

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 990 251**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/197 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.11.2016** **PCT/EP2016/078913**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.06.2017** **WO17097612**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.11.2016** **E 16809301 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2024** **EP 3386489**

54 Título: **Cápsulas de gelatina blanda con liberación independiente del ph**

30 Prioridad:

09.12.2015 IT UB20156821

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

29.11.2024

73 Titular/es:

ALTERGON S.A. (100.0%)
Via Dogana Vecchia 2
6900 Lugano, CH

72 Inventor/es:

CARUCCI, SIMONE;
MARCHIORRI, MAURIZIO;
PONTIGGIA, MARCO y
FOSSATI, TIZIANO

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 990 251 T3

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

DESCRIPCIÓN

Cápsulas de gelatina blanda con liberación independiente del pH

La presente invención se refiere a una formulación novedosa para cápsulas de gelatina blanda que permite la modulación de la liberación independiente del pH tanto de principios activos poco solubles en agua como de principios activos solubles en agua o complejos de los mismos diseñados para aumentar la solubilidad de principios activos poco solubles o insolubles en agua.

Estado de la técnica

La forma farmacéutica consistente en una cápsula de gelatina blanda se utiliza para la administración (principalmente oral) de principios activos no cristalinos, poco solubles en agua. Por ejemplo, existen en el mercado preparados de progesterona y complejos vitamínicos en forma de cápsulas de gelatina blanda.

Las cápsulas de gelatina blanda consisten en una cubierta que contiene gelatina plastificada que encierra un material de relleno, generalmente consistente en un principio activo lipofílico líquido o semilíquido, una solución de un principio activo lipofílico o una pasta, que tienen características tales que la cubierta no se disuelve.

Por el documento EP1315479 se sabe que las cápsulas duras que contienen pectina, goma gellan y cloruro cálcico en una cubierta de gelatina con poder gelificante no liberan el principio activo en valores de pH ácidos (por ejemplo, pH 1,2), mientras que en valores de pH próximos a la neutralidad (por ejemplo, pH 6,8) liberan todo el contenido de la cápsula en pocos minutos. Por lo tanto, el documento EP1315479 describe cápsulas gastroprotegidas y no enseña que la combinación de gelatina con poder gelificante, pectina, goma gellan y cloruro cálcico pueda dar lugar a una liberación lenta, modulable e independiente del pH.

Descripción de la invención

Ahora se ha descubierto sorprendentemente, contrariamente a las enseñanzas derivables del estado de la técnica, que de acuerdo con un primer aspecto de la invención tal como se define en las reivindicaciones anexas, se pueden obtener nuevas formulaciones de cápsulas blandas que permiten modular y prolongar la liberación de los principios activos, dispersando una solución o suspensión del medicamento en un relleno hidrófilo constituido por gelatina con un poder gelificante definido, gelatina hidrolizada, glicerol, agua, pectina y goma gellan. El relleno formulado de este modo se encierra en una envoltura hecha de gelatina, glicerol anhidro, agua y, opcionalmente, cloruro cálcico.

El objeto de la invención es, por tanto, el definido en la reivindicación 1.

Las formulaciones de acuerdo con la invención son ventajosamente adecuadas tanto para principios activos poco solubles en agua como para principios activos solubles en agua, y también para principios activos poco solubles o insolubles, complejados para aumentar su solubilidad. Por ejemplo, el medicamento puede estar en una forma complejada con ciclodextrina.

Algunos ejemplos de principios activos utilizables de acuerdo con la invención son los antiinflamatorios no esteroideos, las hormonas tiroideas (levotiroxina, liotironina), las estatinas, los broncodilatadores, los antihistamínicos, los esteroides y sus derivados, los analgésicos narcóticos, antibacterianos/antivirales, vitaminas, aceites de diversos tipos (aceite de pescado, aceite de crustáceos, aceites vegetales y aceites esenciales), glucosaminoglicanos, antimicóticos, inhibidores de la bomba de protones, hormonas de la fertilidad (FSH, HCG, HMG, LH), corticosteroides, medicamentos para la disfunción eréctil y anticoagulantes.

Algunos ejemplos de medicamentos solubles utilizables según la invención son el clorhidrato de metformina, el clorhidrato de propranolol, el clorhidrato de ranitidina y el clorhidrato de diltiazem, mientras que algunos ejemplos de medicamentos medianamente solubles en agua (de 1 a 100 mg/ml) utilizables de acuerdo con la invención son el paracetamol, la paroxetina, la duloxetina, la tamsulosina, la atomoxetina, la fluoxetina y sus sales.

Las formulaciones de la invención son en cualquier caso adecuadas para cualquier compuesto diseñado para administración oral.

El medicamento puede introducirse en el relleno "tal cual", en solución o en suspensión de etanol.

Por "gelatina hidrolizada" se entiende una gelatina que ha sido sometida a digestión enzimática. La gelatina hidrolizada está disponible en el mercado a partir de diversas fuentes, y es rica en glicina, prolina, hidroxiprolina, lisina e hidroxilisina.

La goma Gellan es un polímero no ramificado de origen bacteriano formado por la unidad tetrasacárida repetitiva glucosa-ramnosa-glucosa-ácido glucurónico. Se utiliza como aditivo alimentario, aditivo cosmético y aditivo farmacéutico como emulsionante, espesante y estabilizador, y está disponible en diversas fuentes comerciales.

La pectina es un heteropolisacárido que comprende unidades de ácido galacturónico unidas por enlaces $\alpha(1-4)$ cuyos grupos carboxilos están en parte en forma de ésteres metílicos. El grado de esterificación de la pectina se define como la relación entre los grupos esterificados y el total de grupos carboxilo.

- 5 La cubierta de la cápsula contiene preferentemente de 20 a 45% de gelatina con un valor Bloom entre 110 y 300, de 15 a 30% de plastificante, de 30 a 40% de agua y opcionalmente de 0,5 a 5%, preferentemente de 1 a 2%, de sal de calcio, preferentemente cloruro de calcio.

Dicho plastificante puede seleccionarse preferentemente de alcoholes polihidroxilados, preferentemente seleccionados de glicerol, sorbitol, mezclas de sorbitol/sorbitán, 1,2 propilenglicol, macrogol 200-600 y mezclas de los mismos.

- 10 Los porcentajes se expresan en peso sobre el peso total de la cubierta.

El relleno de la cápsula contiene de 1 a 5% de gelatina con un valor Bloom comprendido entre 60 y 150, de 10 a 30% de gelatina hidrolizada, de 10 a 30% de 85% de glicerol, de 1 a 5% de pectina, hasta 5% de goma gellan, de 20 a 60% de agua y de 0,1% a 10% de alcohol. Los porcentajes se expresan en peso sobre el peso total del relleno. El porcentaje de principio activo dependerá obviamente de la dosis unitaria elegida.

- 15 La invención permite la liberación del principio activo de forma independiente del pH; la liberación puede modularse aumentando o reduciendo la cantidad de pectina y su grado de esterificación y modificando la cantidad de goma gellan en presencia de gelatina hidrolizada. La liberación puede prolongarse aún más añadiendo cloruro cálcico a la cubierta. Como se verá claramente en los ejemplos que se exponen a continuación, se obtiene una liberación más gradual mediante el uso de pectina y goma gellan en porcentajes próximos a los valores más altos de los intervalos especificados anteriormente.
- 20

La invención se ilustra con mayor detalle en los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1: efecto del CaCl_2 en la cubierta

	sin CaCl_2	con CaCl_2
Excipientes de relleno	mg/cps	mg/cps
Liotironina sódica T3	0,025	0,025
Gelatina hidrolizada	17,5	17,5
gelatina de piel de cerdo 80 bloom	2,5	2,5
85% de glicerol	15	15
96% de etanol	2,5	2,5
Pectina CU 401- USP	3,482	3,482
Goma Gellan	0,0893	0,0893
Agua purificada	58,9037	58,9037
Llenado total	100	100
Excipientes de cubierta	mg/cps	mg/cps
150 bloom de gelatina	97,5	97,5
Glicerol anhidro	57,5	57,5
Cloruro cálcico	-	5
Agua purificada	95	90
Cubierta húmeda total	250	250
Cápsula seca total	255	260

La figura 1 compara la formulación del ejemplo 1 con CaCl_2 con el ejemplo 1 de la patente EP 1315479.

Las figuras 2 y 3 muestran los perfiles de liberación del ejemplo 1, en presencia o ausencia de CaCl_2 , a pH 6,8 y 1,2 respectivamente.

Ejemplo 2: efecto de la pectina y la goma gellan en la liberación

Relleno	ejemplo 2 forma 1 mg/cps	ejemplo 2 forma 2 mg/cps	ejemplo 2 forma 3 mg/cps	
Liotironina sódica	0,025	0,025	0,025	
Gelatina hidrolizada	17,500	23,335	28,000	
80 bloom de gelatina	2,500	3,334	4,000	
85% de glicerol	15,000	20,001	24,000	
96% de etanol	2,500	3,334	4,000	
Pectina CU 401-USP	3,482	2,321	1,393	
Goma Gellan	0,089	0,060	0,036	
Agua purificada	58,904	47,592	38,546	
Cubierta				
150 bloom de gelatina		97,50	97,50	97,50
Glicerol anhidro		57,50	57,50	57,50
Cloruro cálcico dihidratado		5,00	5,00	5,00
Agua purificada		90,00	90,00	90,00

5 Una comparación de las propiedades de liberación demuestra que la formulación con mayor contenido de pectina y goma gellan conduce a una liberación más lenta. Los resultados se muestran en la Figura 4.

REIVINDICACIONES

1. Cápsulas de gelatina blanda que comprenden una cubierta de gelatina, un plastificante, agua y opcionalmente una sal de calcio y un relleno que contiene un medicamento disperso o solubilizado que comprende gelatina con poder gelificante y un valor Bloom que oscila entre 60 y 150 en porcentajes que van del 1 al 5%, gelatina hidrolizada del 10 al 30%, 85% de glicerol del 10 al 30%, agua del 20 al 60%, pectina del 1 al 5% y goma gellan hasta el 5%, los porcentajes se expresan en peso, sobre el peso total del relleno.
2. Una cápsula de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el principio activo puede dispersarse o solubilizarse por medio de etanol u otros disolventes hidrófilos o lipofílicos, y/o complejarse con ciclodextrina.
3. Una cápsula de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que la cubierta contiene cloruro cálcico.
4. Una cápsula de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, en la que los principios activos se seleccionan entre antiinflamatorios no esteroideos, hormonas tiroideas, estatinas, broncodilatadores, antihistamínicos, esteroides, analgésicos narcóticos, antibacterianos/antivirales, vitaminas, aceites de diversos tipos, glicosaminoglicanos, antimicóticos, inhibidores de la bomba de protones, hormonas de la fertilidad, corticosteroides, medicamentos para la disfunción eréctil y anticoagulantes.
5. Una cápsula de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la cubierta contiene de 20 a 45% de gelatina con un valor Bloom comprendido entre 110 y 300, plastificante de 15 a 30%, agua de 30 a 40% y, opcionalmente, una sal de calcio, siendo los porcentajes en peso sobre el peso total de la cubierta.
6. Una cápsula de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la sal de calcio es cloruro de calcio.
7. Una cápsula de acuerdo con la reivindicación 6 en la que el cloruro cálcico está presente en porcentajes en peso que van del 0,5 al 5% sobre el peso total de la cubierta.
8. Una cápsula de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el plastificante se selecciona entre glicerol, sorbitol, mezclas de sorbitol/sorbitán, 1,2 propilenglicol, macrogol 200-600 y mezclas de los mismos.
9. Una cápsula de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el plastificante es glicerol anhidro.

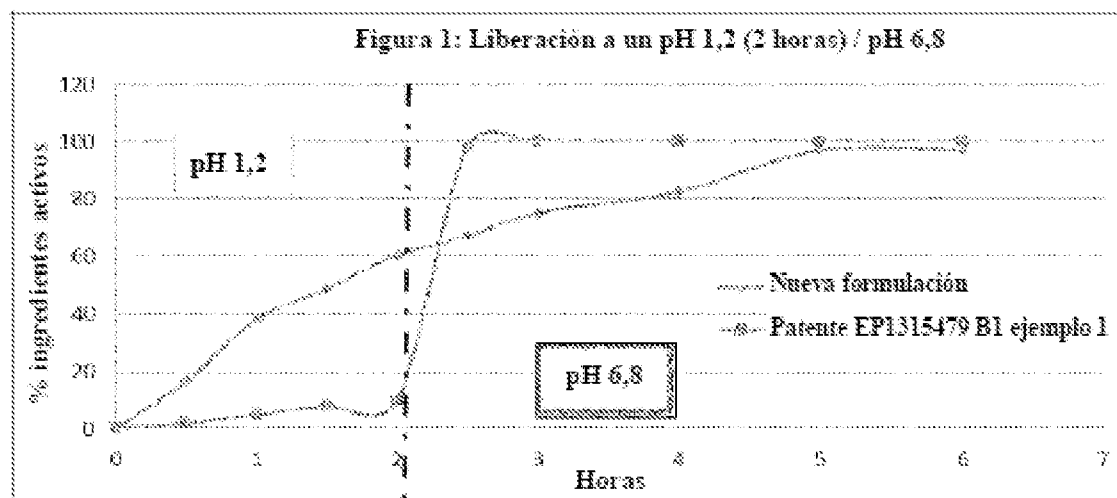


Figura 1

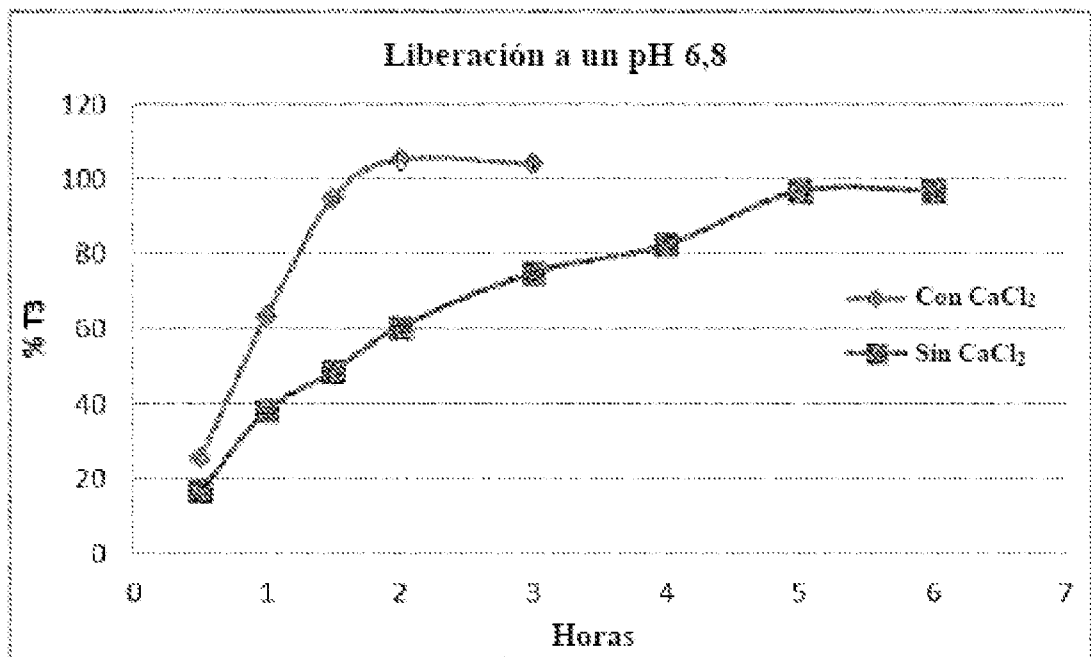


Figura 2

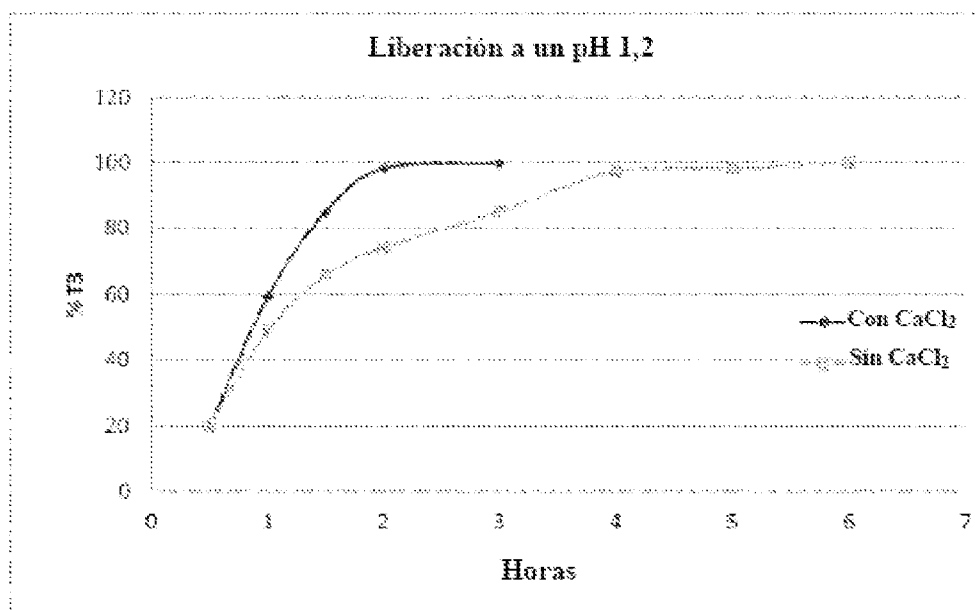


Figura 3

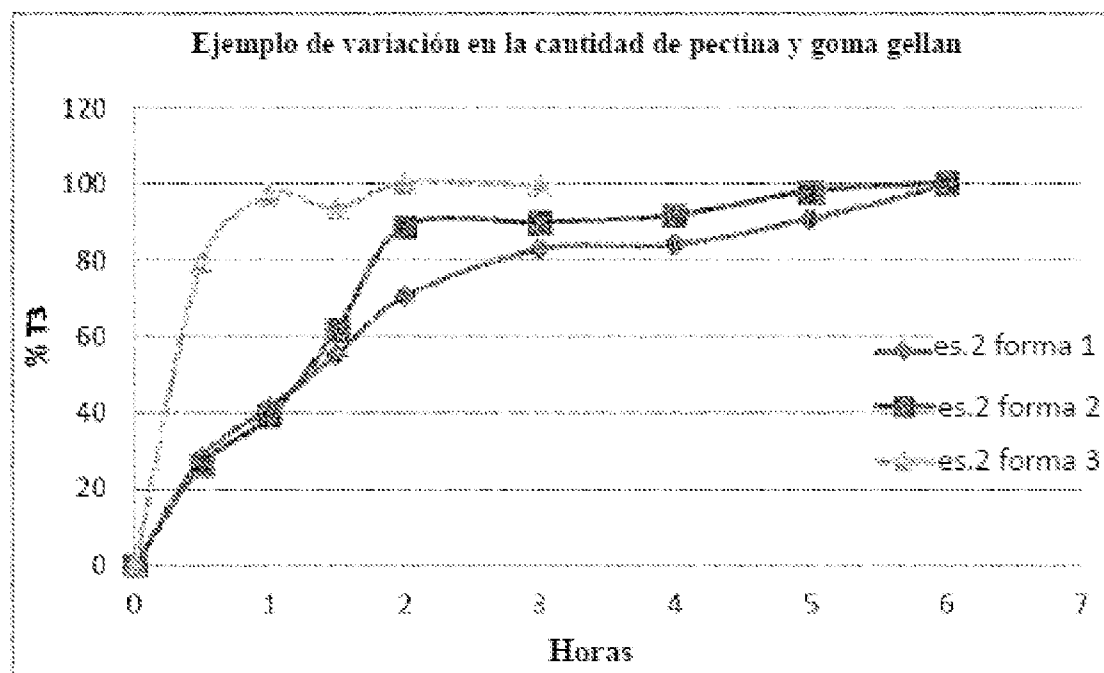


Figura 4