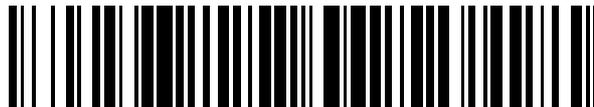


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 748 934**

51 Int. Cl.:

A61K 47/42 (2007.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/232 (2006.01)

A61K 47/10 (2007.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.06.2008 PCT/JP2008/061721**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.01.2009 WO09004999**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2008 E 08790686 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2019 EP 2172225**

54 Título: **Cápsula sin costura**

30 Prioridad:

29.06.2007 JP 2007173198

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

18.03.2020

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi
Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**YOSHINARI, TOMOHIRO y
UCHIYAMA, YOSHIHIRO**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 748 934 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

Cápsula sin costura

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una cápsula sin costura que comprende un contenido de la cápsula y una cubierta (película) formada por una composición de la cubierta (película) que comprende gelatina y un plastificante, la cual está libre de un modificador de tensión interfacial y de un agente gelificante, así como a un método de producción de la misma. Además, la presente invención se refiere a una cápsula sin costura con una no uniformidad del espesor extremadamente pequeña, y sin ningún ojo o sólo con un ojo extremadamente pequeño, que comprende una cubierta formada por una composición de la cubierta que comprende gelatina y un plastificante, la cual está libre de un modificador de tensión interfacial y de un agente gelificante.

Antecedentes de la invención

15 Las técnicas de encapsulación se han utilizado de modo convencional ampliamente en los campos de los productos farmacéuticos, alimentos, cuasi-fármacos y similares. Entre tales cápsulas, las cápsulas sin costura se basan en una técnica de encapsulación que utiliza la tensión producida en la interfaz aceite-agua y la propiedad gelificante de un sustrato de la cubierta. Aunque la cápsula sin costura es un tipo de cápsula blanda, se ha utilizado ampliamente en los últimos años en vista de sus características, tales como un amplio intervalo de selección de tamaño de partícula, espesor y dureza de las películas de la cápsula y tiempo de disolución de la cápsula, y similares.

20 Como material para formar la cubierta (película) (composición de la cubierta (película)) utilizado para formar tales cápsulas, se utiliza un material de solubilidad intracorpórea superior y capaz de liberar el contenido al disgregarse rápidamente. Los ejemplos típicos de dicho material incluyen gelatina y un material que comprende una composición que contiene gelatina. Convencionalmente, se han obtenido cápsulas sin costura utilizando un modificador de tensión interfacial o un agente gelificante (p. ej., grasas y aceites, fosfolípidos, disolventes orgánicos polares tales como etanol y similares) añadidos a una composición de la cubierta y/o al contenido de la cápsula en un esfuerzo para producir cápsulas sin costura de alta calidad, que contienen un ojo pequeño (defecto similar a la espuma producido en la cubierta), y que muestran una pequeña no uniformidad del espesor (variando significativamente el espesor de la cubierta dependiendo de la parte de la cápsula) y similares.

30 La referencia de patente 1 describe una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de enfermedades cardiovasculares, que comprende un ácido graso ω -3 en una proporción de al menos 80 % en peso del ácido graso total y ácido (todo-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaenoico (EPA) C20:5 y ácido (todo-Z)-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico (DHA) C22:6 en una cantidad relativa de 1:2 a 2:1, que constituyen al menos el 80 % en peso del ácido graso total. Específicamente, se mencionan la cápsula de éster etílico de EPA, la cápsula de éster etílico de DHA, la cápsula de d- α tocoferol, la cápsula de gelatina, la cápsula de glicerina, la cápsula de óxido de hierro rojo y la cápsula de óxido de hierro amarillo y se mencionan las cápsulas de gelatina blanda (1 g/1 cápsula) como ejemplos de preparación. Estos materiales de partida se llenan en cápsulas ovales de gelatina blanda (tamaño 20) utilizando una máquina de encapsulación estándar.

40 La referencia de patente 2 describe un método de producción de cápsulas sin costura que comprende un material de cubierta que envuelve un material de llenado, cuyo método tiene una etapa de preparación de un aparato de boquilla compuesta que tiene boquillas externas y boquillas internas dispuestas de forma cónica, una etapa de suministro de un material de cubierta a la boquilla externa mencionada antes y un material de llenado a la boquilla interna mencionada antes, y una etapa de extrusión simultánea del material de la cubierta mencionado a través de las mencionadas boquillas externas y el material de llenado mencionado a través de las mencionadas boquillas internas, en donde el material de la cubierta mencionado que pasa a través de las mencionadas boquillas tiene el mismo caudal que el material de llenado mencionado que pasa a través de la mencionada boquilla interna.

45 La referencia de patente 3 describe un método de producción de una cápsula sin costura que comprende el curado de al menos la parte más externa de una gotita por contacto de la misma con un líquido de curado, en donde la gotita mencionada se deja caer a través de al menos una parte de dicho líquido de curado con un movimiento helicoidal.

El documento WO 2004/056370 describe una cápsula que contiene DHA y EPA. La composición farmacéutica puede estar en la forma de una cápsula blanda, más preferiblemente una cápsula de gelatina.

50 Por otra parte, de 15 % a 80 % del contenido de la cápsula puede ser DHA y EPA.

El documento EP 1 157 692 describe cápsulas de gelatina blanda que comprenden EPA/DHA.

55 El documento WO 2005/079853 se refiere a una cápsula de gelatina blanda que contiene una formulación farmacéutica que comprende al menos un ácido graso poliinsaturado omega-3 en forma de ácido libre. Se pueden añadir a la gelatina plastificantes tales como glicerina. Las cápsulas pueden contener hasta 30 % de DHA y posiblemente hasta 90 % de EPA.

El documento WO 2008/012329 describe ácidos grasos poliinsaturados tales como DHA o EPA en la forma de cápsulas que comprenden un núcleo líquido y una cubierta sólida. La cubierta de la cápsula puede comprender gelatina y un plastificante tal como glicerina.

5 Ninguno de estos documentos describe una cápsula que tenga una relación específica de espesor mínimo/máximo ni un diámetro pequeño de los ojos de la cubierta después de la encapsulación.

10 Las referencias de la mencionada técnica anterior no describen la supresión de la formación de los ojos y del espesor no uniforme de una cubierta, ni la relación entre la supresión y el uso de un modificador de tensión interfacial y de un agente gelificante. Lo que se debe observar de modo particular es la ausencia de descripción en cuanto a la estabilización del contenido de la cápsula, tal como un ingrediente farmacéutico a ser incluido en la cápsula y similares, y el aumento en la cantidad de contenido de la cápsula (por ejemplo, ingrediente farmacéutico).

Mientras tanto, el uso de un modificador de tensión interfacial y de un agente gelificante afecta de modo adverso a la estabilidad del contenido de la cápsula, tal como un ingrediente farmacéutico a ser incluido y similares, o evita el aumento en la cantidad de contenido de la cápsula (por ejemplo, un ingrediente farmacéutico) (aumento del contenido por cápsula unitaria).

15 Referencia de patente 1: JP-B-2810916

Referencia de patente 2: JP-A-10-506841

Referencia de patente 3: JP-B-3159724

Descripción de la invención

Problemas que ha de resolver la invención

20 Un objetivo de la presente invención es proporcionar una cápsula sin costura superior en la estabilidad del contenido de la cápsula, que permite una alta cantidad de contenido de la cápsula, y un método de producción de la misma, y además, una cápsula sin costura libre de ojos o sólo con un ojo extremadamente pequeño si está presente, y que tiene una no uniformidad del espesor extremadamente pequeña.

Medios para resolver los problemas

25 Los presentes inventores han llevado a cabo diversos estudios de los componentes constitutivos de la composición de la cubierta y del contenido de la cápsula, y de las condiciones de producción de cápsulas sin costura y han encontrado que una cubierta (película) formada por una composición de la cubierta que contiene gelatina y un plastificante, que está libre de un modificador de tensión interfacial y de un agente gelificante, y una cápsula sin costura que comprende un contenido de cápsula libre de un modificador de tensión interfacial y de un agente
30 gelificante, resuelven los problemas mencionados anteriormente, y han establecido un método de producción de las mismas, que ha dado como resultado la finalización de la presente invención.

La presente invención se describe específicamente como sigue.

1. Un método para producir la cápsula sin costura que comprende una cubierta formada por una composición de la cubierta que comprende gelatina y un plastificante, que no comprende un modificador de tensión interfacial
35 seleccionado del grupo de fosfolípidos, grasas, aceites, tensioactivos, disolventes orgánicos polares ni un agente gelificante seleccionado del grupo de disolventes orgánicos polares y polisacáridos, y un contenido de la cápsula que no comprende un modificador de tensión interfacial del grupo de fosfolípidos, grasas, aceites, tensioactivos, disolventes orgánicos polares ni un agente gelificante seleccionado del grupo de disolventes orgánicos polares y polisacáridos, mediante un método de goteo en aceite, en donde las temperaturas del "contenido de la
40 cápsula que no comprende un modificador de tensión interfacial ni un agente gelificante", de la "solución acuosa de la composición de la cubierta formada por una composición de la cubierta que comprende gelatina y un plastificante, que no comprende un modificador de tensión interfacial ni un agente gelificante" y del "líquido portador" están controladas cada una cerca de múltiples boquillas de un aparato utilizado para el método de goteo en aceite.

2. El método de producción de la reivindicación 1, en donde la temperatura del "contenido de la cápsula que no
45 comprende un modificador de tensión interfacial ni un agente gelificante" se controla a un valor establecido ± 2 °C dentro del intervalo de 5 °C- 25 °C, o la temperatura de la "solución acuosa de la composición de la cubierta formada por una composición de la cubierta que comprende gelatina y un plastificante, que no comprende un modificador de tensión interfacial ni un agente gelificante" se controla a un valor establecido ± 2 °C dentro del intervalo de 50 °C-80 °C, o la temperatura del "líquido portador" se controla a un valor establecido ± 1 °C dentro del intervalo de 1 °C-15
50 °C, o una diferencia entre la temperatura del "contenido de la cápsula que no comprende un modificador de tensión interfacial ni un agente gelificante" y la temperatura de la "solución acuosa de la composición de la cubierta formada por una composición de la cubierta que comprende gelatina y un plastificante, que no comprende un modificador de tensión interfacial ni un agente gelificante", es no menos de 25 °C y no más de 75 °C, o una diferencia entre la temperatura de la "solución acuosa de la composición de la cubierta formada por una composición de la cubierta que

comprende gelatina y un plastificante, que no comprende un modificador de tensión interfacial ni un agente gelificante" y la temperatura del "líquido portador" es no menos de 35 °C y no más de 79 °C.

5 3. El método de producción de la reivindicación 1, en donde el contenido de la cápsula es una composición de ingrediente farmacéuticamente activo, opcionalmente la composición de ingrediente farmacéuticamente activo comprende éster alquílico de ácido graso ω -3, opcionalmente la composición de ingrediente farmacéuticamente activo comprende éster alquílico de ácido graso ω -3 en una proporción de no menos del 90 % p/p.

10 4. El método de producción de la reivindicación 3, en donde la composición de ingrediente farmacéuticamente activo comprende éster etílico de EPA (éster etílico de ácido eicosapentaenoico) y éster etílico de DHA (éster etílico de ácido docosahexaenoico) en una relación total de ambos componentes de no menos del 80 % p/p o comprende no menos del 40 % p/p de éster etílico de EPA y no menos del 34 % p/p de éster etílico de DHA, opcionalmente la composición de ingrediente farmacéuticamente activo comprende Ésteres etílicos de ácidos omega-3 90 de la Farmacopea Europea.

15 5. Una cápsula sin costura que comprende una cubierta formada por una composición de la cubierta que comprende gelatina y un plastificante, que no comprende un modificador de tensión interfacial seleccionado del grupo de fosfolípidos, grasas, aceites, tensioactivos, disolventes orgánicos polares, ni un agente gelificante seleccionado del grupo de disolventes orgánicos polares y polisacáridos, en donde la cubierta tiene una relación de espesor mínimo/máximo de no menos de 0,6, en donde el diámetro de un ojo de la cubierta después de la encapsulación y antes del secado es $\frac{1}{2}$ o menos del espesor medio de las cubiertas.

6. La cápsula sin costura de la reivindicación 5, en donde la cubierta está libre de ojos.

20 7. La cápsula sin costura de la reivindicación 5, que no comprende un modificador de tensión interfacial seleccionado del grupo de fosfolípidos, grasas, aceites, tensioactivos, disolventes orgánicos polares ni un agente gelificante seleccionado del grupo de disolventes orgánicos polares y polisacáridos, en donde la cubierta después de la encapsulación y antes del secado está libre de ningún ojo que tenga un diámetro que exceda de $\frac{1}{2}$ del espesor medio de las cubiertas.

25 8. La cápsula sin costura de la reivindicación 5, que comprende un contenido de cápsula libre de un modificador de tensión interfacial seleccionado del grupo de fosfolípidos, grasas, aceites, tensioactivos, disolventes orgánicos polares y de un agente gelificante seleccionado del grupo de disolventes orgánicos polares y polisacáridos.

30 9. La cápsula sin costura de la reivindicación 5, en donde la cápsula comprende una cubierta y un contenido de la cápsula, en donde el contenido de la cápsula es una composición de ingrediente farmacéuticamente activo, opcionalmente la composición de ingrediente farmacéuticamente activo comprende éster alquílico de ácido graso ω -3, opcionalmente la composición de ingrediente farmacéuticamente activo comprende éster alquílico de ácido graso ω -3 en una proporción de no menos del 90 % p/p.

35 10. La cápsula sin costura de la reivindicación 9, en donde la composición de ingrediente farmacéuticamente activo comprende éster etílico de EPA (éster etílico de ácido eicosapentaenoico) y éster etílico de DHA (éster etílico de ácido docosahexaenoico) en una relación total de ambos componentes de no menos del 80 % p/p o comprende no menos del 40 % p/p de éster etílico de EPA y no menos del 34 % p/p de éster etílico de DHA, opcionalmente la composición de ingrediente farmacéuticamente activo comprende Ésteres etílicos de ácidos omega-3 90 de la Farmacopea Europea.

Efecto de la invención

40 Puesto que la cápsula sin costura de la presente invención no contiene un modificador de tensión interfacial seleccionado del grupo de fosfolípidos, grasas, aceites, tensioactivos, disolventes orgánicos polares ni un agente gelificante seleccionado del grupo de disolventes orgánicos polares y polisacáridos, es superior en estabilidad del contenido de la cápsula y permite una alta cantidad de contenido de una cápsula. Por otra parte, la presente invención puede proporcionar una cápsula sin costura de alta calidad libre de ojos o con un ojo extremadamente pequeño incluso si está presente, lo que muestra una no uniformidad del espesor extremadamente pequeña.

Puesto que el contenido puede ser alto, se puede minimizar el tamaño unitario de una preparación, y se puede realizar una administración muy fácil y utilizar un pequeño espacio durante el almacenamiento. Por otra parte, se puede mejorar la estabilidad durante la conservación, permitiendo así la extensión de la fecha de uso.

Breve descripción de los dibujos

50 Figura 1. La cápsula sin costura de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se explica en detalle a continuación haciendo referencia a ejemplos específicos.

Composición de la composición de la cubierta

La cubierta (película) que cubre el contenido de la cápsula en la cápsula sin costura de la presente invención está formada por una composición de la cubierta que comprende gelatina y un plastificante, que no comprende un modificador de tensión interfacial seleccionado del grupo de fosfolípidos, grasas, aceites, tensioactivos, disolventes orgánicos polares ni un agente gelificante seleccionado del grupo de disolventes orgánicos polares y polisacáridos.

Como se usa en la presente invención, la "gelatina" es, por ejemplo, una que se usa generalmente para la producción de una cápsula sin costura, tal como la gelatina farmacéutica definida en la Farmacopea Japonesa Decimoquinta Edición. La gelatina aquí es un concepto que incluye, por ejemplo, gelatina modificada tal como gelatina succinilada y similares.

Particularmente, la gelatina preferible para practicar la presente invención incluye aquellas que tienen las siguientes propiedades.

1) La fuerza de gelificación de la gelatina (medida según el método descrito en JIS) es de 200-300 g, preferiblemente 240-300 g, más preferiblemente 240-280 g.

2) La viscosidad de la gelatina (medida según el método descrito en JIS) es de 2-6 mPa·s, preferiblemente 3-6 mPa·s, más preferiblemente 3-5 mPa·s.

3) La gelatina se deriva de la piel de cerdo.

Para la producción de la cápsula sin costura de la presente invención, se pueden combinar uno o más tipos de gelatina. En este caso, la gelatina mixta tiene preferiblemente la fuerza de gelificación del punto 1) mencionado anteriormente y/o la viscosidad de la gelatina del punto 2) mencionado anteriormente.

La gelatina más preferida satisface una o más de las condiciones mencionadas antes.

Como el "plastificante" en la presente memoria, se pueden mencionar aquellos utilizados generalmente para la producción de cápsulas sin costura y, por ejemplo, alcoholes polivalentes tales como glicerina, etilenglicol, polietilenglicol, propilenglicol, polipropilenglicol y similares, y son preferibles alcoholes de azúcar tales como sorbitol y similares. Estos plastificantes se utilizan en una combinación de uno o más tipos de los mismos.

Entre estos, los preferidos para practicar la presente invención son la glicerina y el sorbitol.

Es preferible también usarlos en una mezcla. En este caso, la relación en peso de glicerina y sorbitol está preferiblemente dentro del intervalo de 1:5 - 5:1, en particular preferiblemente 1:3 - 3:1, para poner en práctica la presente invención.

Para poner en práctica la presente invención, la composición de la cubierta comprende preferiblemente gelatina y un plastificante en una relación en peso dentro del intervalo de 10:1 - 1:10, en particular preferiblemente de 10:1 - 1:1.

Contenido de la cápsula

El contenido a ser encapsulado en la cápsula sin costura de la presente invención no está particularmente limitado siempre que no comprenda un modificador de tensión interfacial seleccionado del grupo de fosfolípidos, grasas, aceites, tensioactivos, disolventes orgánicos polares ni un agente gelificante seleccionado del grupo de disolventes orgánicos polares y polisacáridos.

Como contenido, se utiliza un material deseado para el objetivo. Por ejemplo, se pueden mencionar un ingrediente farmacéuticamente activo, un alimento, sabor, semilla, microorganismo, célula vegetal, tejido vegetal, célula animal, tejido animal (de aquí en adelante denominado el componente principal) y similares. El contenido de la cápsula puede ser el propio componente principal o una composición que contiene el componente principal y otros aditivos. El contenido del componente principal, y el tipo y contenido de los aditivos, etc. en la cápsula sin costura se puede determinar apropiadamente según el objetivo de uso de los mismos. La presente invención se explica con más detalle en el texto que sigue tomando un "ingrediente farmacéuticamente activo" como un ejemplo del contenido de la cápsula.

Aunque el ingrediente farmacéuticamente activo a ser incluido en la cápsula sin costura no está particularmente limitado, por ejemplo, son preferibles un compuesto que tenga propiedades fácilmente oxidables y un compuesto oleoso.

Un ejemplo de tal ingrediente farmacéuticamente activo es un éster alquílico de ácido graso ω -3 (por ejemplo, éster alquílico C_{1-6} de ácido graso ω -3, preferiblemente éster etílico de ácido graso ω -3). Aquí, los ejemplos del "ácido graso ω -3" del éster alquílico de ácido graso ω -3 incluyen ácido graso ω -3 C_{18-22} (por ejemplo, ácido octadecatenoico, ácido octadecatetraenoico, ácido eicosatetraenoico, ácido eicosapentaenoico, ácido heneicosapentaenoico, ácido docosapentaenoico, ácido docosahexaenoico).

Los ejemplos específicos del éster etílico de ácido graso ω -3 incluyen éster etílico del ácido octadecatrienoico, éster etílico del ácido octadecatetraenoico, éster etílico del ácido eicosatetraenoico, éster etílico del ácido eicosapentaenoico (EPA), éster etílico del ácido heneicosapentaenoico, éster etílico del ácido docosapentaenoico, éster etílico del ácido docosahexaenoico (DHA) y una mezcla de dos o más clases de los mismos (por ejemplo, los Ésteres etílicos de ácidos omega-3 90 de la Farmacopea Europea, que es útil para el tratamiento de la hiperlipidemia (por ejemplo, hipercolesterolemia, hipercolesterolemia LDL, colesterolemia baja en HDL, hipertrigliceridemia (TG)) y similares, prevención de sucesos cardiovasculares y similares).

Cuando un ingrediente farmacéuticamente activo es encapsulado en una cápsula sin costura, se incluye en la forma de una "composición de ingrediente farmacéuticamente activo". Aquí, la "composición de ingrediente farmacéuticamente activo" engloba el propio ingrediente farmacéuticamente activo y una mezcla de un ingrediente farmacéuticamente activo y aditivo o aditivos generalmente utilizados en el campo de los productos farmacéuticos.

Ejemplos de la composición específica de ingrediente farmacéuticamente activo mencionada antes son

1) una composición que comprende éster alquílico de ácido graso ω -3 a no menos de 90 % p/p (por ejemplo, 90-100 % p/p);

2) la composición del anterior punto 1) que comprende éster alquílico de ácido graso ω -3 a no menos de 90 % p/p (por ejemplo, 90-100 % p/p), en donde el éster etílico de EPA y/o el éster etílico de DHA es el componente o componentes principales;

3) la composición del mencionado punto 2) que comprende ambos componentes de éster etílico de EPA y éster etílico de DHA, en donde la relación de contenido total de ambos componentes es no menos del 80 % p/p (por ejemplo, 80-100 % p/p, preferiblemente 80-90 % p/p) (aquí, la composición puede contener un éster alquílico de ácido graso ω -3 distinto del éster etílico de EPA y del éster etílico de DHA);

4) la composición del punto 3) mencionado anteriormente que comprende éster etílico de EPA en no menos del 40 % p/p (por ejemplo, 40-66 % p/p; preferiblemente 40-50 % p/p) y éster etílico de DHA en no menos del 34 % p/p (p. ej., 34-60 % p/p; preferiblemente 34-45 % p/p) en donde la relación de contenido total del éster etílico de EPA y del éster etílico de DHA es no menos del 80 % p/p, y la composición puede contener un éster alquílico de ácido graso ω -3 distinto del éster etílico del EPA y del éster etílico de DHA;

5) la composición del anterior punto 4) que contiene Ésteres etílicos de ácidos omega-3 90 definidos por la Farmacopea Europea; en donde el % p/p es la relación de contenido del ingrediente farmacéuticamente activo con respecto al peso total del contenido de la cápsula.

Las composiciones de ingrediente farmacéuticamente activo mencionadas antes en los puntos 1) - 5) pueden estar constituidas por éster alquílico de ácido graso ω -3 solo, que es un ingrediente farmacéuticamente activo, o pueden contener otro u otros aditivos distintos del ingrediente farmacéuticamente activo.

Como tales aditivos, se pueden mencionar los citados a continuación. De ellos, es preferible un estabilizante (preferiblemente, α -tocoferol). Cuando se va a usar un estabilizante, su contenido en la composición de ingrediente farmacéuticamente activo es 0,3-0,5 % p/p.

La composición de ingrediente farmacéuticamente activo se puede usar para la producción de una cápsula sin costura en forma de solución, emulsión, suspensión u otro líquido. Cuando el propio ingrediente farmacéuticamente activo es un líquido, se puede usar también tal como es.

En la presente memoria, la relación en peso del peso de la composición de ingrediente farmacéuticamente activo y el "peso total de la gelatina y un plastificante" es generalmente 10:1-1:10, preferiblemente 10:1-1:3.

La relación en peso del peso de la cubierta y el peso del contenido de la cápsula es generalmente 10:1-1:10, preferiblemente 3:1-1: 0.

Modificador de tensión interfacial y agente gelificante

La cápsula sin costura de la presente invención está constituida por una cubierta y un contenido de la cápsula.

En la cápsula sin costura de la presente invención, una composición de la cubierta está característicamente libre tanto de un modificador de tensión interfacial seleccionado del grupo de fosfolípidos, grasas, aceites, tensioactivos, disolventes orgánicos polares como de un agente gelificante seleccionado del grupo de disolventes orgánicos polares y polisacáridos, de modo convencional ampliamente utilizados para la producción de cápsulas sin costura. Debido a la ausencia de estos componentes en una cápsula sin costura, se pueden evitar los defectos de la técnica anterior. De la misma manera, el contenido de la cápsula no comprende ni un modificador de tensión interfacial seleccionado del grupo de fosfolípidos, grasas, aceites, tensioactivos, disolventes orgánicos polares ni un agente gelificante seleccionado del grupo de disolventes orgánicos polares y polisacáridos. Debido a esta ausencia, se pueden evitar también los defectos de la técnica anterior

En la presente memoria, el "modificador de tensión interfacial" esto es, fosfolípido, grasas, aceites, tensioactivo, disolventes orgánicos polares tales como alcohol, se refiere a una sustancia que cambia la tensión producida en la interfaz aceite-agua entre el contenido de la cápsula y la solución acuosa de la composición de la cubierta.

5 En la presente memoria, el "agente gelificante" esto es, disolventes orgánicos polares tales como alcohol y polisacáridos, se refiere a una sustancia que promueve la gelificación de una solución acuosa de la composición de la cubierta por enfriamiento.

En la presente memoria, estar "libre de un modificador de tensión interfacial y de un agente gelificante" significa

1) estar completamente libre de ambos componentes en una cápsula sin costura, o

10 2) incluso cuando ambos componentes o cualquiera de los componentes esté contenido en una cápsula sin costura, el contenido del mismo es "insuficiente para cambiar significativamente la tensión interfacial" o "insuficiente para acortar significativamente el tiempo de gelificación".

15 Como se usa en la presente memoria, la cantidad "para cambiar significativamente la tensión interfacial" es, por ejemplo, una cantidad que causa un cambio de no menos de 5 mN/m, o una cantidad que causa un cambio de no menos del 10 %, en comparación con la no adición de un "modificador de tensión interfacial", cuando se mide la tensión producida en la interfaz aceite-agua entre una solución acuosa de gelatina (21,25 % p/p, 50 °C) y un contenido líquido (24 °C). La tensión interfacial se mide, por ejemplo, mediante un método de gota colgante utilizando FTA200 de First Ten Angstroms, Inc.

20 La "cantidad para acortar significativamente el tiempo de gelificación" es, por ejemplo, una cantidad que acorta el tiempo necesario para la gelificación tras la adición gota a gota de una solución acuosa de gelatina (21,25 % p/p) calentada a 55 °C a aceite MCT a 4 °C, esto es, el tiempo necesario para alcanzar el nivel del 50 % de elasticidad de una solución acuosa de gelatina a 4 °C, en no menos del 10 %, en comparación con la no adición de un "agente gelificante".

25 En otras palabras, estar "libre de un modificador de tensión interfacial" y de un "agente gelificante" significa que no está presente un "modificador de tensión interfacial" seleccionado del grupo de fosfolípidos, grasas, aceites, tensioactivos, disolventes orgánicos polares y tampoco está presente un "agente gelificante" seleccionado del grupo de disolventes orgánicos polares y polisacáridos, (incluyendo estar sustancialmente no contenido (es decir, ausencia sustancial)). En la presente memoria, "ausencia sustancial" de un modificador de tensión interfacial significa la posible presencia del mismo en "una cantidad insuficiente para cambiar significativamente la tensión interfacial", y la de un agente gelificante significa la posible presencia del mismo en "una cantidad insuficiente para acortar significativamente el tiempo de gelificación".

Por consiguiente, estar "libre de un modificador de tensión interfacial" seleccionado del grupo de fosfolípidos, grasas, aceites, tensioactivos, disolventes orgánicos polares y de un agente gelificante seleccionado del grupo de disolventes orgánicos polares y polisacáridos, incluye las siguientes realizaciones:

35 1) la cápsula sin costura de la presente invención está completamente libre tanto de un modificador de tensión interfacial seleccionado del grupo de fosfolípidos, grasas, aceites, tensioactivos, disolventes orgánicos polares como de un agente gelificante seleccionado del grupo de disolventes orgánicos polares y polisacáridos;

2-1) la cápsula sin costura de la presente invención está sustancialmente libre tanto de un modificador de tensión interfacial seleccionado del grupo de fosfolípidos, grasas, aceites, tensioactivos, disolventes orgánicos polares como de un agente gelificante seleccionado del grupo de disolventes orgánicos polares y polisacáridos;

40 2-2) la cápsula sin costura de la presente invención está sustancialmente libre de un modificador de tensión interfacial seleccionado del grupo de fosfolípidos, grasas, aceites, tensioactivos, disolventes orgánicos polares y completamente libre de un agente gelificante seleccionado del grupo de disolventes orgánicos polares y polisacáridos; y

45 2-3) la cápsula sin costura de la presente invención está completamente libre de un modificador de tensión interfacial seleccionado del grupo de fosfolípidos, grasas, aceites, tensioactivos, disolventes orgánicos polares y sustancialmente libre de un agente gelificante seleccionado del grupo de disolventes orgánicos polares y polisacáridos.

50 La cápsula sin costura de la presente invención puede contener componentes distintos del "modificador de tensión interfacial" seleccionado del grupo de fosfolípidos, grasas, aceites, tensioactivos, disolventes orgánicos polares y del "agente gelificante" seleccionado del grupo de disolventes orgánicos polares y polisacáridos cuando se desee y, por ejemplo, puede contener un colorante. El colorante a ser contenido en la composición no está particularmente limitado y se usa un colorante deseado según sea necesario. Por ejemplo, se pueden mencionar colorantes alimentarios tales como color amarillo nº 5, color rojo nº 2, color azul nº 2 y similares; β -caroteno; colorantes laca alimentarios; trióxido de hierro, óxido férrico amarillo; y similares.

5 Cuando se desee, por otra parte, la cápsula sin costura de la presente invención puede contener componentes tales como monosacáridos (por ejemplo, pentosas tales como arabinosa, xilosa, ribosa, 2-desoxirribosa y similares; hexosas tales como glucosa, fructosa, galactosa, manosa, sorbosa, ramnosa, fucosa y similares), disacáridos (por ejemplo, azúcar de malta, celobiosa, α,α -trehalosa, lactosa, sacarosa), celulosas (por ejemplo, celulosa cristalina (incluida la celulosa microcristalina)), productos inorgánicos (por ejemplo, fosfato de calcio anhidro, carbonato de calcio precipitado, silicato de calcio) y similares.

10 Cuando cualquiera de los componentes mencionados antes tiene un efecto de cambiar la tensión interfacial y/o un efecto de acortar el tiempo de gelificación, la cápsula sin costura de la presente invención puede incluso contener un componente que tiene dicho efecto en una cantidad insuficiente para cambiar significativamente la tensión interfacial y una cantidad insuficiente para acortar significativamente el tiempo de gelificación.

15 La cápsula sin costura de la presente invención puede contener además, en adición a los componentes mencionados, un aditivo o aditivos generalmente utilizados en el campo de los productos farmacéuticos. Los ejemplos de tales aditivos incluyen diluyentes inactivos (por ejemplo, aceite de triglicéridos de cadena media (MCT), aceite de oliva, aceite de soja, aceite de maíz, agua, etanol, una mezcla de los mismos); ajustadores de pH (por ejemplo, citrato, fosfato, carbonato, tartrato, fumarato, acetato, sal de aminoácido); tensioactivos (por ejemplo, laurilsulfato de sodio, polisorbato 80, polioxietileno(160)polioxipropileno(30)glicol); estabilizantes (p. ej., α -tocoferol, tetraedato de sodio, amida de ácido nicotínico, ciclodextrinas); acidulantes (por ejemplo, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico); sabores (por ejemplo, mentol, aceite de menta, aceite de limón, vainillina, sabor a arándano); fluidificadores (p. ej., ácido silícico anhidro ligero, dióxido de silicio hidratado, talco); y similares.

20 Cuando cualquiera de los aditivos mencionados tiene el efecto de cambiar la tensión interfacial y/o el efecto de acortar el tiempo de gelificación, la cápsula sin costura de la presente invención puede contener incluso un aditivo que tiene dicho efecto en una cantidad insuficiente para cambiar significativamente la tensión interfacial y una cantidad insuficiente para acortar significativamente el tiempo de gelificación.

25 Cada componente de la composición de la cubierta anterior se mezcla, por ejemplo, y se disuelve en un medio acuoso y se utiliza para la producción de una cápsula sin costura (denominada "solución acuosa de la composición de la cubierta").

30 La concentración de los componentes (concentración de componente) distintos del agua en la "solución acuosa de la composición de la cubierta" es preferiblemente 15-35 % p/p. Cuando se usa una gelatina de baja viscosidad, se puede aumentar la concentración del componente, lo que a su vez acorta el tiempo de secado después de la producción de una cápsula sin costura. Aquí, viscosidad baja significa 2-4 mPa .s.

Líquido portador

Para la producción de la cápsula sin costura de la presente invención, se puede emplear un "vehículo líquido" (por ejemplo, aceite MCT, etc.) generalmente utilizado en este campo.

35 Los ejemplos del "líquido portador" generalmente utilizado en este campo incluyen sustratos oleosos tales como aceite de triglicéridos de cadena media (MCT), aceite de oliva, aceite de soja, aceite de maíz y similares.

Preparación de cápsula sin costura

40 La cápsula sin costura de la presente invención se prepara utilizando la "solución acuosa de la composición de la cubierta" y el "contenido de la cápsula" mencionados anteriormente, y un aparato de producción de cápsulas generalmente utilizado para la producción de cápsulas sin costura (por ejemplo, "SPHEREX" fabricado por Freund Corporation) y por un goteo sumergido en un líquido portador utilizando múltiples boquillas para los dos componentes.

45 Para ser más específico, el contenido de una cápsula fluye desde una boquilla interna de múltiples boquillas a un líquido portador y una solución acuosa de la composición de la cubierta desde una boquilla externa de la misma hasta el líquido portador a velocidades constantes, se corta un fluido de estas dos capas a intervalos dados para formar gotitas con una tensión interfacial, y la capa externa de la cubierta se gelifica por enfriamiento para dar cápsulas sin costura. Las cápsulas sin costura obtenidas se enfrían durante un tiempo dado y se secan para obtener los productos.

Sin embargo, la producción de la cápsula sin costura de la presente invención no se limita a dicho método de producción y se puede producir también por otro método conocido en este campo.

50 El tamaño de la cápsula sin costura de la presente invención se puede ajustar apropiadamente por un método conocido. Es preferible una cápsula que tiene un diámetro dentro del intervalo de 1-10 mm, y es más preferible una cápsula que tiene un diámetro dentro del intervalo de 2-6 mm.

Para la producción de la cápsula sin costura de la presente invención, es preferible controlar apropiadamente las condiciones de temperatura en el punto de formación de la cápsula (cerca de múltiples boquillas) durante la

producción.

Cuando el componente principal del contenido de una cápsula muestra una tensión interfacial excesivamente baja o excesivamente alta a una temperatura próxima a 25 °C, en comparación con la tensión interfacial apropiada, (especialmente cuando el contenido del componente principal que muestra una tensión interfacial excesivamente

5

baja o excesivamente alta la tensión en el contenido de la cápsula es alta), es particularmente preferible para la producción de una cápsula sin costura de alta calidad controlar apropiadamente la temperatura.

En la presente invención, la tensión interfacial apropiada es, por ejemplo, 15-50 mN/m en la interfaz con una solución acuosa de gelatina (21,25 % p/p, 50 °C). Una tensión interfacial por debajo de este nivel se puede clasificar como "excesivamente baja", y una tensión interfacial por encima de este nivel se puede clasificar como "excesivamente alta". La tensión interfacial se puede medir, por ejemplo, por el método mencionado anteriormente. Este valor numérico es un índice que varía dentro de un intervalo razonable dependiendo del contenido de la cápsula a la que se aplica la presente invención. Los expertos en la técnica pueden considerar la necesidad de control de la temperatura como apropiado en situaciones específicas donde se aplica la presente invención.

10

En una realización preferible, se produce una cápsula sin costura mientras se mantienen diferentes condiciones que se indican a continuación en donde, cerca de múltiples boquillas de un aparato para la producción de cápsulas sin costura,

15

1-1) la temperatura del "contenido de la cápsula" se controla a un valor establecido ± 2 °C dentro del intervalo de 5-25 °C;

20

2-1) la temperatura de la "solución acuosa de la composición de la cubierta" se controla a un valor establecido ± 2 °C dentro del intervalo de 50-80 °C;

3-1) la temperatura del "líquido portador" se controla a un valor establecido ± 1 °C dentro del intervalo de 1-15 °C;

4-1) la diferencia entre la temperatura del "contenido de la cápsula" y la temperatura de la "solución acuosa de la composición de la cubierta" es no menos de 25 °C y no más de 75 °C; y

25

5-1) la diferencia entre la temperatura de la "solución acuosa de la composición de la cubierta" y la temperatura del "líquido portador" es no menos de 35 °C y no más de 79 °C.

Aunque se puede obtener una cápsula sin costura con calidad suficientemente alta en las condiciones de temperatura anteriores, para la producción de una cápsula sin costura que tenga una calidad todavía más alta, se produce una cápsula sin costura a la vez que se mantienen diferentes condiciones que se detallan a continuación, en donde

30

1-2) la temperatura del "contenido de la cápsula" se controla a un valor establecido ± 2 °C (preferiblemente ± 1 °C) dentro del intervalo de 12 °C-22 °C;

2-2) la temperatura de la "solución acuosa de la composición de la cubierta" se controla a un valor establecido ± 2 °C (preferiblemente ± 1 °C) dentro del intervalo de 60 °C-70 °C;

35

3-2) la temperatura del "líquido portador" se controla a un valor establecido ± 1 °C (preferiblemente $\pm 0,5$ °C) dentro del intervalo de 3-11 °C;

4-2) la diferencia entre la temperatura del "contenido de la cápsula" y la temperatura de la "solución acuosa de la composición de la cubierta" es no menos de 38 °C y no más de 58 °C; y

5-2) la diferencia entre la temperatura de la "solución acuosa de la composición de la cubierta" y la temperatura del "líquido portador" es no menos de 49 °C y no más de 67 °C.

40

Las condiciones de temperatura mencionadas anteriormente pueden ser determinadas apropiadamente por los expertos en la técnica de acuerdo con el nivel de calidad requerido de una cápsula sin costura.

Cuando se produce la cápsula sin costura de la presente invención, es particularmente ventajoso satisfacer todas las condiciones anteriores 1-1) a 5-1).

45

Aunque los expertos en la técnica pueden realizar fácilmente el control de temperatura mencionado antes, por ejemplo, combinando el control PID y el control de retroalimentación, el método de control no se limita a esto.

50

La cápsula sin costura de la presente invención comprende una cubierta formada por una composición de la cubierta que contiene gelatina y un plastificante, pero libre de un modificador de tensión interfacial seleccionado del grupo de fosfolípidos, grasas, aceites, tensioactivos, disolventes orgánicos polares y de un agente gelificante seleccionado del grupo de disolventes orgánicos polares y polisacáridos. La cápsula sin costura de la presente invención preferiblemente no comprende un modificador de tensión interfacial seleccionado del grupo de fosfolípidos, grasas, aceites, tensioactivos, disolventes orgánicos polares ni un agente gelificante seleccionado del grupo de disolventes

orgánicos polares y polisacáridos en su contenido de la cápsula, y muestra una relación de valor mínimo/máximo del espesor de la cubierta de una cápsula de no menos de 0,6 inmediatamente después de la encapsulación (después de la encapsulación y antes del secado). Esto es, la cápsula sin costura es una cápsula novedosa ya que muestra una no uniformidad del espesor extremadamente pequeña incluso aunque la cubierta no contiene un modificador de tensión interfacial ni un agente gelificante, y el contenido de la cápsula preferiblemente no contiene estos componentes.

Específicamente, el nivel de espesor no uniforme de la cápsula sin costura de la presente invención por observación microscópica inmediatamente después de la encapsulación corresponde a una relación mínimo/máximo del espesor de la cubierta antes del secado de no menos de 0,6, más preferiblemente no menos de 0,8, aún más preferiblemente no menos de 0,9. El espesor se puede medir por un método general de análisis de imagen. Cuando la relación mínimo/máximo del espesor de la cubierta es menos de 0,6, de manera defectuosa, el espesor no uniforme aumenta, la cubierta se agrieta durante el secado y el almacenamiento después del secado, y el contenido de la cápsula se escapa.

Puesto que las cubiertas se encogen uniformemente durante el secado, la relación mínimo/máximo del espesor de la cubierta antes del secado se mantiene incluso después del secado.

Además, la cápsula sin costura de la presente invención comprende una cubierta formada por una composición de la cubierta que contiene gelatina y un plastificante, pero libre de un modificador de tensión interfacial seleccionado del grupo de fosfolípidos, grasas, aceites, tensioactivos, disolventes orgánicos polares y de un agente gelificante seleccionado del grupo de disolventes orgánicos polares y polisacáridos. Preferiblemente, su contenido de la cápsula está libre de un modificador de tensión interfacial seleccionado del grupo de fosfolípidos, grasas, aceites, tensioactivos, disolventes orgánicos polares y de un agente gelificante seleccionado del grupo de disolventes orgánicos polares y polisacáridos, y la cápsula está libre de ojos, o incluso con un ojo extremadamente pequeño, si está presente. Cuando hay un ojo presente, el diámetro del ojo no es más de, más preferiblemente no más de $\frac{1}{4}$, aún más preferiblemente no más de $\frac{1}{8}$, del espesor medio $((\text{máximo} + \text{mínimo})/2)$ de la cubierta antes del secado, por observación microscópica inmediatamente después de la encapsulación y antes del secado. Particularmente, la presente invención es una cápsula sin costura que comprende una cubierta formada por una composición de la cubierta que contiene gelatina y un plastificante, pero libre de un modificador de tensión interfacial seleccionado del grupo de fosfolípidos, grasas, aceites, tensioactivos, disolventes orgánicos polares y de un agente gelificante seleccionado del grupo de disolventes orgánicos polares y polisacáridos, que no contiene ningún ojo que tenga un diámetro que exceda de $\frac{1}{2}$ del espesor medio de la cubierta cuando se mide después de la encapsulación y antes del secado, preferiblemente una cápsula sin costura que comprende un contenido de la cápsula libre de un modificador de tensión interfacial seleccionado del grupo de fosfolípidos, grasas, aceites, tensioactivos, disolventes orgánicos polares y de un agente gelificante seleccionado del grupo de disolventes orgánicos polares y polisacáridos. Cuando el ojo tiene un diámetro que excede de $\frac{1}{2}$ del espesor medio de la cubierta $((\text{máximo} + \text{mínimo})/2)$, se producen defectos tales como grietas desarrolladas en la cubierta durante el secado y el almacenamiento después del secado y la fuga del contenido de la cápsula.

En la presente invención, el ojo se refiere a un defecto esférico similar a la espuma producido en la cubierta, y la espuma puede contener un contenido de la cápsula. Aunque el ojo es generalmente una esfera con pequeña distorsión, puede ser una esfera distorsionada. En un ojo no esférico, el "diámetro del ojo" se refiere al diámetro en la dirección máxima. Una cápsula sin costura puede tener múltiples ojos, y cada diámetro está dentro del intervalo mencionado antes. El espesor y el diámetro del ojo se pueden medir por métodos generales por análisis de imagen como en la medida del espesor no uniforme.

En la presente memoria descriptiva, cuando está presente en una cubierta un ojo con un diámetro de $\frac{1}{2}$ o menos del espesor medio de la cubierta, a veces se puede expresar que la cubierta no tiene "ningún ojo".

La cápsula sin costura de la presente invención que comprende un ingrediente farmacéuticamente activo como su contenido se puede administrar de manera segura a mamíferos (por ejemplo, ratón, rata, conejo, gato, perro, bovino, caballo, mono, ser humano).

En esta realización, la dosis de la cápsula sin costura de la presente invención solo necesita ser una cantidad eficaz de cada ingrediente farmacéuticamente activo a ser contenido en la cápsula. Aunque la frecuencia de administración de la cápsula sin costura de la presente invención a los mamíferos mencionados antes en un día varía dependiendo de las propiedades del ingrediente farmacéuticamente activo contenido, es típicamente 1-3 veces al día.

Como un ejemplo específico, la cantidad eficaz de Ésteres etílicos de ácidos omega-3 90 es de 100-6000 mg/día para un adulto (peso corporal 60 kg).

Los ejemplos específicos de una cápsula sin costura particularmente preferible de la presente invención incluyen los siguientes:

1) una cápsula sin costura que contiene por cápsula gelatina, glicerina y sorbitol como plastificantes, y 25 mg de Ésteres etílicos de ácidos omega-3 90 como contenido de la cápsula;

2) una cápsula sin costura que contiene por cápsula gelatina, glicerina y sorbitol como plastificantes, y 50 mg de Ésteres etílicos de ácidos omega-3 90 como contenido de la cápsula;

3) una cápsula sin costura que contiene por cápsula gelatina, glicerina y sorbitol como plastificantes, y 100 mg de Ésteres etílicos de ácidos omega-3 90 como contenido de la cápsula;

5 4) una cápsula sin costura que contiene por cápsula gelatina, glicerina y sorbitol como plastificantes, y 200 mg de Ésteres etílicos de ácidos omega-3 90 como contenido de la cápsula.

Ejemplos

La presente invención se explica con más detalle en los siguientes ejemplos y ejemplos experimentales que no se deben interpretar como limitativos.

10 Las diferentes gelatinas a utilizar en los siguientes ejemplos están comercialmente disponibles, o incluso si no están comercialmente disponibles, se pueden obtener fácilmente solicitando a los fabricantes de gelatina que las produzcan.

Como aditivos de preparación, se utilizaron los que figuran en la Farmacopea Japonesa Decimoquinta Edición, Codex Farmacéutico de la Farmacopea Japonesa o Excipientes Farmacéuticos 2003.

15 Ejemplo 1

Se añadieron a agua purificada (16610 g) calentada a 52 °C, gelatina 1 (fuerza de gelificación 245 g, viscosidad 4,3 mPa.s, 3158 g), gelatina 2 (fuerza de gelificación 297 g, viscosidad 5,3 mPa.s, 1579 g), glicerina concentrada (559,0 g), solución de sorbitol (399,2 g, contenido sólido: 299,4 g) y color amarillo nº 5 (1,17 g). Se disolvió la mezcla y se desgasificó a presión reducida (solución acuosa de la composición de la cubierta). La relación de composición cuando el contenido de Ésteres etílicos de ácidos omega-3 90 es de 1000,00 partes en peso se muestra en la Tabla 1.

25 Para preparar las cápsulas sin costura se utilizó un aparato de producción de cápsulas sin costura (SPHEREX, fabricado por Freund Corporation). La temperatura de los "Ésteres etílicos de ácidos omega-3 90" (contenido de la cápsula) cerca de la boquilla se controló a 16,3-18,9 °C, la de la solución acuosa de la cubierta se controló a 67,8-68,3 °C, la del aceite MCT, que se utilizó como un líquido portador, se controló a 5,9-7,1 °C, y la mezcla se encapsuló a una velocidad de 25 cápsulas por segundo.

La etapa de encapsulación se puede realizar constantemente de manera estable controlando estrictamente las temperaturas.

30 Las cápsulas obtenidas se enfriaron en un refrigerador (5 °C, 14 h), y se secaron en un secador hasta que la actividad de agua alcanzó no más de 0,2. Después, se limpió el líquido portador de la superficie de la cápsula para dar cápsulas sin costura que contenían 25 mg de Ésteres etílicos de ácidos omega-3 90 por cápsula.

El tamaño de las cápsulas obtenidas fue de aproximadamente 4 mm de diámetro (variación dentro del intervalo de 3,5-4,5 mm de diámetro) en el valor central.

Tabla 1

relación de composición	(-)
Ésteres etílicos de ácidos omega-3 90	1000,00
gelatina 1	242,94
gelatina 2	121,47
glicerina concentrada	43,00
sorbitol	21,50
color amarillo Nº 5	0,090
agua purificada	1287,00

35

Ejemplo 2

Se añadieron a agua purificada (13999,9 g) calentada a 55 °C, gelatina 3 (fuerza de gelificación 255 g, viscosidad 3,5 mPa.s, 5096,7 g), glicerina concentrada (601,4 g), solución de sorbitol (429,2 g, contenido sólido: 300,4 g) y color

amarillo N° 5 (1,26 g). Se disolvió la mezcla y se desgasificó a presión reducida (solución acuosa de la composición de la cubierta). La relación de composición cuando el contenido de Ésteres etílicos de ácidos omega-3 90 es de 1000,00 partes en peso se muestra en la Tabla 2.

5 Para preparar las cápsulas sin costura se usó un aparato de producción de cápsulas sin costura (SPHEREX, fabricado por Freund Corporation). La temperatura de los "Ésteres etílicos de ácidos omega-3 90" (contenido de la cápsula) cerca de la boquilla se controló a 16,3-16,7 °C, y la de la solución acuosa de la cubierta se controló a 70,3-70,4 °C. Se utilizó aceite MCT como el líquido portador y la temperatura del mismo se controló a 6,8-7,1 °C, y la mezcla se encapsuló a 25 cápsulas por segundo.

10 La etapa de encapsulación se puede realizar constantemente de manera estable controlando estrictamente las temperaturas.

Las cápsulas obtenidas se enfriaron en un refrigerador (4 °C, 28 h) y se secaron en un secador hasta que la actividad de agua alcanzó no más de 0,2. Entonces, se limpió el líquido portador sobre la superficie de la cápsula para dar cápsulas sin costura que contenían 25 mg de Ésteres etílicos de ácidos omega-3 90 por cápsula.

15 El tamaño de las cápsulas obtenidas fue de aproximadamente 4 mm de diámetro (variación dentro del intervalo de 3,5-4,5 mm de diámetro) en el valor central.

Tabla 2

relación de composición	(-)
Ésteres etílicos de ácidos omega-3 90	1000,00
gelatina 3	364,41
glicerina concentrada	43,00
sorbitol	21,50
color amarillo N° 5	0,090
agua purificada	1287,00

Ejemplo 3

20 Se añadieron a agua purificada (16610 g) calentada a 52 °C, gelatina 1 (fuerza de gelificación 245 g, viscosidad 4,3 mPa.s, 3158 g), gelatina 2 (fuerza de gelificación 297 g, viscosidad 5,3 mPa.s, 1579 g), glicerina concentrada (559,0 g), solución de sorbitol (399,2 g, contenido sólido: 299,4 g), y color amarillo n° 5 (1,17 g). Se disolvió la mezcla y se desgasificó a presión reducida (solución acuosa de la composición de la cubierta). En la Tabla 3 se muestra la relación de composición cuando el contenido de Ésteres etílicos de ácidos omega-3 90 es de 1000,00 partes en peso.

25 Para preparar las cápsulas sin costura se utilizó un aparato de producción de cápsulas sin costura (SPHEREX, fabricado por Freund Corporation). La temperatura de los "Ésteres etílicos de ácidos omega-3 90" (contenido de la cápsula) cerca de la boquilla se controló a 17,7-18,8 °C, y la de la solución acuosa de la cubierta se controló a 67,5-68,1 °C. Se utilizó aceite MCT como el líquido portador y la temperatura del mismo se controló a 6,4-6,8 °C, y la mezcla se encapsuló a una velocidad de 25 cápsulas por segundo.

30 La etapa de encapsulación se puede realizar constantemente de manera estable controlando estrictamente las temperaturas.

Las cápsulas obtenidas se enfriaron en un refrigerador (5 °C, 14 h), y se secaron en un secador hasta que la actividad de agua alcanzó no más de 0,2. Entonces, se limpió el líquido portador sobre la superficie de la cápsula para dar cápsulas sin costura que contenían 25 mg de Ésteres etílicos de ácidos omega-3 90 por cápsula.

35 El tamaño de las cápsulas obtenidas fue de aproximadamente 4 mm de diámetro (variación dentro del intervalo de 3,5-4,5 mm de diámetro) en el valor central.

Tabla 3

relación de composición	(-)
Ésteres etílicos de ácidos omega-3 90	1000,00
gelatina 1	242,94
gelatina 2	121,47
glicerina concentrada	43,00
sorbitol	21,50
color amarillo N° 5	0,090
agua purificada	1287,00

Ejemplo 4

5 Se añadieron a agua purificada (15914 g) calentada a 55 °C, gelatina 4 (fuerza de gelificación 264 g, viscosidad 4,2 mPa.s, 3398 g), glicerina concentrada (401 g), solución de sorbitol (286 g, contenido sólido: 200,2 g) y color amarillo N° 5 (0,84 g). Se disolvió la mezcla y se desgasificó a presión reducida (solución acuosa de la composición de la cubierta). En la Tabla 4 se muestra la relación de composición cuando el contenido de Ésteres etílicos de ácidos omega-3 90 es de 1000,00 partes en peso.

10 Para preparar las cápsulas sin costura se utilizó un aparato de producción de cápsulas sin costura (SPHEREX, fabricado por Freund Corporation). La temperatura de los "Ésteres etílicos de ácidos omega-3 90" (contenido de la cápsula) cerca de la boquilla se controló a 14,7 °C, y la de la solución acuosa de la cubierta se controló a 56,7 °C. Se utilizó aceite MCT como el líquido portador y la temperatura del mismo se controló a 4,4 °C, y la mezcla se encapsuló a 7 cápsulas por segundo.

15 La etapa de encapsulación se puede realizar constantemente de manera estable controlando estrictamente las temperaturas.

Las cápsulas obtenidas se enfriaron en un refrigerador (4 °C, 21 h), y se secaron en un secador hasta que la actividad de agua alcanzó no más de 0,2. Entonces, se limpió el líquido portador sobre la superficie de la cápsula para dar cápsulas sin costura que contenían 200 mg de Ésteres etílicos de ácidos omega-3 90 por cápsula.

20 El tamaño de las cápsulas obtenidas fue de aproximadamente 8 mm de diámetro (variación dentro del intervalo de 7,5-8,5 mm de diámetro) en el valor central.

Tabla 4

relación de composición	(-)
Ésteres etílicos de ácidos omega-3 90	1000,00
gelatina 4	195,38
glicerina concentrada	23,06
sorbitol	11,51
color amarillo N° 5	0,048
agua purificada	919,96

Ejemplo 5

25 Se añadieron a agua purificada (33541,5 g) calentada a 55 °C, gelatina 4 (fuerza de gelificación 264 g, viscosidad 4,2 mPa.s, 9568,125 g), glicerina concentrada (1128,75 g) y solución de sorbitol (806,1 g, contenido sólido: 564,3 g). Se disolvió la mezcla y se desgasificó a presión reducida (solución acuosa de la composición de la cubierta). En la Tabla 5 se muestra la relación de composición cuando el contenido de Ésteres etílicos de ácidos omega-3 90 es de 1000,00 partes en peso.

Para preparar las cápsulas sin costura se utilizó un aparato de producción de cápsulas sin costura (fabricado por Fuji

Capsule Co., Ltd.). La temperatura de los "Ésteres etílicos de ácidos omega-3 90" (contenido de la cápsula) cerca de la boquilla se controló a 22,8-23,2 °C, y la de la solución acuosa de la cubierta se controló a 69,9-70,3 °C. Se utilizó aceite MCT como el líquido portador y la temperatura del mismo se controló a 6,4-6,7 °C, y la mezcla se encapsuló a 25 cápsulas por segundo.

- 5 La etapa de encapsulación se puede realizar constantemente de manera estable controlando estrictamente las temperaturas.

Las cápsulas obtenidas se enfriaron en un refrigerador (5 °C, 15 h), y se secaron en un secador hasta que la actividad de agua alcanzó no más de 0,2. Entonces, se limpió el líquido portador sobre la superficie de la cápsula para dar cápsulas sin costura que contenían 25 mg de Ésteres etílicos de ácidos omega-3 90 por cápsula.

- 10 El tamaño de las cápsulas obtenidas fue de aproximadamente 4 mm de diámetro (variación dentro del intervalo de 3,5-4,5 mm de diámetro) en el valor central.

Tabla 5

relación de composición	(-)
Ésteres etílicos de ácidos omega-3 90	1000,00
gelatina 4	364,50
glicerina concentrada	43,00
sorbitol	21,50
agua purificada	1287,00

Ejemplo 6

- 15 Utilizando las cápsulas sin costura obtenidas en el Ejemplo 5, se produjeron cápsulas sin costura aromatizadas. La relación de composición cuando el contenido de Ésteres etílicos de ácidos omega-3 90 es 1000,00 partes en peso se muestra en la Tabla 6.

- 20 Se mezclaron alcohol etílico (22,4 g) y aroma de arándanos (5,6 g) para dar un líquido aromatizante. El líquido aromatizante (1,47 g por 300 g de cápsulas sin costura) se dispersó sobre las cápsulas sin costura obtenidas en el Ejemplo 5 para aromatizarlas utilizando una máquina de recubrimiento de tambor (HICOATER: fabricado por Freund Corporation). Después de la aromatización, se eliminó el alcohol etílico de las cápsulas sin costura utilizando una máquina de recubrimiento de tambor (HICOATER: fabricado por Freund Corporation) hasta que alcanzó no más de 5000 ppm para dar cápsulas sin costura aromatizadas.

Tabla 6

relación de composición	(-)
Ésteres etílicos de ácidos omega-3 90	1000,0
gelatina 4	364,5
glicerina concentrada	43,0
sorbitol	21,5
agua purificada	1287,0
alcohol etílico	224,0
aroma de arándanos	56,0

25

Ejemplo 7

- 30 Se añadieron a agua purificada (16610 g) calentada a 52 °C, gelatina 1 (fuerza de gelificación 245 g, viscosidad 4,3 mPa.s, 3158 g), gelatina 2 (fuerza de gelificación 297 g, viscosidad 5,3 mPa.s, 1579 g), glicerina concentrada (559,0 g), solución de sorbitol (399,2 g, contenido sólido: 299,4 g) y color amarillo nº 5 (1,17 g). Se disolvió la mezcla y se desgasificó a presión reducida (solución acuosa de la composición de la cubierta). En la Tabla 7 se muestra la relación de composición cuando el contenido de Ésteres etílicos de ácidos omega-3 90 es de 1000,00 partes en peso.

Para preparar las cápsulas sin costura se utilizó un aparato de producción de cápsulas sin costura (SPHEREX,

fabricado por Freund Corporation). La temperatura de los "Ésteres etílicos de ácidos omega-3 90" (contenido de la cápsula) cerca de la boquilla se controló a 17,7-18,8 °C, y la de la solución acuosa de la cubierta se controló a 67,5-68,1 °C. Se utilizó aceite MCT como el líquido portador y la temperatura del mismo se controló a 6,4-6,8 °C, y la mezcla se encapsuló a una velocidad de 25 cápsulas por segundo.

- 5 La etapa de encapsulación se puede realizar constantemente de manera estable controlando estrictamente las temperaturas.

Las cápsulas obtenidas se enfriaron en un refrigerador (5 °C, 21 h), y se secaron en un secador hasta que la actividad de agua alcanzó no más de 0,2. Entonces, se limpió el líquido portador sobre la superficie de la cápsula para dar cápsulas sin costura que contenían 25 mg de Ésteres etílicos de ácidos omega-3 90 por cápsula.

- 10 La operación hasta este punto se repitió 3 veces, y las cápsulas sin costura obtenidas se mezclaron utilizando un secador de tambor (fabricado por Freund Corporation). Se mezclaron alcohol etílico (224 g) y aroma de arándanos (56 g) para dar un líquido aromatizante. El líquido aromatizante (199,1 g por 40655 g de cápsulas sin costura) se dispersó sobre las cápsulas sin costura mezcladas para aromatizarlas utilizando un secador de tambor (fabricado por Freund Corporation). Después de la aromatización, se eliminó el alcohol etílico en las cápsulas sin costura hasta que alcanzó no más de 5000 ppm utilizando un secador de tambor (fabricado por Freund Corporation) para dar cápsulas sin costura aromatizadas.

El tamaño de las cápsulas obtenidas fue de aproximadamente 4 mm de diámetro (variación dentro del intervalo de 3,5-4,5 mm de diámetro) en el valor central.

Tabla 7

relación de composición	(-)
Ésteres etílicos de ácidos omega-3 90	1000,0
gelatina 1	242,94
gelatina 2	121,47
glicerina concentrada	43,00
sorbitol	21,50
color amarillo N° 5	0,086
agua purificada	1290,00
alcohol etílico	224,0
aroma de arándanos	56,0

20

Los Ésteres etílicos de ácidos omega-3 90 utilizados en cada uno de los Ejemplos 1-7 es un producto compatible con la Farmacopea Europea. La calidad de los mismos se muestra en la Tabla 8.

Tabla 8

	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6	Ej. 7
tasa de contenido de éster etílico de EPA	45,3 % p/p	45,7 % p/p	45,3 % p/p	47,3 % p/p	47,0 % p/p	47,0 % p/p	47,1 % p/p
tasa de contenido de éster etílico de DHA	37,7 % p/p	37,6 % p/p	37,7 % p/p	36,9 % p/p	35,8 % p/p	35,8 % p/p	37,2 % p/p
tasa de contenido total de éster etílico de EPA y éster etílico de DHA	83,0 % p/p	83,3 % p/p	83,0 % p/p	84,2 % p/p	82,8 % p/p	82,8 % p/p	84,3 % p/p
tasa de contenido de éster etílico de ácido graso ω-3	92 % p/p	91 % p/p	92 % p/p	93 % p/p	91 % p/p	91 % p/p	92 % p/p
contenido de α-tocoferol	3,8 mg/g	3,8 mg/g	3,8 mg/g	4,0mg/g	3,9 mg/g	3,9 mg/g	3,7 mg/g
Farmacopea Europea	compa- tible						

- 25 * La tasa de contenido y el contenido en la tabla indican los valores del contenido de una cápsula (composición de ingrediente farmacéuticamente activo).

Ejemplo experimental 1

Las cápsulas sin costura (200 g) obtenidas en el Ejemplo 3 se evaluaron por un Analizador de Tamaño de Partícula con Procesado por Imagen Digital (Camsizer, fabricado por Horiba, Ltd.). La relación de aspecto fue no menos de 0,95, lo que confirmó que eran casi esféricos.

5 Ejemplo experimental 2

En el Ejemplo 3, como contenido, los Ésteres etílicos de ácidos omega-3 90 pueden estar contenidos en un alto contenido del 100 %. Además, por evaluación de la cápsula utilizando un microscopio digital (VHX-200, KEYENCE CORPORATION) antes del secado, se observó que los ojos estaban ausentes (lo que permite sacar la conclusión de que no estaba presente ningún ojo con un tamaño que excede de $\frac{1}{2}$ del espesor medio de la cubierta), y se logró la encapsulación con una buena cubierta que presenta un espesor extremadamente menos no uniforme, como se muestra en la Figura 1. El espesor de la cubierta era de 0,84 mm como máximo y de 0,82 mm como mínimo (mínimo/máximo 0,98).

Aplicabilidad industrial

15 La cápsula sin costura de la presente invención es superior en la estabilidad del contenido de la cápsula y puede contener una gran cantidad de contenido de la cápsula. Además, la presente invención proporciona cápsulas sin costura de alta calidad libres de ojos o con un ojo extremadamente pequeño, incluso si está presente, lo que demuestra una no uniformidad del espesor extremadamente pequeña. Puesto que el contenido puede ser alto, se puede minimizar el tamaño unitario de una preparación, y se puede realizar una administración muy fácil y utilizar un pequeño espacio durante el almacenamiento. Por otra parte, se puede mejorar la estabilidad durante la conservación, permitiendo así la extensión de la fecha de uso.

20

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir la cápsula sin costura que comprende una cubierta formada por una composición de la cubierta que comprende gelatina y un plastificante, que no comprende un modificador de tensión interfacial seleccionado del grupo de fosfolípidos, grasas, aceites, tensioactivos, disolventes orgánicos polares ni un agente gelificante seleccionado del grupo de disolventes orgánicos polares y polisacáridos, y un contenido de la cápsula que no comprende un modificador de tensión interfacial seleccionado del grupo de fosfolípidos, grasas, aceites, tensioactivos, disolventes orgánicos polares ni un agente gelificante seleccionado del grupo de disolventes orgánicos polares y polisacáridos, mediante un método de goteo en aceite, en donde las temperaturas del "contenido de la cápsula que no comprende un modificador de tensión interfacial ni un agente gelificante", de la "solución acuosa de la composición de la cubierta formada por una composición de la cubierta que comprende gelatina y un plastificante, que no comprende un modificador de tensión interfacial ni un agente gelificante" y del "líquido portador" están controladas cada una cerca de múltiples boquillas de un aparato utilizado para el método de goteo en aceite.
2. El método de producción de la reivindicación 1, en donde la temperatura del "contenido de la cápsula que no comprende un modificador de tensión interfacial ni un agente gelificante" se controla a un valor establecido ± 2 °C dentro del intervalo de 5 °C- 25 °C, o la temperatura de la "solución acuosa de la composición de la cubierta formada por una composición de la cubierta que comprende gelatina y un plastificante, que no comprende un modificador de tensión interfacial ni un agente gelificante" se controla a un valor establecido ± 2 °C dentro del intervalo de 50 °C-80 °C, o la temperatura del "líquido portador" se controla a un valor establecido ± 1 °C dentro del intervalo de 1 °C-15 °C, o una diferencia entre la temperatura del "contenido de la cápsula que no comprende un modificador de tensión interfacial ni un agente gelificante" y la temperatura de la "solución acuosa de la composición de la cubierta formada por una composición de la cubierta que comprende gelatina y un plastificante, que no comprende un modificador de tensión interfacial ni un agente gelificante", es no menos de 25 °C y no más de 75 °C, o una diferencia entre la temperatura de la "solución acuosa de la composición de la cubierta formada por una composición de la cubierta que comprende gelatina y un plastificante, que no comprende un modificador de tensión interfacial ni un agente gelificante" y la temperatura del "líquido portador" es no menos de 35 °C y no más de 79 °C.
3. El método de producción de la reivindicación 1, en donde el contenido de la cápsula es una composición de ingrediente farmacéuticamente activo, opcionalmente la composición de ingrediente farmacéuticamente activo comprende éster alquílico de ácido graso ω -3, opcionalmente la composición de ingrediente farmacéuticamente activo comprende éster alquílico de ácido graso ω -3 en una proporción de no menos del 90 % p/p.
4. El método de producción de la reivindicación 3, en donde la composición de ingrediente farmacéuticamente activo comprende éster etílico de EPA (éster etílico de ácido eicosapentaenoico) y éster etílico de DHA (éster etílico de ácido docosahexaenoico) en una relación total de ambos componentes de no menos del 80 % p/p o comprende no menos del 40 % p/p de éster etílico de EPA y no menos del 34 % p/p de éster etílico de DHA, opcionalmente la composición de ingrediente farmacéuticamente activo comprende Ésteres etílicos de ácidos omega-3 90 de la Farmacopea Europea.
5. Una cápsula sin costura que comprende una cubierta formada por una composición de la cubierta que comprende gelatina y un plastificante, que no comprende un modificador de tensión interfacial seleccionado del grupo de fosfolípidos, grasas, aceites, tensioactivos, disolventes orgánicos polares, ni un agente gelificante seleccionado del grupo de disolventes orgánicos polares y polisacáridos, en donde la cubierta tiene una relación de espesor mínimo/máximo de no menos de 0,6, en donde el diámetro de un ojo de la cubierta después de la encapsulación y antes del secado es $\frac{1}{2}$ o menos del espesor medio de las cubiertas.
6. La cápsula sin costura de la reivindicación 5, en donde la cubierta está libre de ojos.
7. La cápsula sin costura de la reivindicación 5, que no comprende un modificador de tensión interfacial seleccionado del grupo de fosfolípidos, grasas, aceites, tensioactivos, disolventes orgánicos polares ni un agente gelificante seleccionado del grupo de disolventes orgánicos polares y polisacáridos, en donde la cubierta después de la encapsulación y antes del secado está libre de ningún ojo que tenga un diámetro que exceda de $\frac{1}{2}$ del espesor medio de las cubiertas.
8. La cápsula sin costura de la reivindicación 5, que comprende un contenido de cápsula libre de un modificador de tensión interfacial seleccionado del grupo de fosfolípidos, grasas, aceites, tensioactivos, disolventes orgánicos polares y de un agente gelificante seleccionado del grupo de disolventes orgánicos polares y polisacáridos.
9. La cápsula sin costura de la reivindicación 5, en donde la cápsula comprende una cubierta y un contenido de la cápsula, en donde el contenido de la cápsula es una composición de ingrediente farmacéuticamente activo, opcionalmente la composición de ingrediente farmacéuticamente activo comprende éster alquílico de ácido graso ω -3, opcionalmente la composición de ingrediente farmacéuticamente activo comprende éster alquílico de ácido graso ω -3 en una proporción de no menos del 90 % p/p.
10. La cápsula sin costura de la reivindicación 9, en donde la composición de ingrediente farmacéuticamente activo comprende éster etílico de EPA (éster etílico de ácido eicosapentaenoico) y éster etílico de DHA (éster etílico de ácido docosahexaenoico) en una relación total de ambos componentes de no menos del 80 % p/p o comprende no

ES 2 748 934 T3

menos del 40 % p/p de éster etílico de EPA y no menos del 34 % p/p de éster etílico de DHA, opcionalmente la composición de ingrediente farmacéuticamente activo comprende Ésteres etílicos de ácidos omega-3 90 de la Farmacopea Europea.

FIG. 1

