



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 284 699**

51 Int. Cl.:
C08J 5/18 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
C08L 5/00 (2006.01)
C12P 19/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01976119 .6**
86 Fecha de presentación : **21.08.2001**
87 Número de publicación de la solicitud: **1379575**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **14.01.2004**

54 Título: **Composiciones para películas solubles con un nuevo polisacárido hidrolizado.**

30 Prioridad: **05.09.2000 EP 00402437**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2007

73 Titular/es: **Warner-Lambert Company L.L.C.**
235 East 42nd Street
New York, New York 10017, US

72 Inventor/es: **Scott, Robert;**
Cade, Dominique y
He, Xiongwei

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 284 699 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).

ES 2 284 699 T3

En el intervalo de Pm las propiedades mecánicas de la película permanecen bastante aceptables incluso para la producción de cápsulas duras.

Las cápsulas duras convencionales se producen a partir de gelatina por un procedimiento de moldeo por inmersión. Este procedimiento se basa en la capacidad de sedimentación de una solución de gelatina caliente por enfriamiento. En una máquina de cápsulas de gelatina duras industrial totalmente automática, se sumergen los tornillos del molde en solución de gelatina caliente, se retiran los tornillos de la solución, se invierte, se seca la solución de gelatina (gel) que permanece en los tornillos, se extraen las cubiertas de cápsula y finalmente se cortan y pre-unen la funda y el cuerpo de las cápsulas. La sedimentación inmediata de la solución de gelatina en los tornillos del molde después de la inmersión es la etapa clave en el procedimiento. De otro modo, la solución de gelatina fluiría hacia abajo para formar cápsulas con un grosor de pared no uniforme y propiedades inaceptables.

Sin embargo, la solución acuosa del polisacárido YAS34 hidrolizado no gelatiniza a temperatura ambiente y no tiene la capacidad de sedimentación necesaria para la fabricación de cápsulas duras por el procedimiento de moldeo por inmersión convencional descrito. Sorprendentemente se ha descubierto que la adición de un agente de sedimentación adicional a la solución acuosa o a la composición que forma películas permite el ajuste y optimización de la capacidad de sedimentación de la solución para conseguir un grosor de cubierta uniforme de las cápsulas duras.

Agentes de sedimentación preferidos para las composiciones que forman películas de la invención o las soluciones acuosas de las mismas son carragenina, goma gelana, pectina, agarosa, gelatina, goma xantana con goma de algarro-billa, goma xantana con goma konjac, o YAS34 no hidrolizado. El contenido preferido del agente de sedimentación en la composición de película sólida es del 0,5% al 15% en peso. En la solución acuosa el agente de sedimentación está en el intervalo del 0,05% al 5% en peso. Opcionalmente los agentes gelificantes se combinan con cationes mono o divalentes de tipo Calcio Ca⁺⁺ o Mg⁺⁺, por ejemplo sales solubles en agua de los mismos, preferiblemente en la solución acuosa en una cantidad del 0,01 al 3% o en la composición de película sólida en una cantidad del 0,1 al 5% en peso.

Las soluciones acuosas de la composición que forma películas de la invención que contiene YAS34 hidrolizado y una agente de sedimentación y las películas derivadas de la misma tienen las siguientes ventajas:

- Elevado contenido en sólidos que mejora significativamente la viabilidad de diferentes procedimientos de fabricación.
- Suficiente capacidad de sedimentación para la producción de cápsulas duras por un procedimiento de moldeo por inmersión convencional.
- Elevada solubilidad de las películas, adecuada para formulaciones predosificadas tales como cápsulas duras, cápsulas blandas, recubrimiento de comprimidos y envasado de ingredientes.
- Propiedades mecánicas aceptables de las películas para cápsulas duras que permiten operaciones de carga y formación de ampollas.

La composición de la invención puede contener en un aspecto adicional un plastificante, especialmente para formulaciones de película blanda tales como cápsulas blandas.

La composición de la invención puede contener en un aspecto adicional agentes colorantes o agentes aromatizantes.

Las cápsulas duras de la invención pueden usarse como recipientes para proporcionar formas de dosificación unitarias, por ejemplo para compuestos agroquímicos, semillas, hierbas, productos alimenticios, productos colorantes, compuestos farmacéuticos, agentes aromatizantes y similares.

Ejemplo 1

55 *Hidrólisis del polisacárido YAS34 nativo*

Se disuelven 15 g de YAS34 en agua destilada a 52°C para formar una solución que contiene un 1,5% en peso a lo que se añaden 1000 ml de HCl 2 M en agitación. La mezcla se incuba a 52°C durante A 1 hora y en un segundo lote B durante 1,5 horas. Después del tiempo de incubación dado se enfría la solución a temperatura ambiente y se neutraliza a pH 7. Los hidrolizados se precipitan con agua/etanol (50/50 v/v) y se lavan 4 veces con etanol.

65

ES 2 284 699 T3

Los pesos moleculares y la viscosidad de YAS34 y los hidrolizados se muestran en la Tabla 1:

TABLA 1

	Pm medio	Viscosidad (cps)
YAS34	1.400.000	5% a 50°C gelatinizado 5% a 60°C gelatinizado
Hidrolizado A	123.000	20% a 50°C 650
Hidrolizado B	45.000	27% a 50°C 300

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Los resultados de la Tabla 1 demuestran que la hidrólisis en condiciones suaves reduce de forma eficaz el peso molecular y viscosidad y los hidrolizados son muy adecuados para la preparación de soluciones acuosas con viscosidad y contenido en sólidos aceptables para la fabricación de cápsulas duras o blandas.

Ejemplo 2

Películas de polisacárido

a) Se disuelven 50 g de YAS34 en agua destilada a 90°C para formar una solución del 10% en peso. Después de quitar las burbujas la solución se estabilizó a 80°C. Se prepararon películas con un grosor de aproximadamente 100 μm moldeando la solución en placas de vidrio y secando a 22°C/50% HR durante una noche.

b) Se disuelven 50 g de hidrolizado B (Pm = 45.000) en agua destilada a 60°C para formar una solución del 27%. Después de quitar las burbujas, la solución se estabilizó a 50°C. Se prepararon películas con un grosor de aproximadamente 100 μm moldeando la solución en placas de vidrio y secando a 22°C/50% HR durante una noche.

Los tiempos de disolución de las películas mostradas en la Tabla 2 se determinan de acuerdo con las condiciones del procedimiento de ensayo de disolución UPS XXII (a 37°C, en agua desmineralizada).

TABLA 2

	YAS34	Hidrolizado B	Gelatina
Disolución (min)	51	1,2	2,2

Las propiedades mecánicas de las películas mostradas en la Tabla 3 se determinan por ensayos de tracción con una máquina Instron con películas equilibradas por 50% HR a 22°C antes del ensayo.

TABLA 3

	YAS34	Hidrolizado B
Módulo de Young (MPa)	2400	2880
Resistencia (MPa)	59	55
Elongación a rotura (%)	19	9

El resultado de los ensayos demuestra que el hidrolizado B tiene un índice de disolución significativamente mayor que YAS34. La disolución es incluso mejor que la gelatina. La resistencia a tracción del hidrolizado está reducida en comparación con YAS34 pero las propiedades mecánicas permanecen muy aceptables no solamente para la fabricación de cápsulas blandas sino también para cápsulas duras.

ES 2 284 699 T3

Ejemplo 3

Cápsulas duras a partir de hidrolizado B

5 Se disuelven 54 g de hidrolizado B y 4 g de YAS34 en agua destilada a 70°C para 200 g de una solución que contiene un 27% de hidrolizado B y un 2% de YAS34 en peso. Después de quitar las burbujas la solución se estabilizó a 60°C.

10 La solución preparada de este modo se vertió después en una placa de inmersión de una máquina piloto de un único tornillo de un equipo de producción de cápsulas de gelatina duras convencional. Se produjeron cápsulas duras de tamaño 1 en condiciones similares a la producción de cápsulas de gelatina duras. Las cápsulas duras producidas tienen dimensiones similares a las cápsulas duras de gelatina convencionales.

15 Las cápsulas duras producidas se evaluaron por ensayos de disgregación de acuerdo con USPXXIII a 37°C en agua desmineralizada:

Primera filtración: 1,4 minutos

Disgregación total: 9,5 minutos.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 284 699 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición que forma películas que contiene exopolisacárido YAS34 hidrolizado, en la que el EPS YAS34 se hidroliza a un intervalo de peso molecular medio de 500.000 a 10.000.
2. Composición de película de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el YAS34 hidrolizado tiene un peso molecular medio de 45.000.
- 10 3. Composición de película, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 2 que contiene un agente de sedimentación adicional.
- 15 4. Composición de película de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el agente de sedimentación se selecciona entre carragenina, goma gelana, pectina, agarosa, gelatina, goma xantana con goma de algarrobilla, goma xantana con goma konjac, o EPS YAS34 nativo.
- 20 5. Composición de película de acuerdo con las reivindicaciones 3 ó 4, en la que el agente de sedimentación está contenido en una cantidad del 0,5 al 15% en peso.
6. Composición de película de acuerdo con las reivindicaciones 3 a 5, en la que el agente de sedimentación se combina con sales de cationes mono o divalentes.
- 25 7. Composición de película de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la sal catiónica está contenida en una cantidad del 0,01 al 5% en peso de la composición completa.
8. Composición de película de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7 que contiene adicionalmente agentes colorantes, agentes aromatizantes y/o plastificantes.
- 30 9. Recipiente producido a partir de la composición que forma películas de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8 para formas de dosificación unitarias de compuestos agroquímicos, semillas, hierbas, productos alimenticios, compuestos farmacéuticos o agentes aromatizantes.
- 35 10. Una solución acuosa de la composición que forma películas que contiene YAS34 hidrolizado y un agente de sedimentación definido en la reivindicación 4 para la fabricación de cápsulas blandas y duras.
11. La solución acuosa de acuerdo con la reivindicación 10 que contiene EPS YAS34 hidrolizado en una cantidad del 10 al 50% en peso de la solución acuosa.
- 40 12. La solución acuosa de acuerdo con las reivindicaciones 10 y 11 que contiene una agente de sedimentación adicional en una cantidad del 0,01 al 5% en peso de la solución acuosa.
13. La solución acuosa de acuerdo con las reivindicaciones 10 a 12 que contiene adicionalmente sales de cationes mono o divalentes en una cantidad del 0,01 al 3% en peso de la solución acuosa.
- 45 14. Uso de la solución acuosa de acuerdo con las reivindicaciones 10 y 13 para la fabricación de cápsulas duras en un procedimiento de moldeo por inmersión.
- 50
- 55
- 60
- 65