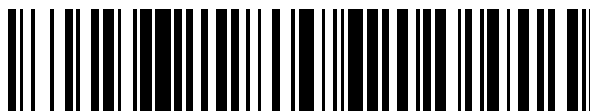


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 738 882**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 47/40 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.06.2014** **PCT/US2014/043814**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.12.2014** **WO14209964**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2014** **E 14816696 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2019** **EP 3013326**

54 Título: **Composiciones formadoras de cubiertas para cápsulas blandas y cápsulas blandas**

30 Prioridad:

25.06.2013 JP 2013132728

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

27.01.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

FUJII, TAKUMA;
OKAYAMA, TOSHIKAZU;
KIMATA, MICHIIHIRO;
HANAYAMA, YOSHIAKI y
TAKAHASHI, MIYAKO

74 Agente/Representante:

GARCÍA GONZÁLEZ, Sergio

ES 2 738 882 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

Composiciones formadoras de cubiertas para cápsulas blandas y cápsulas blandas

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una composición formadora de cubiertas para cápsulas blandas adecuada para recubrir un núcleo de cápsula que contiene un aceite con alto contenido de fosfolípidos. La invención también se refiere a una cápsula blanda que incluye una cubierta formada por dicha composición formadora de cubiertas reivindicada y un núcleo de cápsula que contiene un aceite que contiene fosfolípidos con una concentración de fosfolípidos del 20% o más en masa ubicado dentro de dicha cubierta.

Antecedentes

Las cápsulas blandas son usadas ampliamente en algunos campos tales como productos y alimentos médicos y farmacéuticos. La gelatina se usa ampliamente como el principal componente de la cubierta de tales cápsulas blandas, y la gelatina se produce principalmente a partir de hueso de bovino o piel porcina. Sin embargo, existe el problema de que los vegetarianos, los musulmanes que prohíben el consumo de productos derivados del cerdo y los indios que consideran que la vaca es sagrada, no pueden tomar ni comer cápsulas que contengan gelatina de origen bovino o porcino.

Además, sigue existiendo incertidumbre con respecto a la seguridad de tales cápsulas con respecto a la encefalopatía espongiiforme bovina en gelatina producida a partir de hueso bovino. Además, la gelatina no bovina o no porcina no solo no es capaz de proporcionar la resistencia necesaria para las cápsulas, sino que también tiene el problema de que tiene un rendimiento de menor costo y cuesta más en comparación con la gelatina bovina o porcina.

En estas circunstancias, se proponen cápsulas botánicas obtenidas mediante la formación de cápsulas blandas sin usar gelatina (por ejemplo, los documentos de patente 1-4) que se enumeran a continuación. Estas cápsulas botánicas se producen a partir de componentes de origen botánico y, por lo tanto, no plantean los problemas mencionados anteriormente que resultan del uso de gelatina de origen bovino o porcino.

Documento de Patente 1: No. 2003-504326

Documento de Patente 2: No. 2005-176744

Documento de Patente 3: No. 2008-519075

Documento de Patente 4: No. 2010-180159

El documento US 2003/138482 A1 divulga una composición hidrocoloide formadora de película que incluye kappa-carragenina, iota-carragenina, un agente volumétrico, un plastificante y agua. La proporción entre el agente volumétrico y la carragenina total es de 1:1 a 20:1. La kappa carragenina está presente en una cantidad menor o igual al 50% en peso. El Ejemplo 7 de esta publicación emplea una combinación de glicerina y sorbitol en una proporción en peso de 1:1 en una composición que también comprende kappa carragenina, iota-carragenina y almidón modificado.

El documento US 2005/0019295 A1 divulga una película de gel termorreversible homogénea que comprende una cantidad formadora de película de goma de polimanano de baja viscosidad, tal como goma guar, y opcionalmente al menos uno de un plastificante, un segundo formador de película, un agente volumétrico y un agente de control del pH, así como procedimientos para la preparación de los mismos y cápsulas blandas y formas sólidas que contienen la película de gel. En los ejemplos, se emplean composiciones que emplean una proporción en peso de 10:3 de glicerina a sorbitol.

Sumario de la invenciónProblemas a resolver por la invención

Dado que los fosfolípidos son eficaces para mantener la salud humana, los presentes inventores intentaron proporcionar un suplemento en el que los aceites que contienen una alta concentración de fosfolípidos estén encapsulados. Los presentes inventores percibieron que el problema de una disminución en la resistencia física (resistencia a la rotura) ocurre cuando las cápsulas blandas botánicas se llenan con tales aceites con alto contenido de fosfolípidos.

Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición formadora de cubiertas para una cápsula blanda que comprende un componente no gelatina como componente principal, en el que la composición formadora de cubiertas para la cápsula blanda es capaz de inhibir una disminución en resistencia física (resistencia a la rotura) de la cápsula que, de lo contrario, se produciría cuando un aceite que contiene

fosfolípidos, que tiene, por ejemplo, una concentración de fosfolípidos del 20% o más en masa, se use en un núcleo de la cápsula.

El objeto de la presente invención es proporcionar una cápsula blanda que comprende una cubierta formada por la composición formadora de cubiertas reivindicada anteriormente descrita.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un inhibidor de la disminución de la resistencia a la rotura para una cápsula blanda que puede acomodar un núcleo que contiene un aceite que contiene fosfolípidos, por ejemplo, con una concentración de fosfolípidos del 20% o más en masa.

Medios para resolver el problema

La presente invención se realizó basándose en el descubrimiento de que en las composiciones formadoras de cubiertas para cápsulas blandas que comprenden un componente no gelatina como el componente principal, los problemas descritos anteriormente no se pueden resolver utilizando glicerina o sorbitol solos. Sin embargo, los problemas descritos anteriormente se pueden resolver cuando (C) glicerina y (D) sorbitol se emplean juntos como un plastificante en una proporción en masa específica que varía de 100:40 a 100:70.

A saber, la presente invención proporciona una composición formadora de cubiertas para una cápsula blanda adecuada para encapsular un núcleo que contiene un aceite que contiene fosfolípidos, con una concentración de fosfolípidos del 20% o más en masa, una concentración del 20% o más en masa, en la que la composición formadora de cubiertas se caracteriza porque comprende: (A) almidón y/o dextrina, (B) un gelatinizador seleccionado del grupo que consiste en iota-carragenina, kappa-carragenina, lambda-carragenina, agar, goma arábica, goma gellan, goma gellan nativa, pululano, pectina, glucomanano, goma de algarrobo, goma guar, celulosa, goma konjac, furcellarana, goma tara, alginato y goma tamarindo, (C) glicerina y (D) sorbitol y con una proporción en masa de (C) glicerina a (D) sorbitol que varía entre 100:40 a 100:70 de glicerina a sorbitol.

La presente invención también proporciona una cápsula blanda que comprende una cubierta formada por una composición formadora de cubiertas para una cápsula blanda como se describió anteriormente y un núcleo de cápsula que contiene un aceite que contiene fosfolípidos con una concentración de fosfolípidos del 20% o más en masa dentro de dicha cubierta.

Modos de realización de la invención

El componente (A) de la composición formadora de cubiertas para la cápsula blanda de la presente invención es almidón, dextrina o una combinación de los mismos. En este caso, los ejemplos de un almidón incluyen uno o una mezcla de dos o más tipos de almidones de maíz, varios tipos de cebada y trigo, varios tipos de tubérculos tales como papas y frijoles, y varios tipos de almidón modificado y similares. Entre estos, se prefieren uno o una combinación de dos o más tipos seleccionados de un grupo que consiste en almidón de maíz, hidroxipropil almidón, almidón tratado con ácido y dextrina, y se prefieren hidroxipropil almidón y almidón de maíz ceroso descompuesto con ácido. La cantidad del componente (A) para cápsulas blandas es preferentemente del 10-60% en masa de la composición formadora de cubiertas basada en el peso seco de la composición que no incluye agua y más preferentemente del 25-60% en masa de la composición formadora de cubiertas basada en el peso seco de la composición.

Los ejemplos del gelatinizador, el componente (B) de la composición formadora de cubiertas para una cápsula blanda de la presente invención, incluyen uno o una mezcla de dos o más tipos de gelatinizadores seleccionados de carragenanos (iota-carragenina, kappa-carragenina, lambda-carragenina, agar, goma arábica, goma gellan, goma gellan nativa, pululano, pectina, glucomanano, goma de algarrobo, goma guar, celulosa, goma konjac, furcellarana, goma tara, alginato y goma tamarindo. Entre estos, se prefieren uno o una mezcla de dos o más tipos seleccionados de carragenanos (iota-3 carragenina, kappa-carragenina, lambda-carragenina), goma de algarrobo, pululano, goma gellan nativa o goma gellan desacidada. Sobre todo, se prefieren particularmente iota-carragenina sola, kappa-carragenina sola, lambda carragenina sola o combinaciones de las mismas.

La cantidad de gelatinizador, el componente (B) dentro de la composición formadora de cubiertas (basada en el peso seco o composiciones que no incluyen agua) para la cápsula blanda de la presente invención, es preferentemente del 8-30% en masa y más preferentemente 10-24% en masa.

La presente invención se caracteriza por usar (C) glicerina y (D) sorbitol como plastificante en una proporción en masa que varía de 100:40 a 100:70, preferentemente a una proporción en masa que varía de 100:45 a 100:70. glicerina a sorbitol.

La cantidad total de los componentes (C) y (D) dentro de la composición formadora de película (basada en el peso seco o composiciones que no incluyen agua) para cápsulas blandas de la presente invención es preferentemente del 5 al 65% en peso, más preferentemente del 10-60% en peso, e incluso más

preferentemente del 15-60% en peso. Al mismo tiempo, se pueden usar plastificantes distintos de los componentes (C) y (D), tales como el propilenglicol y el polietilenglicol, aunque esto no es preferente.

Un componente de tampón (E) se puede incluir en las composiciones formadoras de película para cápsulas blandas de la presente invención. Los ejemplos de un tampón incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio y similares, siendo preferente el fosfato de sodio. Los tampones que funcionan como tampones de pH también son los preferentes.

La cantidad de tampón del componente (E) dentro de la composición formadora de película (basada en el peso seco o composiciones que no incluyen agua) incluida en la cápsula blanda de la presente invención, es preferentemente del 0,2-5% en masa y más preferentemente 1-4% en masa.

El uso de carragenina como gelatinizador del componente (B) es preferente porque puede evitar que la gelatinización de carragenina requiera el uso de tampones como la sal de sodio, la sal de potasio y la sal de calcio que generalmente se requieren. En este caso, utilizando el componente (A) y (B), el gelatinizador se usa en una proporción en masa de A:B que varía de 1:1 a 4:1.

Los agentes colorantes tales como pigmentos y pinturas, agentes aromatizantes, conservantes y similares también se pueden incluir en la composición formadora de película para la cápsula blanda de la presente invención. Es preferente no utilizar gelatina en las formulaciones de cápsulas blandas.

Durante la formación de una cubierta para una cápsula blanda utilizando la composición formadora de película para la cápsula blanda de la presente invención, se pueden agregar 40-130 partes en masa de agua y mezclarlas con 100 partes en masa de la formación de la cubierta. Las composiciones para las cápsulas blandas de la presente invención. El recubrimiento se puede formar con un espesor de 0,1-1,0 mm utilizando cualquier procedimiento convencional. También se puede formar una cápsula sin costura usando una composición formadora de cubiertas para la cápsula blanda de la presente invención.

Las composiciones formadoras de cubiertas para la cápsula blanda de la presente invención son particularmente adecuadas para alojar un núcleo que contiene un aceite que contiene fosfolípidos con una concentración de fosfolípidos del 20% o más en masa. Los ejemplos de tales aceites que contienen fosfolípidos con una concentración de fosfolípidos del 20% o más en masa incluyen lecitina, aceites con alto contenido de lecitina, aceite de krill y similares.

Estos aceites se pueden diluir con un diluyente de aceite para su uso. Los ejemplos de tal diluyente de aceite incluyen varios tipos de aceites comestibles tales como aceite de soja, aceite de colza, aceite de palma, aceite de cártamo, aceite de perilla, aceite de linaza, aceite de oliva, aceite de arroz y aceite de sésamo, aceite de pescado que contiene DHA, aceite de pescado que contiene EPA y grasas funcionales como el escualeno. Entre estos, son preferentes los que están en forma líquida a temperatura ambiente.

En la presente invención, es preferente un aceite que tenga una concentración de fosfolípido de 30% o más en masa. Una concentración de fosfolípidos del 30-60% en masa es más preferente, y una concentración de fosfolípidos del 30-50% en masa es particularmente preferente.

La presente invención se explicará adicionalmente a continuación a través de los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1

Los materiales se mezclaron en las cantidades mostradas en la Tabla 1 y se fundieron por aplicación de calor. El material fundido se extendió a un espesor uniforme utilizando un recipiente apropiado, y se produjeron tres tipos de películas (500 µm de espesor, 5 mm de longitud, 10 mm de ancho) para cápsulas blandas, cuyo plastificante es glicerina sola, sorbitol solo o una mezcla de glicerina y sorbitol (100:50). Cada película se sumergió en aceite de krill (aceite de okiami: Aker BioMarine) cuya concentración de fosfolípidos fue del 40% en masa, y los cambios en la dureza de la película después de una semana se probaron doblando la película con los dedos. Un resumen de los resultados se muestra en la Tabla 1, en la que la mezcla S:G corresponde a la presente invención.

Tabla 1

	Glicerina (G) sola	Sorbitol (S) solo	Mezcla S:G
Proporción en masa de S:G	0:100	100:0	50:100
Glicerina	20,9	0	13,9
Sorbitol*1	0	20,9	7,0

	Glicerina (G) sola	Sorbitol (S) solo	Mezcla S:G
Almidón procesado*2	21,5	21,5	21,5
Carragenanos	7,6	7,6	7,6
Fosfato de Na	0,7	0,7	0,7
Agua	49,3	49,3	49,3
* Las cantidades de mezcla en la Tabla 1 se encuentran en partes por masa. * 1: Sorbit L-70 de Mitsubishi Shoji Foodtech Co., Ltd se usó como el sorbitol. Dado que el contenido de sorbitol de Sorbit L-70 es del 70% en masa, la receta muestra la cantidad de sorbitol en lugar de la cantidad de Sorbit L-70. * 2: hidroxipropil almidón.			

La dureza se probó doblando la película. También se examinó la idoneidad de la película para el recubrimiento de una cápsula blanda. Los cambios en la dureza de la película después de una semana se resumen y muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

	Glicerina (G) sola	Sorbitol (S) solo	Mezcla S:G
Dureza	dura ()	muy dura ()	suave y adecuada para cápsulas blandas (○)

Los resultados proporcionados anteriormente en la Tabla 2 muestran que las películas para cápsulas blandas en las que se usan sorbitol (S) y glicerina (G) en una proporción de 50:100 no se endurecen después de una semana de inmersión en aceite de krill, cuya concentración de fosfolípidos es del 40% en masa y, por lo tanto, permanecen suaves y adecuadas para una cápsula blanda.

Ejemplo 2

La proporción en masa de sorbitol: glicerina se varió de 21:100 a 210:100 de acuerdo con los ejemplos de mezcla mostrados en la Tabla 1 y se prepararon películas (500 µm de espesor) para cápsulas blandas, y se produjeron piezas de película con una longitud de 5 mm y una anchura de 10 mm. Las piezas de película se sumergieron en aceite de krill cuya concentración de fosfolípidos fue del 40% en masa, y los cambios en la dureza de la pieza de película después de una semana se probaron doblando la pieza de película con los dedos y se evaluaron según los criterios a continuación. Los resultados se resumen en la Tabla 3, en la que las proporciones de glicerina:sorbitol de 100:40 a 100:70 corresponden a composiciones de la presente invención.

La sensación en el dedo se evaluó basándose en los criterios a continuación.

- : dura y rompible
- : flexible pero algo dura (35, 42) o blanda (77, 84)
- ⊙: la dureza y la flexibilidad son las más adecuadas para el recubrimiento de una cápsula blanda

Los resultados se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3

Proporción en masa de sorbitol:glicerina	21*1	28	35	42	54	63	70	77	84	140	210
Cambios en la dureza de la pieza de recubrimiento	□	□	○	○	⊙	⊙	⊙	○	○	Δ	Δ
21*1 en la Tabla 3 significa una proporción de sorbitol:glicerina de 21:100. En cada caso, el valor 100 para la glicerina no se muestra en la Tabla 3, pero se supone.											

Cuando la proporción en masa de glicerina:sorbitol era de 100:21 o 100:28, se encontró que la pieza de película se endurecía después de sumergirse en aceite de krill. Se encontró que el recubrimiento se suaviza cuando la cantidad de sorbitol es mayor que 70 partes en masa por 100 partes en masa de glicerina, y significativamente más suave cuando la cantidad de sorbitol es mayor que 140 partes en masa por 100 partes en masa de glicerina.

Ejemplos 3-6

El material de recubrimiento fundido que se puede formar en cápsulas se produjo mezclando y fundiendo con calor los componentes que se muestran en la Tabla 4. Posteriormente, se usó aceite de krill cuya concentración

de fosfolípidos fue del 40% en masa como relleno de cápsula, y cápsulas blandas con un eje mayor de aproximadamente 14,3 mm y un eje menor de aproximadamente 9,2 mm se prepararon usando una máquina de encapsulación de tipo rodillo. Además, la resistencia a la rotura de las cápsulas blandas se determinó midiendo el peso de la carga en el punto en el que la cápsula se rompió con un comprobador de rigidez de estilo Kiya (modelo 1600-E: Fujiwara Scientific Company Co., Ltd).

Tabla 4

	Ejemplo Comparativo 1	Ejemplo Comparativo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo Comparativo 6
Proporción en masa de sorbitol:glicerina	0:100	30:100	54:100	70:100	120:100
Glicerina	18,3	13,5	13,5	13,5	13,5
Sorbitol*1	0	4,1	7,4	9,5	16,2
Almidón procesado*2	23,5	21,5	21,5	21,5	21,5
Carragenanos	7,6	7,6	7,6	7,6	7,6
Fosfato de Na	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7
Agua	49,9	52,6	49,3	47,2	40,5
Resistencia a la rotura (kg)*3	13,9	18,4	24,7	23,8	17,5
* Las cantidades de mezcla en la Tabla 4 se encuentran en partes en masa. * 1: Sorbit L-70 de Mitsubishi Shoji Foodtech Co., Ltd se usó como el sorbitol. Dado que el contenido de sorbitol de Sorbit L-70 es del 70% en masa, la receta muestra la cantidad de sorbitol en lugar de la cantidad de Sorbit L-70. * 2: hidroxipropil almidón * 3: promedio de diez pruebas					

La disminución de la resistencia a la rotura de las cápsulas blandas rellenas con aceite de krill cuya concentración de fosfolípidos fue del 40% en masa se muestra como inhibida por la presente invención.

Se midieron los cambios dependientes del tiempo en la resistencia a la rotura de las cápsulas blandas del Ejemplo 4, y los resultados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. (Cambios dependientes del tiempo en la resistencia a la rotura) Resultados de la prueba de rotura

	Punto de inicio	2 meses después	4 meses después	6 meses después
Ejemplo 4	24,7 kg	27,8 kg	25,2 kg	25,6 kg

Según estos resultados, se demostró que las cápsulas blandas preparadas de acuerdo con la invención y rellenas con un aceite fosfolipídico que tiene una alta concentración de fosfolípidos mantienen una buena resistencia a la rotura incluso después de 6 meses de almacenamiento (Ejemplo 4).

REIVINDICACIONES

1. Una composición formadora de cubiertas para una cápsula blanda adecuada para encapsular un núcleo que contiene un aceite que contiene fosfolípidos con una concentración de fosfolípidos del 20% o más en masa, que comprende:

- (A) almidón y/o dextrina;
- (B) un gelatinizador seleccionado del grupo que consiste en iota-carragenina, kappa-carragenina, lambda-carragenina, agar, goma arábiga, goma gellan, goma gellan nativa, pululano, pectina, glucomanano, goma de algarrobo, goma guar, celulosa, goma konjac, furcellarana, goma tara, alginato y goma tamarindo;
- (C) glicerina; y
- (D) sorbitol;

en la que la proporción en masa de (C) glicerina:(D) sorbitol varía de 100:40 a 100:70.

2. La composición según la reivindicación 1, en la que dicho componente (A), almidón y/o dextrina comprende uno o dos o más tipos de almidón seleccionados del grupo que consiste en almidón de maíz, hidroxipropil almidón, almidón tratado con ácido y dextrina.

3. La composición según la reivindicación 2, en la que dicho componente (A) comprende hidroxipropil almidón.

4. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que dicho componente (B) comprende uno o dos o más tipos de componentes seleccionados del grupo que consiste en carragenina, goma de algarrobo, goma gellan nativa y goma gellan desacidada.

5. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende además (E) un tampón.

6. La composición según la reivindicación 5, en la que dicho tampón (E) es una sal de sodio, una sal de potasio o una sal de calcio.

7. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que dicha composición no comprende un tampón.

8. Una cápsula blanda que comprende:

una cubierta formada por una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7; y

un núcleo de cápsula que contiene un aceite que contiene fosfolípidos con una concentración de fosfolípidos del 20% o más en masa ubicado dentro de dicha cubierta.