicación.

El recubrimiento se actúa por inmersión o lavado a 40-45°C. Se agregan varias capas de materiales de recubrimiento con secado entre capa hasta que la capa compuesta es dura y frágil para proteger el núcleo.

15 Ejemplo: 10

Cápsulas masticables con un recubrimiento duro y frágil:

Fase acuosa:

20 Na-alginato: 0.5% en peso
Xilitol: 36% en peso
Sorbitol: 14% en peso.
Sabor a limón: 0.15% en peso.
Color amarillo: 0.1% en peso.
25 Agua: hasta un 100% en peso.
Calcio fosfato ($\text{CaSO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$): 0.3%
Tetra sodio pirofosfato ($\text{Na}_4 \text{P}_2\text{O}_7$): 0.03%

30 El alginato se agrega al agua y se disuelve bajo agitación constante a temperatura ambiente durante 6 horas. El xilitol y el sorbitol son entonces agregados a la solución y se deja que se disuelvan bajo agitación durante 30-60 minutos a 70°C. La solución se enfría a temperatura ambiente y se agregan el sabor y el color. La solución resultante es desgasificada al vacío para eliminar las burbujas de aire.

35 Aceite marino (por ejemplo, aceite de hígado de pescado disponible comercialmente) es mezclado un 0.15% en peso de sabor a limón.

40 El aceite marino y la solución acuosa se emulsionan en una proporción en peso de 1:2 a temperatura ambiente usando un "ultra-turrax". Cuando la emulsión es suave, se agregan los polvos de CaSO_4 y el tetra sodio pirofosfato (uno por uno) y se mezclan en la emulsión mediante el "ultra-turrax". Se producen núcleos blandos mediante moldeo y se dejan gelificar durante 24 horas a temperatura ambiente. Los núcleos se secan a temperatura ambiente para reducir el contenido de agua a aproximadamente un 10% en peso, y después se recubren con una solución de sorbitol que comprende sorbitol (80% en peso), sabor a limón (0.15% en peso), color amarillo (0.5% en peso) y agua (hasta un 100% en peso).

45 Se efectúa un recubrimiento por inmersión o lavado a 40-45°C. Se agregan varias capas de material de recubrimiento con secado entre cada capa hasta que la capa compuesta es dura y frágil para proteger el núcleo.

Ejemplo 11

50 Cápsulas masticables con un recubrimiento duro y frágil:

Fase acuosa:

55 Gelatina: 10% en peso.
Xilitol: 36% en peso
Sorbitol: 14% en peso.
Sabor a limón: 0.15% en peso.
Color amarillo: 0.1% en peso.
Ácido cítrico al 50% por ciento: 1% peso
60 Agua: hasta un 100% en peso.
Vitamina C (ácido ascórbico): 10 g

65 La gelatina se agrega al agua y se permite que se hinche durante 30 minutos. La solución de gelatina entonces se calienta a 70°C bajo agitación continua durante 45 minutos. El xilitol y el sorbitol son entonces agregados a la solución y se deja que se disuelvan bajo agitación durante 30-60 minutos. El ácido, el sabor y el color se agregan

ES 2 623 703 T3

durante la agitación. Se baja la temperatura a 50°C y la vitamina C en polvo se agrega a la solución. La solución se mezcla durante 30 minutos antes de que se detenga la agitación y la solución se deja durante 30 minutos.

5 Aceite marino (por ejemplo, aceite de hígado de pescado disponible comercialmente) es mezclado con un 0.15% en peso de sabor a limón.

10 El aceite marino y la solución acuosa se emulsionan en una proporción en peso de 1:2 a 40-45°C utilizando un "ultra-turrax". La emulsión resultante es desgasificada al vacío para eliminar las burbujas de aire. Cuando la emulsión está suave, se producen núcleos blandos mediante moldeo y se dejan gelificar durante 60 minutos a 22°C. Los núcleos son secados para reducir el contenido de agua a aproximadamente un 10% en peso y luego son recubiertos con una solución de sorbitol que comprende sorbitol (80% en peso), sabor a limón (0.15% en peso), color amarillo (0.5% en peso) y agua (hasta un 100% en peso).

15 La solución de recubrimiento preferentemente se cura a 90-95°C durante 4 a 5 horas antes de la aplicación.

El recubrimiento se efectúa por inmersión o lavado a 40-45°C. Se agregan varias capas de materiales de recubrimiento con secado entre cada capa hasta que la capa compuesta es dura y frágil y protege contra la rancidez el núcleo.

20 Ejemplo 12

Formas de emulsión masticable

25 La emulsión se prepara como en el ejemplo 1 y se rellena en un molde conformado animal, utilizando una jeringa. Las formas son entonces selladas en un paquete de blíster.

Ejemplo 13

30 Blísteres

Los núcleos sin recubrimiento de los ejemplos 1, 2 y 4 a 11 se llenan en las bandejas de un paquete de blíster de plástico sobre el que un laminado de hoja de plástico/ metal se sella por calor.

35 Ejemplo 14

Tiras masticables

40 Antes de empezar, las emulsiones de los ejemplos 1, 2 y 4 a 11 se extruyen en tiras que luego son selladas en sobres de laminado de hoja de plástico/metal individuales.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una cápsula masticable administrable por vía oral que comprende una envoltura de cápsula que encierra una emulsión de agua en aceite en la cual la fase acuosa es gelificada y en la cual la fase oleosa comprende un aceite de pescado, o un residuo seco que contiene gotas de aceite tal como una emulsión, en donde dicha fase acuosa comprende un agente gelificante del grupo que consiste en gelatina en una cantidad de un 5 a un 50% en peso de la fase acuosa, un polisacárido en una cantidad de un 0.2 a un 5% en peso de la fase acuosa y mezclas de los mismos, y en donde el peso total de la cápsula es de 0.25 a 3 g.
- 10 2. Una cápsula tal y como se reivindica en la reivindicación 1 en donde dicha fase acuosa está formada por gelatina y carragenano.
- 15 3. Una cápsula tal y como se reivindica en la reivindicación 1 o la reivindicación 2 que contiene al menos un 1% en peso de xilitol.
- 20 4. Una cápsula tal y como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que contiene un sabor a limón.
- 25 5. Una cápsula tal y como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde dicha fase acuosa comprende una vitamina soluble en agua.
- 30 6. El uso de una emulsión de aceite en agua, cuya fase acuosa está gelificada, y cuya fase oleosa comprende un aceite de pescado para la fabricación de una cápsula farmacéutica o nutracéutica masticable administrable por vía oral, en la cual dicha emulsión o un residuo seco de la misma es encapsulado, dicha cápsula que se utiliza en la administración de un agente fisiológicamente beneficioso en forma de aceite, en donde dicha fase acuosa comprende un agente gelificante seleccionado del grupo que consiste en una gelatina en una cantidad de un 5 a un 50% en peso de la fase acuosa, un polisacárido en una cantidad de un 0.2 a un 5% en peso de la fase acuosa, y mezclas de los mismos, y en donde el peso total de la cápsula es de 0.25 a 3 g.
- 35 7. Una cápsula tal y como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para usar en un método de tratamiento de un ser humano mediante administración por vía oral de una cantidad efectiva de un agente activo en forma de aceite o disuelto en un aceite.
8. Una cápsula para el uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el agente activo es un analgésico.
9. Una cápsula para el uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el agente activo es un triglicérido.