



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0619487-7 A2**

(22) Data de Depósito: 16/10/2006
(43) Data da Publicação: 04/10/2011
(RPI 2126)



* B R P I 0 6 1 9 4 8 7 A 2 *

(51) Int.Cl.:
A61K 9/48
A61K 9/50
A61K 9/16
A61J 3/07

(54) Título: COMPOSIÇÕES E CÁPSULAS COM CAMADAS HIDROFÍLICAS ESTÁVEIS

(30) Prioridade Unionista: 08/12/2005 US 11/296,989

(73) Titular(es): Mcneil-PPC, INC.

(72) Inventor(es): Kanji Meghpara

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemens, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT IB2006002972 de 16/10/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/066178de
14/06/2007

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES E CÁPSULAS COM CAMADAS HIDROFÍLICAS ESTÁVEIS. A presente invenção refere-se a uma cápsula que inclui uma camada de núcleo interna hidrofóbica e ao menos uma camada externa hidrofílica. A camada externa pode ser sem emenda e pode incluir ao menos um poliol higroscópico e ao menos um poliol com uma baixa higroscopicidade. Ao menos uma camada externa pode incluir ao menos um agente formador de película ou gel. Tais cápsulas são estáveis e experimentam degradação mínima ou nenhuma sob condições de estabilidade acelerada.



PI0619487-7

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÕES E CÁPSULAS COM CAMADAS HIDROFÍLICAS ESTÁVEIS**".

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se a cápsulas que incluem ao menos uma camada do núcleo interna hidrofóbica e ao menos uma camada externa hidrofílica. Tais cápsulas experimentam degradação mínima ou nenhuma sob condições de estabilidade acelerada.

DESCRIÇÃO DA TÉCNICA RELACIONADA

10 As formas de dosagem oral podem ser projetadas para se desintegrar na cavidade bucal. Tais formas de dosagem, de preferência, se desintegram na cavidade bucal de um consumidor com atributos agradáveis ou a forma de dosagem não será aceitável. De forma desejável, as formas de dosagem desintegrantes irão se desintegrar na boca de maneira rápida, proporcionam um sabor agradável e não deixam resíduos.

15 As cápsulas podem ser fabricadas para se desintegrar na cavidade bucal. Tipicamente, um agente gelificante ou formador de película é usado em uma camada externa de uma cápsula. A gelatina é um tal agente gelificante; entretanto, a gelatina sozinha não proporciona atributos desejáveis para uma forma de dosagem de desintegração rápida, pois a gelatina
20 pode não se desintegrar rapidamente na cavidade bucal e conseqüentemente pode deixar um resíduo na boca durante um período de tempo inaceitável. Aditivos podem ser adicionados para aumentar a desintegração de uma camada externa que contém gelatina. Entretanto, esses aditivos podem causar degradação inaceitável a uma camada de cápsula externa como mostrado
25 em condições de estresse hídrico tais como aquelas requeridas para teste de estabilidade de um produto que contém um agente farmacêutico ativo.

Conseqüentemente, é desejável proporcionar uma cápsula projetada para se desintegrar rapidamente na cavidade bucal ou oral com atributos agradáveis a um consumidor e é estável mesmo sob condições tipo
30 estabilidade de estresse hídrico.

SUMÁRIO

Em diversas modalidades presente invenção proporcionam-se

cápsulas que incluem ao menos um núcleo interno hidrofóbico e ao menos uma camada externa hidrofílica; onde ao menos uma camada externa inclui ao menos um poliol higroscópico e ao menos um poliol com uma baixa higroscopicidade. Em várias modalidades da presente invenção proporcionam-se cápsulas que incluem um núcleo interno hidrofóbico, uma camada intermediária hidrofílica e ao menos uma camada externa hidrofílica; onde a camada externa inclui ao menos um poliol higroscópico e ao menos um poliol com uma baixa higroscopicidade. Em várias modalidades da presente invenção proporcionam-se cápsulas que incluem um núcleo interno hidrofóbico, uma camada externa hidrofílica; onde a camada externa inclui ao menos um poliol higroscópico e ao menos um poliol com uma baixa higroscopicidade. Uma cápsula pode possuir uma camada externa sem emenda, também conhecida como cápsula sem emenda. Em outras modalidades, ao menos uma camada externa pode incluir ao menos um agente formador de película ou gel, ao menos um poliol higroscópico e ao menos um poliol com uma baixa higroscopicidade. Uma camada externa pode incluir gelatina, glicerina e isomalte. Em várias modalidades da presente invenção, a aparência externa da cápsula é estável e experimenta degradação mínima ou nenhuma em condições de estresse hídrico tais como aquelas em condições de estabilidade acelerada onde a temperatura e/ou umidade relativa é aumentada. Tais condições de estabilidade incluem 30°C/65% de umidade relativa ou 45°C/75% de umidade relativa.

Em outras modalidades, proporcionam-se cápsulas que incluem um núcleo interno hidrofóbico e uma camada externa hidrofílica. Uma camada hidrofóbica pode incluir um ingrediente farmacêutico ativo (API) em uma quantidade farmacêuticamente eficaz. Um ingrediente farmacêutico ativo pode ser encapsulado ou parcialmente encapsulado ou adsorvido sobre um complexo. Tais cápsulas são estáveis e experimentam vazamento, rachadura ou ruptura mínima ou nenhuma em uma camada externa. Outra modalidade da presente invenção proporciona uma cápsula sem emenda que inclui fenilefrina em uma quantidade terapêuticamente eficaz, onde a fenilefrina é encapsulada ou parcialmente encapsulada ou adsorvida sobre um complexo.

Em modalidades adicionais, proporciona-se uma embalagem que inclui uma cápsula dotada de um núcleo interno hidrofóbico e ao menos uma camada externa hidrofílica, onde a embalagem pode possuir informações de fármaco presas a ela. Uma camada externa pode incluir ao menos um poliol higroscópico e ao menos um poliol com uma baixa higroscopicidade. Uma camada externa pode incluir, adicionalmente, ao menos um agente formador de película ou gel.

Outra modalidade da presente invenção proporciona um método para estabilizar uma cápsula sem emenda que possui um API hidrofílico em uma camada interna hidrofóbica e um invólucro externo que inclui ao menos um agente formador de película ou gel, ao menos um poliol higroscópico e ao menos um poliol com uma baixa higroscopicidade. Em uma modalidade, proporciona-se um método para impedir ou minimizar a migração de um ingrediente farmacêutico ativo hidrofílico de uma camada interna hidrofóbica de uma cápsula sem emenda para uma camada hidrofílica externa da dita cápsula ao proporcionar um ingrediente farmacêutico ativo em uma quantidade terapeuticamente eficaz que está em uma camada hidrofóbica do núcleo e proporciona uma camada hidrofílica externa que inclui ao menos um agente formador de película ou gel, ao menos um poliol higroscópico e ao menos um poliol com uma baixa higroscopicidade. Um ingrediente farmacêutico ativo pode ser encapsulado, parcialmente encapsulado ou adsorvido.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A figura 1 é um corte transversal que ilustra uma cápsula que possui uma camada de núcleo interna e uma camada de invólucro externa, conforme proporcionado por uma modalidade da presente invenção.

A figura 2 é um corte transversal que ilustra uma cápsula que possui uma camada de núcleo interna e uma camada de cobertura externa e uma camada de película externa, conforme proporcionado por uma modalidade da presente invenção.

A figura 3 é um corte transversal esquemático que ilustra uma modalidade da presente invenção da parte de bocal de um aparelho que é adequado para produzir cápsulas sem emenda.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Várias modalidades da presente invenção proporcionam ao menos uma camada externa que é considerada hidrofílica também conhecida como camada solúvel em água. Em várias modalidades ao menos uma camada externa de uma cápsula pode incluir ao menos um poliol higroscópico e ao menos um poliol com uma baixa higroscopicidade. Ao menos uma camada externa pode incluir ao menos um agente formador de película, ao menos um agente formador de gel ou uma combinação desses.

Os agentes formadores de gel ou película úteis incluem, porém sem caráter limitativo, gelatina. A gelatina pode ser usada em ao menos uma camada externa que também pode ser a camada hidrofílica externa. A gelatina, geralmente, leva algum tempo para se desintegrar na cavidade oral e pode deixar um resíduo indesejável na cavidade oral. Os álcoois de açúcar também conhecidos como polióis podem ser adicionados à camada externa para ajudar a aprimorar a desintegração rápida e sensação na boca de uma cápsula. Os álcoois de açúcar úteis, também conhecidos como polióis, incluem polióis higroscópicos e incluem, porém sem caráter limitativo, glicerina, sorbitol, manitol, xilitol, maltitol, lactitol, eritritol e similares e combinações desses. Um poliol útil inclui glicerina também conhecido como glicerol. Os polióis podem ser altamente hidroscoópicos. Se os polióis higroscópicos forem usados em uma camada externa hidrofílica de uma cápsula, então, a camada externa pode absorver grandes quantidades de umidade. Conseqüentemente, a cápsula pode se degradar e perder sua integridade podendo vazar ou se tornar pegajosa ou derreter. Tal degradação pode ser observada sob condições de estresse hídrico, tais como, condições de estabilidade acelerada. Para reduzir a degradação de uma camada hidrofílica de uma cápsula, foi verificado que adicionar ao menos um poliol não-higroscópico ou um poliol com baixa higroscopicidade à camada hidrofílica aumenta a estabilidade de uma camada hidrofílica externa ao mesmo tempo em que mantém a "sensação na boca" desejada de uma forma de dosagem oralmente desintegrante. Durante os estudos de estabilidade acelerada, tal como, a 30°C/65% de umidade relativa, as camadas externas hidrofílicas de uma

cápsula experimentam degradação mínima ou nenhuma. Ao adicionar um poliol higroscópico, tal como, glicerina e poliol como baixa higroscopicidade, tal como isomalte a uma camada externa hidrofílica, a camada externa fica estável. As cápsulas com uma camada externa que inclui um poliol com uma baixa higroscopicidade mantêm sua integridade, por exemplo, a cápsula não vaza, se torna pegajosa e parece derreter. Adicionalmente, uma cápsula com uma camada externa que inclui um poliol higroscópico e um poliol com uma baixa higroscopicidade possui uma sensação na cavidade oral altamente agradável e essa se desintegra rapidamente sem deixar resíduos indesejáveis.

Um poliol higroscópico refere-se a um poliol que absorve água rapidamente de seus arredores. Um poliol não-higroscópico refere-se a um poliol que não absorve água rapidamente de seus arredores. Um poliol com uma baixa higroscopicidade absorve mínima água de seus arredores.

Os polióis não-higroscópicos úteis ou polióis com baixa higroscopicidade incluem, porém sem caráter limitativo, isomaltos. Tais isomaltos incluem aqueles vendidos sob a marca comercial PALATINIT produzidos por Palatinit, Almenha. Palatinit Isomalt é uma composição equimolar de 6-0-alfa-D-glucopiranosídeo-D-sorbitol (1,6-GPS) e 1-0-alfa-D-glucopiranosídeo-D-mnitol-diidrato (1,1-GPM-diidrato). O isomalte possui propriedades vantajosas. O isomalte possui uma baixa higroscopicidade e não absorve virtualmente umidade a uma temperatura de 25°C e umidades relativas de até 85%. A higroscopicidade do isomalte é menor que aquela de quase todos os outros polióis e até mesmo que a do próprio açúcar. Sem se ater a nenhuma teoria particular, acredita-se que o isomalte ajuda a proporcionar a alta estabilidade das cápsulas. Isso pode ser particularmente observado em condições de estabilidade acelerada especialmente aquelas em altas temperaturas e alta umidade relativa.

As cápsulas podem ser formuladas para se desintegrar e/ou dissolver diretamente na cavidade bucal ou no trato GI ou área estomacal. Em várias modalidades, uma cápsula útil inclui uma cápsula de rápida desintegração que se desintegra na cavidade bucal. Em várias modalidades, a cápsula

sula é um produto autônomo que é capaz de se desintegrar completamente na cavidade oral de um consumidor. Autônomo indica que a cápsula deve ser diretamente consumida por um consumidor e não é incorporada em outro produto, tal como, uma goma, alimento, etc. Em diversas modalidades
5 contempla-se que uma cápsula pode ser usada em conjunto com outros alimentos, tais como, gomas, líquidos, tabletes maiores, pastilhas, etc.

Em diversas modalidades, a cápsula é capaz de se desintegrar ou decompor na cavidade oral entre cerca de 1 segundo e cerca de 60 segundos ou cerca de 1 segundo e cerca de 45 segundos ou cerca de 1
10 segundo e cerca de 30 segundos ou cerca de 1 segundo e cerca de 15 segundos ou em menos de cerca de 20 segundos ou menos de cerca de 10 segundos. As cápsulas da presente invenção deixam pouco, mínimo ou nenhum resíduo de gelatina na cavidade oral.

Uma cápsula pode possuir um diâmetro de cerca de 0,1 mm a
15 cerca de 10 mm. Ao menos um poliol higroscópico pode estar presente em uma quantidade de cerca de 1% a cerca de 50% em peso ou de cerca de 10% a cerca de 30% em peso. Ao menos um poliol com uma baixa higroscopicidade pode estar presente em uma quantidade de cerca de 1% a cerca de 50% em peso ou de cerca de 10% a cerca de 50% em peso. O agente
20 formador de película ou gel pode estar presente em uma quantidade de cerca de 40% a cerca de 95% em peso ou de cerca de 50% a cerca de 80% em peso.

Uma modalidade da presente invenção proporciona uma cápsula de desintegração rápida com uma única camada interna do núcleo hidrofóbica e uma única camada externa hidrofílica, onde a cápsula é estável e não
25 experimenta nenhuma rachadura ou ruptura na camada externa. Esse tipo de cápsula pode ser vantajoso por vários motivos. Dependendo dos materiais utilizados na cápsula, uma cápsula que possui múltiplas camadas externas hidrofílicas ou solúveis em água pode afetar o desempenho de desintegração desejado da cápsula. Por exemplo, uma cápsula com uma camada
30 do núcleo hidrofóbica e duas ou mais camadas externas solúveis em água podem não se desintegrar tão rapidamente quanto uma cápsula que possui

uma única camada de núcleo e uma única camada externa solúvel em água. Adicionalmente, uma única camada hidrofóbica de núcleo e uma única camada externa solúvel em água podem ser vantajosas de um ponto de vista de eficiência de fabricação.

5 Outra modalidade da presente invenção proporciona uma microcápsula sem emenda com três camadas, ou seja, a camada do núcleo, uma camada intermediária e uma camada de invólucro externa. A camada intermediária pode ser adicionada à microcápsula por meio de um terceiro bocal de injeção. A camada intermediária pode proporcionar uma microcápsula
10 mais estável. Mais particularmente, a camada intermediária pode proporcionar uma proteção adicional à camada de invólucro e impedir ou reduzir a migração da camada do núcleo para a camada de invólucro externa.

Em várias modalidades da presente invenção, uma cápsula útil é uma cápsula sem emenda. Tais cápsulas sem emenda incluem, tipicamente,
15 ao menos uma camada interna, definida como a "camada do núcleo" e ao menos uma camada externa, definida como uma camada de invólucro. As múltiplas camadas podem circundar a camada interna do núcleo. Uma tal camada que pode ficar localizada entre uma camada do núcleo e uma camada externa pode ser referida como uma camada de cobertura protetora
20 ou externa.

Uma modalidade da presente invenção é mostrada na Figura 1, onde uma cápsula em múltiplas camadas inclui uma camada interna do núcleo e uma camada de invólucro externa. Outras modalidades da presente invenção incluem cápsulas com mais camadas, tal como, uma camada adicional entre a camada do núcleo e de invólucro e/ou uma camada adicional
25 sobre a parte externa da camada de invólucro externa. Diversas modalidades da presente invenção proporcionam uma cápsula que possui 2, 3, 4, 5 fases ou camadas. A espessura de cada camada pode ser ajustada ao variar a proporção das várias soluções. Os agentes entéricos adequados incluem
30 em pectina, ácido algínico, celulose, tal como, carboxil metilcelulose, acetato ftalato de celulose, e similares, Eudragit® é um copolímero acrílico e similares e combinações desses.

Os agentes formadores de película ou gel úteis a ao menos uma camada externa incluem, porém sem caráter limitativo, gelatinas, proteínas, polissacarídeos, amidos, celuloses e combinações desses. Os agentes formadores de película ou gel úteis, tais como aqueles adequados a ao menos uma camada externa incluem, porém sem caráter limitativo, gelatina, pululana, hidroxipropilmetil celulose, hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose, polivinil pirrolidona, carboximetil celulose, álcool polivinílico, alginato de sódio, polietileno glicol, goma tragacanto, goma guar, goma acácia, goma arábica, ácido poliacrílico, copolímeros de metilmetacrilato, polímeros de carboxivinil, amilose, amido com alto teor de amilose, amido com alto teor de amilose hidroxipropilado, dextrina, quitina, quitosana, levana, elsinana, colágeno, zeína, glúten, isolado protéico de soja, isolado protéico do soro do leite, caseína e combinações desses.

Os agentes úteis em coberturas de camada externa solúveis em água ou camadas de invólucro externas incluem, porém sem caráter limitativo, gelatina, albumina, pectina, goma guar, amidos de carboximetil, carboximetil celuloses, carragena, agar e similares, hidroxipropilcelulose, etilcelulose, hidroxipropilmetil celulose, tais como, Aquacoat®, álcool polivinílico, polivinil pirrolidona, pululana e combinações desses. Quando o material para a formação das camadas de cobertura contiver proteína ou polissacarídeo, quantidades úteis incluem uma quantidade de cerca de 100 partes em peso a cerca de uma parte em peso. Outros materiais úteis na camada externa, de cobertura ou invólucro incluem um material entérico, um plastificante, um conservante e um corante e similares e combinações desses.

Para ajustar a dureza do invólucro, um material que aumenta a dureza do material do invólucro após o endurecimento, tal como, sorbitol, pode ser adicionado ao material de invólucro juntamente com o plastificante. Ademais, ao adicionar um polissacarídeo espessante, um agente gelificante, um agente proteolítico ou similar, é possível aprimorar a estabilidade a longo prazo do invólucro.

O material de invólucro pode ser colorido com qualquer tom de cor arbitrária com um pigmento, e flavorizantes, adoçantes, agentes de acidi-

ficação ou similares podem ser adicionados. Sorbitol, polissacarídeos espessantes, agentes gelificantes, agentes proteolíticos e similares são adicionados a 10% por massa ou menos com relação à quantidade total do material de invólucro e, de preferência, a 5% por massa ou menos.

5 Os materiais úteis em uma fase solúvel em água incluem plastificantes, que incluem álcoois poliidricos, tais como sorbitol, glicerina, polietileno glicol e similares e combinações desses. Um álcool polivalente solúvel em água ou derivado solúvel em água desse também pode ser usado na camada externa ou de cobertura solúvel em água. Exemplos úteis de álcool
10 polivalente ou derivados solúveis em água desse incluem, porém sem caráter limitativo, glicerina, poliglicerina, sorbitol, etileno glicol, polietileno glicol, propileno glicol, polipropileno glicol, copolímero de óxido propileno-óxido etileno, oligossacarídeo, éster de açúcar, glicérido, éster sorbitano e similares. Conservantes e corantes úteis incluem ácido benzóico, para-oxibenzoato,
15 ato, corante caramelo, corante tipo gardênia, corante caroteno, corante de alcatrão e similares e combinações desses.

Uma substância de película pode ser usada sobre a camada de invólucro ou externa solúvel em água e pode ser formada mediante o tratamento de uma cápsula com uma substância formadora de película. Os formadores de película adequados incluem, porém sem caráter limitativo, albumina, pectina, goma guar, carragena, agar e similares, hidroxipropilcelulose, etilcelulose, hidroxipropilmetil celulose, tais como, Aquacoat®, pululana e combinações desses.

Quantidades úteis de aditivos incluem 2 partes em peso a 98
25 partes em peso, baseado em 100 partes em peso de gelatina na camada de cobertura. Para inibir a permeabilidade ao oxigênio da cápsula da presente invenção, sacarose pode estar contida na camada de cobertura, além do material formador de película e aditivos. Quando a sacarose não estiver contida na camada de cobertura, o oxigênio pode penetrar através da camada
30 de gel solúvel em água para atingir o conteúdo e oxidar o ácido graxo insaturado e derivados desse durante um longo período de armazenamento. O ácido graxo insaturado oxidado e derivados desse aumenta o valor de peró-

xido (POV) e deteriora a qualidade do produto. A sacarose inibe eficientemente a desvantagem. A sacarose pode estar contida em uma quantidade de uma parte em peso a 100 partes em peso baseado em 100 partes em peso de gelatina.

5 Uma camada ou fase solúvel em água também pode conter um ácido ou um sal ácido desse, para minimizar ou impedir que a cápsula seja insolubilizada. Os ácidos ou sal ácido útil desses incluem um ácido orgânico, um ácido inorgânico ou um sal ácido solúvel em água desse (por exemplo, sal sódico). O ácido orgânico adequado inclui ácidos que possuem 2 a 6 á-

10 tomos de carbono, inclusive, por exemplo, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido butírico, ácido succínico e similares, um sal ácido desses (por exemplo, malato de sódio, succinato de potássio, citrato de cálcio e similares); e combinações desses. Os ácidos inorgânicos úteis incluem ácido fosfórico, ácido polifosfórico, ácido carbônico,

15 um sal ácido desses (por exemplo, fosfato de sódio dibásico) e combinações desses. Quantidades úteis de um ácido ou sal ácido desse para uma camada solúvel em água é, geralmente, de cerca de 0,01 a cerca de 50% em peso, ou de cerca de 0,05 a cerca de 20% em peso, baseado em 100% em peso de uma camada ou fase solúvel em água.

20 A solução ou fase interna ou do núcleo de uma cápsula pode incluir um ácido graxo, tal como, um ácido graxo insaturado ou um derivado desse. Materiais adequados para o núcleo interno incluem, porém sem caráter limitativo, gorduras e óleos vegetais, gorduras e óleos animais e óleos minerais e combinações desses. Os materiais adequados para o núcleo in-

25 terno incluem óleos de peixe e um material purificado desses, óleos de fígado, ácido eicosapentaenóico (EPA), ácido docosaexaenóico (DHA), ácido araquidônico, prostaglandina e um derivado desses, éster de ácido graxo da sacarose, éster de ácido graxo do propileno glicol, éster de ácido graxo da sacarose da glicerina, triglicerídeo de ácido graxo de cadeia longa, triglicerídeo

30 de ácido graxo de cadeia média, emulsificantes anfo-iônicos, lecitina, óleo de gergelim, óleo de café, óleo de canola, óleo de arroz integral, parafina líquida e combinações desses.

Para preparar um líquido de núcleo emulsificado, métodos convencionais bem conhecidos podem ser usados onde o componente principal, inclusive um agente emulsificante, e um componente oleoso são emulsificados utilizando um homogeneizador para obter uma emulsão de óleo-em-
5 água. Outros materiais úteis para o núcleo ou fase interna incluem, porém sem caráter limitativo, vários tipos de estabilizantes para ácido graxo insaturado ou um derivado desse inclusive antioxidantes, tais como, vitamina E, vitamina C, β -caroteno, eucaliptol, mentol, flavorizantes, adoçantes, óleo de germe de trigo e similares e combinações desses.

10 O material de carga de núcleo pode estar em um estado líquido quando extrudado do bocal múltiplo como o líquido do núcleo, e o líquido do núcleo pode permanecer um líquido após a formação das gotas de líquido em múltiplas camadas, ou alternativamente, pode ser um gel ou sólido após a formação da cápsula sem emenda. O material do núcleo pode incluir um gênero
15 alimentício, alimentos naturais, flavorizante, condimentos, agente farmacêutico, aromático, ou similares, é possível incluir vários aditivos, tais como, solventes (por exemplo, óleos comestíveis), adoçantes, agentes de acidificação, flavorizantes, corantes, espessantes (agentes gelatinizantes), estabilizantes e emulsificantes, ou similares que são permitidos em termos de produção de
20 alimento ou farmacologia. Quando o material de núcleo for preparado em um estado líquido, esse pode tomar a forma de uma solução, suspensão transparente, ou um látex (creme) onde o componente principal é dissolvido em um solvente. O método onde um material de carga de líquido de núcleo é preparado pode ser qualquer método bem conhecido nos campos de produ-
25 ção de alimentos ou fabricação farmacêutica. Por exemplo, para preparar um líquido de núcleo transparente, o componente principal e aditivos são medidos e misturados com um solvente, tal como, um óleo comestível, e como necessário aquecidos e agitados para produzir uma solução uniforme.

Quantidades úteis para a fase interna ou de núcleo é de cerca
30 de 10% a 95% em peso, ou de cerca de 40% a cerca de 90% em peso, baseado no peso total da cápsula.

Em diversas modalidades da presente invenção, a cápsula sem

emenda pode conter um líquido viscoso que é dificilmente miscível com água entre uma película externa e a fase interna ou de núcleo. O líquido viscoso que é dificilmente miscível com água pode ser um líquido que possui uma viscosidade menor que 1000 cp a 100°C. Exemplos desse incluem emulsificantes, óleos, resinas e similares e esses podem ser usados separadamente ou em combinação com esse. Exemplos do emulsificante incluem emulsificantes não-iônicos que possuem valor HLB de 2 a 8, tal como, éster de ácido graxo da sacarose, éster de ácido graxo do propileno glicol, éster de ácido graxo da glicerina (por exemplo, triglicerídeo de ácido graxo de cadeia longa, triglicerídeo de ácido graxo de cadeia média, tal como, NeoBee®), emulsificantes aniônicos, tal como, lecitina ou uma mistura desses. Exemplos de óleos incluem gorduras e óleos vegetais, gorduras e óleos animais cuja solubilidade em 100 g de álcool absoluto a 150°C é menor que 50 g, por exemplo, óleo de gergelim, óleo de café, óleo de canola, óleo de arroz integral, parafina líquida e combinações desses. Ademais, d1-alfatocoferol, polímeros de isobutileno (por exemplo, polibutileno, polibuteno, etc.), resinas (por exemplo, resina de silicone, resina de vinil acetato, etc.), dióxido de silício, tal como, Cab-o-sil® e similares podem ser usados. O líquido viscoso pode estar presente entre o conteúdo e a película no caso de produzir a cápsula. Entretanto, não é necessariamente requerido que o líquido viscoso esteja presente entre o conteúdo e a película, e esse pode não estar presente no conteúdo no estado separado.

A camada interna ou externa pode incluir outros materiais que incluem APIs, alimentos, cosméticos, flavorizantes, produtos químicos industriais e similares.

Em diversas modalidades da presente invenção, proporciona-se uma cápsula que possui um composto(s) hidrofílico(s) encapsulado(s) ou parcialmente encapsulado(s) em um veículo hidrofóbico em uma camada interna. Tais cápsulas não experimentam rachaduras ou rupturas na(s) camada(s) externa(s) circundante(s) que pode(m) possui um veículo ou fase hidrofílica.

A encapsulação de fármacos é considerada útil para proporcio-

nar versões de liberação sustentada de certos APIs. Embora não seja desejável, em certas circunstâncias, proporcionar um produto de liberação sustentada de modo que o API seja liberado no paciente durante um período prolongado de tempo, pode não ser desejado encapsular um fármaco se um produto de liberação imediata for desejado. Várias modalidades da presente invenção proporcionam cápsulas, tais como, cápsulas sem emenda, que são projetadas para se desintegrar na cavidade bucal. As cápsulas estáveis podem ser proporcionadas ao encapsular ou encapsular parcialmente o API contido nessas.

5 A encapsulação parcial dos APIs parcialmente, inclusive APIs hidrofílicos, é vantajosa uma vez que isso minimiza ou elimina a origem de rachadura de invólucro externo ao mesmo tempo em que não cria um API de liberação sustentada indesejável. Outra modalidade da presente invenção também proporciona uma cápsula sem emenda que contém um API encapsulado onde o API encapsulado está disponível para liberação imediata no paciente. Em tais modalidades, a encapsulação está em uma quantidade eficaz para minimizar ou eliminar a migração do API para o invólucro externo. Alternativamente, a encapsulação está em uma quantidade eficaz para minimizar ou eliminar as deformações no invólucro externo, tais como, rachadura, rupturas e similares e combinações dessas. Um API pode ser parcialmente encapsulado, completamente encapsulado, parcialmente adsorvido, completamente adsorvido ou combinações desses.

15 Diversas modalidades da invenção contemplam que os APIs podem ser encapsulados, parcialmente encapsulados, adsorvidos como um complexo ou parcialmente adsorvidos como um complexo. A encapsulação pode ser obtida utilizando procedimentos convencionais e pode ser realizada utilizando agentes insolúveis em água bem como solúveis em água. Alternativamente, é possível encapsular uma substância de controle de liberação, juntamente com um API, dentro de um invólucro de encapsulação para proporcionar liberação controlada de cápsula de sabor mascarado.

30 Por exemplo, um API pode ser encapsulado ou parcialmente encapsulado primeiramente ao granular o API com uma quantidade suficiente

do material de encapsulação desejado. A massa úmida é passada através de uma tela de malha, tal como, uma tela de malha 10 para separar quaisquer pedaços, se necessário. Os grânulos são secos por meio de uma estufa a 50°C. O pó seco é passado através de uma tela, tal como, uma tela de malha 40. O pó está, então, pronto para ser incorporado na solução interna do núcleo.

Os materiais adequados que podem ser usados para encapsular ou encapsular parcialmente um API incluem, porém sem caráter limitativo, hidroxipropilcelulose, etilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose (Aquacoat®), etilcelulose, metacrilatos, copolímeros acrílicos, tais como, Eudragit® (Copolímero Butilmetacrilat-(2-Dimetilaminoetil)metacrilat-Metilmetacrilat (1:2:1)), KOLLICOAT®, polivinilpirrolidona e combinações desses. A composição farmacêutica pode incluir outros componentes funcionais apresentados para o propósito de modificar as propriedades físicas, químicas ou de sabor do agente terapêutico sistemicamente ativo. Por exemplo, o API pode estar na forma de uma microencapsulação, complexo de resina de troca iônica, tais como, polímeros sulfonados, fusão eletroquímica, fluidos supercríticos, trissilicato de magnésio, coacervação, ou complexos de ciclodextrina (oligossacarídeos ligados cíclicos). Os polímeros sulfonados úteis incluem poliestireno reticulado com 8% de divinilbenzeno, tal como, Amberlite® IRP-69 e IRP-64 (obtido por Rohm and Haas), Dow XIS-40010.00®, Dow XIS40013.00(R) (obtido junto à Dow Chemical Company).

Um aspecto da presente invenção proporciona uma cápsula sem emenda ou cápsula que inclui um API encapsulado ou parcialmente encapsulado em uma quantidade terapeuticamente eficaz. Os APIs úteis incluem agentes antimicrobianos, agentes antiinflamatórios não-esteroidais, antitussivos, descongestionantes, anti-histamínicos, expectorantes, antidiarréicos, antagonistas-H₂, inibidores da bomba de prótons, analgésicos, estimulantes e combinações desses. Os APIs úteis incluem difenidramina, dextrometorfano, fenilefrina, mentol, pseudoefedrina, acetaminofeno, ibuprofeno, famotidina, guaifenesina, cetoprofeno, nicotina, celecoxib, valdecoxib, clorfeniramina, fexofenadina, loratadina, desloratadina, cetirizina, ranitidina, simeticona, e isômeros, sais farmacêuticamente aceitáveis e pró-fármacos e combina-

ções desses.

As quantidades úteis de fenilefrina incluem de cerca de 1 miligrama a cerca de 60 mg, de cerca de 1 mg a cerca de 15 mg ou de cerca de 5 mg a cerca de 10 mg ou cerca de 10 mg.

5

Várias modalidades da presente invenção proporcionam composições com pelo menos dois API's.

Os API's úteis incluem, porém sem caráter limitativo:

10

(a) agentes antimicrobianos, tais como, triclosano, cloreto de cetilpirídio, brometo de domifeno, sais de amônio quaternário, compostos de zinco, sanguinarina, fluoretos, alexidina, octonidina, EDTA, e similares;

(b) agentes antiinflamatórios não-esteroidais e de redução de dor, tais como, aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno, cetoprofeno, diflunisal, fenoprofeno cálcico, flurbiprofeno sódico, naproxeno, tolmetina sódica, indometacina, celecoxib, valdecoxib, parecoxib, rofecoxib e similares;

15

(c) antitussivos, tais como, benzonatato, edisilato de caramifeno, mentol, hidrobrometo de dextrometorfano, cloridrato de clofedanol e similares;

20

(d) anti-histamínicos, tais como, maleato de bromfeniramina, maleato de clorfeniramina, maleato de carbinoxamina, fumarato de clemastina, maleato de dexclorfeniramina, cloridrato de difenilidramina, maleato de azatadina, citrato de difenidramina, cloridrato de difenidramina, cloridrato de difenilpiralina, succinato de doxilamina, cloridrato de prometazina, maleato de pirilamina, citrato de tripelenamina, cloridrato de triprolidina, acrivastina, loratadina, desloratadina, bromfeniramina, dexbrofeniramina, fexofenadina, cetirizina, montelucaste sódico e similares;

25

(e) expectorantes, tais como, guaifenesina, ipecac, iodeto de potássio, hidrato de terpina e similares;

(f) analgésico-antipiréticos, tais como, salicilatos, fenilbutazona, indometacina, fenacetina e similares;

30

(g) fármacos antieméticos, tais como, succinato de sumatriptano, zolmitriptano, ácido valpróico, hidrobrometo de eletriptano e similares;

(h) antigás e antidiarréicos, tais como, simeticona, loperamida,

(i) antagonistas-H₂, inibidores da bomba de prótons, tais como, ranitidina, famotidina, omeprazol e similares; e

(j) agentes do sistema nervoso central,

5 A quantidade dos API's na formulação pode ser ajustada para entregar uma dose predeterminada do agente ativo durante um período de tempo predeterminado, que pode variar, tipicamente, de 4 a 24 horas. Exemplos de doses que contêm agentes farmacologicamente ativos específicos estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1

Agente Farmacêutico Ativo	Dose
Maleato de Clorfeniramina	4-12 mg
Maleato de Bromfeniramina	4 mg
Dexclorfeniramina	2 mg
Dexbromfeniramina	2 mg
Cloridrato de Tripolidina	2,5 mg
Cetirizina	5-10 mg
Acrivastina	8 mg
Maleato de Azatadina	1 mg
Loratadina	5-10 mg
Hidrobrometo de Dextrometorfano	10-30 mg
Cetoprofeno	12,5-25 mg
Succinato de Sumatriptano	35-70 mg
Zolmitriptano	2,5 mg
Nicotina	1-15 mg
Cloridrato de Difenilidramina	12,5-25 mg
Atorvastatina	5-80 mg
Valdecoxib	5-20 mg
Celecoxib	5-20 mg
Rofecoxib	5-25 mg
Ziprasidona	20-80 mg
Eletriptano	10-40 mg

signada como % em peso por forma de dosagem. Geralmente, a quantidade do API usada pode ser de cerca de 0,01% a cerca de 80% em peso, ou de cerca de 0,1% a cerca de 40% em peso, ou de cerca de 1% a cerca de 30% em peso, ou de cerca de 1% a cerca de 10% em peso.

5 Uma quantidade "eficaz" ou uma quantidade "terapeuticamente eficaz" de um ingrediente ativo refere-se a uma quantidade não-tóxica, porém suficiente do agente para proporcionar o efeito desejado. A quantidade de agente ativo que é "eficaz" irá variar de indivíduo para indivíduo, dependendo da idade e condição geral do indivíduo, do agente ou agentes ativos
10 particulares, e similares. Desta maneira, nem sempre é possível especificar uma quantidade "eficaz" exata. Entretanto, uma quantidade "eficaz" apropriada em qualquer caso particular pode ser determinada por um versado na técnica utilizando uma experimentação rotineira.

"Farmacologicamente ativo" (ou simplesmente "ativo"), refere-se
15 a um composto que possui atividade farmacológica e um derivado "farmacologicamente ativo" de um agente ativo, refere-se a um derivado que possui o mesmo tipo de atividade farmacológica que o composto de origem e grau aproximadamente igual. Quando o termo "farmaceuticamente aceitável" for usado para se referir a um derivado (por exemplo, um sal) de um agente ati-
20 vo, deve ser entendido que o composto também é farmacologicamente ativo. Quando o termo "farmaceuticamente aceitável" for usado para se referir a um excipiente, isso indica que o excipiente atendeu os padrões requeridos pelo teste toxicológico e de fabricação ou que esse está no Inactive Ingrediente Guide preparado por Food and Drug Administration.

25 Por "farmaceuticamente aceitável", tal como na descrição de um "excipiente farmaceuticamente aceitável", ou um "aditivo farmaceuticamente aceitável", entende-se um material que não é biologicamente, ou de outra forma, indesejável, ou seja, o material pode ser incorporado em uma composição farmacêutica administrada em um paciente sem causar nenhum e-
30 feito biológico indesejável ou interagir de maneira nociva com nenhum outro componente da composição onde esse está contido.

Em várias modalidades da presente invenção, as formas de do-

sagem podem ser oralmente administradas. A administração oral pode envolver deglutição, de modo que a composição com o(s) API(s) entre no trato gastrointestinal e/ou administração bucal, lingual, ou sublingual por meio da qual o API entra na corrente sanguínea da boca.

5 Os ingredientes inativos úteis podem ser incluídos nas várias fases ou soluções da cápsula, podem incluir, porém sem caráter limitativo, agentes aglutinantes, agentes de carga, agentes lubrificantes, agentes de suspensão, adoçantes, flavorizantes e agentes intensificadores de sabor, agentes de mascaramento de sabor, conservantes, tampões, agentes umec-
10 tantes, antioxidantes, agentes corantes ou de coloração, veículos farmacêuticamente aceitáveis, desintegrantes, agentes estimulantes salivares, agentes de resfriamento, co-solventes (inclusive óleos), agentes de ajuste de pH, agentes efervescentes, emolientes, agentes de volume, agentes antiespumantes, tensoativos, sais orgânicos solúveis, agentes permeabilizantes, gli-
15 dantes e outros excipientes e combinações desses. Desejavelmente, os agentes são química e fisicamente compatíveis com o API.

Exemplos de veículos ou agentes de carga substancialmente solúveis em água úteis incluem, porém sem caráter limitativo, vários amidos, celulosos, açúcares de compressão de carboidratos ou cargas solúveis.
20 Mais particularmente, as cargas úteis incluem, porém sem caráter limitativo, lactose, monidrato de lactose, lactose anidrosa, sacarose, amilose, dextrose, manitol, inositol, maltose, maltitol, sorbitol, glicose, xilitol, eritritol, frutose, maltodextrinas; celulose microcristalina, carboximetil celulose de cálcio; amido pré-gelatinizado, amidos modificados, amido de batata, amido de milho;
25 argilas, inclusive caulim e polietileno glicóis (PEG) inclusive PEG 4000; ou combinações desses. A quantidade útil de cargas inclui a faixa de cerca de 1 a cerca de 99 por cento em peso, ou cerca de 25 a cerca de 95 por cento em peso ou cerca de 40 por cento em peso a cerca de 95 por cento em peso das composições desta invenção.

30 As composições da presente invenção podem incluir um adoçante. Os adoçantes úteis incluem, porém sem caráter limitativo, açúcares, tais como, sacarose, glicose (xarope de milho), dextrose, açúcar invertido, fruto-

se, e misturas desses; sacarina ácida e seus vários sais, tal como, sal de sódio ou cálcio; ácido ciclâmico e seus vários sais, tal como, o ácido de sódio; adoçantes dipeptídicos, tais como, aspartame e alitame; adoçantes naturais, tais como, compostos de diidrocalcona; glicirrizina; Stevia rebaudiana (Stevioside); álcoois de açúcar, tais como, sorbitol, xarope de sorbitol, manitol, xilitol e similares, adoçantes sintéticos, tais como, acesulfame-K e sais de sódio e cálcio desses e outros adoçantes sintéticos, hidrolisado de amido hidrogenado (licasina); agentes adoçantes à base de proteína, tais como, talina (*thaumaococcus danielli*) e/ou qualquer outro adoçante farmacologicamente aceitável conhecido pelo estado da técnica, e misturas desse.

Os álcoois de açúcar adequados úteis como adoçantes incluem, porém sem caráter limitativo, sorbitol, xilitol, manitol, galactitol, maltitol, isomalte (PALATINI®) e misturas desses. A quantidade exata de álcool de açúcar empregada é uma questão de preferência do indivíduo a tais fatores como o grau de efeito de resfriamento desejado. Desta maneira, a quantidade de álcool de açúcar pode variar para obter o resultado desejado no produto final e tais variações estão dentro das capacidades dos versados na técnica sem a necessidade de experimentação indevida.

Em outra modalidade, uma cápsula é isenta de açúcar. Uma formulação isenta de açúcar possui a vantagem que essa pode ser facilmente administrada em consumidores com distúrbio de açúcar ou em diabéticos necessitados de tais preparações. Tais adoçantes incluem, porém sem caráter limitativo, Sucralose, acesulfame de potássio, e aspartame que partilham propriedades, tal como, ausência de sabores posteriores mais amargos e metálicos.

Em outra modalidade, uma cápsula pode incluir acesulfame K, aspartame, Sucralose e combinações desses. Acesulfame K é um produto comercial de Nutrinova Nutrition Specialties & Food Ingrediente GmbH. Quantidades úteis de Sucralose em uma forma de dosagem estão entre cerca de 0,002% a cerca de 10% em peso total de FDDF. Entretanto, essa quantidade pode variar bastante dependendo da natureza da composição que está sendo adoçada. Em uma modalidade preferida, o adoçante é uma

mistura de Sucralose com acesulfame K.

Uma modalidade da invenção proporciona uma composição de liberação controlada ou prolongada.

5 Opcionalmente, um ou mais sabores, tais como aqueles descritos na Patente U.S. Nº 6.596.298 estão incorporados aqui. Qualquer quantidade de sabor pode ser usada e irá depender das características do(s) ingrediente(s) farmacêutico(s) ativo(s); a concentração preferida de flavorizante é entre cerca de 0,01% a cerca de 10% p/p de uma composição.

10 Outra modalidade da presente invenção proporciona um kit que possui duas ou mais composições separadas que possuem um API em cápsulas, inclusive cápsulas sem emenda, e um meio para manter separadamente as ditas cápsulas, tal como, um recipiente, garrafa dividida ou pacote de folha metálica dividido. Um exemplo de tal kit é a embalagem blister conhecida usada para o embalamento de cápsulas e similares. Outras modalidades
15 contemplam artigos de fabricação que incluem várias configurações de embalamento, que variam de embalagens blister de dose única para a embalagem de múltiplas doses, tais como, garrafas. Para auxiliar na compatibilidade, o kit pode apresentar instruções de administração e vir munido de uma autodenominada auxiliar de memória.

20 Em uma modalidade, as cápsulas são fornecidas em embalagens blister que acredita-se limitar a quantidade de oxigênio que pode interagir com a cápsula e como tal também pode intensificar ou aumentar a estabilidade do produto de fármaco que contém o API. Outra modalidade contempla um método para distribuir uma cápsula a partir de uma embalagem
25 blister forçando o produto de fármaco através de uma folha metálica no lado posterior de uma embalagem blister.

Uma modalidade da presente invenção proporciona um método para produzir a substância de ácido graxo insaturada encapsulada, esse pode ser um método convencional para produzir uma cápsula macia. Um exemplo do método para produzir a cápsula inclui um método que contém as
30 etapas de preparar uma folha para a camada de cobertura que contém principalmente gelatina e uma folha para a camada de gel solúvel em água que

contém um ácido ou um sal ácido desse, respectivamente, laminar ambas as folhas, secar para obter uma folha seca e encapsular o ácido graxo insaturado ou o derivado desse como o conteúdo com a folha seca sobre uma carga rotativa para formar uma cápsula sem emenda; e outro método para
5 produzir uma cápsula sem emenda ao utilizar um instrumento equipado com alguns bocais concentricamente dispostos.

As microcápsulas sem emenda podem ser fabricadas por meio de qualquer aparelho aceitável, tal como, a máquina de produção de minicápsula sem emenda, tal como, Spherex, fabricado por Freund Corp., Japão
10 como mostrado na Figura 2. As cápsulas sem emenda uniformes altamente esféricas podem ser produzidas por tal aparelho. Um processo de fabricação útil para as cápsulas sem emenda, inclusive microcápsulas sem emenda, inclui os componentes do núcleo em um recipiente e os componentes do(s) invólucros em outro recipiente. O(s) material(is) de invólucro são aquecidos
15 para proporcionar um meio fluido. O(s) material(is) de núcleo e invólucro são, então, bombeados separadamente até pelo menos dois bocais de fluido submersos em um meio de veículo orgânico. As cápsulas formadas são permitidas para se resfriar e endurecer. Essas são, então, desnaturadas e separadas para manipulação adicional. As soluções adicionais podem ser
20 injetadas para formar três ou mais sistemas de microcápsula. A solução de núcleo e a solução de invólucro devem ser diferentes. O princípio de formulação de minicápsula sem emenda é a utilização de tensão de superfície. Em particular, quando duas soluções diferentes entram em contato uma com a outra, a tensão superficial funciona para reduzir a área de contato da solu-
25 ção resultante em um formato esférico.

Os métodos adequados para produzir cápsulas sem emenda são descritos em US 5.330.835 e US 6.531.150, US2004/0051192, US 5.478.508 que estão incorporadas aqui em sua totalidade.

A figura 1 mostra esquematicamente uma vista de corte transversal de uma cápsula (20), com um material de núcleo interno (21) com uma camada de cobertura (23). A figura 2 mostra esquematicamente uma
30 vista de corte transversal de uma cápsula (15), com um material de núcleo

interno (11), uma camada de cobertura (10) e uma camada de película (14).

A figura 3 é um corte transversal esquemático que ilustra uma modalidade da presente invenção que é adequada para produzir uma cápsula sem emenda. O material de núcleo interno (4) da cápsula fornecido ao bocal é extrudado a partir de uma extremidade anular de um bocal interno (chamado de primeiro bocal) (1), o material para formar a camada de gel solúvel em água (5) é extrudada a partir de uma extremidade anular de um bocal intermediário (chamado de segundo bocal) (2) e opcionalmente um material formador de película de uma camada de cobertura (6) é extrudado a partir de uma extremidade anular de um bocal externo (chamado de terceiro bocal) (3), simultaneamente para formar um fluxo a jato de composto trifásico, seguido pela liberação do fluxo a jato em uma solução de resfriamento (8) para obter a substância de ácido graxo insaturada encapsulada (7) da presente invenção em forma de uma cápsula sem emenda.

No método da presente invenção, uma vez que todos os materiais de carga são líquidos, o processo de encapsulação pode ser facilmente realizado ao vibrar adequadamente o fluxo a jato com um meio de vibração para liberar rapidamente o fluxo a jato, e desse modo, o tamanho de partícula das cápsulas resultantes pode ser uniformemente controlado.

A substância de ácido graxo insaturada encapsulada (7) produzida pelo método da presente invenção pode ser usada de uma forma não-seca ficando umidade na camada de cobertura, ou de uma forma seca.

A cápsula da presente invenção pode ser formada em um tamanho de partícula desejável de 0,1 mm a 20 mm, de preferência, 0,3 a 8 mm. A camada externa solúvel em água (12) pode possuir uma espessura de cerca de 0,001 a cerca de 5,00 mm, ou de cerca de 0,01 a 1 mm.

EXEMPLOS**Tabela 2**

Camada externa	Cápsula 1 % Alvo	Cápsula 2 % Alvo	Cápsula 3 % Alvo	Cápsula 4 % Alvo
Gelatina	58,5%	58,5%	58,5%	58,5%
Glicerina	20,0%	20,0%	20,0%	20,0%
Isomalte	20,0%	20,0%	20,0%	20,0%
Sucralose	1,5%	1,5%	1,5%	1,5%
Água purificada	--	--	--	--
Peso de invólucro externo	6 mg	6 mg	6 mg	6 mg
Camada Intermediária				
Óleo vegetal hidrogenado	95,00%		95,00%	
Lecitina de soja	5,00%		5,00%	
Peso de camada intermediária	82,67 mg		82,67 mg	

Tabela 2

<u>Camada interna</u>	<u>Cápsula 1</u> % Alvo	<u>Cápsula 2</u> % Alvo	<u>Cápsula 3</u> % Alvo	<u>Cápsula 4</u> % Alvo
Óleo vegetal hidrogenado	80,84%	80,84%	80,84%	78,16%
Sucralose NF	1,88%	1,88%	1,88%	1,88%
Sal Acessulfame de potássio	1,25%	1,25%	1,25%	1,25%
Mentol	7,50%	7,50%	7,50%	7,50%
Eucaliptol	0,31%	0,31%	0,31%	0,31%
Fenilefrina HCl	6,25%			
Fenilefrina HCl (vide Tabela 3)				8,93%
Cetirizina HCl			6,25%	
Famotidina		6,25%		
Aromatizante de laranja	1,3125%	1,3125%	1,3125%	1,3125%
Dióxido de Silício, coloidal anidro	0,6562%	0,6562%	0,6562%	0,6562%
Peso de Solução de núcleo	160 mg	160 mg	160 mg	160 mg
Peso total da cápsula	248,67 mg	166 mg	248,67 mg	166 mg

As formulações na Tabela 2 são misturadas para preparar as respectivas camadas de uma cápsula. O líquido da camada externa hidrofílica é preparada ao adicionar água purificada em um recipiente de tamanho adequado com glicerina, isomalte, Sucralose enquanto é misturado a 30C+/-5C até os

5 ingredientes se dissolverem completamente. Gelatina é, então, adicionada e a mistura é aquecida a 60C+/-5C enquanto é misturada durante cerca de 1 a 2 horas para dissolver todos os ingredientes. A mistura é interrompida e a temperatura mantida a 60C +/-5C durante uma a duas horas para remover bolhas de ar. A solução é transferida para um tanque de encapsulação enquanto mantém

10 a temperatura a 60C +/-5C. A camada protetora é preparada ao fundir óleo vegetal hidrogenado, tal como, Melba 26 em um forno a 50C +/-5C e misturada com lecitina enquanto mantém a temperatura durante 2 a 5 horas para permitir que a Lecitina se dissolva. A mistura é mantida durante cerca de 30 minutos a 40C +/- 5C sem agitação para remover bolhas de ar. A fase líquida do núcleo é

15 preparada ao fundir óleo vegetal hidrogenado, tal como, Melba26 em um forno a uma temperatura de cerca de 40C a cerca de 55C e misturada com mentol até ser dissolvida. Eucaliptol e sabor laranja são adicionados enquanto continua a mistura a uma temperatura de cerca de 30 a cerca de 45C durante cerca de 1 hora. Fenilefrina e dióxido de silício, Sucralose e sal Acesulfame de potássio

20 são adicionados enquanto mantêm a temperatura e mistura. A mistura é homogeneizada durante cerca de 20 minutos enquanto é misturada com uma velocidade de agitação de cerca de 2500 a cerca de 8500 rpm enquanto mantém a temperatura de cerca de 30C a cerca de 45C.

Para formar a cápsula, os materiais são extrudados através de

25 um bocal triplo disposto de forma concêntrica e liberados em uma solução de resfriamento (óleo vegetal) para produzir cápsulas em forma de uma estrutura tripla.

Tabela 3

Materiais de Cobertura/Encapsulação
Etilcelulose
Copolímero Acrílico
Hidroxipropil celulose

Fenilefrina é parcialmente encapsulada ao granular fenilefrina com os materiais de encapsulação listados na Tabela 3. A massa de granulação úmida é passada através de uma tela de 10 mesh. Os grânulos são secos através de uma estufa a 50°C. O pó seco é passado através de uma tela de 40 mesh e o pó é, então, misturado na solução de núcleo.

Embora a invenção seja descrita em detalhe e com referência aos exemplos específicos dessa, será avaliado por um versado na técnica que várias alterações e modificações podem ser feitas no presente documento sem que se abandone o espírito e escopo da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Cápsula que compreende um núcleo interno hidrofóbico e ao menos uma camada externa hidrofílica; sendo que a dita camada externa compreende ao menos um poliol higroscópico e ao menos um poliol com uma baixa higroscopicidade.
5
2. Cápsula de acordo com a reivindicação 1, em que ao menos uma dita camada externa hidrofílica compreende, adicionalmente, ao menos um agente formador de película ou gel.
3. Cápsula de acordo com a reivindicação 1, sendo que o dito poliol com uma baixa higroscopicidade compreende isomalte.
10
4. Cápsula de acordo com a reivindicação 1, sendo que o dito poliol higroscópico é selecionado do grupo que consiste em glicerina, sorbitol, manitol, xilitol, maltitol, lactitol, eritritol e similares e combinações desses.
5. Cápsula de acordo com a reivindicação 2, em que ao menos um dito agente formador de película ou gel é selecionado do grupo que consiste em gelatina, pululana, hidroxipropilmetil celulose, hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose, polivinil pirrolidona, carboximetil celulose, álcool polivinílico, alginato de sódio, polietileno glicol, goma tragacanto, goma guar, goma acácia, goma arábica, ácido poliacrílico, copolímeros de metilmetacrilato, polímeros de carboxivinil, amilose, amido com alto teor de amilose, amido com alto teor de amilose hidroxipropilado, dextrina, quitina, quitosana, levana, elsinana, colágeno, zeína, glúten, isolado protéico de soja, isolado protéico do soro do leite, caseína e combinações desses.
15
20
6. Cápsula de acordo com a reivindicação 1, sendo que o dito núcleo interno hidrofóbico compreende ao menos um ingrediente farmacêutico ativo em uma quantidade farmacêuticamente eficaz.
25
7. Cápsula de acordo com a reivindicação 1, em que a dita cápsula compreende, adicionalmente, ao menos uma camada adicional localizada entre o núcleo interno e a camada externa hidrofílica.
8. Cápsula de acordo com a reivindicação 1, em que a dita cápsula é um produto independente que é capaz de se desintegrar completamente na cavidade oral de um consumidor.
30

9. Cápsula de acordo com a reivindicação 8, em que a dita cápsula se desintegra na cavidade oral em menos de cerca de 20 segundos e não deixa um resíduo de gelatina na cavidade oral.

5 10. Cápsula de acordo com a reivindicação 1, em que a dita cápsula possui uma camada externa sem emenda.

11. Cápsula de acordo com a reivindicação 1, em que a dita cápsula é estável e ao menos uma dita camada externa experimenta degradação mínima em condições de estabilidade acelerada a 30°C/65% de umidade relativa.

10 12. Cápsula de acordo com a reivindicação 1, em que a dita cápsula possui um diâmetro de cerca de 0,1 mm a cerca de 10 mm.

13. Cápsula de acordo com a reivindicação 1, em que ao menos um dito poliol higroscópico está presente em uma quantidade de cerca de 1% a cerca de 50% em peso.

15 14. Cápsula de acordo com a reivindicação 1, em que ao menos um dito poliol higroscópico está presente em uma quantidade de cerca de 10% a cerca de 30% em peso.

20 15. Cápsula de acordo com a reivindicação 1, em que ao menos um dito poliol com uma baixa higroscopicidade está presente em uma quantidade de cerca de 1% a cerca de 50% em peso.

16. Cápsula de acordo com a reivindicação 1, em que ao menos um dito poliol com uma baixa higroscopicidade está presente em uma quantidade de cerca de 10% a cerca de 40% em peso.

25 17. Cápsula de acordo com a reivindicação 6, em que o dito ingrediente farmacêutico ativo é encapsulado ou parcialmente encapsulado com um copolímero acrílico.

30 18. Cápsula de acordo com a reivindicação 6, em que o dito ingrediente farmacêutico ativo é selecionado do grupo que consiste em difenidramina, dextrometorfano, mentol, fenilefrina, pseudoefedrina, acetaminofeno, ibuprofeno, famotidina, guaifenesina, cetoprofeno, nicotina, celecoxib, valdecoxib, clorfeniramina, fexofenadina, loratadina, desloratadina, cetirizina, ranitidina, simeticona, e isômeros, sais farmacêuticamente aceitáveis e pró-

fármacos e combinações desses.

5 19. Cápsula que compreende um núcleo interno hidrofóbico e ao menos uma camada externa hidrofílica; sendo que a dita camada externa compreende ao menos um agente formador de película ou gel, ao menos um poliol higroscópico e ao menos um poliol com uma baixa higroscopicidade; sendo que o dito núcleo interno hidrofóbico compreende ao menos um ingrediente farmacêutico ativo em uma quantidade farmacologicamente eficaz e ao menos uma dita camada externa experimenta degradação mínima a 30°C/65% de umidade relativa.

10 20. Embalagem que compreende uma cápsula dotada de um núcleo interno hidrofóbico e ao menos uma camada externa hidrofílica; sendo que a dita camada externa compreende ao menos um poliol higroscópico e ao menos um poliol com uma baixa higroscopicidade; sendo que a dita embalagem compreende informações de fármaco presas a ela.

FIG. 1

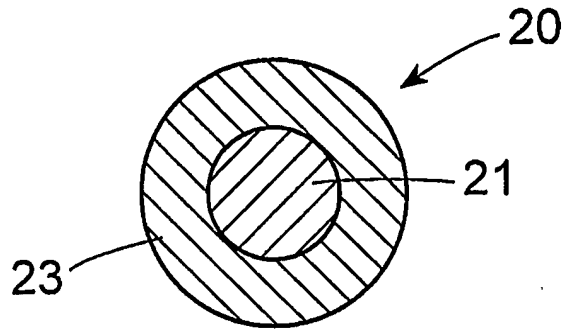


FIG. 2

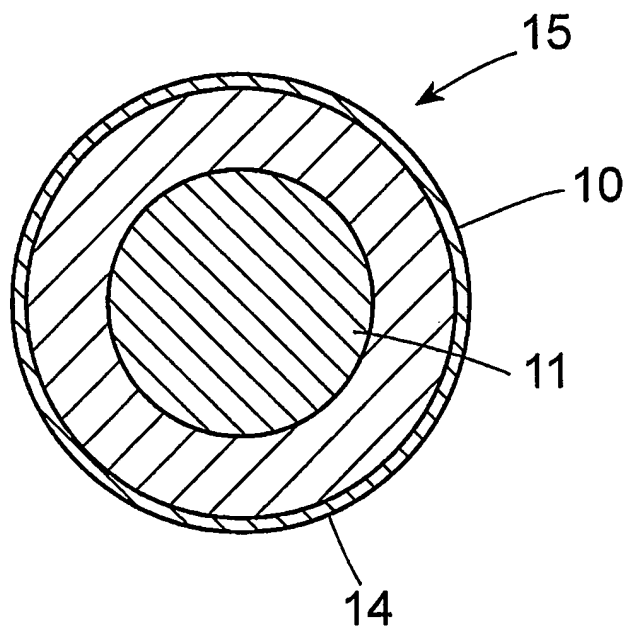
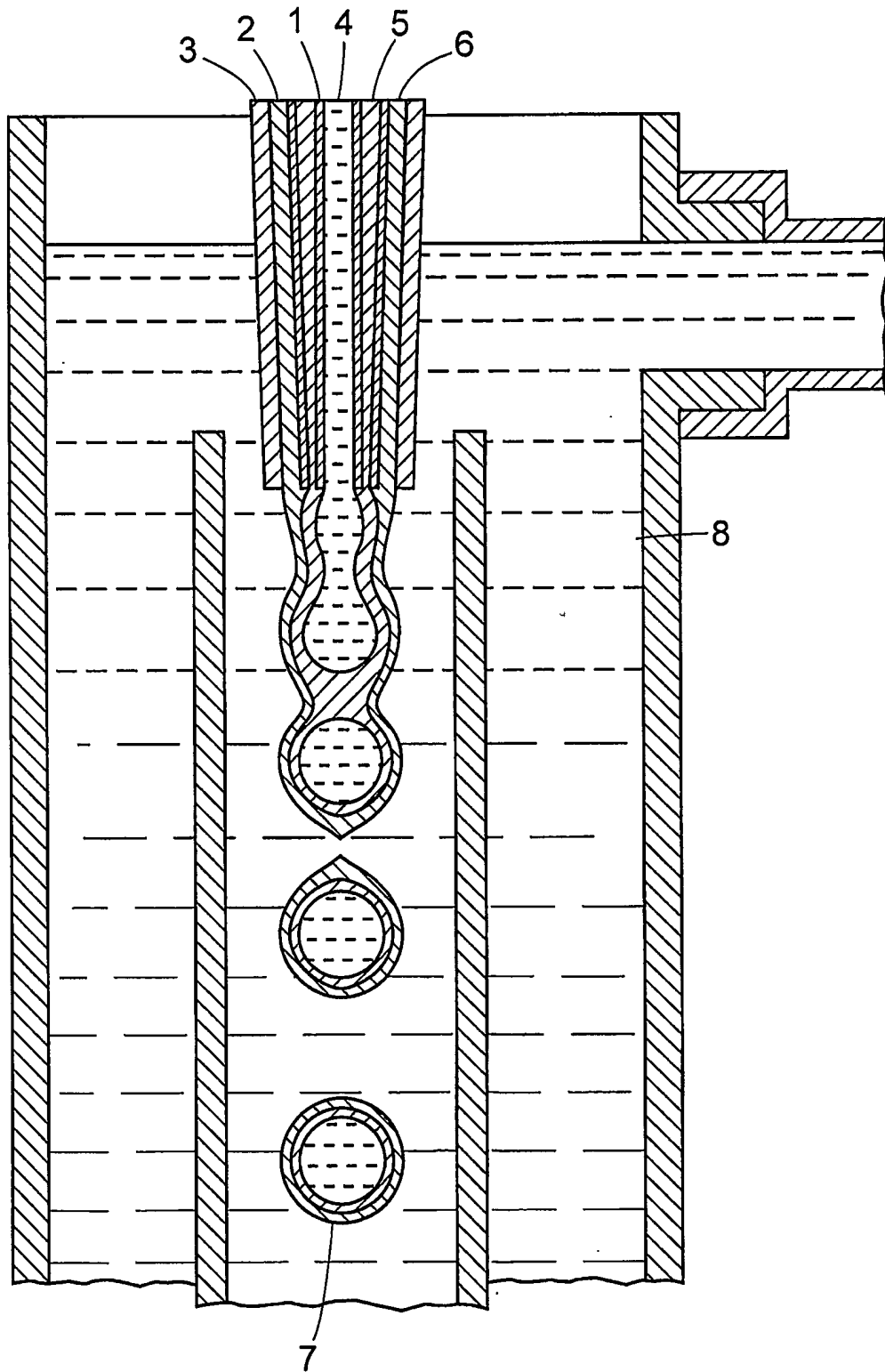


FIG. 3



RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSIÇÕES E CÁPSULAS COM CAMADAS HIDROFÍLICAS ESTÁVEIS"**.

A presente invenção refere-se a uma cápsula que inclui uma
5 camada de núcleo interna hidrofóbica e ao menos uma camada externa hidrofílica. A camada externa pode ser sem emenda e pode incluir ao menos um poliol higroscópico e ao menos um poliol com uma baixa higroscopicidade. Ao menos uma camada externa pode incluir ao menos um agente formador de película ou gel. Tais cápsulas são estáveis e experimentam de-
10 gradação mínima ou nenhuma sob condições de estabilidade acelerada.