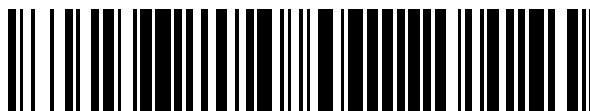


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 807**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/48** (2006.01)

**A61K 47/10** (2007.01)

**A61K 47/42** (2007.01)

**A61K 47/36** (2006.01)

**A61K 35/60** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2006 E 15163491 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.07.2018 EP 2923696**

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

30 Prioridad:

**22.12.2005 US 316830**

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

**29.10.2018**

73 Titular/es:

**PATHEON SOFTGELS INC. (100.0%)  
4125 Premier Drive  
High Point, NC 27265 , US**

72 Inventor/es:

**CHIDAMBARAM, NACHIAPPAN**

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

ES 2 687 807 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Formas de dosificación resistentes al reflujo gástrico

5 **Campo de la invención**

Esta invención está dentro del campo de las formas de dosificación gastrorresistentes.

10 **Antecedentes de la invención**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5

### Breve resumen de la invención

Las reivindicaciones divulgan un método de fabricación de una composición gelificada de proteína o polisacárido gastroresistente que comprende: (a) un polímero natural gastroresistente en una cantidad del 2% al 4% en peso de la composición; (b) un polímero natural formador de película en una cantidad del 25% al 40% en peso de la composición; (c) uno o más plastificantes en una cantidad del 8% al 30% en peso de la composición; (d) un agente gelificante en una cantidad de menos del 1% en peso de la composición y (e) agua, comprendiendo el método las etapas de: (i) preparar una solución que comprende el polímero natural formador de película, el polímero natural gastroresistente, un agente gelificante que es  $\text{CaCl}_2$  y uno o más plastificantes para formar una masa de gel; (ii) colar la masa de gel para dar películas o cintas; y (iii) formar una cubierta de cápsula usando encapsulación con troquel rotatorio.

10

15

Se describen en este documento composiciones formadoras de película gastroresistentes que contienen un polímero natural gastroresistente, un polímero natural formador de película y un agente gelificante. Las composiciones pueden usarse para administración de fármacos, ya sea como una cápsula líquida o gelificada. Los polímeros naturales gastroresistentes adecuados incluyen polisacáridos tales como pectina y polímeros similares a pectina. La concentración del polímero natural gastroresistente es del 2 al 4 % en peso de la composición. Los polímeros naturales formadores de película adecuados incluyen gelatina y polímeros similares a gelatina. La concentración del polímero natural formador de película es del 25 al 40 % en peso de la composición. Los agentes de gelificación adecuados incluyen cationes divalentes tales como  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ , en los que el agente gelificante de la reivindicación 1 es  $\text{CaCl}_2$ . La concentración del agente gelificante es menor del 1 % en peso de la composición. La composición contiene adicionalmente uno o más plastificantes para facilitar el proceso de formación de película.

20

25

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

30

35

### Descripción detallada de la invención

#### I. Definiciones

40

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

45

50

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

55

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

#### II. Composición

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

60

##### A. Polímeros naturales gastroresistentes

Los polímeros naturales gastroresistentes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, pectina y polímeros similares a pectina que típicamente consiste principalmente en unidades de ácido galacturónico y éster metílico de ácido galacturónico que forman cadenas de polisacárido lineales. Típicamente estos polisacáridos son ricos en ácido

65

galacturónico, ramnosa, arabinosa y galactosa, por ejemplo los poligalacturonanos, ramnogalacturonanos y algunos arabinanos, galactanos y arabinogalactanos. Estos normalmente se clasifican de acuerdo con el grado de esterificación.

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

15 En una realización, el polímero natural gastrorresistente es pectina. El polímero natural gastrorresistente está presente en una cantidad del 2 al 4 % en peso de la composición.

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

Los polímeros naturales formadores de película ejemplares incluyen, pero no se limitan a, gelatina y polímeros similares a gelatina. En una realización preferida, el polímero natural formador de película es gelatina. Varios de otros polímeros similares a gelatina están disponibles comercialmente. El polímero natural formador de película está presente en una cantidad del 25 al 40 % en peso de la composición.

#### 25 C. Agente gelificante

Las composiciones contienen un agente gelificante. Los agentes de gelificación ejemplares incluyen cationes divalentes tales como  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ . Las fuentes de estos iones incluyen sales inorgánicas de calcio y magnesio y gelatina de calcio. La reivindicación 1 divulga  $\text{CaCl}_2$  como agente gelificante. El agente gelificante está presente en una cantidad menor del 1 % en peso de la composición.

#### 30 D. Plastificantes

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

### 40 III. Método de fabricación

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

#### 45 A. Cápsulas

##### 50 1. Cubierta

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

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

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

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

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

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

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

## 2. Material de relleno

### I. Agentes

20 Pueden usarse cápsulas blandas o duras para administrar una amplia diversidad de agentes farmacéuticamente activos. Los agentes adecuados incluyen analgésicos, agentes anti-inflamatorios, anti-helmínticos, agentes anti-arritmicos, agentes anti-bacterianos, agentes anti-virales, agentes anti-hipertensores, anti-coagulantes, anti-depresivos, anti-diabéticos, anti-epilépticos, agentes anti-fúngicos, agentes anti-gota, agentes anti-malaria, agentes anti-migraña, agentes anti-muscarínicos, agentes anti-neoplásicos, agentes para mejorar la disfunción eréctil, inmunosupresores, agentes anti-protozoarios, agentes anti-tiroides, agentes ansiolíticos, sedantes hipnóticos, 25 neurolepticos, bloqueadores, agentes ionotrópicos cardiacos, corticosteroides, diuréticos, agentes anti-párkinson, agentes gastrointestinales, antagonistas del receptor de histamina H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub>, queratolíticos, agentes reguladores de lípidos, agentes anti-anginales, agentes nutricionales, analgésicos opioides, hormonas sexuales, estimulantes, 30 relajantes musculares, agentes anti-osteoporosis, agentes anti-obesidad, potenciadores de la cognición, agentes anti-incontinencia urinaria, aceites nutricionales, agentes anti-hipertrofia prostática benigna, ácidos grasos esenciales, ácidos grasos no esenciales, vitaminas, minerales y mezclas de los mismos.

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

### II. Excipientes

40 Las formulaciones de relleno pueden prepararse usando un vehículo farmacéuticamente aceptable compuesto de materiales que se consideran seguros y eficaces y puede administrarse a un individuo sin provocar efectos secundarios biológicos indeseables o interacciones no deseadas. El vehículo es todos los componentes presentes en la formulación farmacéutica distintos del ingrediente o ingredientes activos. Como se usa de forma general en este documento "vehículo" incluye, aunque sin limitación, tensioactivos, humectantes, plastificantes, inhibidores de la 45 cristalización, agentes humectantes, agentes de relleno voluminosos, solubilizantes, potenciadores de la biodisponibilidad, agentes de ajuste de pH y combinaciones de los mismos.

### B. Soluciones y suspensiones

50 Como alternativa, la composición puede administrarse como un líquido con un agente activo disuelto (por ejemplo en solución) o dispersado (por ejemplo en suspensión) en la composición. Los agentes activos adecuados se han descrito anteriormente. La solución o suspensión puede prepararse usando uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes adecuados incluyen, aunque sin limitación, tensioactivos, humectantes, plastificantes, inhibidores de cristalización, agentes humectantes, agentes de llenado a granel, 55 solubilizantes, potenciadores de la biodisponibilidad, agentes de ajuste del pH, aromatizantes y combinaciones de los mismos.

### Ejemplos

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

#### Ejemplo 1. Forma de dosificación gastrorresistente

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

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

Ejemplo 2. Forma de dosificación gastrorresistente

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

5

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

Ejemplo 3. Forma de dosificación gastrorresistente

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

10

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

Ejemplo 4. Forma de dosificación gastrorresistente

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

15

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

Ejemplo 5. Forma de dosificación gastrorresistente

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

20

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

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

Ejemplo 6. Forma de dosificación gastrorresistente

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

5

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

Ejemplo 7. Forma de dosificación gastrorresistente

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

10

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

Ejemplo 8. Forma de dosificación gastrorresistente

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

15

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

Ejemplo 9. Forma de dosificación gastrorresistente

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

20

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

Componente	% en peso de la composición
Glicerina	13,37

Ejemplo 10. Forma de dosificación gastrorresistente

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

5

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

Ejemplo 11. Forma de dosificación gastrorresistente

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

10

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

Ejemplo 12. Forma de dosificación gastrorresistente

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

15

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

Ejemplo 13. Forma de dosificación gastrorresistente

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

20

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

Ejemplo 14. Forma de dosificación gastrorresistente



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

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

5 Ejemplo 15. Forma de dosificación gastrorresistente

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

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

10 Ejemplo 16. Forma de dosificación gastrorresistente

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

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

15 Ejemplo 17. Forma de dosificación gastrorresistente

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

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

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

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

Componente	% en peso de la composición
------------	-----------------------------

Pectina	3,03
Agua	49,11
Gelatina (hueso bovino 150 bloom)	32,81
Glicerina	15,05

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

**REIVINDICACIONES**

1. Método de fabricación de una composición gelificada de proteína o polisacárido gastrorresistente que comprende:
- 5 (a) un polímero natural gastrorresistente en una cantidad del 2% al 4% en peso de la composición;
- (b) un polímero natural formador de película en una cantidad del 25% al 40% en peso de la composición;
- 10 (c) uno o más plastificantes en una cantidad del 8% al 30% en peso de la composición;
- (d) un agente gelificante en una cantidad de menos del 1% en peso de la composición y
- 15 (e) agua,
- comprendiendo el método las etapas de:
- (i) preparar una solución que comprende el polímero natural formador de película, el polímero natural gastrorresistente, un agente gelificante que es  $\text{CaCl}_2$  y uno o más plastificantes para formar una masa de gel;
- 20 (ii) colar la masa de gel para dar películas o cintas; y
- (iii) formar una cubierta de cápsula usando encapsulación con troquel rotatorio.
- 25 2. Método según la reivindicación 1, en el que el polímero natural gastrorresistente es pectina
3. Método según la reivindicación 1, en el que el polímero natural formador de película es gelatina.
- 30 4. Método según la reivindicación 1, en el que el uno o más plastificantes se seleccionan del grupo que consiste en glicerina, sorbitol, sorbitanos, maltitol, glicerol, polietilenglicol, polialcoholes con 3 a 6 átomos de carbono, ácido cítrico, ésteres de ácido cítrico, citrato de trietilo o combinaciones de los mismos.
- 35 5. Método según la reivindicación 1, en el que el uno o más plastificantes comprende glicerina o sorbitol.
6. Método según la reivindicación 1, en el que la cubierta de cápsula es una cubierta de cápsula blanda que comprende además un material de relleno, seleccionado preferiblemente del grupo que consiste en líquido, semisólido y sólido.
- 40 7. Método según la reivindicación 6, en el que el material de relleno comprende uno o más agentes terapéuticos, profilácticos o de diagnóstico y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.