

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 933**

51 Int. Cl.:

A61J 3/07	(2006.01)
A61K 9/14	(2006.01)
A61K 9/16	(2006.01)
A61K 9/22	(2006.01)
A61K 9/10	(2006.01)
A61K 9/48	(2006.01)
A61K 31/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.07.2011 PCT/IB2011/002446**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.02.2012 WO12017326**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2011 E 11814178 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2017 EP 2595597**

54 Título: **Aparato y proceso para encapsular cápsulas u otras formas de dosificación sólidas dentro de cápsulas**

30 Prioridad:

19.07.2010 US 344416 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.01.2018

73 Titular/es:

**PROCAPS S.A. (100.0%)
Calle 80 N° 78B-163
Barranquilla, CO**

72 Inventor/es:

**ALTAMAR, CARLOS SALAZAR;
ANAYA, GUSTAVO;
TERAN, BRAULIO;
NAVARRO, NEWMAN AGUAS y
HERRERA, WILMER**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 651 933 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

Aparato y proceso para encapsular cápsulas u otras formas de dosificación sólidas dentro de cápsulas

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad en virtud del Artículo 119 del Título 35 del Código de los Estados Unidos de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos No. 61/344.416 titulada "Aparato y proceso para encapsular cápsulas dentro de cápsulas" presentada el 19 de julio de 2010.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a métodos y a un aparato para la producción de cápsulas de gelatina blanda que contienen internamente otras formas de dosificación sólidas o cápsulas más pequeñas dentro de dichas cápsulas. Las cápsulas de la invención están ahora bien establecidas como un medio para proporcionar una variedad de productos líquidos tales como fármacos y complementos alimenticios en una forma fácilmente ingerible especialmente cuando dos fármacos no son compatibles entre sí.

La presente invención se refiere además a geles blandos (o cápsulas de gelatina blanda) que contienen cápsulas más pequeñas dentro de dichas cápsulas y a un proceso y aparato para la fabricación de las mismas. La presente invención también se refiere a una cápsula de gelatina de tipo blanda que contiene múltiples ingredientes activos o similar, y más particularmente a una cápsula de gelatina nueva capaz de contener múltiples medicamentos o complemento alimenticio como contenido separados entre sí, y a su método de fabricación y aparato de fabricación.

La presente invención también se refiere en general a un método y aparato para formar cápsulas dentro de cápsulas que contienen una cantidad medida de productos medicinales no compatibles y más particularmente a un método y aparato para formar cápsulas. El proceso y aparato de la presente invención son particularmente útiles en relación con la formación de cápsulas de gel blanda que tienen otras formas de dosificación sólidas que contienen múltiples productos farmacéuticos, tales como, por ejemplo, medicamentos, vitaminas, complementos alimenticios y similares, que no son compatibles entre sí.

La presente invención se refiere además a máquinas de encapsulación y, más particularmente, a máquinas de encapsulación blanda que realizan cápsulas de gelatina blanda que tienen otras cápsulas más pequeñas dentro de las mismas u otra forma de dosificación sólida.

La invención es particularmente útil para elaborar formulaciones en donde dos ingredientes activos no son compatibles entre sí pero es deseable administrarlos en la misma forma de dosificación, es decir, una cápsula dentro de una cápsula u otra forma de dosificación sólida dentro de una cápsula.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION Y DESCRIPCION DE LA TECNICA ANTERIOR

La técnica de encapsulación ha sido conocida durante muchos años, particularmente para la producción de formas de dosificación unitaria que contienen varios productos farmacéuticos. Normalmente, dichas cápsulas farmacéuticas están compuestas de gelatina u otra modificación de la misma, que se fabrica esencialmente en dos formas diferentes, a saber, la denominada cápsula de gelatina dura y la cápsula de gelatina blanda.

También se sabe que las cápsulas de gelatina blanda convencionales son una forma de administración preferida para medicamentos y productos similares; especialmente líquidos, pastas, sólidos dispersos en líquidos o sólidos secos. Las cápsulas de gelatina blanda también poseen ventajas particulares para sustancias que requieren una protección total del aire y la luz, porque la gelatina sella completamente el contenido. Un ejemplo importante es para la encapsulación de vitaminas, lo que ha resultado en un alto grado de estabilidad de las mismas.

Las cápsulas de gelatina dura también son conocidas en la técnica y generalmente se forman de dos partes distintas, a saber, la "tapa" y el "cuerpo", encajando una con la otra para formar una cápsula completa. La tapa y el cuerpo se fabrican mediante el mismo proceso que consiste en sumergir en una solución de gelatina el extremo de un mandril cuya forma corresponde al volumen interno de la tapa o del cuerpo, extrayendo luego el mandril de la solución y dejando secar la capa de gelatina depositada de esa forma, que luego se extrae como un dedo de guante. Las cápsulas de gelatina dura formadas de ese modo tienen problemas de derrame y no proporcionan una protección adecuada del aire y la luz.

Las cápsulas de gelatina blanda, más comúnmente conocidas ahora como geles blandos, han sido bien conocidas y ampliamente utilizadas durante muchos años. Los geles blandos generalmente comprenden una cubierta externa hecha principalmente de gelatina, un plastificante y agua, y un relleno contenido dentro de la cubierta. El relleno puede seleccionarse de cualquiera de una amplia variedad de sustancias que son compatibles con la cubierta de gelatina. Los geles blandos se utilizan ampliamente en la industria farmacéutica como una forma de dosificación oral que contiene muchos tipos diferentes de productos farmacéuticos y vitamínicos. Además de utilizar una forma de dosificación oral para fármacos y vitaminas, las cápsulas de gelatina blanda o geles blandos también están diseñadas para utilizar como supositorios para uso rectal o vaginal. Otros usos son para preparaciones tópicas y oftálmicas y similares. La industria cosmética también utiliza geles blandos como un envase especializado para varios tipos de perfumes, aceites, champú, cremas para la piel y similares. Los geles blandos están disponibles en una gran variedad

de tamaños y formas, incluidas formas redondas, formas ovaladas, formas rectangulares, formas de tubo y otros tipos especiales de formas tales como estrellas. Las cápsulas o geles blandos acabados pueden elaborarse en una variedad de colores. También pueden añadirse opacadores a la cubierta.

5 El proceso para elaborar cápsulas de gel blando incluye la etapa en la que la cubierta de gelatina y el material de relleno se unen para formar cápsulas de gel blando. Se realiza en un ambiente cerrado denominado habitación limpia donde la humedad relativa es aproximadamente 20%. La cubierta de gelatina y el material de relleno se unen simultáneamente en la máquina de encapsulación.

10 El proceso se realiza básicamente de la siguiente forma: una bomba administra una gelatina caliente sobre dos tambores enfriados que están ubicados a ambos lados opuestos de la máquina, a través de una caja esparcidora que se ubica sobre cada tambor. La gelatina líquida caliente fluye por encima de los tambores y esto transforma la gelatina líquida en dos cintas sólidas de gel. Las cintas de la izquierda y la derecha pasan sobre los rodillos que las alimentan a través de dos rodillos de troquel. Estos rodillos de troquel determinan la forma y el tamaño de los geles blandos y cortan la cubierta de gel blando de las cintas a medida que dan la vuelta.

15 Simultáneamente, una bomba de desplazamiento positivo sensible y de gran precisión administra el material de relleno en una cuña calentada que se ubica entre los troqueles giratorios. Esta cuña inyecta el material de carga en las cavidades del troquel entre cintas justo antes de que los rodillos de troquel corten las cintas y sellen las dos mitades juntas. Los geles blandos calientes recién formados se deslizan suavemente a través de un conducto hacia una cinta transportadora que los transporta a la secadora por volteo donde tiene lugar el proceso de enfriado y secado.

20 En detalle más específico, las máquinas de encapsulación blanda típicas forman al menos dos láminas o cintas de gelatina flexibles mediante el enfriamiento de la gelatina derretida sobre tambores separados, lubricando y guiando luego las láminas en comunicación entre sí sobre troqueles de co-acción dispensando simultáneamente una cantidad deseada de material de relleno entre las láminas en sincronización con cavidades en las superficies externas de los troqueles para producir cápsulas blandas. Las máquinas de encapsulación típicamente utilizan engrane para controlar las rotaciones relativas de los diversos componentes y mecanismos de relleno para sincronizar el funcionamiento de estos diversos componentes. La sincronización de estos diversos componentes, sin embargo, puede variar dependiendo de una variedad de factores, tales como los troqueles particulares utilizados, el número de cavidades y el tamaño de las cavidades en los troqueles, y el tipo de material utilizado para formar las láminas. Para cambiar la sincronización de los diversos componentes, se requiere cambiar engranajes mecánicos para obtener las relaciones deseadas y la sincronización de estos componentes. El cambio de engranajes, sin embargo, consume mucho tiempo.

25 Adicionalmente, el uso de engranajes mecánicos proporciona relaciones de engranaje finitas que limitan la sincronización de los diversos componentes con los engranajes mecánicos que están disponibles. De esta forma, sería ventajoso proporcionar una máquina de cápsulas en donde la sincronización y las tasas en las cuales los diversos componentes funcionan pueden alterarse sin necesidad de cambiar los engranajes. Adicionalmente, sería ventajoso si la sincronización entre los diversos componentes pudiera ser infinita para permitir así una sincronización más precisa entre los diversos componentes. También sería ventajoso permitir que diversos componentes, tales como el mecanismo de relleno, se ajusten de manera independiente de los otros componentes mientras que la máquina está funcionando para permitir ajustes de los tiempos del material de relleno insertado en cada una de las cápsulas blandas. Sería ventajoso eliminar el uso de tambores de moldeo en la realización de cápsulas de gel blando.

30

35

40 Durante el funcionamiento de la máquina de realización de cápsulas, el contacto entre los troqueles adyacentes puede ser ajustado por el operador de la máquina de realización de cápsulas. Típicamente, el operador puede mover uno de los troqueles más cerca del otro troquel de manera que la presión o fuerza ejercida sobre las láminas que pasan entre los troqueles adyacentes pueda ajustarse. Dichos ajustes, típicamente son ajustes mecánicos realizados por accionadores de fluido, tales como cilindros neumáticos. El operador puede ajustar la presión del neumático alterando así la fuerza que los troqueles ejercen entre sí y sobre las láminas. Esta capacidad de ajuste le permite a un operador

45 adaptar la presión para asegurar la producción de cápsulas blandas de calidad. Sin embargo, los troqueles son susceptibles a falla prematura y/o desgaste cuando la presión o fuerza entre los dos troqueles es mayor que la requerida para producir cápsulas blandas aceptables. De esta forma, sería ventajoso monitorear/registrar la presión aplicada a los troqueles de forma que se produzcan cápsulas de calidad sin inducir un desgaste excesivo o desgaste prematuro en los troqueles.

50 Se utiliza un mecanismo de relleno de material para suministrar el material de relleno que se encapsula dentro de las cápsulas blandas. Cuando el material de relleno es un líquido, tal como medicación líquida o troquel para una cápsula de bola de pintura, el mecanismo de relleno incluye una pluralidad de bombas tipo pistón de desplazamiento positivo que están dispuestas en una cubierta por encima de los troqueles. Las bombas tipo pistón se posicionan sobre un yugo que se mueve de forma lineal en un movimiento recíproco para permitir que la bomba tipo pistón se llene con el

55 material de relleno líquido en una carrera y posteriormente descargar el material de relleno líquido en la otra carrera. Se utiliza un arreglo de válvulas entre las bombas opuestas para controlar la descarga y carga de las bombas. El arreglo de válvulas incluye un miembro de deslizamiento que se mueve linealmente hacia adelante y hacia atrás en una dirección generalmente perpendicular al movimiento lineal del yugo. La descarga del material de relleno líquido en las láminas a medida que pasan a través de los troqueles está coordinada con el funcionamiento de los troqueles para asegurar que los tiempos de la inyección del material de relleno líquido estén sincronizados con las cavidades en los troqueles. Típicamente, esta sincronización se ha realizado a través del uso de engranajes mecánicos que relacionan

60

los tiempos de la carrera con la rotación de los troqueles. De esta forma, con el fin de ajustar la sincronización se requiere un cambio de engranaje que consume tiempo. Adicionalmente, los tiempos están limitados a un número finito de relaciones de engranaje según se determinan por medio de los engranajes que están disponibles.

5 El miembro de deslizamiento del mecanismo de válvulas requiere lubricación. Típicamente, la lubricación se proporciona mediante una bomba de lubricación con su propio accionamiento separado. Sin embargo, el uso de un accionamiento separado para operar la bomba de lubricación le agrega complejidad adicional y componentes a la máquina de cápsulas. De esta forma, sería ventajoso si un movimiento del miembro de deslizamiento y/o el yugo pudieran utilizarse para accionar la bomba de lubricación.

10 Las bombas están contenidas típicamente dentro de una cubierta que se llena con un aceite de lubricación que se usa para lubricar el miembro de deslizamiento. Las bombas, sin embargo, pueden gotear alrededor de sus juntas y contaminar el aceite de lubricación con el material de relleno que gotea. La contaminación del aceite requiere una limpieza que consume tiempo y es posiblemente complicada y puede hacer que el aceite de lubricación no se desempeñe según fue diseñado, aumentando así el desgaste en las superficies de deslizamiento y disminuyendo la vida útil de las superficies de deslizamiento. De esta forma, sería ventajoso capturar cualquier material de relleno que
15 gotee de las bombas e impedir o evitar que el material de relleno líquido contamine el aceite de lubricación dentro de la cubierta de la bomba.

Las bombas típicamente son impulsadas por un mecanismo de accionamiento que también se ubica dentro de la cubierta de la bomba. Debido a que el mecanismo de accionamiento se ubica en la cubierta de la bomba, es posible que el material de relleno líquido que gotee de las bombas contamine no solo el aceite de lubricación sino también el
20 mecanismo de accionamiento. Cuando se cambia de un material de relleno a otro, la bomba y todos los componentes en la cubierta de la bomba deben limpiarse por completo para quitar toda la contaminación. La ubicación del mecanismo de accionamiento dentro de la cubierta de la bomba proporciona componentes adicionales que deben limpiarse también cuando se cambia el material de relleno. De esta forma, sería ventajoso separar el mecanismo de accionamiento de la cubierta de la bomba para reducir los componentes que es necesario limpiar cuando se cambia el
25 material de relleno.

Las cápsulas blandas producidas por la máquina de encapsulación son transportadas desde la máquina de encapsulación hasta una secadora para secar adicionalmente las cápsulas blandas y para darles su forma final. Las cápsulas blandas son transportadas desde la máquina de encapsulación a la secadora mediante un transportador que se extiende a lo largo del frente de la máquina de encapsulación. El transportador puede contaminarse con el material
30 de relleno durante el funcionamiento de la máquina de encapsulación. Cuando se desea cambiar el producto que se produce en la máquina de encapsulación, el transportador debe quitarse de la máquina de encapsulación y limpiarse para quitar la contaminación en el mismo. El transportador es accionado por un motor que se une al transportador. Cuando es necesario quitar el transportador para limpiarlo, el motor también debe extraerse con el transportador, lo que hace más difícil quitar y transportar el transportador y requiere tiempo adicional para desconectar el motor de la
35 máquina de encapsulación. La presente invención proporciona una máquina de encapsulación que supera las desventajas descritas anteriormente de máquinas de encapsulación típicas.

El solicitante conoce las siguientes publicaciones descritas brevemente a continuación. La Patente de los Estados Unidos No. 1.970.396 presenta un método y una máquina para producir cápsulas de gelatina blanda en un proceso automatizado. El método implica la formación de dos láminas o películas de gelatina a través del uso de una caja
40 esparcidora de alimentación por gravedad, enfriando la gelatina líquida en dos redes separadas, y lubricando y guiando posteriormente las dos láminas en comunicación entre sí entre dos troqueles de co-acción, dispensando al mismo tiempo la cantidad apropiada de medicamento u otro material de relleno entre las láminas en contacto con cavidades medias en la superficie exterior de los troqueles.

La Patente de los Estados Unidos No. 5.761.886 divulga un aparato para formar cápsulas que proporciona troqueles
45 giratorios que son independientemente móviles y la capacidad de variar la velocidad de los troqueles durante la formación de la cápsula. El dispositivo '886 también utiliza tambores de moldeo independientemente controlados para reducir el tiempo de "configuración" y proporcionan un mejor control de calidad. A pesar de que la patente '886 divulga una máquina de encapsulación muy sofisticada, aún utiliza una caja esparcidora de alimentación por gravedad para la formación de la cinta de encapsulación.

50 Otras patentes que se refieren a técnicas de encapsulación que divulgan el uso de cajas esparcidoras para crear la película o cinta en un tambor de moldeo incluyen las Patentes de los Estados Unidos N.ºs 2.288.327, 2.774.988, 5.246.638, 5.735.105 y 6.022.499. En los documentos US 4.655.027, US 2005/034428, JP 2009 196958 y US 6.689.382 se divulgan ejemplos adicionales relevantes.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

55 La Figura 1 es una vista frontal del aparato completo de la invención que muestra todos los elementos del aparato.

La Figura 2 es también una vista frontal del aparato de la Figura 1 sin las cajas esparcidoras y tambores de moldeo.

La Figura 3 es una vista frontal del mecanismo de relleno de las cápsulas con otras cápsulas.

La Figura 4 también es una vista frontal de cómo las cápsulas más pequeñas se dispensan en la cápsula más grande.

La Figura 5 muestra la tolva de cápsulas más pequeñas que tiene cápsulas que se alimentan por medio de canales guía en la cápsula más grande.

La Figura 6 muestra un producto final representativo de la invención que contiene dos cápsulas dentro de otra cápsula.

5 La Figura 7 muestra ejemplos representativos de productos contemplados por la invención.

COMPENDIO DE LA INVENCION

10 La invención está definida por las reivindicaciones independientes adjuntas. La presente invención responde específicamente a la necesidad existente desde hace mucho tiempo hasta ahora no satisfecha por la técnica anterior, y especialmente con vistas a superar las deficiencias inherentes a la combinación de productos farmacéuticos que no son compatibles para administración oral a mamíferos. La composición es una combinación farmacéutica, es decir, una cápsula dentro de una cápsula que proporciona la conveniencia y confianza de la administración oral, y al mismo tiempo ofrece una administración in vivo casi simultánea de sustancias incompatibles. La composición es estable en almacenamiento cuando se formula.

15 Lo anterior, y otras ventajas de la presente invención, se realizan en un aspecto de la misma en una composición farmacéutica oral que es una combinación de ingredientes activos incompatibles. La composición comprende una doble cápsula blanda que incluye un producto farmacéutico en una primera cápsula que está comprendida en una segunda cápsula blanda que también contiene un segundo ingrediente activo. Las cápsulas blandas preferiblemente se elaboran de gelatina. Los ingredientes activos pueden combinarse con portadores de grado aceptables.

20 En otro aspecto, la invención es un método de administración simultánea de compuestos incompatibles a mamíferos in vivo. Dicha administración se logra administrando oralmente a un mamífero una doble cápsula blanda que contiene una primera sustancia en una primera cápsula, que se encuentra contenida dentro de una segunda sustancia, incompatible con la primera sustancia, en una segunda cápsula blanda más grande. En otra realización, la presente invención proporciona un método para preparar composiciones estables en almacenamiento de sustancias incompatibles que incluye el uso de múltiples cápsulas de composición variable. Dicho método se logra manualmente o mediante el aparato de la invención descrito adicionalmente a continuación.

25 Tal como se utiliza en la presente, el término "incompatible" se refiere a sustancias que reaccionan adversamente entre sí cuando se combinan en niveles o concentraciones deseadas.

30 La invención proporciona también un aparato para elaborar cápsulas de gel blando que tienen incorporadas en las mismas otras formas de dosificación sólidas seleccionadas del grupo que consiste en gránulos, cápsulas más pequeñas, comprimidos más pequeños, formas de dosificación sólidas de liberación sostenida, formas de dosificación sólidas de liberación inmediata, formas de dosificación sólidas de liberación extendida y formas de dosificación sólidas de liberación de orden cero, comprendiendo dicho aparato: (a) dos cajas esparcidoras; (b) dos tambores de moldeo; (c) un par de troqueles giratorios que tienen un medio de succión; (d) un sistema de relleno líquido; (e) una cuña para calentar cintas de gelatina y alimentar dicho relleno; y (f) dos dispositivos dispensadores laterales, incluyendo dichos dispositivos dispensadores laterales tolvas que tienen formas de dosificación sólidas, guías de canales para transportar dichas formas de dosificación sólidas y una pinza de agarre para dispensar dicha forma de dosificación sólida en la cavidad de gel blando formada en los troqueles giratorios.

35 La invención proporciona además un dispositivo dispensador para dispensar y alimentar formas de dosificación sólidas en una cápsula de gel blando, incluyendo dicho dispositivo de dispensación y alimentación una tolva que tiene dichas formas de dosificación sólidas, guías de canales para transportar dichas formas de dosificación sólidas y una pinza de agarre para dispensar dicha forma de dosificación sólida. También se proporciona un método para elaborar cápsulas de gel blando que tienen incorporado en las mismas otras formas de dosificación sólidas, comprendiendo dicho método: moldear una composición de formación de gel para elaborar películas; (b) pasar dichas películas a través de un par de troqueles giratorios que tienen medios de vacío para hacer cavidades; (c) alimentar formas de dosificación sólidas más pequeñas en dichas cavidades usando un sistema dispensador y de alimentación lateral que utiliza una pinza de agarre; (d) llenar dichas cavidades con una formulación de medicamento en forma líquida por medio de un segmento de cuña; y (e) formar dicha cápsula mediante el sellado de las cavidades entre sí.

40 La invención también es un proceso para elaborar una cápsula de gel blando que tiene incorporada en la misma otra cápsula, comprendiendo dicho proceso: (a) alimentar láminas de película entre un primer rodillo de troquel y un segundo rodillo de troquel, en donde cada uno de los rodillos de troquel tienen cavidades de cápsula en una pluralidad de filas y dichas cavidades de cápsulas tienen al menos un orificio para aplicación de succión; (b) aplicar succión mientras dicha película se encuentra en las cavidades de cápsula; (c) alimentar por medio de canales guía a través de un dispositivo dispensador lateral, que tiene una tolva y una pinza de agarre, cápsulas más pequeñas premoldeadas en las láminas de película superpuestas a los rodillos de troquel en posiciones que tienen las cavidades de cápsula; (d) rellenar dichas cavidades de cápsula también por medio de un segmento de cuña con una formulación médica líquida; y (e) cortar las láminas de película alrededor de las cavidades de cápsula para formar dichas cápsulas de gel blando que tienen cápsulas en combinación con una combinación farmacéutica líquida adecuada.

La invención proporciona además cápsulas de gel blando incorporadas en una cápsula de gel blando externa,

5 La presente invención también proporciona una cápsula de gel blando que tiene incorporada en la misma otras cápsulas seleccionadas del grupo que consiste en: (a) una cápsula que contiene un aceite omega y la otra cápsula que tiene una estatina; b) una cápsula que contiene un ácido antiinflamatorio no esteroideo y la otra cápsula que contiene una antihistamina; y (c) una cápsula que contiene un aceite omega y la otra cápsula que contiene un salicilato.

Otras ventajas y una apreciación más completa de las adaptaciones específicas, variaciones composicionales y atributos físicos y químicos de la presente invención se obtendrán tras el examen de la siguiente descripción detallada de la invención, tomada junto con los dibujos adjuntos y reivindicaciones adjuntas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

10 La presente invención proporciona un sistema innovador y eficiente para la fabricación de cápsulas con dos o más componentes internos. A pesar de que los componentes internos pueden ser incompatibles, la invención también se pretende que proporcione componentes internos que son compatibles pero deben liberarse en diferentes intervalos.

15 La presente invención proporciona un sistema de liberación de fármacos avanzado que coloca diferentes formas de productos farmacéuticos en una única combinación de dosificación. La invención permite la administración de activos farmacéuticos incompatibles en la forma de cápsulas de gel blando dentro de una cápsula de gel blando externa.

El sistema de dosificación nuevo permite combinar diferentes entidades terapéuticas que nunca se han combinado antes, por vía oral, óvulos o supositorios.

20 Para los pacientes con régimen de múltiples fármacos y debido a la incompatibilidad de algunos ingredientes activos que no pueden combinarse en una sola dosis, la presente invención ofrece un universo de posibilidades para combinaciones de fármacos actuales y nuevas en un futuro y ofrece una administración de diferente liberación.

En la presente invención, los sistemas de administración existentes y comprobados se combinan en una fabricación altamente confiable, fácil de utilizar y asequible que le da a la forma de dosificación resultante características únicas para administrar API únicos o múltiples independientemente de responsabilidades en cuanto a la compatibilidad físicoquímica y/o de estabilidad.

25 Para los pacientes con régimen de múltiples fármacos, este sistema es una alternativa viable debido a la fabricación de combinaciones de liberación inmediata más liberación modificada en comprimidos y cápsulas de gelatina dura mejorando al mismo tiempo la precisión de la dosificación y sorteando las barreras de disolución y los problemas de recubrimiento. Permite la formulación de productos de combinación, muy necesaria para asegurar el cumplimiento del paciente y permitir efectos clínicos sinérgicos en una forma de dosificación segura y estable.

30 Algunas de las ventajas más importantes son:

Liberación rápida y sostenida en una sola dosis.

Liberación gástrica o intestinal en la misma dosis.

Menos ingestas a administrar.

La simpleza del régimen reduce los errores.

35 Imposible de falsificar.

Reduce el número de recetas prescritas por el médico. Menor cantidad de presentaciones para mantener.

40 La invención proporciona además cápsulas de gelatina blanda como un sistema de administración de liberación inmediata (IR), que tras la ruptura, libera comprimidos, cápsulas, geles blandos, gránulos y/o microgránulos de liberación inmediata o modificada (MR). Los ingredientes activos farmacéuticos compatibles y/o incompatibles, y/o mezclas de formas de dosificación de IR y MR de los mismos o diferentes ingredientes farmacéuticos activos (API) pueden dosificarse simultáneamente en una sola cápsula. Estas cápsulas pueden diseñarse para administrarse oralmente, vaginalmente o rectalmente, según sea necesario.

45 Con referencia detallada al aparato que se muestra en la Figura 1, el numeral de referencia 1 ilustra una tolva de medicamento que tiene una tapa 2 y un alimentador de medicamento 3 conectado con una grapa. El aparato incluye además un sistema distribuidor de medicamento 4, una bomba 5 para bombear el medicamento e incluye además un pistón 6. El aparato incluye también una conexión de distribuidor de ajuste 7, tubos/mangueras de medicamento 8, una conexión de acoplamiento de segmento 9, un segmento de soporte 10 y un segmento de cuña 11.

50 El aparato tiene tolvas laterales 12 y 13 que contienen cápsulas más pequeñas u otras formas de dosificación sólidas que se pretende estén encapsuladas por los geles blandos que se forman en los troqueles giratorios. El sistema dispensador de tolva lateral incluye sujetadores acrílicos o de otro material 14 y sustrato acrílico 15 que tiene

canales/pistas guía 16 para las cápsulas más pequeñas u otras formas de dosificación sólidas más pequeñas tales como gránulos o minicomprimidos, etc. El sistema dispensador lateral de la invención incluye una pinza de agarre 17 para dispensar las cápsulas más pequeñas que pasan a través de los canales/pistas 16. El aparato incluye además los aspectos convencionales de realización de cápsulas de gel blando que incluye una película de gelatina 18, rodillos guía 19, tensor 20, molde giratorio 21, un sistema de vacío 22, una salida de cápsulas 23 después de que se forma la cápsula, un brazo de soporte de yugo 24, una cubierta 25, cajas dispensadoras de gel esparcidoras y tambor de moldeo 27.

La Figura 2 ilustra el aparato de la Figura 1 sin las cajas dispensadoras de gel esparcidoras y los tambores de moldeo. Los numerales de referencia en la Figura 2 son idénticos a los de la Figura 1.

Los materiales de formación de película de la invención comprenden al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en gelatina, almidón, carrageninas, gomas o materiales sintéticos tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), otras celulosas hidroxialquiladas y similares. El material de formación de película típicamente tiene una base acuosa y se considera ingerible. Como se utiliza en la presente, el término "ingerible" se usa para indicar un material de formación de película que se disuelve en condiciones que simulan el tracto de digestión humano o agua.

La Figura 3 muestra la dispensación y alimentación de formas o cápsulas de dosificación sólidas que provienen de las tolvas 12 y 13 (no se muestran - ver las Figuras 1 y 2) controladas por la pinza de agarre 17 con capacidad de volumen para dosificación precisa fija dentro de la cápsula. La forma de dosificación más pequeña o cápsulas más pequeñas se alimentan a través de canales guía 16 y se depositan dentro de media cavidad a medida que la cápsula de gel blando se forma en el troquel giratorio 21. La pinza de agarre 17 libera cada cápsula en cada cavidad a medida que el troquel giratorio se mueve. La cápsula final también se llena con activos farmacéuticos adicionales en tubos de inyección de forma líquida 8. Después de llenarse la cápsula formada 23 cae a través de una correa transportadora y luego se transporta para secado.

La Figura 4 ilustra además en más detalle las formas de dosificación sólidas o cápsulas en el proceso de moldeo giratorio para elaborar cápsulas de gel blando que contienen internamente otras formas de dosificación tales como cápsulas más pequeñas, gránulos, pequeños comprimidos, etc. La alimentación de la cápsula interna se realiza mediante un dispensador independiente que tiene canales guía 16 de forma tal que las cápsulas se depositen en la cavidad del troquel/molde giratorio 21, el segmento de cuña 11 se utiliza para dispensar simultáneamente un producto de medicamento líquido para llenar la cápsula. Como se sabe bien, la película de gelatina 18 se utiliza para formar la cavidad de gel blando en el troquel/molde giratorio 21.

La Figura 5 muestra una de las tolvas laterales que tienen formas de dosificación sólidas más pequeñas o cápsulas más pequeñas para llenar dentro de otra cápsula de gel blando. La tolva 12 tiene cápsulas 13 que se liberan de la tolva y se depositan y guían a través de canales guía 16 que a su vez conducen a la cavidad en el molde giratorio que está en posición tangencial.

La Figura 6 ilustra una cápsula terminada de la invención. Una o más cápsulas más pequeñas pueden encapsularse en cualquier modo en otra sumergida en un líquido o solución que contiene un ingrediente activo farmacéutico.

Los productos resultantes de la invención incluyen cápsulas de gel blando que tienen incorporada en las mismas otra forma de dosificación sólida seleccionada del grupo que consiste en: (a) una cápsula que contiene un aceite omega y la otra forma de dosificación sólida es una cápsula que tiene una estatina; b) una cápsula que contiene un antiinflamatorio no esteroideo y la otra forma de dosificación sólida contiene una antihistamina; (c) una cápsula que contiene un aceite omega y la otra forma de dosificación sólida contiene un salicilato.

Típicamente, el aceite omega es un aceite omega-3 y la estatina se selecciona del grupo que consiste en mevastatina, lovastatina, pravastatina, fluvastatina, simvastatina, rosuvastatina, cerivastatina y atorvastatina y derivados y análogos de las mismas.

El ácido antiinflamatorio no esteroideo se selecciona del grupo que consiste en: ibuprofeno, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, fenbufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozín, pranoprofeno, miroprofeno, tioxaprofeno, suprofeno, alminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico, indometacina, sulindac, tolmetina, zomepirac, diclofenac, fenclofenac, alclofenac, ibufenac, isoxepac, furofenac, tiopinac, zidometacina, acemetacina, fentiazac, clidanac, oxpinac, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico, diflunisal, flufenisal y piroxicam.

La antihistamina se selecciona del grupo que consiste en: difenhidramina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, hidroxizina, ciproheptadina, clorfenamina, clemastina y desloratadina.

El salicilato típicamente es ácido acetilsalicílico.

La presente invención proporciona sistemas de administración que se combinan en una fabricación altamente confiable, fácil de utilizar y asequible que le da a la forma de dosificación resultante unas características únicas para administrar API únicos o múltiples independientemente de responsabilidades en cuanto a la compatibilidad físicoquímica y/o de estabilidad. El sistema de administración de gelatina blanda puede llenarse con medios hidrófilos

o lipófilos para suspender varias formas de dosificación de IR y/o MR en soluciones de fármacos o fases líquidas simples.

5 El sistema de administración de la invención es una alternativa viable para la fabricación de combinaciones de IR más MR en comprimidos y cápsulas de gelatina dura mejorando al mismo tiempo la precisión de la dosificación y sorteando las barreras de disolución y los problemas de recubrimiento. También resuelve problemas de compatibilidad y estabilidad para multivitaminas, remedios fríos, nutracéuticos y otras múltiples medicaciones de venta libre. La invención además permite la formulación de productos de combinación, muy necesaria para asegurar el cumplimiento del paciente y permitir efectos clínicos sinérgicos en una forma de dosificación segura y estable.

10 La invención también permite facilitar la identificación mediante codificación de color de la cubierta, relleno y/o contenido, minimizando los riesgos de falsificación.

Las solicitudes no provisionales también pendientes presentadas el 18 de julio de 2011 y presentadas conjuntamente con la presente solicitud y en base a las solicitudes provisionales N.º 61/344.417 y 61/344.416.

15 A pesar de que muchas realizaciones de la invención se han divulgado anteriormente e incluyen realizaciones actualmente preferidas, son posibles muchas otras realizaciones y variaciones dentro del alcance de la presente divulgación y en las reivindicaciones adjuntas que siguen. Por consiguiente, los detalles de las realizaciones preferidas y ejemplos proporcionados no deben interpretarse como taxativos. Debe comprenderse que los términos utilizados en la presente son meramente descriptivos en vez de taxativos y que pueden realizarse varios cambios y numerosos equivalentes sin apartarse del espíritu o alcance de la invención reivindicada.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato para elaborar cápsulas de gel blando que tienen incorporadas en las mismas otras formas de dosificación sólidas seleccionadas del grupo que consiste en gránulos, cápsulas más pequeñas, comprimidos más pequeños, formas de dosificación sólidas de liberación sostenida, formas de dosificación sólidas de liberación inmediata, formas de dosificación sólidas de liberación extendida y formas de dosificación sólidas de liberación de orden cero, comprendiendo dicho aparato:
- 5 (a) dos cajas esparcidoras;
- (b) dos tambores de moldeo (27);
- (c) un par de troqueles giratorios (21) que tienen medios para succión;
- 10 (d) un sistema de relleno líquido (8);
- (e) una cuña (11) para calentar las cintas de gelatina y alimentar dicho relleno; y
- (f) dos dispositivos dispensadores laterales, incluyendo dichos dispositivos dispensadores laterales tolvas (12; 13) que tienen dichas formas de dosificación sólidas, guías de canales (16) para transportar dichas formas de dosificación sólidas,
- 15 en donde los dispositivos dispensadores laterales se **caracterizan por** una pinza de agarre (17) para dispensar dicha forma de dosificación sólida en la cavidad de gel blando formada en los troqueles giratorios (21), en donde la pinza de agarre (17) tiene una capacidad de volumen para una dosificación precisa fija dentro de la cápsula.
2. Un proceso para elaborar una cápsula de gel blando que tiene incorporada en la misma otra cápsula, comprendiendo dicho método:
- 20 (a) alimentar láminas de película (18) entre un primer rodillo de troquel (21) y un segundo rodillo de troquel (21), teniendo cada uno de los rodillos de troquel cavidades de cápsula en una pluralidad de filas y teniendo dichas cavidades de cápsula al menos un orificio para aplicación de succión;
- (b) aplicar succión mientras dicha película está en su lugar en las cavidades de cápsula;
- 25 (c) alimentar por medio de canales guía (16) a través de un dispositivo dispensador lateral, que tiene una tolva (12; 13) y una pinza de agarre (17) premoldeada, cápsulas más pequeñas en las láminas de película que se superponen a los rodillos de troquel en posiciones que tienen las cavidades de cápsula, en donde la pinza de agarre (17) tiene una capacidad de volumen para una dosificación precisa fija dentro de la cápsula;
- (d) llenar dichas cavidades de cápsula por medio de un segmento de cuña (11) con una formulación médica líquida; y
- 30 (e) cortar las láminas de película (18) alrededor de las cavidades de cápsula para formar dichas cápsulas de gel blando que tienen cápsulas en combinación con una combinación farmacéutica líquida adecuada.
3. Una cápsula de gel blando que tiene incorporada en la misma otras cápsulas que consisten en:
- (a) una cápsula que contiene un aceite omega y la otra cápsula que tiene una estatina;
- 35 (b) una cápsula que contiene un ácido antiinflamatorio no esteroideo y la otra cápsula que contiene una antihistamina;
- (c) una cápsula que contiene un aceite omega y la otra cápsula que contiene un salicilato.
4. La cápsula de gel blando de la reivindicación 3, en donde dicho aceite omega es un aceite omega-3 y la estatina se selecciona del grupo que consiste en mevastatina, lovastatina, pravastatina, fluvastatina, simvastatina, rosuvastatina, cerivastatina y atorvastatina y derivados y análogos de las mismas.
- 40 5. La cápsula de gel blando de la reivindicación 3, en donde dicho ácido antiinflamatorio no esteroideo se selecciona del grupo que consiste en: ibuprofeno, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, fenbufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozín, pranoprofeno, miroprofeno, tioxaprofeno, suprofeno, alminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico, indometacina, sulindac, tolmetina, zomepirac, diclofenac, fenclofenac, alclofenac, ibufenac, isoxepac, furofenac, tiopinac, zidometacina, acemetacina, fentiazac, clidanac, oxpinac, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico,
- 45 diflunisal, flufenisal y piroxicam, y dicha antihistamina se selecciona del grupo que consiste en: difenhidramina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, hidroxizina, ciproheptadina, clorfenamina, clemastina y desloratadina.
6. La cápsula de gel blando de la reivindicación 3, en donde dicho salicilato es ácido acetilsalicílico.

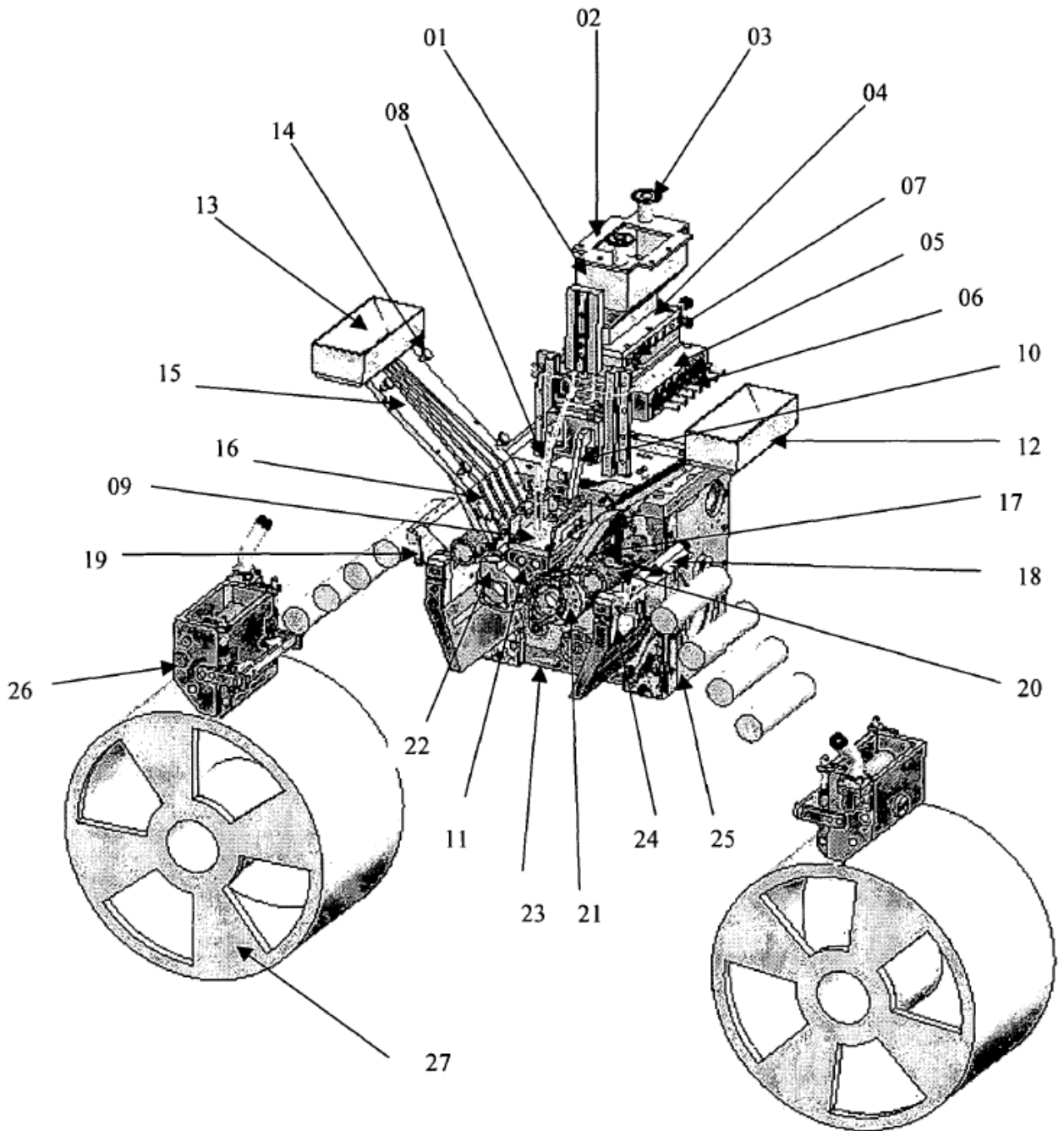


Figura 1

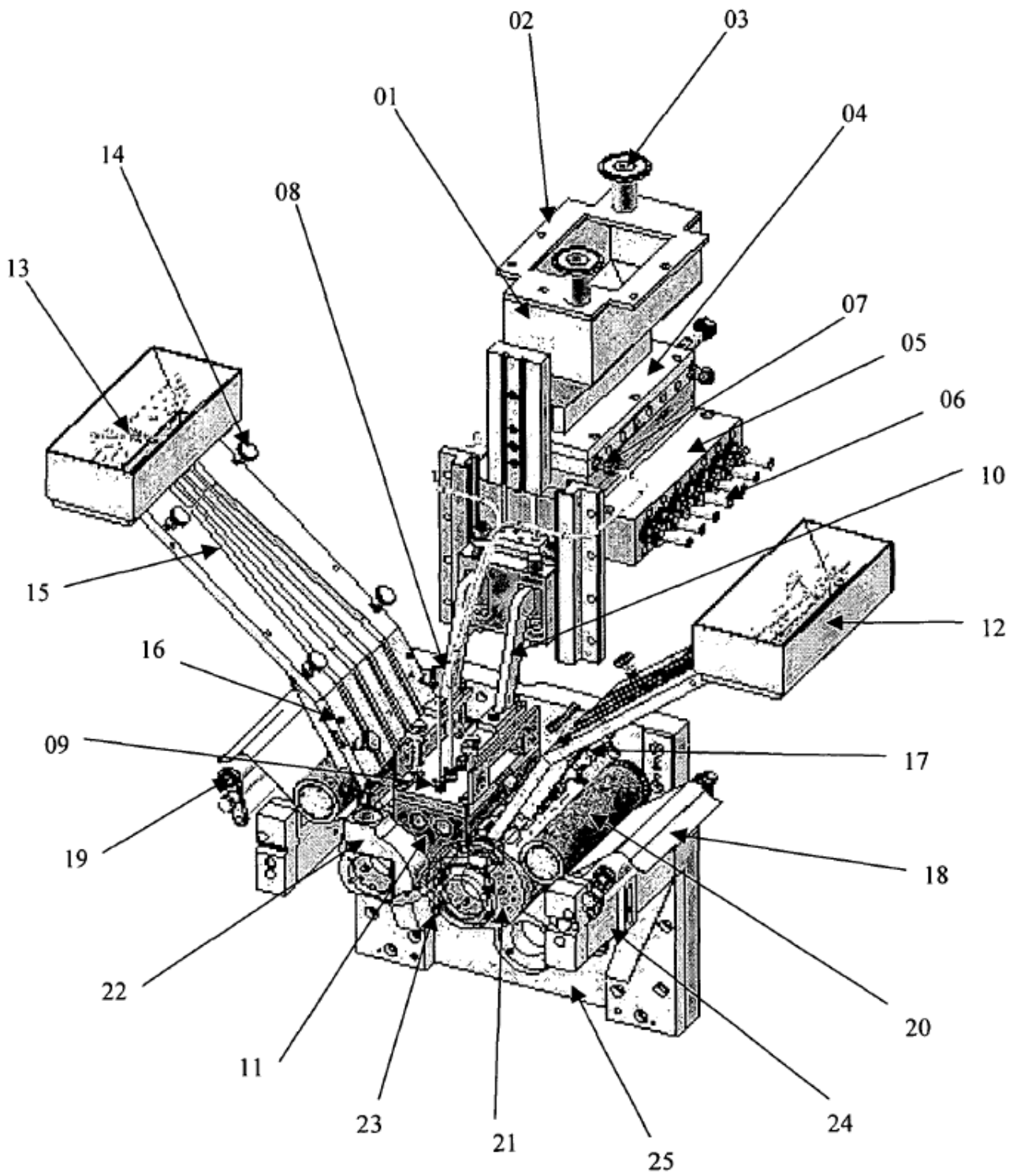


Figura 2

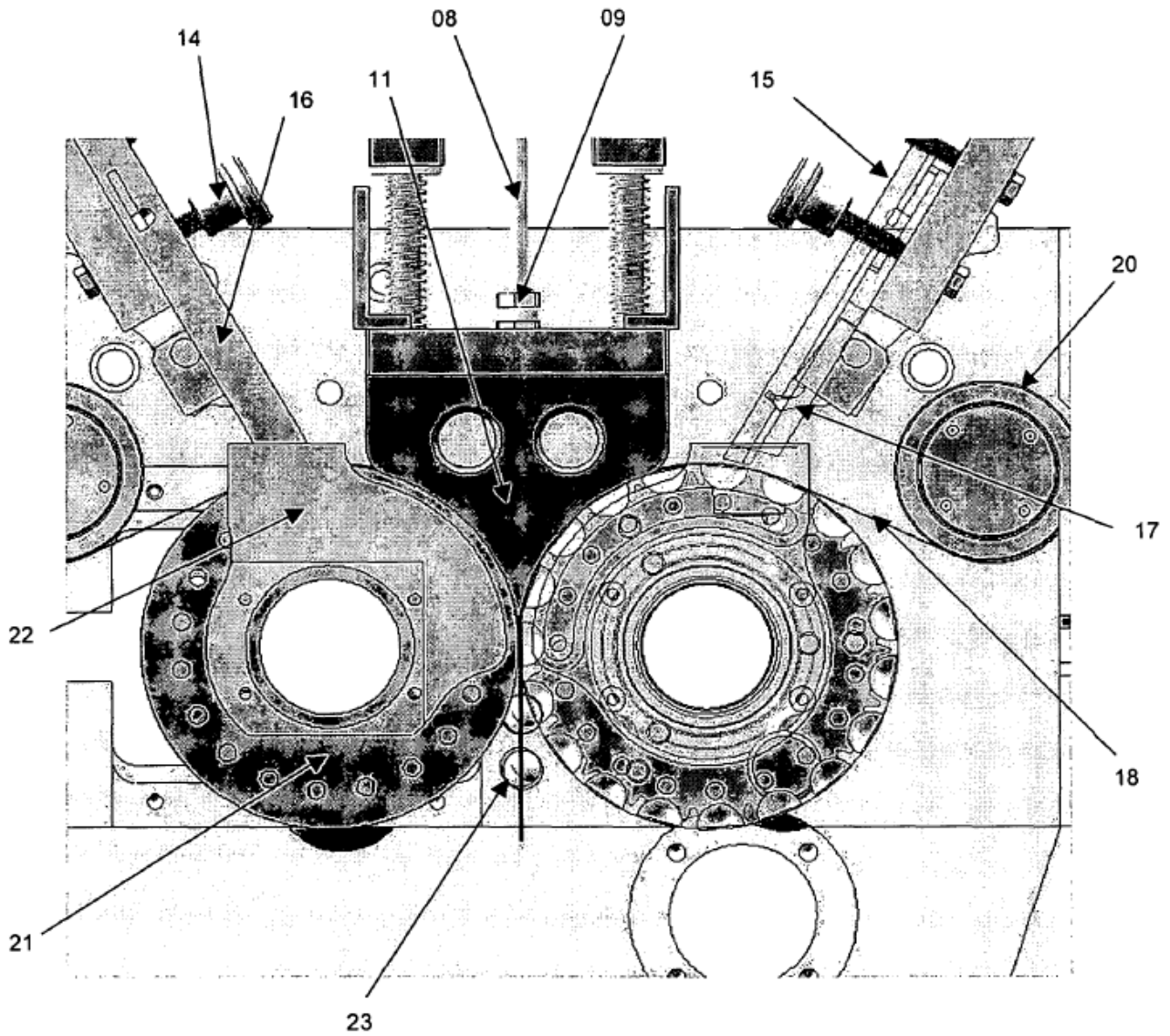


Figura 3

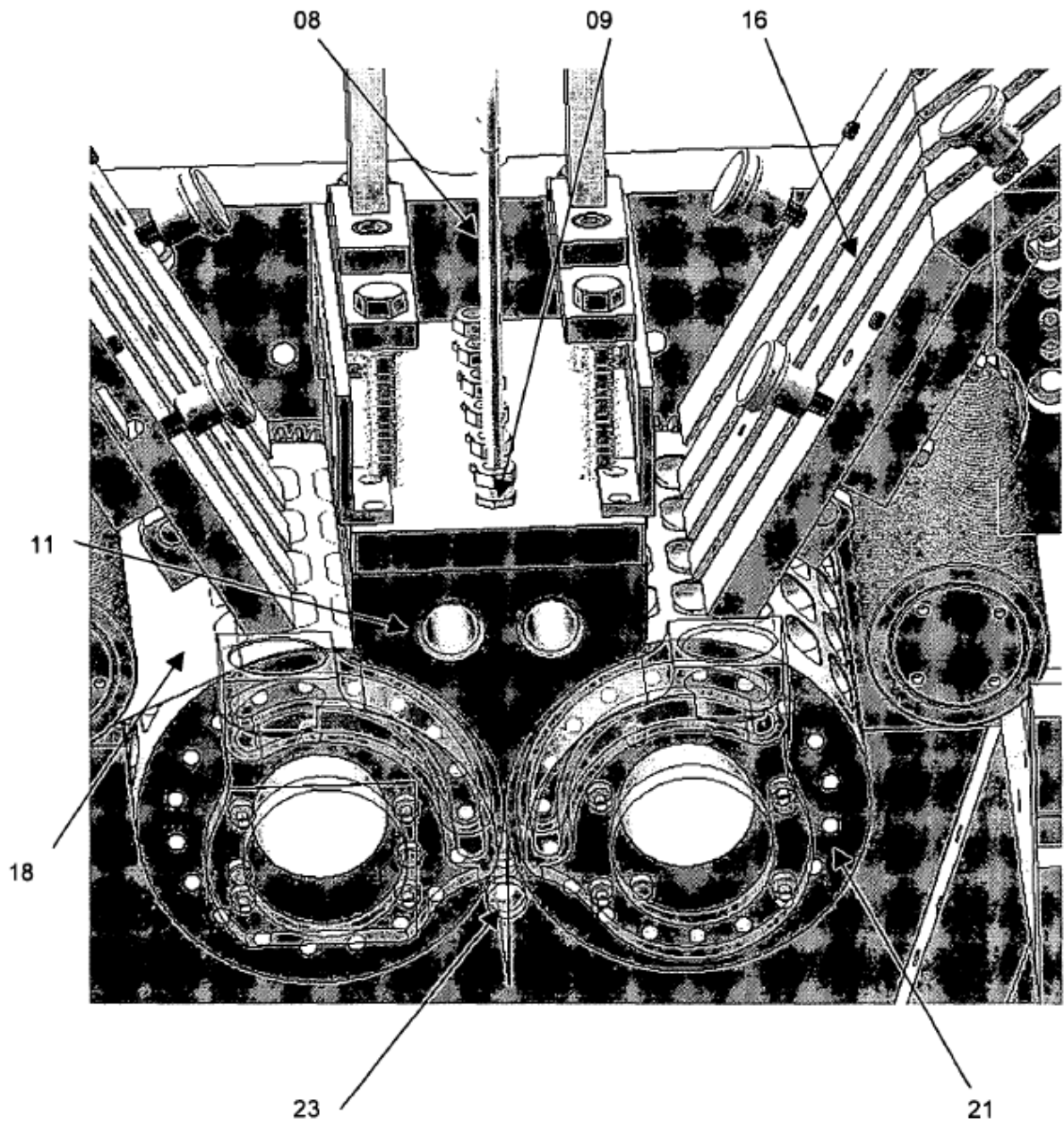


Figura 4

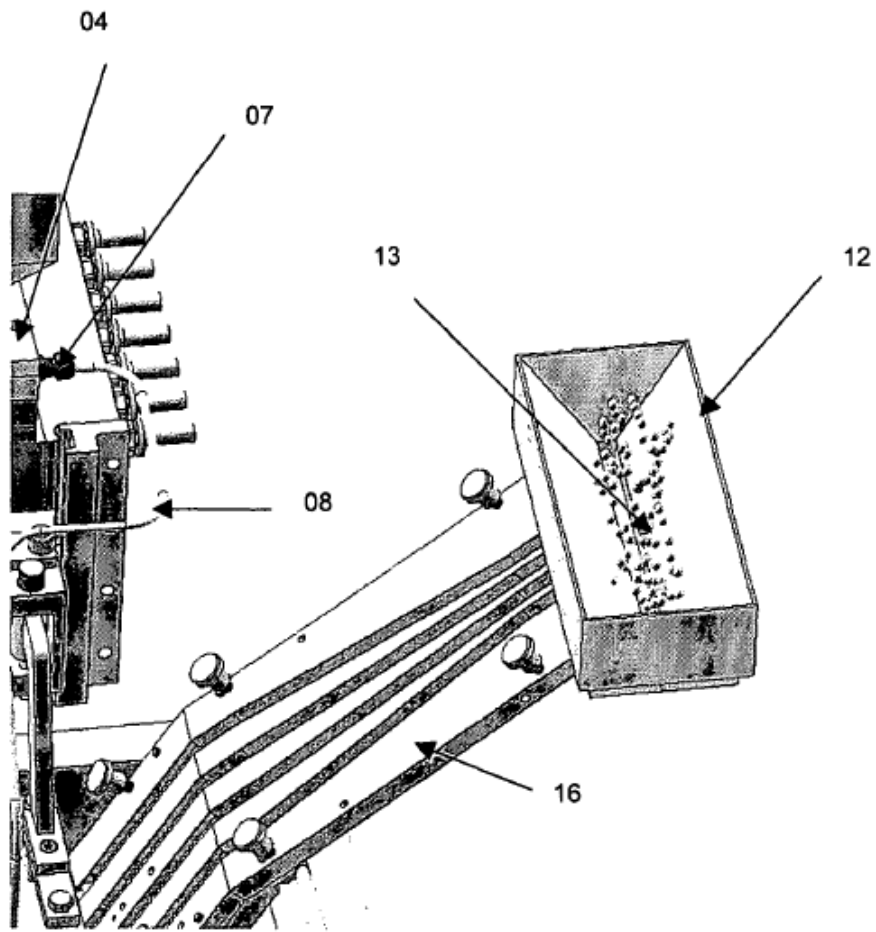


Figura 5

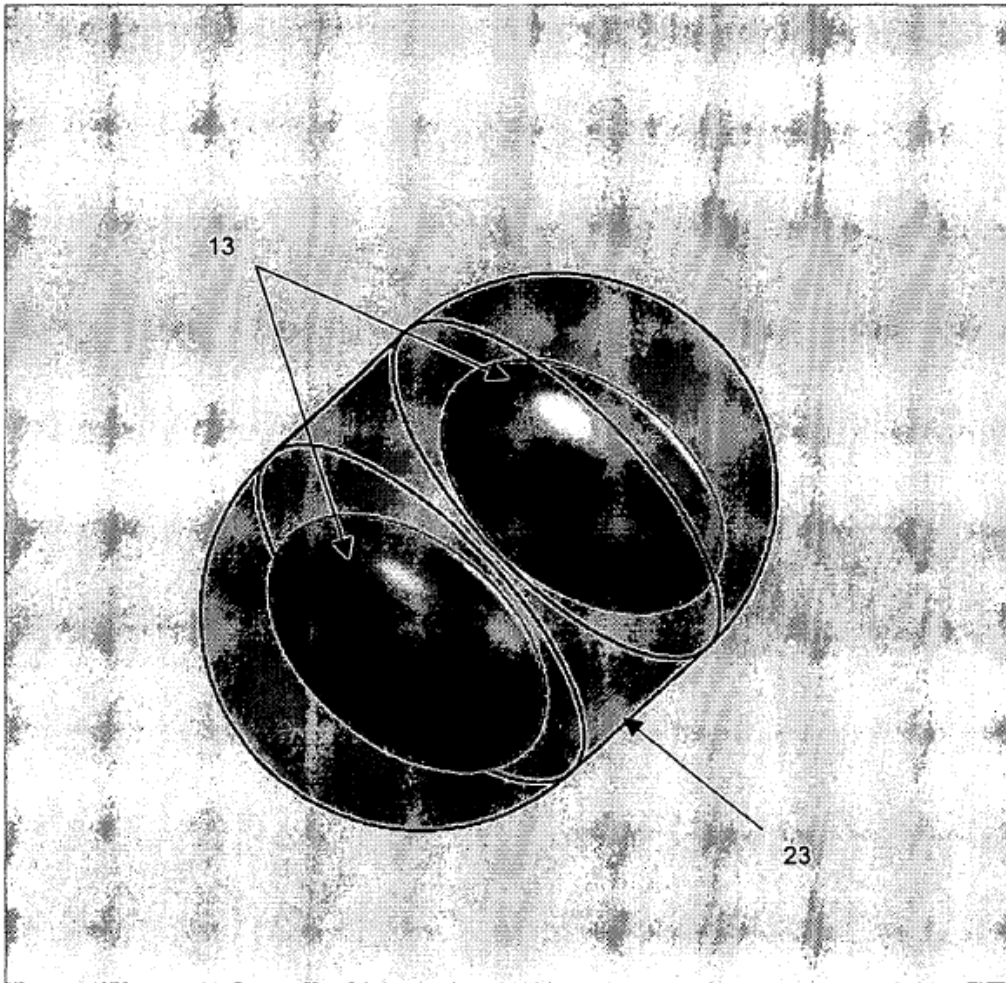


Figura 6

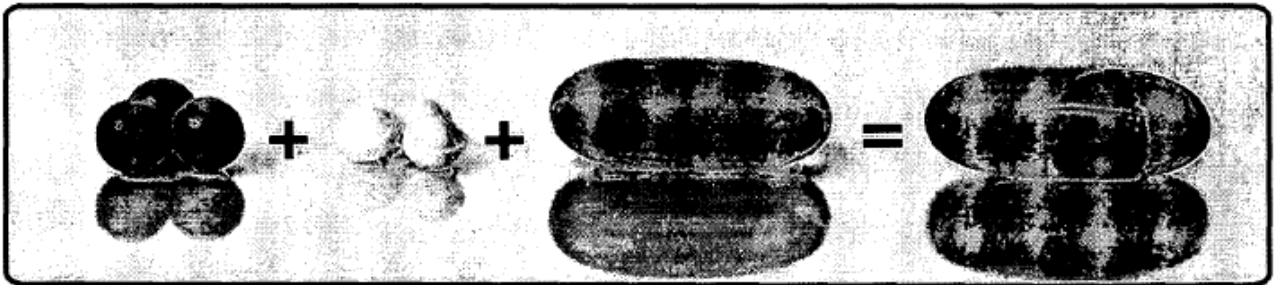
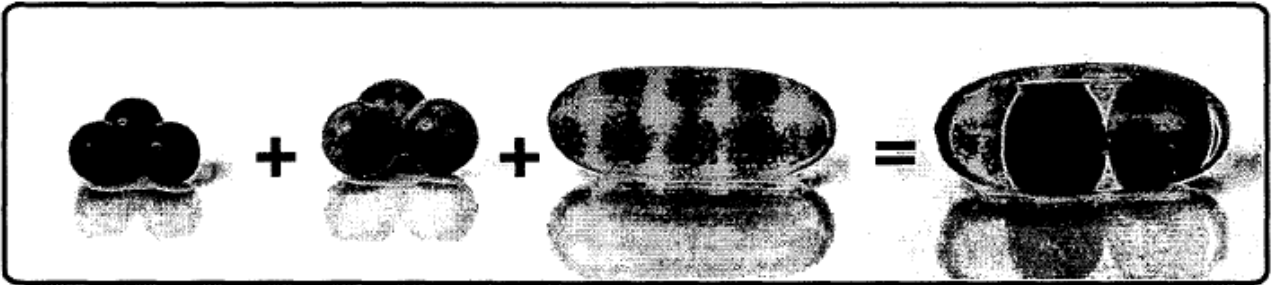
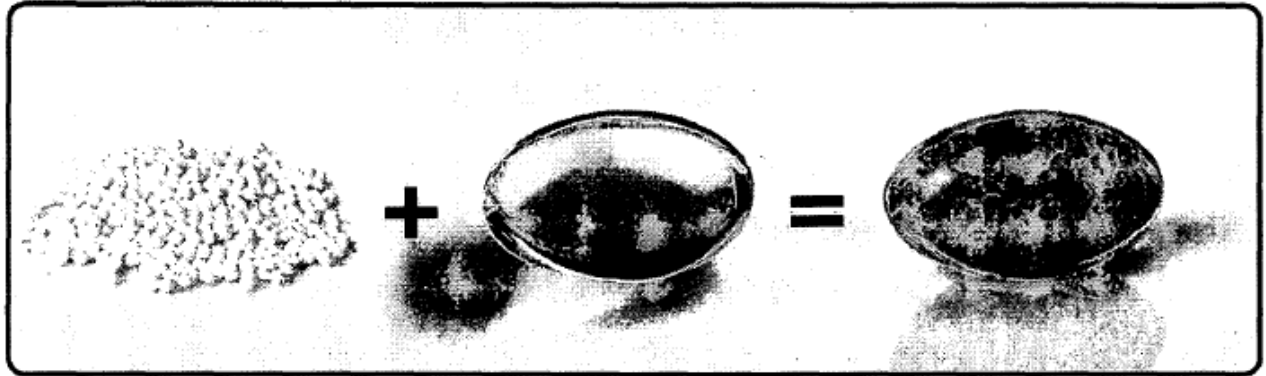


Figura 7