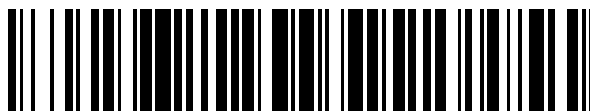


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 970**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/66 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05823349 .5**

96 Fecha de presentación: **26.10.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1809261**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.07.2007**

54 Título: **Sistema de cápsula blanda sin gelatina**

30 Prioridad:
08.11.2004 US 984205

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.05.2012

73 Titular/es:
R.P. Scherer Technologies, LLC
c/o CSC Services of Nevada, Inc. 520 East John
Street
Carson City, NV 89706, US

72 Inventor/es:
SHELLEY, Rickey, S.;
STROUD, Norman;
YOUNGBLOOD, Elizabeth y
TANNER, Keith

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 379 970 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

Sistema de cápsula blanda sin gelatina.

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un sistema para encapsular determinados materiales que tradicionalmente son difíciles o imposibles de encapsular en cápsulas de gelatina. Más específicamente, la invención se refiere a un sistema para encapsular formulaciones líquidas altamente básicas en un cápsula blanda sin gelatina.

Antecedentes de la invención

10 La experiencia ha demostrado hace mucho tiempo que pueden envasarse productos farmacéuticos u otros artículos para consumo animal o humano de manera conveniente y segura en una cubierta de gelatina dura o blanda (gel blando). La gelatina es un componente alimenticio proteico sustancialmente puro, obtenido mediante la desnaturalización térmica del colágeno, que es el material estructural más común y la proteína más común en animales. La gelatina forma geles térmicamente reversibles con agua y la temperatura de fusión del gel (<35°C) es inferior a la temperatura corporal humana (37°C), lo que proporciona a los productos de gelatina propiedades únicas, tales como estados de transición sol-gel reversibles a temperaturas cercanas a las fisiológicas.

15 La gelatina es una proteína anfótera con un punto isoiónico de entre 5 y 9, dependiendo del material de partida y del método de fabricación. La gelatina tipo A, con un punto isoiónico de 7 a 9, se deriva del colágeno con pretratamiento ácido. La gelatina tipo B, con un punto isoiónico de 4,8 a 5,2, es el resultado del pretratamiento alcalino del colágeno. Como su proteína original, el colágeno, la gelatina es única porque contiene, aproximadamente, el 16% de prolina, el 26% de glicina y el 18% de nitrógeno. La gelatina no es un alimento proteico completo debido a que el aminoácido esencial triptófano está ausente y el aminoácido metionina está presente sólo en un nivel bajo.

20 Existe un gran número de procedimientos usados en la fabricación de gelatina y los materiales de partida de los que se deriva, que incluyen hueso desmineralizado, piel de cerdo, piel de vaca y pescado. La gelatina puede derivarse de cualquier material comestible que contenga colágeno. Por razones de economía, la gelatina puede derivarse de la manera más práctica de fuentes de colágeno que normalmente requerirían refinado antes de su consumo o que en cualquier caso constituirían material de desecho que contiene proteínas destinadas para piensos, fertilizantes agrícolas o para otras industrias.

25 Las cápsulas de gelatina se dividen tradicionalmente en dos grupos generales; cápsulas de gelatina de cubierta dura y cápsulas de gelatina blanda (geles blandos). En las cápsulas de gelatina de cubierta dura, la cápsula está en equilibrio con una humedad relativa inferior al 20%; se formulan con una razón baja de plastificante seco con respecto a gelatina seca (cantidades bajas de plastificante); y se preparan tradicionalmente de dos cubiertas telescópicas, que actúan conjuntamente, formadas de manera separada. Por otro lado, los geles blandos están lo más comúnmente en equilibrio con una humedad relativa de entre el 20% y el 30%, se formulan con una razón alta de plastificante seco con respecto a gelatina seca (cantidades mayores de plastificante); y se forman tradicionalmente en un procedimiento unitario tal como el procedimiento de encapsulación mediante boquilla giratoria descrito más adelante.

30 Se conocen ampliamente geles blandos o cápsulas blandas de una pieza rellenas y se han usado durante muchos años y para una variedad de fines y pueden retener un material de relleno líquido. El material de relleno puede variar desde adhesivos industriales hasta aceites de baño. Más comúnmente, los geles blandos se usan para encerrar o contener materiales consumibles tales como vitaminas y productos farmacéuticos en un portador o vehículo líquido.

35 La encapsulación dentro de una cápsula blanda de una disolución o dispersión de un agente farmacéutico o nutricional en un portador líquido ofrece muchas ventajas con respecto a otras formas farmacéuticas, tales como comprimidos sólidos recubiertos o no recubiertos, fabricados por compresión, o preparaciones líquidas a granel. La encapsulación de una disolución o dispersión permite la administración precisa de una dosis unitaria, una ventaja que se hace especialmente importante cuando deben administrarse cantidades relativamente pequeñas del principio activo, como en el caso de determinadas hormonas. Tal uniformidad es más difícil de lograr mediante un procedimiento de preparación de comprimidos en el que los sólidos deben mezclarse y comprimirse uniformemente, o mediante la incorporación de la dosis total de principio activo en un portador líquido a granel que debe pesarse antes de cada administración oral.

40 La encapsulación de fármacos en cápsulas blandas proporciona además la posibilidad de mejorar la biodisponibilidad de agentes farmacéuticos. Los principios activos se liberan rápidamente en forma líquida tan pronto como la cubierta se rompe. No es necesaria la disgregación completa de la cápsula para que los principios activos queden disponibles para la absorción, a diferencia del caso de composiciones en comprimidos. Además, pueden dispersarse principios activos relativamente insolubles en un portador líquido para proporcionar una absorción más rápida. Un ejemplo típico implica una disolución de un fármaco hidrófobo en un disolvente hidrófilo. Tras la ingestión, la cubierta se rompe en el estómago y la disolución hidrófila se disuelve en el jugo gástrico. Los compuestos solubles en ácido se mantienen en disolución y están disponibles fácilmente para su rápida absorción. Los compuestos insolubles en ácido pueden precipitar temporalmente, en forma de una dispersión de partículas finas,

pero luego vuelven a disolverse rápidamente para dar una disolución con buena biodisponibilidad.

Las cápsulas blandas, lo más comúnmente cápsulas de gelatina blanda, proporcionan una forma farmacéutica que los pacientes aceptan fácilmente, puesto que las cápsulas son fáciles de tragar y no necesitan la adición de saborizantes con el fin de enmascarar el sabor desagradable del principio activo. Los pacientes también pueden transportar más fácilmente las cápsulas blandas que los líquidos a granel, puesto que sólo es necesario extraer del envase el número requerido de dosis.

Tradicionalmente, las cápsulas de cubierta tanto blanda como dura se han fabricado usando gelatina de mamífero como material de elección para producir la envoltura de la cápsula. El procedimiento mediante boquilla giratoria desarrollado por Robert Scherer en 1933 para producir cápsulas blandas de una pieza utiliza las propiedades únicas de la gelatina para permitir un procedimiento de fabricación de cápsulas blandas continuo. El sistema de encapsulación de la invención dado a conocer en esta solicitud de patente es especialmente útil en el método mediante boquilla giratoria de fabricación de cápsulas blandas.

La fabricación convencional de cápsulas blandas usando el procedimiento mediante boquilla giratoria utiliza gelatina de mamífero en un procedimiento bien conocido por los expertos en la técnica. Se combinan gránulos de gelatina seca con agua y plastificantes adecuados y entonces se mezcla la combinación y se calienta a vacío para formar una masa de gelatina fundida. La masa de gelatina se mantiene en su estado fundido mientras que se le da forma o moldea por colada en películas o cintas sobre tambores o ruedas de moldeo por colada. Se alimentan las películas o cintas bajo una cuña y entre boquillas de encapsulación giratorias. Dentro de las boquillas de encapsulación, se forman simultáneamente las cápsulas, en cavidades en las boquillas, a partir de las películas o cintas, luego se llenan, se cortan y se sellan. Los sellos se forman mediante una combinación de presión y calor cuando la cápsula se llena y se corta. La fabricación de cápsulas de gelatina blanda mediante boquilla giratoria se da a conocer en detalle en *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (Lachman, Lieberman y Kanig, Editors), 3ª edición, publicado por Lea & Febiger. También puede encontrarse una buena descripción de técnicas de encapsulación en gelatina en el documento WO 98/42294 (PCT/GB98/00830).

Las formulaciones de gelatina usadas para producir películas adecuadas para preparar cápsulas dentro del procedimiento mediante boquilla giratoria normalmente contienen entre el 25% y el 45% en peso de gelatina de mamífero. Los niveles inferiores al 25% en peso tienden a conducir a un mal sellado de la cápsula. Las propiedades físicas de la película de gelatina son críticas para la producción económica de las cápsulas blandas. Por ejemplo, la película debe ser lo suficientemente fuerte para superar la manipulación en la máquina de encapsulación, proporcionar buenas propiedades de sellado a temperaturas inferiores al punto de fusión de la película, demostrar la disolución rápida en los jugos gástricos, y tener suficiente elasticidad para permitir la formación de la cápsula.

Existen, sin embargo, problemas significativos asociados con las cápsulas de gelatina. En el caso de las gelatinas derivadas de gelatina de mamífero, existen preocupaciones con respecto a la posible transmisión de priones que se cree que son responsable de síndromes tales como la encefalopatía espongiforme bovina (BSE o enfermedad de las "vacas locas") y el síndrome de Creutzfeldt-Jacob. También hay restricciones éticas, culturales, dietéticas y religiosas en diversas partes del mundo en contra de productos derivados de determinados animales. Para responder a las preocupaciones sobre la seguridad y aceptación del consumidor de gelatinas de mamífero, las gelatinas se han derivado de fuentes de pescado, sin embargo, las gelatinas de pescado tienen requisitos de fabricación particulares y es probable que se vuelvan cada vez más caras con el agotamiento de los recursos pesqueros del mundo.

Independientemente de la fuente final de la gelatina de fuentes o bien de mamífero o bien de pescado, ninguno de estos enfoques ha respondido al que puede ser el problema más fundamental con respecto a la encapsulación en gelatina, concretamente, que no todas las sustancias y compuestos pueden encapsularse satisfactoriamente en una cápsula de gelatina.

No todos los líquidos son adecuados como vehículos o portadores para el producto de relleno de un gel blando. Por ejemplo, agua, propilenglicol, glicerina y ésteres, aminas, ácidos, cetonas y alcoholes de bajo peso molecular no pueden llenarse en geles blandos por sí mismos, o sólo pueden estar presentes en cantidades pequeñas. En particular, concentraciones de agua en el producto de relleno superiores al 20% en peso disolverán la cubierta de gelatina. Los líquidos que son adecuados para llenar geles blandos varían desde líquidos inmiscibles en agua tales como aceites vegetales, aceites aromáticos, hidrocarburos alifáticos y aromáticos, hidrocarburos clorados, éteres y ésteres, hasta líquidos no volátiles miscibles en agua. Los ejemplos de otros portadores aceptables incluyen polietilenglicoles y tensioactivos no iónicos y otros sistemas de disolventes farmacéuticamente aceptables.

Aunque el líquido de relleno pueda tratarse para la encapsulación en gelatina, existen limitaciones específicas para el uso de determinados vehículos de relleno para geles blandos. Por ejemplo, el pH del líquido de relleno no debe ser inferior a 2,5 o superior a 7,5. A pH inferior a 2,5, la gelatina se hidroliza produciendo fugas, mientras que a pH superior a 7,5, la gelatina también puede hidrolizarse.

Además, las emulsiones de aceite/agua o agua/aceite no son adecuadas para encapsulación en gel blando debido a que las emulsiones finalmente se degradan, liberando agua que disuelve la cubierta de gelatina. El disolvente o

portador en algunos casos debe tener suficiente poder de solvatación para disolver una gran cantidad del agente farmacéutico para producir una disolución altamente concentrada, y aún no hidrolizar, disolver o decolorar la cubierta de gelatina. La patente estadounidense n.º 6.340.473 describe composiciones que comprenden un almidón modificado y carragenano en una razón en peso de 1,5:1 con respecto a 4:1, que se dice que es adecuada para su uso en la fabricación de cápsulas blandas.

Aunque se proporcione un portador adecuado y un agente adecuado para la encapsulación, puede haber problemas en la encapsulación comercial satisfactoria. Un problema se produce con agentes de baja solubilidad que requieren un volumen relativamente grande de disolvente para la solubilización, lo que conduce a la necesidad de una cápsula grande. A menudo, no es posible disolver el agente farmacéutico en un volumen de disolvente lo suficientemente pequeño para producir un gel blando que sea apropiado desde el punto de vista económico y de aceptación del paciente. La publicación internacional n.º WO 2005/065665 da a conocer una composición líquida de ibuprofeno vertible concentrada compuesta de ibuprofeno, agua y etanol de calidad farmacéuticamente aceptable que se dice que es útil como material de relleno para cápsulas de gel blando.

Recientemente, se han descrito diversos sistemas para aumentar la solubilidad de principios activos de baja solubilidad, por ejemplo, en las patentes estadounidenses n.ºs 5.071.643 y 5.360.615 concedidas a Yu, *et al.* Estos sistemas implican la titulación de, según sea apropiado, ácido o álcali en polietilenglicol (PEG) que contiene un agente farmacéutico de baja solubilidad. En particular, la creación de una sal de un ácido débil y un álcali fuerte, tal como hidróxido de potasio o hidróxido de sodio, aumenta marcadamente la solubilidad del agente farmacéutico en PEG. Las publicaciones internacionales n.ºs WO 88/02625 y WO 02/17855 describen sistemas de disolventes para un agente farmacéutico ionizable de este tipo. Sin embargo, convirtiendo una parte del agente farmacéutico en la sal de un ácido débil y un álcali fuerte y aumentando de ese modo la solubilidad, el ion hidróxido (-OH) está presente necesariamente como una especie reactiva y está disponible para la degradación de la gelatina. Esto puede producirse mediante hidrólisis de la gelatina, una alteración de la unión iónica entre las hélices de gelatina, o mediante una combinación de las dos, junto con otros posibles mecanismos. De hecho, es un principio establecido hace mucho tiempo y mantenido ampliamente de la Química Farmacéutica que las sales de este tipo no pueden encapsularse en cápsulas de gelatina, a menos que estén altamente diluidas.

Por tanto, en la técnica anterior, el químico farmacéutico a menudo se enfrenta a un verdadero dilema: desear usar álcali para aumentar la solubilidad de un agente farmacéutico persistente con el fin de formular una cápsula lo suficientemente pequeña para la aceptación comercial y/o estabilizar el principio activo; mientras al mismo tiempo está forzado a restringir el uso de álcali no sea que la cápsula se degrade de manera no permisible.

Se prestarse atención particularmente a la necesidad de formular cápsulas que satisfagan la utilidad comercial, más que la teórica. Aunque puede ser posible formular determinados productos de relleno básicos en cápsulas de gelatina como materia inicial de encapsulación, tales formulaciones, tal como se describirá más adelante, no pueden satisfacer los criterios de estabilidad para productos farmacéuticos comerciales. Por tanto, tal como se observará más adelante, en la técnica anterior sigue siendo extremadamente difícil como materia práctica encapsular muchas sustancias básicas en cápsulas de gelatina blanda.

Un ejemplo prototipo de un agente farmacéutico que ha demostrado ser difícil de encapsular en cápsulas de gelatina blanda es el paracetamol (APAP). Utilizando el sistema de solubilidad potenciada descrito en las patentes estadounidenses n.ºs 5.071.643 y 5.360.615 concedidas a Yu, *et al.*; Shelley *et al.* se encontró, tal como se enseñó en la patente estadounidense n.º 5.505.961, que el hidróxido de sodio o hidróxido de potasio requerido para solubilizar el paracetamol en concentraciones muy altas (las superiores a aproximadamente el 27% en peso), aumentaba el pH de la disolución de PEG a más de 12, dando como resultado la degradación del paracetamol y la disolución de la cubierta de gel blando.

Al añadir, entre otros, propilenglicol y polivinilpirrolidona, Shelley *et al.* pudieron lograr concentraciones de paracetamol en una preparación de capsula de gelatina estable de hasta el 40% en peso, pero no significativamente más. Un avance de este tipo tuvo el efecto de obtener un gel blando del mismo tamaño para una dosis de 325 mg que para un producto de gel blando de dosis de 250 mg en la técnica anterior. Aunque significativo, esto aún no cumple las capacidades de dosificación deseadas, que oscilan incluso más en el caso del paracetamol formulado para receta.

Un problema de este tipo para lograr sistemas de dosificación adecuados en los que el principio o principios activo(s) debe(n) formularse como una preparación a alta concentración no se limita sólo al paracetamol, sino que también incluye, a modo de ilustración y no de limitación, fármacos bien conocidos tales como ibuprofeno, naproxeno, pseudoefedrina clorhidrato, dextrometorfano bromhidrato, doxilamina succinato, guafenesina, difenhidramina, aspirina y cafeína; así como determinadas formas farmacéuticas y concentraciones de ranitidina, cimetidina, celecoxib, ritonavir y fexofenadina; además de muchos otros y combinaciones de los fármacos enumerados anteriormente.

Lo que se ha necesitado, y hasta el momento no está disponible, es un sistema para encapsular portadores y agentes farmacéuticos ácidos que hasta el momento han demostrado ser de encapsulación difícil en cápsulas de gelatina, debido a o bien el efecto de la concentración del agente o portador, o bien la naturaleza básica del producto

de relleno. La presente invención ha solucionado este problema mediante un uso inesperado y novedoso de un sistema de administración de fármacos de una cubierta de cápsula sin gelatina resistente al álcali y un fármaco parcialmente neutralizado en el que proporcionar la sal de un ácido y un álcali fuerte produce concentraciones de fármaco significativamente altas en cantidades aceptables de disolvente.

5 Sumario de la invención

En su configuración más general, la presente invención avanza en el estado de la técnica con una variedad de nuevas capacidades y supera muchas de las deficiencias de las cápsulas blandas de la técnica anterior. En su sentido más general, la presente invención supera las deficiencias y limitaciones de la técnica anterior en cualquiera de varias composiciones y métodos generalmente eficaces.

10 La presente invención proporciona un sistema de encapsulación sin gelatina para determinados productos difíciles de encapsular, particularmente, para aquellas fórmulas de producto de relleno de cápsula que, por la naturaleza del portador, el equilibrio catiónico-iónico del portador y los principios activos, o la concentración de los principios activos y excipientes, son difíciles o imposibles de encapsular comercialmente en cápsulas de gelatina. La invención
15 proporciona un sistema de cápsula blanda para encapsular compuestos químicos que incluye una cubierta que comprende un almidón modificado o almidón de patata natural y carragenano gelificante. La razón de peso con respecto a peso de almidón con respecto a carragenano es de entre 1,5:1 y 5:1. El sistema también incluye un producto de relleno que comprende al menos un principio activo disuelto o disperso en un portador, teniendo el producto de relleno un pH mayor que 7,5, comprendiendo dicho producto de relleno un principio activo ácido y un agente alcalino suficiente para neutralizar parcialmente una parte de dicho principio activo formando un equilibrio
20 entre dicho principio activo ácido, y la sal de dicho principio activo ácido y el agente alcalino, con la condición que el producto de relleno no sea una composición líquida que comprende (i) ibuprofeno potásico, (ii) agua y (iii) metanol, en el que la cantidad de ibuprofeno potásico disuelto en el producto de relleno está en el intervalo de aproximadamente el 60 a aproximadamente el 90% en peso, el peso total de los componentes (i), (ii) y (iii) en el producto de relleno es al menos aproximadamente el 95%, y el producto de relleno es vertible a 25°C. El sistema de
25 cápsula de la invención presenta la calidad inesperada y novedosa de alta resistencia a productos de relleno alcalinos concentrados, en particular, a aquellos productos de relleno que contienen la sal o sales de ácidos débiles y bases fuertes. La presente invención es particularmente adecuada para productos de relleno con un pH mayor que 7,5; más preferiblemente para productos de relleno con un pH mayor que 8,0 y lo más preferiblemente, para productos de relleno con un pH de entre 8,0 y 12,0.

30 Los principios activos que requieren altas concentraciones por dosis, son inherentemente alcalinos, o requieren formulación como una sal, incluyen pero sin limitarse a: ibuprofeno, naproxeno, paracetamol, pseudoefedrina clorhidrato, dextrometorfano bromhidrato, doxilamina succinato, guaifenesina, difenhidramina, aspirina, cafeína, ranitidina, cimetidina, celecoxib, ritonavir y fexofenadina, y combinaciones de estos y otros agentes. El uso del sistema de la presente invención ha permitido la fabricación satisfactoria de formas farmacéuticas de gel blando de
35 disoluciones concentradas de ibuprofeno, naproxeno y paracetamol, que contienen dosificaciones mayores del principio activo de estos compuestos de lo que hasta el momento había sido posible en un gel blando comercialmente satisfactorio de tamaño terapéuticamente razonable.

Lo que se da a conocer, por tanto, es un sistema de cápsula blanda para encapsular compuestos químicos, que
40 comprende una cubierta que comprende un almidón modificado y un carragenano gelificante; y un producto de relleno, incluyendo el producto de relleno al menos un principio activo disuelto o disperso en un portador, teniendo el producto de relleno un pH mayor que 7,5. Más preferiblemente, el producto de relleno tiene un pH mayor que 8,0; y lo más preferiblemente, el producto de relleno tiene un pH de entre 8,0 y 12,0.

La cubierta del sistema comprende además una mezcla de almidón, carragenano gelificante, agua, un plastificante y un tampón, en la que el almidón y el carragenano gelificante están en una razón de peso con respecto a peso de
45 entre al menos 1,5 y 1 y entre 5,0 y 1. Más preferiblemente, el almidón y el carragenano gelificante están en una razón de peso con respecto a peso de entre al menos 2 con respecto a 1; y lo más preferiblemente, el almidón y el carragenano gelificante están en una razón de peso con respecto a peso de al menos 3 con respecto a 1.

El carragenano gelificante puede comprender iota-carragenano, kappa-carragenano y mezclas de los mismos. El almidón se selecciona de un almidón modificado seleccionado del grupo que consiste en almidón de tapioca hidroxipropilado, almidón de maíz hidroxipropilado, almidón de maíz hidroxipropilado tratado con ácido, almidones de maíz modificados pregelatinizados; o un almidón de patata natural y en el que dicho almidón tiene una temperatura de hidratación inferior a aproximadamente 90 grados centígrados.
50

El principio activo puede ser ibuprofeno y el ibuprofeno puede estar presente en la cápsula en una razón de peso con respecto a peso de al menos el 40%. El principio activo puede ser paracetamol, y el paracetamol puede estar presente en la cápsula en una razón de peso con respecto a peso de al menos el 40%. El principio activo puede ser naproxeno, y el naproxeno puede estar presente en la cápsula en una razón de peso con respecto a peso de al menos el 20%.
55

El producto de relleno comprende un principio activo ácido y un agente alcalino suficiente para neutralizar

parcialmente una parte del principio activo, formando un equilibrio entre el principio activo ácido, y la sal del agente ácido y el agente alcalino. El grado de neutralización también puede ser de entre el 40% y el 100% del principio activo ácido.

A modo de ejemplo y no de limitación, el principio activo también puede ser aspirina.

- 5 El sistema según la invención puede tener álcali añadido a la formulación de relleno para potenciar la estabilidad y/o solubilidad del principio activo. De manera similar, un agente ácido puede añadirse al producto de relleno, siempre que sin embargo, el pH final de la formulación de relleno sea superior a 7,5.

Descripción detallada de la invención

- 10 El sistema de encapsulación de la presente invención proporciona un avance significativo en el estado de la técnica. Las realizaciones preferidas del sistema de encapsulación de la invención consiguen esto mediante elementos novedosos y nuevos que demuestran capacidades previamente no disponibles pero preferidas y deseables. La descripción detallada expuesta a continuación se propone meramente como una descripción de las realizaciones actualmente preferidas de la invención, y no se pretende que representen la única forma en la que la presente invención puede construirse o utilizarse. La descripción expone las funciones, medios y métodos de implementación de la invención en conexión con las realizaciones ilustradas. Debe entenderse, sin embargo, que pueden conseguirse funciones y características iguales o equivalentes mediante diferentes realizaciones.

- 15 Se dio lugar a la experimentación inicial mediante la observación de que una suspensión de un extracto de acerola patentado, que representa una sal de un ácido débil y un álcali fuerte, degradó rápidamente una lámina de material de cápsula de gelatina preparado mediante la técnica tradicional, mientras que parecía no tener efecto sobre una lámina de material de encapsulación sin gelatina preparado principalmente de almidón y carragenano gelificante, según el método de Tanner *et al.*, tal como se enseñó en las patentes estadounidenses n.ºs 5.376.688 y 6.582.727. Como entendería el experto en la técnica, todas las referencias en la memoria descriptiva y reivindicaciones siguientes al almidón se refieren a almidones gelificantes, y todas las referencias al carragenano se refieren a carragenanos gelificantes.

- 25 Experimentación inicial de los efectos del álcali sobre las películas de encapsulación

- La observación de que una formulación que contiene un extracto básico de acerola no parecía afectar a la película sin gelatina aunque degradaba rápidamente una película de gelatina dio lugar a un examen del efecto de álcali concentrado sobre películas de este tipo. Aunque se mantiene generalmente que el almidón es en sí mismo susceptible a la degradación por álcali, los resultados observados eran una paradoja aparente a esta creencia del pasado, sugiriendo que mecanismos adicionales, y un mecanismo hasta ahora no descubierto, eran responsables de la resistencia observada de la película predominantemente de almidón a materiales alcalinos. Por tanto, se llevó a cabo experimentación para examinar el efecto de álcali altamente concentrado sobre películas de gelatina, películas de almidón, películas de carragenano gelificante, y la película combinada de almidón/carragenano gelificante.

- 35 Las películas se moldearon por colada mediante técnicas bien conocidas en la técnica con las composiciones expuestas en la tabla I.

Tabla I: Composiciones de películas para someter a prueba con álcali concentrado

Película de gelatina	
Componente	Cantidad, % en peso
Gelatina	38
Polysorb®	21
Agua purificada, USP	41
Película de almidón	
Componente	Cantidad, % en peso
Almidón hidroxipropilado	31
Polysorb®	12,5
Glicerol	12,5
Fosfato di-sódico	0,7
Agua purificada, USP	43,3
Película de carragenano	
Componente	Cantidad,% en peso
Iota-carragenano	7,5
Polysorb®	12,5
Glicerol	12,5
Fosfato di-sódico	0,7
Agua purificada, USP	66,8
Película de almidón/carragenano gelificante	
Componente	Cantidad, % en peso
Almidón hidroxipropilado	23,5
Iota-carragenano	7,5
Polysorb®	12,5
Glicerol	12,5
Fosfato di-sódico	0,7
Agua purificada, USP	43,3

5 Se moldearon por colada las películas y se permitió que se formaran y fijaran. Se cortó una sección rectangular de cada película, se retiró y se colocó sobre una gradilla de alambre para tubos de ensayo. Se dejó que se formaran depresiones en secciones de cada película. Entonces, se llenaron estas depresiones con álcali concentrado en forma de un aglomerado de hidróxido de potasio. El equipo de pruebas se colocó entonces en ellas y se mantuvo en un horno a 30°C y 95% de humedad relativa (HR). Se monitorizó la interacción entre el álcali y la película a intervalos regulares.

10 Resultados:

En la película de gelatina, se destruyeron las cavidades en el plazo de dos horas. El residuo alrededor de las

cavidades fundidas era de calidad pegajosa o fibrosa, indicativo de degradación de la gelatina.

5 En la película de almidón, no se observó ningún efecto en las primeras cuatro horas. En el intervalo de examen de cinco horas, se observó que las cavidades mostraban hundimientos o depresiones, y habían perdido opacidad, mientras que el área "control" de la película se mantenía semi-opaca. Todas las cavidades se fundieron en el plazo de 24 horas del inicio del experimento. Los residuos que rodean las cavidades fundidas se volvieron de color marrón y estaban pegajosas o fibrosas, indicativo de degradación del almidón.

En la película de carragenano gelificante, no se observó ningún efecto tras cinco horas. Tras 30 horas, las cavidades se mantuvieron intactas sin destrucción de estructura observada.

10 En la película de almidón/carragenano gelificante, se monitorizó de manera regular la película durante nueve días. Durante, y a la conclusión del estudio, se encontró que las cavidades permanecían sin daños sin destrucción de estructura observada.

15 Partiendo de la base de este experimento, pueden hacerse las siguientes determinaciones. La gelatina se degrada rápidamente por álcali fuerte, mientras el almidón también se degrada rápidamente, pero ligeramente menos rápido que la gelatina. El carragenano no se ve afectado por el álcali fuerte, al menos a lo largo del mismo intervalo de tiempo de este experimento. De manera sorprendente, e importante para la presente invención, la película de almidón/carragenano gelificante tampoco se vio afectada por el álcali fuerte, aunque el componente principal de la película, en una razón 3:1 con respecto al carragenano gelificante, fuera almidón hidroxipropilado que, tal como se observa, es muy susceptible al ataque por el álcali. Se encuentra que la razón de almidón con respecto a carragenano es eficaz en una razón de entre 1,5 y 1 y entre 5 y 1, más preferiblemente en una razón mayor que 2:1, y lo más preferiblemente en una razón mayor que 3:1. Además, aunque se realizó la experimentación con iota-carragenano, se cree que se obtendrían resultados similares con kappa-carragenano y mezcla de iota y kappa-carragenano. La sorprendente conclusión es que parece haber una relación sinérgica entre almidón y carragenano gelificante, que, cuando los dos se combinan en una película, sirve para proteger el almidón de la película de la degradación por álcali.

25 Este experimento sugirió la posibilidad de que determinadas formulaciones de fármaco, particularmente aquéllas con propiedades alcalinas, que durante mucho tiempo se había creído que eran difíciles o imposibles de encapsular, podrían tratarse, en un sistema diseñado apropiadamente, para la producción comercial y estable en una cápsula blanda.

Ejemplo 1- Ibuprofeno

30 Se llevó a cabo experimentación con respecto a lograr formulaciones comercialmente satisfactorias de ibuprofeno cuando el ibuprofeno estaba concentrado por encima de un nivel previamente compatible con el éxito en la técnica anterior. Al principio, se prepararon formulaciones para determinar la concentración de ibuprofeno por encima de la cual no era posible, desde una perspectiva comercial, preparar preparaciones estables en una cápsula de gelatina blanda tradicional.

35 El ibuprofeno es ácido 2-(4-isobutilfenil)-propiónico. Es un ácido carboxílico débil que se administra tradicionalmente en dosis de 200 mg para preparaciones de especialidades farmacéuticas publicitarias (EFP), o 400 mg para uso con receta. Con el fin de lograr una disolución en una cápsula blanda de tamaño adecuado que sea químicamente estable, los formuladores han desarrollado una disolución mixta de ibuprofeno e ibuprofeno potásico en un sistema de disolventes de polietilenglicol, tal como se enseñó en las patentes estadounidenses n.ºs 5.071.643; 5.360.615; y 40 5.376.688. Normalmente, para este tipo de forma farmacéutica (cápsula de gel blanda), la forma farmacéutica debe ser química y físicamente estable durante un período no inferior a 6 meses a 40°C y 75% de HR (humedad relativa). Si un producto cumple esta especificación de calidad, es decir, es química y físicamente estable en tales pruebas aceleradas durante seis meses, es altamente predecible que el producto será estable durante al menos dos años a temperaturas de almacenamiento en anaquel normales. Por otro lado, si un producto fracasa en tales pruebas de 45 estabilidad acelerada en el intervalo de prueba de un mes, o en cualquier periodo de tiempo más corto; es casi seguro que mostrará el mismo fracaso a temperaturas de almacenamiento en anaquel normales.

Se llevó a cabo experimentación para evaluar el efecto de la concentración de sal, es decir, para determinar la susceptibilidad relativa de las cápsulas de gelatina y sin gelatina a ibuprofeno potásico neutralizado al 100% en polietilenglicol 600 (PEG 600) en disoluciones de carga de fármaco variables, en un protocolo de prueba de 50 estabilidad acelerada (40°C - 75% de HR). Junto con las películas de gelatina preparadas para formulaciones convencionales que se conocen bien en la técnica (es decir, las películas que son idénticas en su composición a las películas usadas para fabricar las cápsulas usando el procedimiento de encapsulación mediante boquilla giratoria) (tabla II), se formaron películas sin gelatina de almidón/carragenano gelificante a partir de las siguientes composiciones, tal como se describen en la tabla III.

55

Tabla II: Formulación de película de capsula de gelatina (masa de gel con gel húmedo)

Componente	Cantidad,% en peso
Gelatina	38
Polysorb®	21
Agua purificada	41
TOTAL:	100,00

- 5 Polysorb® es una mezcla de sorbitol/sorbitano que se usa como un plastificante y se prepara y distribuye por Roquette, Inc. de Francia.

Tabla III: Formulación de cubierta de cápsula sin gelatina de almidón/carragenano gelificante (masa de gel con gel húmedo)

Componente	Cantidad,% en peso
Almidón hidroxipropilado	20-25
lota-carragenano	6-8
Plastificante	10-25
Tampón	0,5-1,0
Agua purificada	cs (suficiente)
TOTAL:	100,00

10

Para el fin del estudio, se definió fracaso como ruptura o licuación del área de prueba de la película, en la inspección visual. Se realizaron conjuntos de 4 pruebas para cada película y agente de prueba. Se produjo fracaso cuando fracasaron una o más de las 4 películas. Intacta significa que no fracasó ninguna de las 4 películas. Se exponen los resultados en la tabla IV.

- 15 Tabla IV: Pruebas de compatibilidad de película de gelatina de ibuprofeno potásico neutralizado al100%; pruebas de estabilidad aceleradas; 40°C - 75% de HR.

Carga del fármaco en la disolución (% en peso)	24 horas	48 horas	120 horas	216 horas
25	Intacta	Intacta	Intacta	2/4 fracasaron
30	Intacta	1/4 fracasó	Todas fracasaron	Todas fracasaron

20

(continuación)

Carga del fármaco en la disolución (% en peso)	24 horas	48 horas	120 horas	216 horas
35	Intacta	1/4 fracasó	Todas fracasaron	Todas fracasaron
40	Intacta	1/4 fracasó	Todas fracasaron	Todas fracasaron
45	1/4 fracasó	1/4 fracasó	Todas fracasaron	Todas fracasaron
50	1/4 fracasó	2/4 fracasaron	Todas fracasaron	Todas fracasaron

5 Este estudio demostró que incluso a niveles relativamente menores de carga de fármaco en disolución, es decir, al 25% y al 30% en peso, en un estudio en condiciones extremas corto pero intensivo, que se acepta generalmente que es altamente predictivo de los resultados de almacenamiento prolongado, hubo fracasos significativos con la película de gelatina. Esto sugiere fuertemente que incluso a tales niveles de carga bajos, era poco probable que la encapsulación con gelatina fuera adecuada para este tipo de producto.

10 En línea con la observación de que las películas sin gelatina parecían ser más resistentes a disoluciones básicas, se repitió el experimento, usando las mismas concentraciones de fármaco y parámetros de prueba, exponiendo las formulaciones de ibuprofeno a películas preparadas usando la composición de almidón/carragenano gelificante explicada anteriormente. Se expusieron los resultados en la tabla V.

Tabla V: Pruebas de compatibilidad de película sin gelatina de ibuprofeno potásico neutralizado al 100%; pruebas de estabilidad acelerada; 40°C-75% de HR

Carga del fármaco en disolución (% en peso)	24 horas	48 horas	120 horas	216 horas
25	Todas intactas	Todas intactas	Todas intactas	Todas intactas
30	Todas intactas	Todas intactas	Todas intactas	Todas intactas
35	Todas intactas	Todas intactas	Todas intactas	Todas intactas
40	Todas intactas	Todas intactas	Todas intactas	Todas intactas
45	Todas intactas	Todas intactas	Todas intactas	Todas intactas
50	Todas intactas	Todas intactas	Todas intactas	Todas intactas

15 Estos resultados indicaron que la película de almidón/carragenano gelificante es mucho más adecuada, incluso para concentraciones de ibuprofeno potásico sorprendentemente altas, que la película de gelatina. En un estudio complementario, se sometieron a prueba películas similares con ibuprofeno/ibuprofeno potásico parcial y completamente neutralizado, para evaluar el comportamiento de estas películas.

20

Tabla VI: Pruebas de compatibilidad de película de gelatina de ibuprofeno/ibuprofeno potásico de parcial a completamente neutralizado; pruebas de estabilidad acelerada; 40°C-75% de HR

Grado de neutralización (%)	24 horas	48 horas	120 horas	216 horas
20	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta
40	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta
60	Intacta	Intacta	Intacta	2/4 fracasaron
80	Intacta	Intacta	2/4 fracasaron	Todas fracasaron
100	Intacta	Intacta	3/4 fracasaron	3/4 fracasaron

5 El estudio confirmó que aunque estos compuestos podían encapsularse inicialmente en cápsulas de gelatina, en un plazo muy corto de tiempo, mientras se realizaban las pruebas de estabilidad aceleradas, se produjo una tasa de fracasos significativa a niveles de neutralización relativamente mayores.

10 En línea con la observación de que las cápsulas sin gelatina parecían más resistentes a disoluciones básicas, se repitió el experimento, usando los mismos grados de neutralización y parámetros de prueba, usando una película sin gelatina, de almidón/carragenano gelificante. Se exponen los resultados en la tabla VII.

Tabla VII: Pruebas de compatibilidad de película sin gelatina de ibuprofeno/ibuprofeno potásico parcial o completamente neutralizado; pruebas de estabilidad acelerada; 40°C - 75% de HR

Grado de neutralización (%)	24 horas	48 horas	120 horas	216 horas
20	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta
40	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta
60	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta
80	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta
100	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta

15 A continuación, se llevó a cabo experimentación para evaluar el efecto de la neutralización parcial, es decir, para determinar la susceptibilidad relativa de las cápsulas de gelatina y sin gelatina a niveles variables de ibuprofeno/ibuprofeno potásico, de parcial a completamente neutralizado con hidróxido de potasio en polietilenglicol 600 (PEG 600) al 40% en peso disoluciones de carga de fármacos, en un protocolo de pruebas de estabilidad aceleradas (40°C-75% de HR). Se prepararon cápsulas que contenían 200 mg de ibuprofeno como disolución del fármaco en polietilenglicol (PEG) 600. Para el fin del estudio, se definió fracaso como fuga, ruptura o licuación de la cápsula en la inspección visual, y se proporcionó una calificación de estable en ausencia de las mismas. Se exponen los resultados en la tabla VIII.

20

Tabla VIII: Encapsulación con gelatina y sin gelatina de ibuprofeno/ibuprofeno potásico parcialmente neutralizado; pruebas de estabilidad aceleradas; 40°C - 75% de HR

Grado de neutralización (%)	Tipo de cubierta (polímero)	Resultado de estabilidad en un mes
40	Gelatina	Estable
60	Gelatina	Fracasó (licuada)
80	Gelatina	Fracasó (licuada)
40	Almidón/carragenano gelificante	Estable
60	Almidón/carragenano gelificante	Estable
80	Almidón/carragenano gelificante	Estable

5 Se examinaron además cápsulas de almidón/carragenano que contenían las formulaciones de relleno altamente neutralizadas en un intervalo de almacenamiento de 3 meses y 6 meses. Se encontró que las cápsulas eran físicamente estables y no se vieron afectadas por el material de relleno.

10 En vista del completo fracaso de las cápsulas de gelatina que contenían las formulaciones altamente neutralizadas tras sólo un modesto periodo de pruebas de estabilidad aceleradas, se prepararon cápsulas con cubiertas tanto de gelatina como de almidón/carragenano gelificante y se examinaron tras periodos de prueba extremadamente breves, para determinar las condiciones en las que las cápsulas de gelatina son inestables cuando se llenan con las formulaciones de ibuprofeno.

15 Tabla IX: Encapsulación con gelatina y sin gelatina de ibuprofeno/ibuprofeno potásico parcialmente neutralizado; pruebas de estabilidad aceleradas; 40°C - 75% de HR

Grado de neutralización (%)	Tipo de cubierta (polímero)	Tiempo de almacenamiento, días y resultados de la prueba		
		5	10	15
60	Gelatina	Fracasó (fuga)	Fracasó (fuga)	Fracasó (licuada)
80	Gelatina	Fracasó (algo de licuación)	Fracasó (licuada)	Fracasó (licuada)
60	Almidón/carragenano	Estable	Estable	Estable
80	Almidón/carragenano	Estable	Estable	Estable

20 Dada la superioridad sorprendente e inesperada de la cápsula de almidón/carragenano gelificante para encapsular este producto en pruebas de estabilidad aceleradas, se decidió someter a prueba adicional las formulaciones de cápsulas de gelatina y sin gelatina con parámetros de prueba menos extremos, concretamente, 30°C - 60% de HR; y 25°C - 60% de HR. Se exponen los resultados en las tablas X a XIII.

Tabla X: Encapsulación con gelatina de ibuprofeno/ibuprofeno potásico parcialmente neutralizado; 30°C-60% de HR prueba de estabilidad	90 días
Grado de neutralización (%)	
40	Estable
60	Fracasó (licuada)
80	Fracasó (licuada)

Tabla XI: Encapsulación sin gelatina de ibuprofeno/ibuprofeno potásico parcialmente neutralizado; 30°C-60% de HR

Grado de neutralización (%)	90 días
40	Estable
60	Estable
80	Estable

5 Se examinaron adicionalmente las cápsulas de almidón/carragenano que contenían las formulaciones de relleno altamente neutralizadas en un intervalo de almacenamiento de 6 meses y 12 meses. Se encontró que las cápsulas eran físicamente estables y no se vieron afectadas por el material de relleno.

Tabla XII: Encapsulación con gelatina de ibuprofeno/ibuprofeno potásico parcialmente neutralizado; 25°C - 60% de

HR

Grado de neutralización (%)	180 días	270 días
40	Estable	Estable
60	Estable	Fracasó (fuga)
80	Fracasó (licuada)	Fracasó (licuada)

10

Tabla XIII: Encapsulación sin gelatina de ibuprofeno/ibuprofeno potásico parcialmente neutralizado; 25°C - 60% de HR

Grado de neutralización (%)	180 días	270 días
40	Estable	Estable
60	Estable	Estable
80	Estable	Estable

15 Se examinaron adicionalmente las cápsulas de almidón/carragenano que contenían las formulaciones de relleno altamente neutralizadas en un intervalo de almacenamiento de 12 meses y 18 meses. Se encontró que las cápsulas eran físicamente estables y no se vieron afectadas por el material de relleno

20 A partir de estos datos puede concluirse que el sistema de encapsulación de la presente invención puede crear una cápsula de ibuprofeno blanda, que era estable en condiciones comerciales, y que podía contener una concentración aumentada de ibuprofeno.

Ejemplo 2 - Naproxeno

25 A partir de los resultados anteriores, se planteó como hipótesis que los resultados sorprendentes obtenidos con la encapsulación con almidón/carragenano gelificante de disoluciones concentradas y parcialmente neutralizadas de ibuprofeno/ibuprofeno potásico podrían extenderse a otros principios activos difíciles de solubilizar de manera similar.

El naproxeno es ácido (S)-6-metoxi- α -metil-2-naftalenacético. Es un ácido débil. Se administra normalmente como comprimidos o cápsulas de la sal sódica de naproxeno en una dosis de 220 mg, que es aproximadamente equivalente a 200 mg de la forma de ácido libre de naproxeno.

5 Los intentos anteriores para encapsular una disolución de naproxeno sódico altamente concentrado en cápsulas de gelatina blanda no han sido satisfactorios. Durante el almacenamiento, el principio activo degrada la gelatina en la cubierta de la cápsula y la cápsula tiene fugas. Incluso las fugas menores son devastadoras desde una perspectiva comercial, puesto que una única cápsula con fugas contaminará un envase entero y hará que el resto sea inútil. Con el fin de estudiar la estabilidad de una formulación de disolución típica de naproxeno sódico, se desarrolló la formulación de relleno que se expone en la tabla XIV.

Tabla XIV: Formulación de relleno de naproxeno sódico

Componente	mg/gel blando	Cantidad, % en peso
Naproxeno sódico	200,00	24,0
Agua purificada	73,6	8,0
Polietilenglicol (PEG)	623,4	68,0
TOTAL:	917,00	100,00

10 Se encapsuló la formulación de relleno de naproxeno sódico usando una composición de almidón/carragenano gelificante libre de gelatina con los componentes y cantidades expuestos en la tabla III.

15 Para comparar el comportamiento de la formulación de cubierta de cápsula de almidón/carragenano gelificante sin gelatina con la de cápsulas a base de gelatina convencionales, se obtuvieron cápsulas de gel blando en preparación para pruebas de estabilidad usando la formulación de masa de gel de almidón/carragenano gelificante mostrada anteriormente en la tabla III y la cubierta de masa de gel a base de gelatina típica usada tradicionalmente para este tipo de formulación de relleno, mostrada anteriormente en la tabla II. Se colocaron las cápsulas en las pruebas de estabilidad aceleradas (40°C - 75% de HR) exponiéndose los resultados en la tabla XV.

Tabla XV: Formulación de naproxeno sódico encapsulada en cápsulas sin gelatina de la invención y con gelatina tradicionales; pruebas de estabilidad aceleradas; 40°C - 75% de HR

Tipo de cubierta (polímero)	Resultado de estabilidad de un mes	Resultado de estabilidad de seis meses
Gelatina	Fracasó (licuada)	No se sometió a prueba
Almidón/carragenano gelificante	Estable	Estable

La observación visual de las cubiertas sin gelatina de almidón/carragenano gelificante en el tiempo de prueba de estabilidad de seis meses demostró que no se vieron afectadas por la composición del producto de relleno.

Ejemplo 3 - Paracetamol

25 El paracetamol es N-acetil-p-aminofenol. Se administra normalmente como comprimidos o cápsulas en dosis en el intervalo de entre 250 mg y 500 mg, solo o en combinación con otros principios activos. Con el fin de estudiar la estabilidad de una formulación de disolución altamente concentrada típica de paracetamol (500 mg de principio activo) se desarrolló la formulación de relleno expuesto en la tabla XVI.

30 Tabla XVI: Formulación de relleno de paracetamol

Componente	Mg/gel blando	Cantidad, % en peso
Paracetamol	500,00	42,66
Acetato de potasio	130,00	11,09
Hidróxido de potasio	44,0	3,75

Polivinilpirrolidona (PVP)	23,0	1,96
Agua purificada	91,0	7,78
Polietilenglicol (PEG)	384,00	32,76
TOTAL:	1.172,00	100,0

Se diluyó la formulación de relleno de paracetamol en una formulación acuosa diluida para la medición del pH y se encontró que tenía un pH de aproximadamente 12, haciendo que la formulación fuera, por tanto, altamente básica. Se encapsuló la formulación de relleno en la cubierta de fórmula de almidón/carragenano gelificante sin gelatina según la tabla I, junto con un segundo lote de cápsulas de gelatina de formulación tradicional, según la tabla II, y luego se sometió a pruebas aceleradas y comparaciones tal como se notificó anteriormente para el naproxeno sódico.

Tabla XVII: Formulación de paracetamol encapsulada en cápsulas de gelatina tradicionales, y sin gelatina según la presente invención; pruebas de estabilidad aceleradas 40°C - 75% de HR

Tipo de cubierta (polímero)	Resultado de estabilidad de un mes	Resultado de estabilidad de seis meses
Gelatina	Fracasó (licuada)	No se sometió a prueba
Almidón/carragenano gelificante	Estable	Estable

Por tanto, utilizando el sistema de encapsulación de la presente invención, se ha hecho posible por primera vez producir cápsulas de gel blanda que contienen 500 mg de paracetamol en una cápsula que está dentro de los parámetros aceptables normalmente de tamaño de cápsula (ligeramente en exceso de 1 gramo).

Ejemplo 4 Comparación de las estabilidades de películas de gelatina y sin gelatina usando formulaciones de sal concentradas

En un intento por investigar adicionalmente la resistencia observada de la película de almidón/carragenano gelificante a sales alcalinas o básicas concentradas, se realizaron experimentos usando películas moldeadas por colada a partir de las formulaciones de masa de gel de almidón/carragenano gelificante y gelatina expuestas en el ejemplo 3. Se formaron las películas y se extendieron sobre un dispositivo de soporte de manera que podían formarse pequeñas depresiones en la superficie de la película. Se formó una depresión y posteriormente se llenó con la suspensión concentrada de la formulación de sal. Simultáneamente, se sometieron a prueba dos disoluciones ácidas mediante el mismo protocolo. Entonces se colocó el equipo de pruebas de compatibilidad en un horno mantenido a 40°C y 75% de HR, y se dejó en condiciones de exposición abierta para acelerar la reacción entre la sal, o el ácido y el sustrato de película. Esto se conoce bien en la técnica por ser un modo extremadamente agresivo de pruebas de estabilidad, dando como resultado la aceleración en la interacción entre la cubierta y el producto de relleno de más de 260 veces las tasas normales. Estaba previsto que las películas se examinarían en intervalos diarios para obtener evidencia de deformación o deterioro; sin embargo, tal como se detalla a continuación, el deterioro muy rápido y sorprendente de la película de masa de gelatina detuvo el experimento en una fase temprana.

Se sometieron a prueba las siguientes sales básicas, sales de ácido débil con un álcali fuerte, y ácidos débiles, según el protocolo anterior y se exponen los resultados en la tabla XVIII.

Tabla XVIII: Comparación de estabilidades de películas de gelatina y sin gelatina usando formulaciones de sal concentradas

Compuesto	Tipo de película y resultado de la prueba tras 24 horas a 40°C -75% de HR	
	Almidón/carragenano gelificante	Gelatina
Acerola (extracto básico)	Pasó	Fracasó

Acetato de amonio	Pasó	Fracasó
Acetato de potasio	Pasó	Fracasó
Citrato de potasio	Pasó	Fracasó
Hidrogenoftalato de potasio	Pasó	Fracasó
PO ₄ de potasio–(dibásico)	Pasó	Fracasó
PO ₄ de sodio–(tribásico)	Pasó	Fracasó
Ácido cítrico	Fracasó	Fracasó
Ácido tartárico	Fracasó	Fracasó

5 En resumen, los resultados globales de los estudios de estabilidad y compatibilidad muestran claramente que el sistema de encapsulación novedoso de la presente invención es resistente a formulaciones y principios activos alcalinos/básicos, y puede usarse para el desarrollo de productos de gel blando que no son viables usando formulaciones de cubierta a base de gelatina tradicionales.

Aplicabilidad industrial

El sistema de encapsulación de la presente invención proporciona un sistema de cápsula blanda según la reivindicación 1. Este sistema innovador permite la encapsulación satisfactoria de una amplia variedad de productos previamente considerados no adecuados para encapsulación en cápsulas de gelatina tradicionales.

REIVINDICACIONES

1. Sistema de cápsula blanda para encapsular compuestos químicos, incluyendo dicha cápsula:
una cubierta que comprende un almidón modificado o un almidón de patata natural y un carragenano gelificante, en el que una razón de peso con respecto a peso de almidón con respecto a carragenano es de entre 1,5 y 1 y entre 5 y 1; y
un producto de relleno que comprende al menos un principio activo disuelto o disperso en al menos un portador, teniendo el producto de relleno un pH mayor que 7,5, comprendiendo dicho producto de relleno:
un principio activo ácido y un agente alcalino suficiente para neutralizar parcialmente una parte de dicho principio activo ácido formando un equilibrio entre dicho principio activo ácido, y la sal de dicho principio activo ácido y el agente alcalino,
con la condición que el producto de relleno no sea una composición líquida que comprende (i) ibuprofeno potásico, (ii) agua y (iii) etanol, en el que la cantidad de ibuprofeno potásico disuelto en el producto de relleno está en el intervalo de aproximadamente el 60 a aproximadamente el 90% en peso, el peso total de los componentes (i), (ii) y (iii) en el producto de relleno es de al menos aproximadamente el 95%, y el producto de relleno es vertible a 25°C.
2. Sistema según la reivindicación 1, en el que dicho producto de relleno tiene un pH mayor que 8,0.
3. Sistema según la reivindicación 1, en el que dicho producto de relleno tiene un pH de entre 8,0 y 12,0.
4. Sistema según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que dicha cubierta incluye además agua, un plastificante y un tampón.
5. Sistema según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que dicho almidón y dicho carragenano gelificante están en una razón de peso con respecto a peso de al menos 2 con respecto a 1.
6. Sistema según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que dicho almidón y dicho carragenano gelificante están en una razón de peso con respecto a peso de al menos 3 con respecto a 1.
7. Sistema según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que dicho carragenano gelificante comprende iota-carragenano.
8. Sistema según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que dicho carragenano gelificante comprende kappa-carragenano.
9. Sistema según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que dicho carragenano gelificante comprende una mezcla de iota-carragenano y kappa-carragenano.
10. Sistema según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el almidón se selecciona de almidón de tapioca hidroxipropilado, almidón de maíz hidroxipropilado, almidón de maíz hidroxipropilado tratado con ácido, almidón de patata natural y almidones de maíz modificados pregelatinizados, y en el que dicho almidón tiene una temperatura de hidratación inferior a 90°C.
11. Sistema según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que dicho principio activo es ibuprofeno.
12. Sistema según la reivindicación 11, en el que dicho ibuprofeno está presente en la cápsula en un volumen de peso con respecto a peso de al menos el 40%, basándose en el peso total de la cápsula.
13. Sistema según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que el principio activo es paracetamol.
14. Sistema según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que dicho producto de relleno incluye un principio activo ácido y un agente alcalino suficiente para neutralizar parcialmente una parte de dicho principio activo ácido formando un equilibrio entre dicho principio activo ácido, y la sal de dicho principio activo ácido y el agente alcalino
15. Sistema según la reivindicación 14, en el que dicho principio activo ácido es paracetamol y dicho paracetamol está presente en la cápsula en una razón de peso con respecto a peso de al menos el 40%, basándose en el peso total de la cápsula.
16. Sistema según la reivindicación 14, en el que dicho principio activo ácido es naproxeno.
17. Sistema según la reivindicación 16, en el que dicho naproxeno está presente en la cápsula en una razón de peso con respecto a peso de al menos el 20%, basándose en el peso total de la cápsula.
18. Sistema según la reivindicación 14, en el que una cantidad de dicho agente alcalino es suficiente para neutralizar más del 40% de dicho principio activo ácido.

19. Sistema según la reivindicación 14, en el que una cantidad de dicho agente alcalino es suficiente para neutralizar más del 60% del principio activo ácido.
20. Sistema según la reivindicación 14, en el que una cantidad de dicho agente alcalino es suficiente para neutralizar más del 80% de dicho principio activo ácido.
- 5 21. Sistema según la reivindicación 14, en el que una cantidad de dicho agente alcalino es suficiente para neutralizar más del 95% del principio activo ácido.
22. Sistema según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que el principio activo ácido es aspirina.
23. Sistema de cápsula blanda para encapsular compuestos químicos según la reivindicación 1,
en el que dicho carragenano gelificante es iota-carragenano;
- 10 en el que el almidón es un almidón modificado seleccionado de almidón de tapioca hidroxipropilado, almidón de maíz hidroxipropilado, almidón de maíz hidroxipropilado tratado con ácido, almidón de patata y almidones de maíz modificados pregelatinizados, y
dicho almidón tiene una temperatura de hidratación inferior a 90°C; y
en el que el producto de relleno tiene un pH mayor que 8,0.
- 15 24. Sistema de cápsula blanda para encapsular compuestos químicos según la reivindicación 1,
en el que dicho almidón modificado se selecciona de almidón de tapioca hidroxipropilado, almidón de maíz hidroxipropilado, almidón de maíz hidroxipropilado tratado con ácido, almidón de patata y almidones de maíz modificados pregelatinizados, y dicho almidón tiene una temperatura de hidratación inferior a 90°C;
dicho carragenano gelificante es iota-carragenano,
- 20 dicha cápsula incluye además agua, un plastificante y un tampón,
en el que el almidón y el iota-carragenano están en una razón de peso con respecto a peso de al menos 3 con respecto a 1; y
en el que dicho producto de relleno tiene un pH de entre 8,0 y 12,0.
25. Sistema de cápsula blanda para encapsular compuestos químicos según la reivindicación 1,
25 en el que la cubierta incluye una mezcla de almidones modificados seleccionados de almidón de tapioca hidroxipropilado, almidón de maíz hidroxipropilado, almidón de maíz hidroxipropilado tratado con ácido, almidón de patata y almidones de maíz modificados pregelatinizados, y dicho almidón tiene una temperatura de hidratación inferior a 90°C,
dicho carragenano gelificante es iota-carragenano,
- 30 dicha cápsula incluye además agua, un plastificante y un tampón,
en el que dicho almidón y dicho iota-carragenano están en una razón de peso con respecto a peso de al menos 3 con respecto a 1;
en el que el producto de relleno tiene un pH de entre 8,0 y 12,0; y
el principio activo ácido se selecciona de ibuprofeno, paracetamol y naproxeno.

35