



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 316 350**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 47/06 (2006.01)

A23L 1/03 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **00905304 .2**

(96) Fecha de presentación : **23.02.2000**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1163901**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **19.12.2001**

(54) Título: **Cápsulas blandas masticables con propiedades mejoradas de administración y procedimiento para producirlas.**

(30) Prioridad: **26.02.1999 JP 11-51411**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2009

(73) Titular/es: **SHIONOGI & Co., Ltd.**
1-8, Doshomachi 3-chome
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP

(72) Inventor/es: **Shodai, Hidekazu;**
Nagafuji, Noboru;
Toyoda, Toshitada y
Okada, Yuka

(74) Agente: **Urizar Anasagasti, José Antonio**

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 blandas masticables con propiedades mejoradas de administración y procedimiento para producirlas.

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una cápsula blanda masticable y a un método para producir la misma. Más particularmente, la presente invención se refiere a una cápsula blanda cuyo material de relleno está en una forma sólida o semisólida a temperatura ambiente, y a un método para producir la misma.

10 Técnica anterior

Recientemente, ha aumentado la demanda de cápsulas masticables que puedan ingerirse fácilmente sin agua desde un punto de vista de mejorar las propiedades de la ingesta y la portabilidad de los productos farmacéuticos. Las cápsulas masticables capaces de ser fácilmente ingeridas sin agua son especialmente útiles como preparaciones solubles inmediatas para los niños y los ancianos.

Una de las formas de dosificación, entre las cuales pueden usarse como una preparación masticable, es una cápsula blanda. Como un método para ablandar la cubierta de una cápsula blanda para que sea hecha conveniente para masticar, es convencionalmente conocido un método para aumentar la proporción de la mezcla de un plastificante, tales como la glicerina concentrada, glicerina, o D-sorbitol, en la composición de la cubierta (ej., véase la Publicación japonesa abierta a inspección pública No. 10-273436 y WO87/01034). Sin embargo, se ha usado como material de relleno convencional de una cápsula blanda, una solución o suspensión oleosa, una solución acuosa o alcohólica, o similares. Éstos materiales de relleno son heterogéneos respecto a la cubierta de una cápsula blanda. Por consiguiente, al masticar, es probable que la cápsula deje una sensación desagradable por la cubierta y la untuosidad de una base oleosa en un material de relleno. Los medicamentos exhiben a menudo un sabor desagradable, tal como un amargor peculiar. Ya que el material de relleno que contiene el medicamento de las cápsulas blandas masticables convencionales está en forma de solución o de suspensión, el material de relleno inmediatamente se esparce en la boca y el amargor del medicamento se siente simultáneamente con la ingesta de las cápsulas. Esto conlleva una reducción en la sensación derivada de la ingesta de las cápsulas blandas.

En el caso de tabletas para mejorar la sensación derivada por la ingesta, se ha informado un método para producir una tableta que usa gránulos que comprenden aceites y grasas para ser desintegrados inmediatamente en la boca (véase la Publicación japonesa abierta a inspección pública No. 8-333243). Sin embargo, desde el punto de vista descrito anteriormente no hay ninguna cápsula blanda conocida que se haya acreditado haya sido mejorada en la sensación derivada por la ingesta.

En el campo de la alimentación, recientemente, como ha habido un interés creciente en la salud, hay necesidades crecientes de cápsulas masticables vía por la cual los nutrientes puedan proporcionarse fácilmente. Por consiguiente, las cápsulas blandas que tengan una sensación excelente por la ingesta son útiles para aplicaciones como alimento y similares, además de como medicinas.

Como se describió anteriormente, las cápsulas blandas masticables convencionales no son necesariamente satisfactorias en términos de la sensación por la ingesta debido a una sensación desagradable de la cubierta y el amargor de los medicamentos. La presente invención tiene la intención de resolver los problemas descritos anteriormente.

El documento US-A-4,800,083 da a conocer un producto de cápsula que tiene un material de relleno que incluye una sustancia masticable y un medicamento que se dispersa por toda la sustancia.

El documento WO 97/38663 da a conocer cápsulas de gelatina blandas para la administración transmucosa de un compuesto activo farmacológicamente, la composición del relleno de la cual comprendiendo un emulsificador solvente no polar, un compuesto activo, y menos del 10% de agua.

El documento US-A-4,935,243 da a conocer cápsulas de gelatina blandas comestibles, masticables, que comprenden una cubierta y un material de relleno, la cubierta de gelatina blanda conteniendo gelatina, agua, plastificante e hidrolisato de almidón hidrogenado. El material de relleno puede tomar una forma líquida, semisólida, sólida o de gel, y preferiblemente constituye una dosis farmacéutica unitaria de una sustancia biológicamente activa.

Descripción de la invención

Como resultado de un estudio extensivo por parte de los inventores, se encontró que cuando una cápsula blanda se formula de tal manera que el material de relleno está en una forma sólida o semisólida a temperatura ambiente, la cubierta y el material de relleno se homogenizan entre sí cuando la cápsula se mastica, de tal forma que se alivia la sensación desagradable de la cubierta. Particularmente, el material de relleno de la cápsula blanda comprende un aditivo de bajo punto de fusión. Específicamente, cuando una base de chocolate que comprende manteca de cacao se formula en una proporción de mezcla apropiada, puede obtenerse una formulación masticable la cual puede masticarse fácilmente en la boca sin agua. La presente invención se completa en base a estos hallazgos.

ES 2 316 350 T3

Según la presente invención se proporciona una cápsula blanda que comprende el material de relleno en donde el material que rellena una cubierta está en una forma sólida o semisólida a temperatura ambiente y el material de relleno comprende un aditivo de bajo punto de fusión que comprende una base de chocolate que comprende manteca de cacao, en donde la cápsula blanda se ha sometido a maduración durante 10 horas o más, a una temperatura de 30 a 40°C.

En una realización de esta invención, la cápsula blanda es una cápsula masticable.

En una realización de esta invención, el contenido del aditivo de bajo punto de fusión es el 10% o más, preferentemente el 30% o más, y más preferentemente el 50% o más con respecto al peso total del material de relleno. Además, el punto de fusión del aditivo de bajo punto de fusión puede, por ejemplo, ser aproximadamente de 20 a 50°C.

El aditivo de bajo punto de fusión descrito anteriormente comprende una base de chocolate que comprende manteca de cacao. El aditivo de bajo punto de fusión puede, por ejemplo, comprender un segundo ingrediente seleccionado entre manteca de cerdo, aceite de coco y macrogol (polietilenglicol) así como una combinación de los mismos. Además, el aditivo de bajo punto de fusión puede, por ejemplo, comprender chocolate amargo. Preferentemente, la manteca de cacao puede incluir una cantidad mayor de cristales del tipo V y una cantidad menor de cristales del tipo VI.

En una realización de esta invención, el material de relleno además comprende un agente edulcorante. El agente edulcorante puede seleccionarse del grupo que consta de aspartamo, glicirricinato disódico, sacarina sódica, estevia y taumatina así como una combinación de los mismos.

En una realización de esta invención, en la cápsula blanda de la invención, el material de relleno comprende manteca de cacao como base de chocolate la cual es un aditivo de bajo punto de fusión y aspartamo como agente edulcorante.

En una realización de esta invención, en la cápsula blanda de la invención, el material de relleno comprende además un sacárido en adición al agente edulcorante. El sacárido puede seleccionarse del grupo que consta de sacarosa, D-manitol, xilitol, eritritol, D-sorbitol, maltosa, jarabe de maltosa reducido y maltitol así como una combinación de los mismos.

En una realización de esta invención, en la cápsula blanda de la invención, el material de relleno además comprende un aromatizante en adición del agente edulcorante. El aromatizante puede ser de sabor de chocolate.

En una realización de esta invención, en la cápsula blanda de la invención, la cubierta comprende los componentes siguientes (A) y (B): (A) gelatina; y (B) uno o más plastificantes seleccionados entre (b1) a (b3) en los cuales un total de 100 a 600 partes del peso de los plastificantes está presente en la cubierta con respecto a 100 partes del peso de la gelatina: (b1) glicerina, (b2) plastificantes sacáridos seleccionados entre el grupo que consta de sacarosa, fructosa, D-manitol, xilitol, eritritol, D-sorbitol, maltosa, jarabe de maltosa reducido, maltitol, alcohol de sacarosa y azúcar isomerizada así como una combinación de los mismos, y (b3) glicol seleccionado entre el grupo que consta de propilenglicol y polietilenglicol así como una combinación de los mismos. Los plastificantes (B) pueden incluir glicerina (b1). La cubierta puede comprender además (C) celulosa insoluble en agua en adición de (A) y (B), en la cual de 5 a 100 partes del peso de la celulosa insoluble en agua están presentes en la cubierta con respecto a 100 partes del peso de gelatina.

En una realización de esta invención, en la cápsula blanda de la invención, la cubierta además comprende (D) un edulcorante, en adición a (A) y (B). El edulcorante (D) puede seleccionarse del grupo que consta de sacarina de sodio, estevia y taumatina así como una combinación de los mismos.

En una realización de esta invención, en la cápsula blanda de la invención el material de relleno comprende un medicamento. El contenido del medicamento puede ser el 60% o menos con respecto al peso total del material de relleno.

En una realización de esta invención, en la cápsula blanda de la invención, el medicamento se selecciona entre el grupo que consta de un componente de medicamento analgésico antipirético, un componente de medicamento para la rinitis, un componente de medicamento expectorante antitusivo y un componente de vitamina, así como una combinación de los mismos.

En una realización de esta invención, en la cápsula blanda de la invención, el material de relleno comprende un alimento.

Además, según la presente invención se suministra un método para producir cualquiera de las cápsulas blandas descritas anteriormente que comprende los pasos de: rellenar la cubierta del material de relleno; y someter el material de relleno que rellena la cubierta para madurarlo durante 10 horas o más a una temperatura de 30 a 40°C.

Descripción breve de los dibujos

La Figura 1 es un diagrama de proceso que muestra un ejemplo de la producción de una cápsula blanda de la presente invención.

La Figura 2 es un gráfico que muestra el cambio en la dureza del material de relleno de la cápsula y de la manteca de cacao con respecto a la temperatura de maduración. El eje vertical representa la dureza (kg), mientras que el eje horizontal representa la temperatura de maduración (°C). Los triángulos negros representan los resultados para el material de relleno de la cápsula. Los diamantes negros representan los resultados para la manteca de cacao sola.

La Figura 3 es un gráfico que muestra el cambio en la dureza del material de relleno de la cápsula y de la manteca de cacao con respecto al tiempo de maduración. El eje vertical representa la dureza (kg), mientras que el eje horizontal representa el tiempo de maduración a 35°C. Los triángulos negros representan los resultados para el material de relleno de la cápsula. Los diamantes negros representan los resultados para la manteca de cacao sola.

La Figura 4 es un gráfico que muestra los resultados de una prueba del sabor y la prueba de la usabilidad para las cápsulas blandas producidas con o sin maduración. El eje vertical representa los valores medios por cada artículo juzgado por cinco voluntarios en una evaluación de cinco niveles. Las cuatro columnas de la izquierda (productos antes de la mejora) muestran los resultados sin la maduración, mientras que las cuatro columnas de la derecha (productos mejorados) muestran los resultados con la maduración. Las columnas representan, desde la izquierda, la sensación desagradable de la cubierta, el amargor del material de relleno, la sensación total por la ingesta y la usabilidad.

Mejor modo de realizar la invención

De aquí en adelante, la presente invención se describirá de forma detallada.

Una cápsula blanda de la presente invención está caracterizada por comprender una cubierta, en la cual un material de relleno que comprende puede rellenarse un medicamento o un alimento, y en que el material de relleno está en una forma sólida o semisólida a temperatura ambiente. “Temperatura ambiente” se refiere a aproximadamente de 1 a 30°C. “En una forma sólida o semisólida” se refiere a que un material de relleno no exhibe sustancialmente la propiedad de flujo a temperatura ambiente. Un material de relleno puede estar en forma de polvo, y más preferentemente en una forma sólida o semisólida integrada.

Según la presente invención, ya que un material de relleno de una cápsula blanda está en una forma sólida o semisólida, el material de relleno y una cubierta se homogenizan entre sí en la boca al masticar la cápsula. Por consiguiente, puede aliviarse la sensación desagradable típica de las cubiertas y no se siente la untuosidad de la base oleosa, y por eso mejora significativamente la sensación provocada por la ingesta.

La cápsula blanda de la presente invención, que comprende un material de relleno en una forma sólida o semisólida a temperatura ambiente, es novedosa. Aunque las realizaciones del uso de las mismas no se limitan específicamente, una realización preferente de la misma es una cápsula masticable.

En la cápsula blanda de la presente invención, el material de relleno comprende un aditivo de bajo punto de fusión. La adición de una cantidad apropiada de aditivo de bajo punto de fusión permite derretir el material de relleno entero, sin un calentamiento indebido. Por consiguiente, la cápsula blanda puede producirse fácilmente sin degeneración o descomposición de los componentes del material de relleno, tales como un medicamento y un alimento, y sin la ocurrencia de falla de la adherencia de la cápsula.

La proporción del aditivo de bajo punto de fusión no se limita particularmente, y puede ser típicamente el 10% o más, preferentemente el 20% o más, más preferentemente el 30% o más, más aun preferentemente el 40% o más, preferentemente aún más allá del 50% o más, e incluso más allá del 60% o más con respecto al peso total del material de relleno. El aditivo de bajo punto de fusión es preferentemente un aditivo capaz de ajustar la temperatura de disolución de la base entera para el material de relleno, que comprende el aditivo a una más alta que la temperatura ambiente, y típicamente aproximadamente a 70°C o menos, preferentemente aproximadamente a 60°C o menos, más preferentemente aproximadamente a 50°C o menos, y más aun preferentemente aproximadamente a 45°C o menos. “Base” se refiere a un material de relleno aparte de un medicamento en el caso de una cápsula blanda que comprende el medicamento, y un componente de un material de relleno aparte de un alimento en el caso de una cápsula blanda que comprende el alimento.

El aditivo de bajo punto de fusión puede ser cualquier aditivo que es farmacéuticamente aceptable o apropiado para los alimentos con tal de que los objetivos descritos anteriormente puedan lograrse. El punto de fusión de tal aditivo de bajo punto de fusión puede estar típicamente en el rango de aproximadamente 20 a 50°C, preferentemente de aproximadamente 25 a 45°C, y más preferentemente de aproximadamente 30 a 40°C.

El aditivo de bajo punto de fusión comprende una base de chocolate y puede además comprender manteca de cerdo, aceite de coco o macrogol (polietilenglicol) así como cualquier combinación de los mismos. Particularmente, cuando el macrogol se usa, las propiedades de la solubilidad y de la descarga de un medicamento ligeramente soluble pueden mejorarse, y la absorción de un medicamento ligeramente absorbible puede mejorarse. Estos aditivos están

ES 2 316 350 T3

comercialmente disponibles, o pueden producirse rápidamente usando un método de preparación conocido. Ejemplos de macrogol disponible comercialmente los cuales pueden usarse preferentemente en la presente invención incluyen el macrogol 600, macrogol 1000, macrogol 1500, y macrogol 1540.

- 5 La base de chocolate se refiere a materiales conocidos que pueden ser materiales crudos para el chocolate así como una combinación de los mismos. La base de chocolate es chocolate amargo. El chocolate amargo y la manteca de cacao son todos conocido como aditivos farmacéuticos.

- 10 Al incluir una base de chocolate en un material de relleno, puede proporcionarse una preparación de sabor de chocolate la cual mantiene una apariencia como una cápsula y la cual puede masticarse fácilmente en la boca sin agua. Además, los sabores desagradables debido al medicamento o alimento se enmascararán.

- 15 También, en la cápsula blanda de la presente invención, el material de relleno puede comprender cualquier componente edulcorante el cual es farmacéuticamente aceptable o apropiado como un alimento (aquí llamado un “agente edulcorante”). Los ejemplos preferentes de agente edulcorante incluyen aspartamo, glicirricinato disódico, sacarina sódica, estevia y taumatina así como cualquier combinación de los mismos. Por conveniencia, los sacáridos (descritos después) los cuales pueden contenerse en el material de relleno se excluyen de la definición de agentes edulcorantes.

- 20 Al incluir un agente edulcorante en un material de relleno cuando se necesite, es posible proporcionar una preparación que además suprima los sabores desagradables, tales como el amargor de un medicamento o un alimento.

- 25 Los inventores han encontrado que cuando se combina manteca de cacao como una base de chocolate con aspartamo como un agente edulcorante, se obtiene un efecto que estabiliza el aspartamo. Por consiguiente, una cápsula blanda que comprende un material de relleno que comprende manteca de cacao como una base de chocolate y aspartamo como un agente edulcorante es una realización preferida de la inclusión de manteca de cacao y puede además comprender la invención. El efecto del estabilizador descrito anteriormente puede ser significativo, especialmente cuando se formula en una proporción de la mezcla de manteca de cacao que es típicamente aproximadamente el 5% o más, y preferentemente aproximadamente del 10% al 50% con respecto al peso total del material de relleno, o típicamente aproximadamente de 3 a 15 partes por peso, y preferentemente aproximadamente de 3 a 12 partes en peso con respecto a una parte de peso de aspartamo.

- 30 También, en la cápsula blanda de la presente invención, el material de relleno puede comprender cualquier sacárido que sea farmacéuticamente aceptable o apropiado como alimento, además de un agente edulcorante. Los ejemplos preferentes de sacárido incluyen sacarosa, D-manitol, xilitol, ertritol, D-sorbitol, maltosa, jarabe de maltosa reducido y maltitol así como cualquier combinación de los mismos. Los alcoholes de azúcar son generalmente estables a los medicamentos y a los alimentos y por consiguiente son ejemplos especialmente preferentes de sacárido. Por conveniencia, los glicósidos que exhiben dulzor, como la estevia descrita arriba, se excluyen de la definición de los sacáridos.

- 35 También, en la cápsula blanda de la presente invención, el material de relleno puede comprender cualquier aromatizante que sea farmacéuticamente aceptable o apropiado como alimento, además de un agente edulcorante. Ejemplos preferentes de aromatizante incluyen el sabor de chocolate, sabor de menta y sabor de vainilla, así como cualquier combinación de los mismos.

- 40 Al incluir un sacárido y/o un aromatizante además del agente edulcorante en un material de relleno cuando se necesite, es posible proporcionar una cápsula blanda que tenga además una sensación de ingesta mejorada.

En la cápsula blanda de la presente invención, el material de relleno comprende típicamente un medicamento o un alimento.

- 50 En la cápsula blanda de la presente invención, el contenido de medicamento puede ser típicamente el 60% o menos, preferentemente el 50% o menos, más preferentemente el 30% o menos, y aún más preferentemente el 15% o menos con respecto al peso total del material de relleno. Restringiendo la cantidad de medicamento a un valor relativamente bajo se hace posible proporcionar una preparación en donde el sabor desagradable del medicamento se alivie especialmente.

- 55 Ejemplos de medicamento usado en la cápsula blanda de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, un componente de medicamento analgésico antipirético, un componente de medicamento para la rinitis, un componente de medicamento expectorante antitusivo, y un componente de vitamina así como una combinación de los mismos. Ejemplos de un componente de medicamento analgésico antipirético incluyen acetaminofén, aspirina, etenzamida, salicilamida, y lactilfenetidina. Ejemplos de un componente de medicamento para la rinitis incluyen el hidrocloreto de fenilpropanolamina, maleato de d-clorfeniramina, glicirrizinato dipotásico, y alcaloides de hojas de belladona. Ejemplos de un componente de medicamento expectorante antitusivo incluyen hidrobromuro de dextrometorfano, fosfato de codeína, hidrocloreto de delmetoxifenamina, hierba efedra, y glicirrizina. Ejemplos de un componente de vitamina incluyen las vitaminas solubles en agua, tales como la vitamina B y la vitamina C, y las vitaminas solubles en grasa, tales como la vitamina A y la vitamina D. Como se describió anteriormente, la presente invención puede usarse preferentemente para suministrar una cápsula blanda para un medicamento que tiene un sabor desagradable, particularmente amargo.

ES 2 316 350 T3

En la cápsula blanda de la presente invención, el contenido de alimento puede ser típicamente el 80% o menos, preferentemente el 70% o menos, más preferentemente el 50% o menos, y más aún preferentemente el 30% o menos con respecto al peso total del material de relleno.

5 Ejemplos de un alimento usado en la cápsula blanda de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, cualquier proteína, péptido, o lípido (incluidos el esteroide, el carotenoide, y los terpenoides), y los azúcares, y derivados de los mismos; los polvos secos y extractos de cualquier planta, animal, bacterias, y hongos comestibles; así como una combinación de los mismos.

10 Ejemplos de proteínas incluyen enzimas, anticuerpos y colágeno. Ejemplos de enzimas incluyen pepsina, tripsina, amilasa, lipasa y ribonucleasa.

Ejemplos de péptidos incluyen péptidos de regulación metabólica, péptidos antimicrobianos, péptidos antivirales y péptidos antitumorales.

15 Ejemplos de lípidos incluyen los ácidos grasos altamente no saturados, tales como el ácido docosahexaenoico (ADH) y el ácido eicosapentaenoico (AEP).

20 Ejemplos de esteroides incluyen el colesterol, las hormonas sexuales, la hormona adrenocortical, sapogenina, y digitoxina.

Ejemplos de carotenoides incluyen el licopeno, el beta caroteno, y la luteína.

25 Ejemplos de azúcares incluyen los oligosacáridos (es decir, lactosa, trehalosa, y maltosa), polisacáridos (almidón, hidrolisato de almidón, sulfato de condroitina, y ácido hialurónico).

Ejemplos de plantas comestibles incluyen las plantas utilizadas como vegetales, verduras, o frutas (ej., pimentón dulce, zanahoria, tomate, melón de agua, melón, manzana, *Amorphophaleus konjac*, y arándano), y las plantas utilizadas como hierbas medicinales (ej., *ginseng*, *ginkgo*, *Serenoa repens*, *Momordicae grosvenori*, y *Garcinia cambogia*).

30 Ejemplos de animales comestibles incluyen mamíferos, pájaros, reptiles, artrópodos, y pescado. Ejemplos de mamífero incluyen un cerdo y una vaca. Ejemplos de pájaro incluyen un pollo. Ejemplos de reptil incluyen una tortuga de carapacho blando, una tortuga, y una serpiente. Ejemplos de artrópodo incluyen un cienpiés y un milpiés. Ejemplos de pescado incluyen una anguila.

35 Ejemplos de bacterias incluyen el *bifidobacterium*.

Ejemplos de hongos incluyen levadura y setas. Ejemplos de seta incluyen hongo en repisa, *vegetative wasp*, y *Agaricus*.

40 Como se describió anteriormente, la presente invención puede utilizarse preferentemente como una cápsula blanda que comprende un alimento que exhibe un sabor desagradable, tales como un alimento de salud, un alimento funcional y un alimento suplementario nutritivo. La presente invención también puede utilizarse preferentemente como una cápsula blanda de tipo de alimento no esencial que tiene un sabor de base de chocolate y que da una sensación peculiar de masticación.

45 En la cápsula blanda de la presente invención, la cubierta puede comprender los componentes siguientes (A) y (B): (A) gelatina; y (B) un total de 100 a 600 partes por peso de un plastificante con respecto a 100 partes por peso de gelatina. Tal plastificante es típicamente uno o más seleccionados entre (b1) a (b3) debajo: (b1) glicerina, (b2) un sacárido seleccionado entre el grupo que consta de sacarosa, fructosa, D-manitol, xilitol, eritritol, D-sorbitol, maltosa, jarabe de maltosa reducido, maltitol, alcohol de sacarosa y azúcar isomerizada así como una combinación de los mismos (el sacárido es aquí llamado un "plastificante sacárido"), y (b3) glicol seleccionado entre el grupo que consta de polietilenglicol y propilenglicol, así como una combinación de los mismos.

55 En la presente invención, "gelatina" incluye cualquiera de las gelatinas, gelatina ácida, gelatina alcalina, gelatina peptídica, gelatina de bajo peso molecular, y un derivado de gelatina (ej., gelatina succinilata). Cualquiera de estas gelatinas puede usarse sola o en combinación como el componente (A) de la cubierta de la presente invención.

60 Pueden usarse como un plastificante del componente (B) de una cubierta uno o más entre (b1) glicerina, (b2) un plastificante sacárido, y (b3) glicol. En la presente invención, por lo menos la glicerina (b1) se usa preferentemente como un componente plastificante. Especialmente al tomar en consideración la facilidad de moldearse, la glicerina (b1) se usa preferentemente en combinación con por lo menos uno de los otros componentes plastificantes, es decir, el plastificante sacárido (b2) y el glicol (b3).

65 La cantidad de la mezcla de plastificante en una cubierta es preferentemente una cantidad total de 100 a 600 partes del peso del plastificante con respecto a 100 partes del peso de la gelatina. Cuando la cantidad de la mezcla es menor de 100, la cápsula se endurece, mientras que cuando la cantidad de la mezcla excede las 600 partes por peso, la cápsula se ablanda pero es probable que sea difícil de moldear.

ES 2 316 350 T3

Cuando la glicerina (b1) se usa sola como componente (B), la cantidad de la glicerina (b1) usada es de 100 a 300 partes por peso como componente (A), y particularmente preferentemente de 120 a 200 partes por peso con respecto a 100 partes por peso de gelatina.

En la presente invención, como plastificante sacárido (b2) se usa uno entre sacarosa, fructosa, D-manitol, xilitol, eritritol, D-sorbitol, maltosa, jarabe de maltosa reducido, maltitol, alcohol de sacarosa y azúcar isomerizada, así como una combinación de los mismos. Para proporcionar dulzor al masticar, el D-sorbitol, la sacarosa y el manitol son preferentes. Considerando la baja adhesividad cuando se agrega en una concentración alta, el D-sorbitol y el manitol son preferentes.

Cuando la glicerina (b1) se usa en combinación con el plastificante sacárido (b2), la fase de solubilidad de la glicerina con la gelatina es excelente, y la concentración del plastificante en una cubierta puede aumentarse. Cuando la glicerina se usa en combinación con un plastificante sacárido, 100 partes por peso de gelatina es preferentemente mezclado con 50 a 300 partes por peso de glicerina (particularmente 50 a 250 partes por peso), y 30 a 300 partes por peso del plastificante sacárido (particularmente, 50 a 150 partes por peso).

En la presente invención, como glicol (b3), se usa uno seleccionado entre propinilglicol, polietilenglicol así como una combinación de los mismos. El polietilenglicol que tiene un peso promedio de peso molecular de 400 a 4.000 es particularmente preferente. Estos glicoles tienen un nivel alto de higroscopicidad, y es probable que sean difíciles de manejar después de moldearse, de modo que es preferible que la cantidad de glicol a ser agregada no sea excesivamente grande.

El uso combinado de la glicerina (b1) y el glicol (b3) permite una cubierta de gelatina considerablemente blanda. Cuando se usan glicerina y propinilglicol en combinación, 100 partes por peso de gelatina es preferentemente mezclado con 40 a 200 partes por peso de glicerina (particularmente, de 50 a 120 partes por peso) y de 20 a 300 partes por peso de propinilglicol (particularmente, de 40 a 100 partes por peso). Cuando se usan glicerina y polietilenglicol en combinación, 100 partes por peso de gelatina es preferentemente mezclado con 50 a 100 partes por peso de glicerina (particularmente, de 60 a 80 partes por peso) y de 40 a 200 partes por peso de polietilenglicol (particularmente, de 50 a 100 partes por peso).

Cuando la glicerina (b1), el sacárido (b2) y el glicol (b3) se usan en combinación, 100 partes por peso de gelatina es preferentemente mezclado con 50 a 200 partes por peso de glicerina (particularmente, de 60 a 150 partes por peso de glicerina), de 30 a 130 partes por peso de sacárido (particularmente, de 40 a 80 partes por peso de sacárido), y de 20 a 120 partes por peso de glicol (particularmente, de 50 a 100 partes por peso de glicol).

En la cápsula blanda de la presente invención, las cubiertas pueden comprender celulosa insoluble en agua como componente (C) en adición a la gelatina como componente (A) y un plastificante como componente (B). Ejemplos de celulosa insoluble en agua incluyen la celulosa cristalina, etil celulosa, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución y almidón así como una combinación de los mismos. Para impedir que las cápsulas blandas se adhieran entre sí, la celulosa cristalina es particularmente preferente. La cantidad de la mezcla de celulosa insoluble en agua es preferentemente de 5 a 100 partes por peso, y más preferentemente de 25 a 75 partes por peso con respecto a 100 partes por peso de gelatina. Cuando la cantidad de la mezcla de celulosa insoluble en agua es menos de 5 partes por peso con respecto a 100 partes por peso de gelatina, no se impide suficientemente que las cápsulas se adhieran entre sí. En este caso, tales cápsulas se adhieren una a otra o a un recipiente en preservación, o las cápsulas tienden a causar la sensación de adherencia en la boca. Cuando una cantidad de la mezcla de celulosa insoluble en agua excede de 100 partes por peso con respecto a 100 partes por peso de gelatina, es probable que la cápsula sea difícil de ser moldeada.

En la cápsula blanda de la presente invención, las cubiertas pueden comprender además cualquier componente edulcorante como componente (D) (aquí llamado un "edulcorante"). Un edulcorante puede ser cualquier sustancia edulcorante con tal de que sea farmacéuticamente aceptable o apropiada como alimento, y sea compatible para la producción de una cápsula blanda. Los ejemplos preferentes de un edulcorante incluyen la sacarina de sodio, estevia y taumatina así como cualquier combinación de los mismos.

Un edulcorante se agrega opcionalmente a una cubierta y hace posible con ello proporcionar una preparación capaz de ser masticada fácilmente en la boca aún cuando se ingiera sin agua.

Las cubiertas de la cápsula blanda de la presente invención pueden opcionalmente comprender un agente colorante, un preservante, un desintegrador, un surfactante, un aromatizante, un corrector de sabor, y un corrector de olor que no sean los componentes descritos anteriormente (A) hasta (D). Además, una proporción del peso del material de relleno al de la cubierta es típicamente aproximadamente de 1:1 a aproximadamente de 4:1, preferentemente aproximadamente de 3:2 a aproximadamente de 3:1, y un tamaño de una cápsula es No. 3 a 20, y preferentemente No. 5 a 15, en vista de mejorar las propiedades de ingesta.

La cápsula blanda de la presente invención puede ser producida por cualquier método apropiado que incluya un paso de rellenar un material de relleno en una cubierta. Para rellenar un material de relleno en una cubierta, pueden utilizarse un aparato y un procedimiento conocidos en el campo de la producción de cápsulas blandas convencionales (ver, por ej., Yamada, *The Pharmaceuticals Monthly*, Vol. 28, No. 4, pp. 713 a 717 (1986)).

La Figura 1 es un diagrama del proceso que muestra un ejemplo de la producción de la cápsula blanda de la presente invención. Inicialmente, una base de chocolate es fundida por calentamiento. Una mezcla de un medicamento (o alimento), un agente edulcorante y un sacárido, y opcionalmente un aromatizante se agrega a la base de chocolate fundida mientras se calienta para obtener un material de relleno como una suspensión uniforme. Separadamente, un material de cubierta que comprende gelatina y un plastificante como componentes principales es mezclado, y fundido por calentamiento. La cubierta es rellena con el material de relleno cuya propiedad de flujo es mantenida por calentamiento, y moldeada, usando una máquina de rellenar apropiada (ej., una máquina de moldear rotatoria automática), opcionalmente seguido por secar en una cámara de secado cuya temperatura se controla apropiadamente. Así, se obtiene la cápsula blanda deseada.

Cuando el paso de secado descrito anteriormente es continuado a una temperatura deseada durante un tiempo predeterminado o más, el material de relleno puede experimentar un efecto de maduración. Como se usó aquí, el término “maduración” se refiere a obtener una mejora en una propiedad físico química del material de relleno manteniéndolo a una temperatura deseada durante un tiempo predeterminado o más. Por ejemplo, en un material de relleno que comprende una base de chocolate que comprende manteca de cacao, el tipo de cristal de la manteca de cacao en la base de chocolate puede ser controlado por la maduración.

El polimorfismo de cristales está presente en la manteca de cacao. Cuando una fusión de manteca de cacao se refresca gradualmente, los cristales de tipo V y del tipo VI los cuales son formas estables se cristalizan, y por eso aumentan la dureza de la manteca de cacao. El cristal del tipo VI tiene una dureza mayor que la del cristal del tipo V, pero fácilmente se pone áspero. Por consiguiente, se ha considerado que el cristal del tipo VI es responsable de reducir las propiedades de la ingesta (solubilidad en la boca) (Hachiya *et al.*, *New Food Industry*, 31(9), 65 a 74 (1989); y Hachiya, Yushi, 42, 50 a 58 (1989)).

Los inventores han encontrado que en la producción de una cápsula blanda que comprende manteca de cacao como aditivo de bajo punto de fusión, una cantidad apropiada del cristal del tipo VI tal que se aumente la dureza de la manteca de cacao a un nivel apropiado mientras las propiedades derivadas de la ingesta no están reducidas es cristalizada por maduración, de forma que además se mejora la sensación de la homogeneidad de la cubierta y el material del relleno. Una temperatura de maduración que permite un nivel deseado de dureza es de 30 a 40°C, preferentemente de 32 a 38°C, y más preferentemente de aproximadamente 35°C. El tiempo requerido para la maduración es de 10 horas o más, y preferentemente de 15 horas o más. Aunque no hay particularmente un límite superior al tiempo de maduración, el efecto del tiempo de maduración se satura más allá de un tiempo predeterminado.

Por consiguiente, en una realización preferida de la presente invención, la manteca de cacao incluida en el material de relleno como aditivo de bajo punto de fusión incluye una cantidad principal de cristales del tipo V y una cantidad menor de cristales del tipo VI. Aquí, “cantidad principal” se refiere a una cantidad de cristales de un tipo la cual está presente más predominantemente en los cristales de manteca de cacao que sea observable usando difracción de rayos X. “Cantidad menor” se refiere a una cantidad de cristales cuya cantidad presente es relativamente más pequeña que la cantidad principal pero aún así es mayor o igual a un límite mínimo observable por difracción de rayos X.

El control de tipos de cristal por maduración puede aplicarse a un caso donde el chocolate amargo que incluye una cantidad pequeña de manteca de cacao se usa como aditivo de bajo punto de fusión.

La cápsula blanda la presente invención así obtenida puede usarse preferentemente como un medicamento, una preparación, y varios alimentos tales como un confite y un alimento saludable.

Ejemplos

De aquí en adelante, se darán a conocer ejemplos específicos de la presente invención.

Producción de la cápsula blanda

Todas las cápsulas blandas según un ejemplo se produjeron como sigue:

Una base de chocolate (o una alternativa) se fundió a aproximadamente 40°C. Un medicamento, un sacárido, un agente edulcorante, y opcionalmente un aromatizante se suspendieron en la base de chocolate mientras se mantuvo a aproximadamente 40°C por calentamiento. Así, los materiales de relleno fueron preparados. Una cubierta fue preparada fundiendo gelatina, un plastificante, y opcionalmente un edulcorante a aproximadamente 60°C. La cubierta fue rellena con el material de relleno y moldeada usando una máquina de moldear rotatoria automática (fabricada por LEINER & SONS), seguido por secado en una cámara de secado a 20 a 35°C (a una humedad de aproximadamente de 10 a 30%). Así, fue producida cada cápsula blanda.

Método de evaluación por prueba de sabor

Todas las pruebas de sabor fueron realizadas para las cápsulas blandas de los ejemplos como sigue:

Cinco voluntarios se usaron como sujetos. Un primer espécimen fue ingerido por ellos sin agua y el sabor se evaluó. Cuatro horas después de ingerir el primer espécimen, un segundo espécimen fue similarmente ingerido y

ES 2 316 350 T3

se evaluó. Si había un tercer y un cuarto espécimen, estos especímenes se ingirieron sin agua en el próximo día a un intervalo de cuatro horas, y se evaluaron. Si había un quinto espécimen, el espécimen se ingirió sin agua en el próximo día ulterior, y se evaluó. (Los especímenes relacionados en las tablas debajo fueron denominados consecutivamente primer espécimen, segundo ... de derecha a izquierda). Los sabores de los especímenes se evaluaron de acuerdo con un criterio indicado en la Tabla 1 debajo.

TABLA 1

Criterios (cinco niveles)

Ítem	Nivel	Criterio
Sensación desagradable de la cápsula Amargor del material de relleno	1	Presente
	2	Ligeramente presente
	3	Intermedia
	4	Casi ninguna
	5	Ninguna
Sensación total por la ingesta	1	Mala
	2	Ligeramente mala
	3	Intermedia
	4	Buena
	5	Considerablemente buena

Ejemplos de producción 1 a 5

Estudio de base

Los materiales de relleno, cada uno con la formulación indicada en la Tabla 2, fueron producidos por el método descrito anteriormente sin encapsulación.

TABLA 2

Formulación del material de relleno (mg)	Ej. C. 1	Ej. P.1	Ej. P.2	Ej. P.3	Ej. P.4	Ej. P.5
Acetaminofén	60	60	60	60	60	60
Chocolate amargo	-	-	-	50	-	25
Polvo de cacao	-	-	-	-	50	25
Acido triglicérido graso de cadena media	170	-	85	-	-	-
Manteca de cacao	-	170	85	120	120	120
Xilitol	60	60	60	60	60	60
Total	290	290	290	290	290	290

Los resultados de la prueba del sabor se muestran en la Tabla 3 como promedios de las valoraciones por los cinco voluntarios. El Ejemplo Comparativo 1 así como los Ejemplos de Producción 1 y 2 se evaluaron separadamente de los Ejemplos de Producción 3 a 5.

TABLA 3

Ítem de la prueba del sabor	Promedio					
	Ej.C.1	Ej.P.1	Ej.P.2	Ej.P.3	Ej.P.4	Ej.P.5
Amargor del material de relleno	1,0	2,6	1,4	3,2	3,6	3,4
Sensación total por la ingesta	1,2	2,8	1,8	3,6	3,0	3,0

ES 2 316 350 T3

En el Ejemplo Comparativo 1 que usa una base oleosa (ácido triglicérido graso de cadena media) la cual es una formulación convencional, el amargor de un medicamento y la untuosidad peculiar a la base oleosa se sintieron inmediatamente después de la ingesta, tal que la sensación por la ingesta fue considerablemente mala. En el Ejemplo de Producción 2 en el cual se agregaron cantidades iguales de una base oleosa y manteca de cacao como una parte del material de relleno, los materiales de relleno estaban en una forma semisólida, y la sensación por la ingesta fue ligeramente mejorada. En el Ejemplo de Producción 1 en el cual se agregó sólo manteca de cacao como base de chocolate como una parte de los materiales de relleno, los materiales de relleno estaban en una forma sólida, y el amargor y la untuosidad no se sintieron significativamente en la ingesta de la cápsula.

En base a una formulación del Ejemplo de Producción 1 que exhibe una sensación satisfactoria por la ingesta como se indicó anteriormente, se usaron el chocolate amargo y/o el polvo de cacao que tienen un sabor amargo entre las bases de chocolate. En este caso, el amargor de un medicamento además se suprimió, y la sensación por la ingesta fue mejorada (Ejemplo de Producción 3 a 5). Entre los Ejemplos de Producción 3 a 5, el más satisfactorio fue el Ejemplo de Producción 3, que usa chocolate amargo solo.

Ejemplos de Producción 6 a 13

Estudio de agentes edulcorantes y aromatizantes

Los materiales de relleno de cada formulación indicados en la Tabla 4 se produjeron de una manera similar a los del Ejemplo de Producción 1 y similares.

TABLA 4

Formulación del material de relleno (mg)	Ej.P.6	Ej.P.7	Ej.P.8	Ej.P.9	Ej.P.10	Ej.P.11	Ej.P.12	Ej.P.13
Acetaminofén	60	60	60	60	60	60	60	60
Chocolate amargo	50	50	50	50	50	50	50	50
Manteca de cacao	120	120	120	120	120	120	120	120
Xilitol	60	60	60	60	60	60	60	60
Aspartamo	10	-	-	-	-	10	10	10
Sacarina de sodio	-	3	-	-	-	-	-	-
Taumatina	-	-	1	-	-	-	-	-
Glicirricinato dipotásico	-	-	-	5	-	-	-	-
Estevia	-	-	-	-	14	-	-	-
Sabor de chocolate	-	-	-	-	-	0,3	-	-
Sabor de menta	-	-	-	-	-	-	0,3	-
Sabor de vainilla	-	-	-	-	-	-	-	0,3
Total	300	293	291	295	304	300,3	300,3	300,3

Los resultados de la prueba del sabor se muestran en la Tabla 5 como promedios de las valoraciones por los cinco voluntarios. Los Ejemplos de Producción 6 a 10 se evaluaron separadamente de los Ejemplos de Producción 11 a 13.

TABLA 5

Ítem de la prueba de sabor	Promedio				
	Ej. P. 6	Ej. P. 7	Ej. P. 8	Ej. P. 9	Ej. P. 10
Amargor del material de relleno	4,0	3,0	3,4	3,4	3,4
Sensación total por la ingesta	4,4	3,6	3,6	3,4	4,0

Ítem de la prueba del sabor	Promedio		
	Ej. P.11	Ej. P.12	Ej. P.13
Amargor del material de relleno	4,6	4,4	3,8
Sensación total por la ingesta	4,8	4,0	4,2

ES 2 316 350 T3

En base a una formulación del Ejemplo de Producción 3 que tiene una sensación satisfactoria por la ingesta, el aspartamo, la sacarina sódica, la taumatina, el glicirricinato dipotásico o la estevia se usaron como agente edulcorante. Como resultado, el amargor del medicamento fue suprimido, y la sensación por la ingesta fue mejorada. Entre los agentes edulcorantes, el Ejemplo de Producción 6 que usa aspartamo fue el más satisfactorio. Basado en una formulación del Ejemplo de Producción 6, el sabor de chocolate, el sabor de menta o el sabor de vainilla se usaron como un aromatizante. Como resultado, el amargor del medicamento fue suprimido, y la sensación por la ingesta fue además mejorada. Entre los aromatizantes, el Ejemplo de Producción 11 que usa sabor de chocolate fue el más satisfactorio.

Ejemplo de Producción 14 a 18

Estudio del contenido de medicamento

Los materiales de relleno de cada formulación indicados en la Tabla 6 se produjeron de una manera similar a los del Ejemplo de Producción 1 y similares.

TABLA 6

Formulación del material de relleno (mg)	Ej.P.14	Ej.P.15	Ej.P.16	Ej.P.17	Ej.P.18
Acetaminofén	60	103	160	240	360
Chocolate amargo	50	50	50	50	50
Manteca de cacao	180	180	180	180	180
Aspartamo	10	10	10	10	10
Total	300	343	400	480	600
Concentración del medicamento principal (%)	20,0	30,0	40,0	50,0	60,0

Como se describió arriba, cinco voluntarios fueron usados para hacer una prueba de sabor (el resultado no se muestra).

El acetaminofén que tiene un amargor relativamente fuerte fue usado para estudiar la concentración del medicamento principal el cual causa la sensación fuerte de amargor. El amargor se suprimió un poco hasta que la concentración del medicamento principal es hasta el 50% (Ejemplo de Producción 17). Entre estos Ejemplos de Producción, el amargor podía suprimirse significativamente cuando la concentración del medicamento principal era del 20% (Ejemplo de Producción 14).

Ejemplos de Producción 19 a 24

Estudio de la estabilidad del aspartamo como agente edulcorante

Los materiales de relleno de cada formulación indicados en la Tabla 7 se produjeron de una manera similar a los del Ejemplo de Producción 1 y similares.

TABLA 7

Formulación del material de relleno (mg)	Ej.P.19	Ej.P.20	Ej.P.21	Ej.P.22	Ej.P.23	Ej.P.24
Acetaminofén	60	60	60	60	60	60
Chocolate amargo	10	50	80	110	140	370
Manteca de cacao	160	120	90	60	30	-
Aspartamo (ATP)	10	10	10	10	10	10
Total	300	300	300	300	300	500
Proporción de la mezcla de manteca de cacao (%)	53,3	40,0	30,0	20,0	10,0	0,0
Índice residual 45 °C de ATP al valor inicial de un mes	93,1	96,9	98,2	98,3	97,6	91,0

En el Ejemplo de Producción 20, el Ejemplo de Producción 6 se preparó de nuevo tal como se describió anteriormente y se sometió a una prueba de estabilidad temporal (45°C, un mes). Además, la proporción de la mezcla de manteca de cacao fue cambiada y se estudió similarmente. Cuando la proporción de la mezcla de manteca de cacao era el 10% o más del peso de los materiales de relleno, pudo asegurarse la estabilidad temporal del aspartamo. Además,

ES 2 316 350 T3

cuando la proporción de la mezcla de manteca de cacao era el 0% en el Ejemplo de Producción 24, una proporción residual de aspartamo con respecto a un valor inicial fue asegurado a aproximadamente el 91%. Por consiguiente, se demostró la posibilidad de que sea asegurado un contenido suficiente de aspartamo cuando la proporción de la mezcla de manteca de cacao sea el 10% o más.

Ejemplos de Producción 25 a 28

Diferenciación entre los contenidos semisólidos y sólidos

Los materiales de relleno de cada formulación indicados en la Tabla 8 se produjeron de una manera similar a esos del Ejemplo de Producción 1 y similares. Se observaron las formas de los materiales de relleno a una temperatura normal (aproximadamente a 20°C).

TABLA 8

Formulación del material de relleno (mg)		Ej.P.25	Ej.P.26	Ej.P.27	Ej.P.28
Acetaminofén		60	60	60	60
Ácido graso triglicérido de cadena media		-	60	63	135
Manteca de cacao		120	78	76	25
Chocolate amargo		50	32	31	10
Xilitol		60	60	60	60
Aspartamo		10	10	10	10
Total		300	300	300	300
Proporción de aditivo de bajo punto de fusión (%)		56,7	36,7	35,7	11,7
Forma del material de relleno		Sólida	Sólida	Semisólida	Semisólida

Aún si se combinan con los aditivos de bajo punto de fusión, cuando una base, una base oleosa líquida, tal como el ácido graso triglicérido de cadena media, la forma de los materiales de relleno fue semisólida con una cantidad agregada de aditivos de bajo punto de fusión, tales como la manteca de cacao y el chocolate amargo, fue aproximadamente del 10% a aproximadamente el 36% de los materiales de relleno en su conjunto, y fue completamente sólida cuando la cantidad era aproximadamente el 36% o más.

Ejemplos 1 a 3

Evaluación general de la cápsula blanda

Las cápsulas blandas de tipo oval (No. 7.5) se produjeron a partir de los materiales de relleno y de una cubierta, teniendo cada uno la formulación indicada en la Tabla 9. Las condiciones de secado después de moldear eran una temperatura de 25°C, una humedad de 20%, y una duración de 64 horas en los Ejemplos 1 a 7.

TABLA 9

Formulación (mg/cápsula)		Ej.C.2	Ej.1	Ej.2	Ej.3
Acetaminofén		60	60	60	60
Ácido graso triglicérido de cadena media		170	-	-	-
Manteca de cacao		-	170	120	120
Chocolate amargo		-	-	50	50
Xilitol		60	60	60	60
Aspartamo		10	10	10	10
Sabor de chocolate		0,3	0,3	0,3	0,3
Gelatina		70	70	70	70
Glicerina concentrada		95	95	95	95
Sacarina sódica		-	-	-	2
Total		465,3	465,3	465,3	467,3

ES 2 316 350 T3

Los resultados de las pruebas de sabor se muestran como promedios de las valoraciones de los cinco voluntarios en la Tabla 10.

TABLA 10

Ítem de la prueba de sabor	Promedio			
	Ej.C.2	Ej.1	Ej.2	Ej.3
Sensación desagradable de la cubierta	1,4	2,6	4,0	4,8
Amargor del Material de relleno	1,2	1,8	4,2	4,4
Sensación total por la ingesta	1,2	2,2	4,2	4,6

En el Ejemplo Comparativo 2, los materiales de relleno estaban en una forma líquida, para que una sensación desagradable de la cubierta estuviera presente, y la sensación por la ingesta tendió a ser considerablemente pobre. En el Ejemplo 1 en el cual los materiales de relleno incluyeron la manteca de cacao y estaba en una forma sólida, aunque la sensación desagradable de la cubierta fue aliviada, un amargor del medicamento todavía permanecía ligeramente, y la sensación por la ingesta era relativamente pobre. En el Ejemplo 2 en el cual los materiales de relleno adicionalmente incluyeron el chocolate amargo, se suprimió el amargor, y la sensación por la ingesta fue considerablemente mejorada. Además, fue demostrado que cuando un edulcorante se agregó a la cubierta (Ejemplo 3), la sensación por la ingesta fue además mejorada.

Ejemplos 4 a 7

Evaluación general de formulación de medicamento para la rinitis

Las cápsulas blandas de tipo oval (No. 7,5) se produjeron a partir de los materiales de relleno y de una cubierta que tienen una formulación indicada en la Tabla 11.

TABLA 11

Formulación (mg/cápsula)	Promedio			
	Ej.4	Ej.5	Ej.6	Ej.7
Hidrocloruro de fenilpropinolamina	24,75	24,75	24,75	24,75
Alcaloides de hoja de belladona	0,25	0,25	0,25	0,25
Maleato de D-clorfeniramina	1,2	1,2	1,2	1,2
Glicirricinato dipotásico	7,4	7,4	7,4	7,4
Cafeína anhidra	20,0	20,0	20,0	20,0
Manteca de cacao	250	175	125	125
Chocolate amargo	-	75	125	125
Xilitol	60	60	60	60
Aspartamo	10	10	10	10
Sabor de chocolate	0,3	0,3	0,3	0,3
Gelatina	90	90	90	90
Glicerina concentrada	130	130	130	130
Sacarina sódica	-	-	-	2
Total	593,9	593,9	593,9	595,9

Los resultados de las pruebas de sabor se muestran como promedios de las valoraciones de los cinco voluntarios en la Tabla 12.

TABLA 12

Ítem de la prueba del sabor	Promedio			
	Ej.4	Ej.5	Ej.6	Ej.7
Sensación desagradable de la cubierta	2,6	3,2	4,2	4,8
Amargor del material de relleno	1,6	2,8	4,4	4,6
Sensación total por la ingesta	2,0	3,4	4,4	4,8

ES 2 316 350 T3

En el Ejemplo 4, el material de relleno principal era manteca de cacao, para que la sensación desagradable de la cubierta no se sintiera considerablemente, pero el amargor de un medicamento permanecía ligeramente, y la sensación por la ingesta era relativamente pobre. En los Ejemplos 5 y 6 en los cuales el chocolate amargo fue además incluido en el material de relleno, el amargor fue suprimido, y la sensación por la ingesta fue considerablemente mejorada. Entre los ejemplos, en el Ejemplo 6 en el cual la cantidad del chocolate amargo agregado se aumentó, el amargor fue además suprimido, y la sensación por la ingesta se mejoró. En el Ejemplo 7 en el cual un edulcorante se agregó a la cubierta, se demostró que la sensación por la ingesta además se mejoró similarmente al Ejemplo 3 anterior.

10 Criterio de Usabilidad

La usabilidad de las cápsulas blandas se evaluó en los ejemplos siguientes de acuerdo con un criterio indicado en la Tabla 13 debajo.

TABLA 13

Criterio de usabilidad		
Ítem de la prueba	Nivel	Criterio
Usabilidad	1	Malo
Facilidad de sacar la cápsula del paquete	2	Ligeramente malo
	3	Intermedio
	4	Bueno
	5	Considerablemente bueno

Ejemplos 8 a 11

Evaluación general de formulación que incluye la celulosa insoluble en agua

35 (a) Formulación de medicamento analgésico antipirético

Las cápsulas blandas de tipo oval (No. 7.5) se produjeron a partir de los materiales de relleno y una cubierta teniendo cada una, la formulación indicada en la Tabla 14.

TABLA 14

Formulación (mg/cápsula)

	Ej.8	Ej.9	Ej.C.3
Acetaminofén	53,6	53,6	53,6
Ácido graso triglicérido de cadena media	-	-	250
Manteca de cacao	150,0	175,0	-
Chocolate amargo	100,0	-	-
Polvo de cacao	-	75,0	-
Xilitol	80,0	80,0	80,0
Aspartamo (ATP)	15,0	15,0	15,0
Sabor de chocolate	0,4	0,4	0,4
Gelatina succinilata	70,0	70,0	70,0
Glicerina concentrada	90,0	90,0	90,0
Celulosa cristalina	0,25	0,25	0,25
Óxido de titanio	0,34	0,34	0,34
Rojo No. 102	0,55	0,55	0,55
Amarillo No. 5	0,14	0,14	0,14
Azul No. 1	0,02	0,02	0,02
Total	585,05	585,05	585,05

ES 2 316 350 T3

Los resultados de las pruebas de sabor y las pruebas de usabilidad se muestran como promedios de las valoraciones de los cinco voluntarios en la Tabla 15.

TABLA 15

Ítem de las pruebas de sabor y de usabilidad	Promedio		
	Ej.8	Ej.9	Ej.C.3
Sensación desagradable de la cápsula	4,8	4,8	1,4
Amargor del material de relleno	4,4	4,6	1,6
Sensación total por la ingesta	4,6	4,6	1,2
Usabilidad	4,6	4,6	1,2

En el Ejemplo Comparativo 3, ya que los materiales de relleno estaban en una forma líquida, una sensación desagradable de la cubierta estaba presente, y la sensación por la ingesta tendió a ser pobre. La cápsula blanda del Ejemplo Comparativo 3 tendió a ser significativamente difícil de sacar de un paquete ATP (Apretar a Través del Paquete) apretándola.

En los Ejemplos 8 y 9, la manteca de cacao se usó como una base, y el chocolate amargo o el polvo de cacao se agregaron a los materiales de relleno, para que los materiales de relleno estuvieran en una forma sólida. En los ejemplos, la sensación desagradable de la cubierta se alivió, el amargor fue además suprimido, y la sensación por la ingesta fue considerablemente mejorada. En los Ejemplos 8 y 9, una cubierta de cápsulas blandas incluyó la celulosa cristalina que es un tipo de celulosa insoluble en agua. Para las cápsulas blandas de los ejemplos 8 y 9, una sensación desagradable de las cápsulas no estaba sustancialmente presente. En observación en un recipiente de vidrio sellado a 40°C para un almacenamiento de un mes, las cápsulas no se adhirieron sustancialmente entre sí. Además, la forma sólida de los materiales de relleno permitió sacar la cápsula blanda fácilmente de un paquete de apretar ATP. Por consiguiente, fue demostrado que las formulaciones de los Ejemplos 8 y 9 son productos excelentes desde un punto de vista de usabilidad práctica.

(b) Formulación de medicamento para la rinitis

Las cápsulas blandas de tipo oval (No. 7.5) se produjeron de los materiales de relleno y una cubierta que tiene una formulación indicada en la Tabla 16.

TABLA 16

Formulación (mg/cápsula)	Ej. 10	Ej.11
Hidrocloruro de fenilpropanolamina	24,75	24,75
Alcaloides de hoja de belladona	0,25	0,25
Glicirricinato dipotásico	7,4	7,4
Cafeína anhidra	20,0	20,0
Maleato de D-clorfeniramina	1,2	1,2
Manteca de cacao	150,0	175,0
Chocolate amargo	100,0	
Polvo de cacao		75,0
Xilitol	80,0	80,0
Aspartamo (APT)	15,0	15,0
Sabor de chocolate	0,4	0,4
Gelatina Succinilata	70,0	70,0
Glicerina concentrada	90,0	90,0
Celulosa cristalina	25,0	25,0
Oxido de titanio	0,34	0,34
Rojo No. 102	0,55	0,55
Amarillo No. 5	0,14	0,14
Azul No. 1	0,02	0,02
Total	585,05	585,05

ES 2 316 350 T3

Los resultados de las pruebas de sabor y las pruebas de usabilidad se muestran como promedios de las valoraciones de los cinco voluntarios en la Tabla 17.

TABLA 17

Ítem de las pruebas de sabor y de usabilidad	Promedio	
	Ej.8	Ej.9
Sensación desagradable de la cubierta	4,8	4,8
Amargor del material de relleno	4,4	4,6
Sensación total por la ingesta	4,6	4,6
Usabilidad	4,6	4,6

En las formulaciones de medicamento para la rinitis de los Ejemplos 10 y 11, similarmente a los Ejemplos 8 y 9 anteriores, la sensación desagradable de la cubierta fue aliviada, el amargor fue suprimido, y la sensación total por la ingesta fue significativamente satisfactoria. La usabilidad fue también evaluada favorablemente. Por consiguiente, fue demostrado que las formulaciones de los Ejemplos 10 y 11 son productos excelentes desde un punto de vista de la usabilidad práctica.

Ejemplos de Producción 29 y 30

Estudio de la maduración

(a) Estudio de la temperatura de maduración

Los materiales de relleno de la misma formulación como aquéllos en el Ejemplo 8 (Ejemplo de Producción 29) se prepararon y se fundieron de una manera similar a esos del Ejemplo de Producción 1 anterior o similares. Después de esto, los materiales de relleno resultantes se sometieron a maduración en una cámara de secado a 25°C, 30°C, 35°C, 37°C, y 40°C durante 16 horas. Como un control, la manteca de cacao sola se sometió exclusivamente al mismo procedimiento. Después de la maduración, los materiales de relleno se refrescaron y se solidificaron en la forma de una cápsula. La dureza de los materiales de relleno y la manteca de cacao solidificados en una dirección del eje menor de la anchura fue medida usando un probador de dureza de tableta manual (fabricado por Pfizer Inc.).

Los resultados se muestran en la Figura 2. Las durezas de los materiales de relleno de la cápsula y de la manteca de cacao fueron ambas gradualmente aumentadas con un aumento en la temperatura de maduración. La dureza alcanzó un pico a 35°C y tendió a caer a temperaturas más altas. El cambio en la dureza de los materiales de relleno de la cápsula y el cambio en la dureza de la manteca de cacao sola tenían el mismo patrón dependiente de la temperatura. Por consiguiente, fue demostrado que una propiedad física de la manteca de cacao es una causa dominante para un aumento en la dureza de los materiales de relleno de la cápsula. En este caso, la manteca de cacao sometida a maduración a 35°C incluyó principalmente cristales del tipo V y subordinadamente cristales del tipo VI según el análisis de difracción de rayos X.

(b) Estudio del tiempo de Maduración

Los mismos materiales de relleno que en el Ejemplo 8 (Ejemplo de Producción 30) se prepararon y se fundieron de una manera similar a los del Ejemplo de Producción 1 anterior o similares. Después de esto, los materiales de relleno resultantes se sometieron a maduración en una cámara de secado a 35°C por 0, 2, 6, 8, 12, 16 y 64 horas. Como un control, la manteca de cacao sola se sometió exclusivamente al mismo procedimiento. Después de la maduración, los materiales de relleno y la manteca de cacao se refrescaron y se solidificaron en forma de una cápsula. La dureza de los materiales de relleno y la manteca de cacao solidificados fue medida de una manera similar a esas de la sección anterior (a).

Los resultados se muestran en la Figura 3. Las durezas de los materiales de relleno de la cápsula y de la manteca de cacao fueron ambas gradualmente aumentadas con un aumento en el tiempo de maduración hasta 16 horas. Después de 16 horas y 64 horas, ninguna diferencia ulterior se encontró. Por consiguiente, fue demostrado que una dureza cercana al máximo es obtenida por maduración a 35°C durante 16 horas o más.

Ejemplo 12

Evaluación general de la cápsula blanda madurada

5 Las cápsulas blandas se produjeron usando los mismos materiales de relleno y cubiertas como aquéllas en el Ejemplo 8. Después de moldear, un primer grupo de las cápsulas blandas se sometió a maduración a 35°C durante 16 horas (Ejemplo 12), y un segundo grupo de las cápsulas blandas no se sometió a maduración sino que se refrescó a 25°C (Ejemplo 13). Cada una de las cápsulas blandas resultantes se sometió a una prueba de sabor y a una prueba de usabilidad.

10 Los resultados se muestran en la Figura 4. Cuando se compararon con las cápsulas blandas no maduras, las cápsulas blandas maduras tenían además una sensación desagradable aliviada de la cubierta, además el amargor suprimido del medicamento, y la evaluación mejorada de la sensación total por la ingesta y de usabilidad. Por consiguiente, fue demostrado que cuando los materiales de relleno de una formulación incluyen la manteca de cacao, la
15 maduración permite una cápsula blanda especialmente satisfactoria.

Aplicabilidad industrial

20 Según la presente invención, los materiales de relleno de una cápsula blanda se formulan de tal manera que estén en una forma sólida o semisólida a temperatura ambiente. Por consiguiente, cuando se mastica la cápsula blanda, la cubierta y los materiales de relleno se homogenizan, por lo que hacen posible aliviar la sensación desagradable de la cubierta.. Particularmente, cuando un aditivo de bajo punto de fusión, tal como una base de chocolate, se formula como un material de relleno de la cápsula blanda, un preparación capaz de ser fácilmente masticada en la boca sin agua se
25 obtiene. Tal cápsula blanda masticable es útil como un medicamento y un alimento solubles inmediatos, especialmente para los niños o los usuarios de mayor edad.

Cuando los materiales de relleno están en una forma sólida, una cápsula blanda que contiene un material de relleno puede sacarse fácilmente de un recipiente de embalaje y resultando en una usabilidad satisfactoria. Cuando una
30 cubierta incluye la celulosa insoluble en agua, se obtiene el efecto de que las cápsulas improbablemente se adhieran una a otra durante su preservación. Así, la presente invención puede proporcionar una cápsula blanda que tenga usabilidad práctica como un producto.

Cuando una cápsula blanda se somete a maduración después de que una cubierta se rellena con los materiales de relleno, la sensación por la ingesta y la usabilidad pueden mejorarse particularmente en un caso donde una base de
35 chocolate, particularmente la manteca de cacao, se usa como un aditivo de bajo punto de fusión.

Referencias citadas en la descripción

40 *Esta lista de referencias citadas por el solicitante sólo es para la conveniencia del lector. No forma parte del documento de patente europea. Aunque gran cuidado se ha tenido en compilar las referencias, los errores u omisiones no puedes excluirse y el EPO niega toda obligación en esta consideración.*

Documentos de patente citados en la descripción

- JP 10273436 A
- WO 8701034 A
- 50 • JP 8333243 A
- US 4800083 A
- 55 • WO 9738663 A
- US 4935243 A

Literatura no relacionada con patentes citada en la descripción

- 60 • YAMADA. *The Pharmaceuticals Monthly*, 1986, vol. 28 (4), 713-717
- HACHIYA *et al.* *New Food Industry*, 1989, vol. 31 (9), 65-74
- 65 • HACHIYA; YUSHI. *NEW FOOD INDUSTRY*, 1989, vol. 42, 50-58

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una cápsula blanda que comprende material de relleno que rellena una cubierta, en donde el material de relleno está en una forma sólida o semisólida a temperatura ambiente y el material de relleno comprende un aditivo de bajo punto de fusión que comprende una base de chocolate que comprende manteca de cacao, en donde dicha cápsula blanda se ha sometido a maduración durante 10 horas o más a una temperatura de 30 a 40°C.
2. Una cápsula blanda según la reivindicación 1, en donde la cápsula blanda es una cápsula masticable.
- 10 3. Una cápsula blanda según la reivindicación 1 o a la reivindicación 2, en donde el contenido del aditivo de bajo punto de fusión es del 10% o más con respecto al peso total del material de relleno.
- 15 4. Una cápsula blanda según la reivindicación 3, en donde el contenido del aditivo de bajo punto de fusión es del 30% o más con respecto al peso total del material de relleno.
5. Una cápsula blanda según la reivindicación 4, en donde el contenido del aditivo de bajo punto de fusión es el 50% o más con respecto al peso total del material de relleno.
- 20 6. Una cápsula blanda según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el punto de fusión del aditivo de bajo punto de fusión es aproximadamente de 20 a 50 °C.
7. Una cápsula blanda según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el aditivo de bajo punto de fusión además comprende un segundo ingrediente seleccionado entre la manteca de cerdo, aceite de coco y macrogol, así como una combinación de los mismos.
- 25 8. Una cápsula blanda según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la base de chocolate además comprende chocolate amargo.
9. Una cápsula blanda según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la manteca de cacao incluye una cantidad mayor de cristales del tipo V y una cantidad menor de cristales del tipo VI.
- 30 10. Una cápsula blanda según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el material de relleno además comprende un agente edulcorante.
- 35 11. Una cápsula blanda según la reivindicación 10, en donde el agente edulcorante se selecciona entre el grupo que consta de aspartamo, glicirricinato disódico, sacarina sódica, estevia y taumatina, así como una combinación de los mismos.
- 40 12. Una cápsula blanda según la reivindicación 11, en donde el material de relleno comprende manteca de cacao y aspartamo.
13. Una cápsula blanda según la reivindicación 10, en donde el material de relleno además comprende un sacárido.
- 45 14. Una cápsula blanda según la reivindicación 13, en donde el sacárido se selecciona entre el grupo que consta de sacarosa, D-manitol, xilitol, eritritol, D-sorbitol, maltosa, jarabe de maltosa reducido y maltitol, así como una combinación de los mismos.
15. Una cápsula blanda según la reivindicación 10, en donde el material de relleno además comprende un aromatizante.
- 50 16. Una cápsula blanda según la reivindicación 15, en donde el aromatizante tiene sabor de chocolate.
17. Una cápsula blanda según la reivindicación 1, en donde la cubierta comprende los siguientes componentes (A y (B):
- 55 (A) gelatina; y
- (B) uno o más plastificantes seleccionados de (b1) a (b3), en donde un total de 100 a 600 partes por peso del plastificante está presente en la cubierta con respecto a 100 partes por peso de gelatina;
- 60 (b1) glicerina,
- (b2) plastificante sacárido seleccionado entre el grupo que consta de sacarosa, fructosa, D-manitol, xilitol, eritritol, D-sorbitol, maltosa, jarabe de maltosa reducido, maltitol, alcohol de sacarosa y azúcar isomerizado así como una combinación de los mismos, y
- 65

ES 2 316 350 T3

- (b3) glicol seleccionado entre el grupo que consta de polietilenglicol y de propilenglicol así como de una combinación de los mismos.

18. Una cápsula blanda según la reivindicación 17, en donde el plastificante (B) incluye la glicerina (b1).

19. Una cápsula blanda según la reivindicación 17, en donde la cubierta además comprende (C) celulosa insoluble en agua, en donde de 5 a 100 partes por peso de celulosa insoluble en agua están presentes en la cubierta con respecto a 100 partes por peso de la gelatina.

20. Una cápsula blanda según la reivindicación 17, en donde la cubierta además comprende (D) un edulcorante.

21. Una cápsula blanda según la reivindicación 20, en donde el edulcorante (D) se selecciona entre el grupo que consta de sacarina sódica, estevia y taumatina, así como de una combinación de los mismos.

22. Una cápsula blanda según la reivindicación 1, en donde el material de relleno comprende un medicamento.

23. Una cápsula blanda según la reivindicación 22, en donde el contenido del medicamento es un 60% o menos con respecto al peso total del material de relleno.

24. Una cápsula blanda según la reivindicación 23, en donde el medicamento se selecciona entre el grupo que consta de un componente de un medicamento analgésico antipirético, un componente de un medicamento para la rinitis, un componente de un medicamento expectorante antitusivo y un componente de vitamina, así como una combinación de los mismos.

25. Una cápsula blanda según la reivindicación 1, en donde el material de relleno comprende un alimento.

26. Una cápsula blanda según la reivindicación 7, en donde el segundo ingrediente es manteca de cerdo.

27. Una cápsula blanda según la reivindicación 7, en donde el segundo ingrediente es aceite de coco.

28. Una cápsula blanda según la reivindicación 7, en donde el segundo ingrediente es macrogol.

29. Un método para producir una cápsula blanda según la reivindicación 1, que comprende los pasos de:

rellenar la cubierta con el material de relleno; y

someter el material de relleno que rellena la cubierta a maduración durante 10 horas o más a una temperatura de 30 a 40°C.

FIG. 1

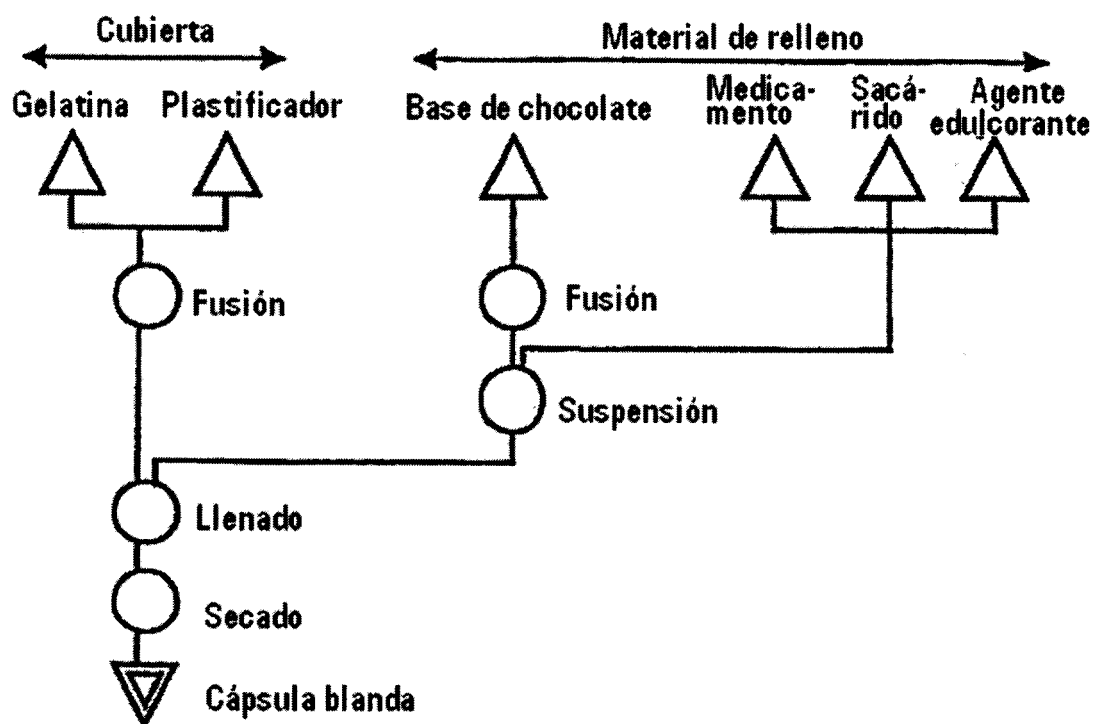


FIG.2

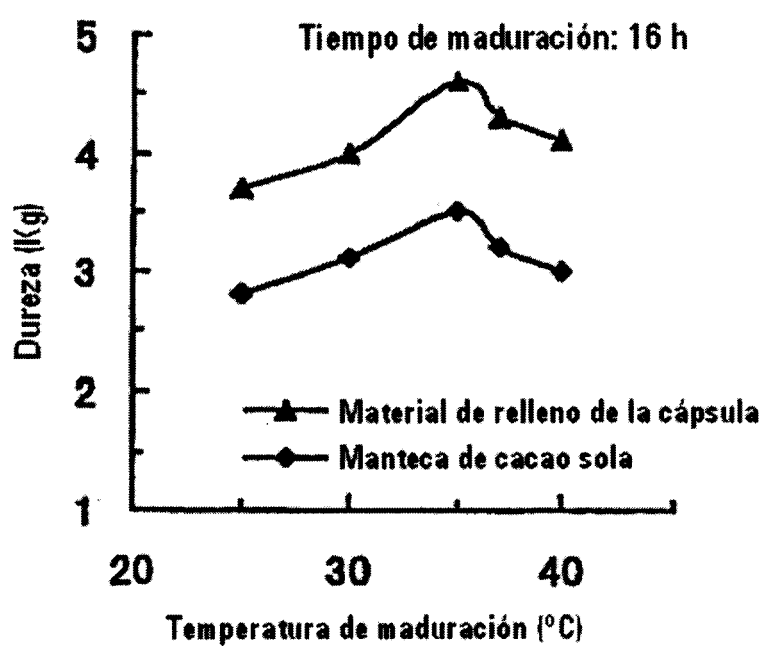


FIG.3

