

CÁPSULAS DE GELATINA BLANDA ENTÉRICAS

CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a cápsulas de gelatina blanda entéricas, en donde las composiciones de cubierta a base de gelatina poseen propiedades entéricas sin la necesidad de recubrimientos entéricos ni la adición de polímeros entéricos convencionales.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Las cápsulas blandas, en particular, las cápsulas de gelatina blanda (o cápsulas *softgel*), proveen una forma farmacéutica que los pacientes aceptan más fácilmente, ya que las cápsulas son fáciles de tragar y no es necesario usar un saborizante para enmascarar ningún sabor desagradable del agente activo. La encapsulación de fármacos en gelatina blanda ofrece además el potencial de mejorar la biodisponibilidad de los agentes farmacéuticos. Por ejemplo, los ingredientes activos pueden liberarse rápidamente en forma líquida tan pronto como la cubierta de gelatina se rompe.

[0003] Se han hecho esfuerzos por crear formas farmacéuticas entéricas. Las formas farmacéuticas entéricas están diseñadas para proteger los contenidos de la forma farmacéutica de las condiciones gástricas. Por ejemplo, las formas farmacéuticas entéricas se pueden producir agregando un recubrimiento entérico a la superficie de una forma farmacéutica fabricada, tal como un comprimido o una cápsula. Dichos recubrimientos pueden aplicarse mediante al pulverizar la forma farmacéutica, seguido de secar la forma farmacéutica; usualmente, a temperaturas elevadas. Este método de cubrir una cápsula con

un recubrimiento entérico puede ocasionar desventajas en términos de rendimiento y apariencia. Por ejemplo, la cápsula puede parecer áspera, el recubrimiento puede aplicarse de manera desigual y/o el recubrimiento puede ser propenso a agrietarse o desprenderse de la forma farmacéutica. Además, el proceso de aplicar un recubrimiento entérico es muy ineficiente.

[0004] Se han desarrollado otras formas farmacéuticas entéricas en las que se añaden polímeros entéricos convencionales (es decir, polímeros insolubles en ácido) en la cubierta de la cápsula. Sin embargo, la adición de polímeros entéricos convencionales puede conducir a cápsulas que son propensas a filtraciones debido a un sellado insuficiente.

[0005] Por consiguiente, en la actualidad existe la necesidad de una cápsula de gelatina blanda entérica que no requiera la aplicación de un recubrimiento entérico ni la adición de polímeros entéricos convencionales en la cubierta.

[0006] Sorprendentemente, se encontró que las composiciones de cubierta a base de gelatina de la presente invención poseían propiedades entéricas satisfactorias sin la necesidad de aplicar un recubrimiento entérico ni incorporar un polímero entérico convencional.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0007] La presente invención está dirigida a cápsulas de gelatina blanda entérica. Las cápsulas de gelatina blanda entéricas comprenden (a) un material de relleno y (2) una composición de cubierta entérica. Las cápsulas de gelatina blanda entéricas de acuerdo con la presente invención no incluyen un recubrimiento entérico ni un polímero entérico convencional agregado. En consecuencia, la composición de cubierta entérica elimina la

necesidad de agregar un recubrimiento entérico, lo que también minimiza el riesgo de dañar las cápsulas durante el proceso de recubrimiento.

[0008] En una forma de realización, la composición de cubierta entérica comprende: (a) una gelatina, (b) un derivado de celulosa, tal como hidroxipropil metil celulosa ("HPMC"), (c) una pectina tal como pectina con bajo metoxi, y (d) un plastificante. La presente invención también está dirigida a un proceso de fabricación de cápsulas de gelatina blanda entéricas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0009] La presente invención mejora el estado de la técnica desarrollando formas farmacéuticas orales entéricas, en particular, cápsulas de gelatina blanda entéricas, que logran las ventajas asociadas con las formas farmacéuticas entéricas convencionales sin la necesidad de aplicar un recubrimiento entérico ni agregar polímero entérico convencional en la cubierta de la cápsula. Las cápsulas de gelatina blanda entéricas de la presente invención no se disuelven en el entorno gástrico del estómago, sino que se disuelven en los intestinos. Dicho mecanismo es beneficioso para la administración de ingredientes activos que pueden causar irritación estomacal o que son sensibles al entorno ácido del estómago.

[0010] Tal como se usa en la presente, el término "entérico/a" se usa para referirse a la propiedad de resistencia a la disolución o desintegración de una sustancia de tal manera que la disolución o desintegración no se produzca en un entorno gástrico. Por ejemplo, las formas de realización descritas en la presente incluyen una composición de cubierta entérica que se disuelve en fluido intestinal simulado, artificial o biológico en lugar de en fluido gástrico simulado, artificial o biológico. Tal como se usa en la presente, "ingrediente farmacéuticamente activo" se refiere a un fármaco o compuesto que se puede usar en el

diagnóstico, la cura, la mitigación, el tratamiento o la prevención de una afección. El término "afección" o "afecciones" se refiere a aquellas afecciones médicas que pueden tratarse o prevenirse mediante la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de un agente activo. Las afecciones no limitativas de ejemplo que pueden beneficiarse de las cápsulas de gelatina blanda entéricas pueden incluir, a modo no taxativo, cápsulas que contienen bacterias ácido lácticas, cápsulas de aceite de pescado, inhibidores de la bomba de protones, aspirina y productos similares.

[0011] Tal como se usa en la presente, el término "ingrediente activo" se refiere a cualquier material que está destinado a producir un efecto terapéutico, profiláctico, u otro efecto deseado, ya sea aprobado o no por un organismo gubernamental para ese fin. Este término con respecto a un agente específico incluye el agente farmacéuticamente activo y todas las sales, solvatos y formas cristalinas farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde las sales, solvatos y formas cristalinas son farmacéuticamente activos.

[0012] Se puede usar cualquier ingrediente farmacéuticamente activo para los fines de la presente invención, incluyendo tanto aquellos que son solubles en agua como aquellos que son poco solubles en agua. Los ingredientes farmacéuticamente activos adecuados incluyen, a modo no limitativo, analgésicos y agentes antiinflamatorios, antiácidos, antihelmínticos, agentes antiarrítmicos, agentes antibacterianos, anticoagulantes, antidepresivos, antidiabéticos, antidiarreicos, antiepilépticos, agentes antifúngicos, agentes anti-gota, agentes hipertensivos, agentes anti-malaria, agentes anti-migraña, agentes antimuscarínicos, agentes antineoplásicos e inmunosupresores, agentes antiprotozoarios, agentes antirreumáticos, agentes antitiroideos, antivirales, ansiolíticos, sedantes, hipnóticos y neurolépticos, bloqueadores beta, agentes inotrópicos cardíacos, corticosteroides, supresores de la tos, citotóxicos, descongestivos, diuréticos, enzimas,

agentes antiparkinsonianos, agentes gastrointestinales, antagonistas de los receptores de histamina, agentes reguladores de lípidos, anestésicos locales, agentes neuromusculares, nitratos y agentes antianginosos, agentes nutricionales, analgésicos opioides, vacunas orales, proteínas, péptidos y fármacos recombinantes, hormonas sexuales y anticonceptivos, espermicidas, estimulantes, y combinaciones de los mismos.

[0013] En algunas formas de realización, el ingrediente farmacéuticamente activo puede seleccionarse, a modo no taxativo, entre el grupo que consiste en dabigatrán, dronedarona, ticagrelor, iloperidona, ivacaftor, midostaurina, asimadolina, beclometasona, apremilast, sapacitabina, linsitinib, abiraterona, análogos de vitamina D, por ejemplo, calcifediol, calcitriol, paricalcitol, doxercalciferol), inhibidores de COX-2 (p. ej., celecoxib, valdecoxib, rofecoxib), tacrolimus, testosterona, lubiprostona, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y combinaciones de los mismos.

[0014] En algunas formas de realización, los lípidos en la forma farmacéutica pueden seleccionarse, a modo no taxativo, entre el grupo que consiste en, aceite de almendra, aceite de argán, aceite de aguacate, aceite de semilla de borraja, aceite de canola, aceite de anacardo, aceite de ricino, aceite de ricino hidrogenado, manteca de cacao, aceite de coco, aceite de colza, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de semilla de uva, aceite de avellana, aceite de cáñamo, lecitina hidroxilada, lecitina, aceite de linaza, aceite de macadamia, mantequilla de mango, aceite de manila, aceite de nuez mongongo, aceite de oliva, aceite de palmiste, aceite de palma, aceite de cacahuete, aceite de nuez, aceite de perilla, aceite de piña, aceite de pistacho, aceite de semilla de amapola, aceite de semilla de calabaza, aceite de salvado de arroz, aceite de cártamo, aceite de sésamo, manteca de karité, aceite de soja, aceite de girasol, aceite vegetal hidrogenado, aceite de nuez y aceite de semilla de sandía. Otros aceites y grasas pueden incluir, entre otros, aceite de pescado

(omega-3), aceite de krill, grasas animales o vegetales, por ejemplo, en su forma hidrogenada, ácidos grasos libres y mono-, di- y tri-glicéridos. con los ácidos grasos C8, C10, C12, C14, C16, C18, C20 y C22, y combinaciones de los mismos.

[0015] De acuerdo con ciertas formas de realización, los agentes activos pueden incluir agentes hipolipemiantes que incluyen, pero no se limitan a, estatinas (por ejemplo, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina), fibratos (por ejemplo, clofibrato, ciprofibrato, fenofibrato y gemfibrozil), niacina, secuestrantes de ácidos biliares, ezetimiba, lomitapida, fitoesteroles y las sales, hidratos, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, mezclas de cualquiera de los anteriores, y similares.

[0016] Los agentes activos nutracéuticos adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, 5-hidroxitriptófano, acetil L-carnitina, ácido alfa lipoico, alfa-cetoglutaratos, productos obtenidos de las abejas, clorhidrato de betaína, cartílago bovino, cafeína, miristoleato de cetilo, carbón, quitosano, colina, sulfato de condroitina, coenzima Q10, colágeno, calostro, creatina, cianocobalamina (Vitamina B12), dimetilaminoetanol, ácido fumárico, sequioxido de germanio, productos glandulares, glucosamina HCl, sulfato de glucosamina, hidroxil metil butirato, inmunoglobulina, ácido láctico, L-carnitina, productos hepáticos, ácido málico, maltosa anhidra, manosa (d-manosa), metil sulfonil metano, fitosteroles, ácido picolínico, piruvato, extracto de levadura roja, S-adenosilmetionina, levadura de selenio, cartílago de tiburón, teobromina, sulfato de vanadilo, y levadura.

[0017] Los agentes activos de suplementos nutricionales adecuados pueden incluir vitaminas, minerales, fibras, ácidos grasos, aminoácidos, suplementos herbales o una combinación de los mismos.

[0018] Los agentes activos de vitaminas adecuados pueden incluir, entre otros, los siguientes: ácido ascórbico (vitamina C), vitaminas B, biotina, vitaminas solubles en grasa, ácido fólico, ácido hidroxycítrico, inositol, ascorbatos minerales, tocoferoles mixtos, niacina (Vitamina B3), ácido orótico, ácido para-aminobenzoico, pantotenatos, ácido pantoténico (vitamina B5), clorhidrato de piridoxina (vitamina B6), riboflavina (vitamina B2), vitaminas sintéticas, tiamina (vitamina B1), tocotrienoles, vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina F, vitamina K, aceites de vitaminas y vitaminas solubles en aceites.

[0019] Los agentes activos de suplementos herbales adecuados pueden incluir, entre otros, los siguientes: árnica, arándano, cohosh negro, uña de gato, manzanilla, equinácea, aceite de onagra, fenogreco, linaza, matricaria, ajo, raíz de jengibre, ginko biloba, ginseng, vara de oro, espinó blanco, kava-kava, regaliz, cardo mariano, psyllium, rauwolfia, sen, soja, hierba de San Juan, palmito, cúrcuma, valeriana.

[0020] Los agentes activos minerales pueden incluir, entre otros, los siguientes: boro, calcio, minerales quelados, cloruro, cromo, minerales recubiertos, cobalto, cobre, dolomita, yodo, hierro, magnesio, manganeso, remezclas minerales, productos minerales, molibdeno, fósforo, potasio, selenio, sodio, vanadio, ácido málico, piruvato, zinc y otros minerales.

[0021] Los ejemplos de otros posibles agentes activos incluyen, entre otros, antihistamínicos (por ejemplo, ranitidina, dimenhidrinato, difenhidramina, clorfeniramina y maleato de dexclorfeniramina), agentes antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, aspirina, celecoxib, inhibidores de Cox-2, diclofenac), benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, fluprofeno, ácido bucólico, indometacina, sulindac, zomepirac, tiopinac, zidometacina, acemetacina, fildiazac,

clidanac, oxpinac, ácido meclofenámico, ácido fluorfamámico, ácido niflumico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicxam, isoxicam, aceclofenac, aloxiprina, azapropazona, benorilato, bromfenac, carprofeno, salicilato de magnesio colina, diflunisal, etodolac, etoricoxib, faislamina, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac, lornoxicam, loxoprofeno, meloxicam, ácido mefenámico, metamizol, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, nabumetona, naproxeno, nimesulida, oxifenbutazona, parecoxib, fenilbutazona, salicilato de salicilo, sulindac, sulfpirazona, tenoxicam, ácido tiaprofénico, tolmetina. sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos) y acetaminofeno, antieméticos (por ejemplo, metoclopramida, metilnaltrexona), antiepilépticos (por ejemplo, feniloína, meprobamato y nitrazepam), vasodilatadores (por ejemplo, nifedipina, papaverina, diltiazem y nicardipina) agentes anti-tusivos y expectorantes (por ej. fosfato de codeína), anti-asmáticos (p. ej., teofilina), anti-ácidos, anti-espasmódicos (por ej., atropina, escopolamina), anti-diabéticos (por ej., insulina), diuréticos (por ej., ácido etacrínico, bendroflutiazida), anti-hipotensivos (por ej., propranolol, clonidina), antihipertensivos (por ej., clonidina, metildopa), bronquodilatadores (por ej., albuterol) esteroides (por ej., hidrocortisona, triamcinolona, prednisona), antibióticos (por ej., tetraciclina), agentes anti-hemorroides, hipnóticos, psicotrópicos, antidiarreicos, mucolíticos, sedantes, descongestivos (por ejemplo, pseudoefedrina), laxantes, vitaminas, estimulantes (incluyen supresores del apetito tales como fenilpropanolamina) y cannabinoides, así como sus sales, hidratos, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables.

[0022] El agente activo también puede ser una benzodiazepina, barbiturato, estimulantes o mezclas de los mismos. El término “benzodiazepinas” se refiere a una benzodiazepina y

a fármacos que son derivados de una benzodiazepina que pueden deprimir el sistema nervioso central. Las benzodiazepinas incluyen, pero no se limitan a, alprazolam, bromazepam, clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, halazepam, ketazolam, lorazepam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam, triazolam, metilfenidato, así como sus sales, hidratos, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos. Los antagonistas de las benzodiazepinas que se pueden usar como agentes activos incluyen, pero no se limitan a, flumazenil así como sales, hidratos, solvatos farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos.

[0023] El término "barbitúricos" se refiere a los fármacos hipnóticos sedantes derivados del ácido barbitúrico (2,4,6,-trioxohexahidropirimidina). Los barbitúricos incluyen, pero no se limitan a, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, metohexital, mefobarbital, metarbital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital así como sales, hidratos, solvatos, profármacos farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos. Los antagonistas de barbitúricos que se pueden usar como agentes activos incluyen, pero no se limitan a, anfetaminas así como sales, hidratos, solvatos farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos.

[0024] El término "estimulantes" incluye, pero no se limita a, anfetaminas tales como el complejo de resina dextroanfetamina, dextroanfetamina, metanfetamina, metilfenidato, así como también sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos. Los antagonistas de estimulantes que se pueden usar como agentes activos incluyen, pero no se limitan a, benzodiazepinas así como sales, hidratos, solvatos farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos.

[0025] Las formas farmacéuticas de acuerdo con la invención incluyen diversos agentes activos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato y similares; sales de ácidos orgánicos tales como formiato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato y similares; sulfonatos tales como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y similares; sales de aminoácidos tales como arginato, asparginato, glutamato y similares, y sales metálicas tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio y similares; metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sales de aminas orgánicas tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitclohexilamina, sal de N, N'-dibenciletilendiamina y similares.

[0026] Como se usa en la presente, los términos "terapéuticamente efectivo/a" y una "cantidad efectiva" se refieren a la cantidad de agente activo o la tasa a la que se administra que es necesaria para producir un resultado terapéutico deseado.

[0027] Como se usa en la presente, "cubierta" o "composición de cubierta" se refiere a la cubierta de una cápsula de gelatina blanda que encapsula un material de relleno.

[0028] Tal como se usa en la presente, la expresión "polímeros entéricos convencionales" se refiere, pero no se limita a, polímeros de ácido acrílico y metacrílico, que pueden estar disponibles bajo el nombre comercial EUDRAGIT® y otros polímeros insolubles en ácido convencionales, por ejemplo, copolímeros de acrilato de metilo y ácido metacrílico. Otros polímeros insolubles en ácido convencionales incluyen, sin limitación, acetato succinato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato butirato de celulosa, hidroxipropil metil celulosa ftalato, acetato de hidroxipropil metil celulosa succinato (acetato de hipermelosa succinato), acetato de polivinilo ftalato (PVAP), sales de ácido algénico tales como

alginato de sodio y alginato de potasio, ácido esteárico y laca. En algunas formas de realización, la composición de cubierta entérica de la presente invención no incluye un polímero insoluble en ácido. En otras palabras, la composición de cubierta entérica y la cápsula de gelatina blanda entérica están "libres o sustancialmente libres de polímeros entéricos convencionales".

[0029] Tal como se usa en la presente, "libre o sustancialmente libre", se refiere a una composición que comprende menos de aproximadamente 1% en peso, menos de aproximadamente 0,5% en peso, menos de aproximadamente 0,25% en peso, menos de aproximadamente 0,1% en peso, menos de aproximadamente 0,05% en peso, menos de aproximadamente 0,01% en peso, o 0% en peso de dicho componente.

[0030] Todas las referencias al % en peso a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones se refieren al peso del componente en referencia al peso de toda la composición y también se pueden designar como "p/p".

[0031] Como se usa en la presente, "material de relleno" o "relleno" se refiere a la composición que está encapsulada por la cubierta de la cápsula entérica y que contiene al menos un ingrediente farmacéuticamente activo.

[0032] Como se usa en la presente, "cápsulas entéricas" o "cápsulas de gelatina blanda entéricas" se refieren a cápsulas que tienen propiedades entéricas una vez que el material de relleno es encapsulado en la cubierta, y las cápsulas se secan. No se requieren más pasos de procesamiento.

[0033] Tal como se usa en la presente, "aproximadamente" se refiere a cualesquiera valores que estén dentro de una variación de $\pm 10\%$, de tal modo que "aproximadamente 10" incluiría de 9 a 11. Como se usa en la presente, "un", "una", "el" y "la" se refiere a "uno/a o más", a menos que se especifique lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a

"un excipiente" incluye un solo excipiente así como una mezcla de dos o más excipientes diferentes, y similares.

[0034] La mención de los rangos de valores en la presente simplemente pretende servir como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que cae dentro del rango, a menos que se indique lo contrario en la presente, y cada valor separado se incorpora a la memoria descriptiva como si se hubiera citado individualmente en la presente. Todos los métodos descritos en la presente pueden realizarse en cualquier orden adecuado, a menos que se indique lo contrario en la presente, o el contexto lo contradiga claramente.

[0035] El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o redacción ejemplar (por ejemplo, "tal como") proporcionado en la presente, está destinado simplemente a iluminar ciertos materiales y métodos, y no plantea una limitación en el alcance. Ninguna expresión en la memoria descriptiva debe interpretarse como que indica que cualquier elemento no reivindicado sea esencial para la práctica de los materiales y métodos divulgados.

[0036] De acuerdo con una primera forma de realización, una cápsula de gelatina blanda entérica comprende (a) un material de relleno y (b) una composición de cubierta entérica, en donde el material de relleno comprende al menos un ingrediente farmacéuticamente activo, en donde la composición de cubierta entérica comprende una gelatina, un derivado de celulosa tal como hidroxipropil metil celulosa (HPMC), una pectina con bajo metoxi, y un plastificante, en donde la composición de cubierta entérica está libre de polímeros entéricos convencionales.

[0037] Los materiales de relleno adecuados comprenden al menos un ingrediente farmacéuticamente activo y pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos. Además de dicho al menos un ingrediente farmacéuticamente activo, los materiales de

relleno adecuados pueden comprender componentes de relleno adicionales tales como agentes saborizantes, agentes edulcorantes, agentes colorantes y cargas u otros excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como colorantes sintéticos y óxidos minerales. Las cantidades adecuadas de ingrediente farmacéuticamente activo y excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser fácilmente determinadas por un experto en la técnica.

[0038] En una forma de realización, la gelatina en la composición de cubierta entérica puede incluir gelatina de Tipo A, gelatina de Tipo B, una gelatina de piel, y/o una gelatina de hueso usada sola o en combinación. En una forma de realización, la gelatina es una gelatina con un valor de fuerza de gelificación de 250. En otra realización, solo hay un tipo de gelatina. En otra realización más, la gelatina es una combinación de al menos dos tipos de gelatinas. En una forma de realización, la cantidad de gelatina en la composición de cubierta entérica es de aproximadamente 40% en peso a aproximadamente 80% en peso, más preferentemente de aproximadamente 45% en peso a aproximadamente 75% en peso, y con mayor preferencia de aproximadamente 50% en peso a aproximadamente 70% en peso.

[0039] En una forma de realización, la composición de cubierta de la cápsula entérica comprende HPMC. En una forma de realización, la cantidad de derivado de celulosa (por ej., HPMC) en la composición de cubierta entérica es de aproximadamente 0,15% en peso a aproximadamente 4,0% en peso, más preferentemente de aproximadamente 0,20% en peso a aproximadamente 2,0% en peso, y con mayor preferencia de aproximadamente 0,25% en peso a aproximadamente 1,4% en peso. En algunas formas de realización, la composición de cubierta de la cápsula entérica puede comprender HPMC, metil celulosa (MC), hidroxipropilcelulosa (HPC), o combinaciones de las mismas. El derivado de

celulosa se puede agregar a la cubierta de la cápsula entérica para mitigar la potencial reducción en la resistencia del gel. La concentración del derivado de celulosa en la composición de cubierta entérica puede estar en una cantidad efectiva para mejorar la resistencia del gel, pero no tan alta como para interferir con el sello.

[0040] En algunas formas de realización, la composición de cubierta entérica puede comprender pectina; por ejemplo, una pectina con bajo metoxi. En una forma de realización, la pectina con metoxi bajo puede ser pectina LM (P-25), pectina LM (445C), pectina LM (100C), o una combinación de las mismas. La adición de pectina contribuye a la naturaleza entérica de la forma farmacéutica. Sin embargo, demasiada pectina en la forma farmacéutica puede reducir la resistencia del gel de la cápsula de gelatina blanda, lo que a su vez puede afectar adversamente la capacidad de sellado de la cápsula de gelatina blanda. Por lo tanto, es posible agregar pectina a la forma farmacéutica en una concentración que sea suficientemente alta para formar una forma farmacéutica entérica y al mismo tiempo sea lo suficientemente baja para mitigar la reducción en la resistencia del gel. En una forma de realización, una cantidad de pectina con bajo metoxi en la composición de cubierta entérica es de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 20% en peso, de aproximadamente 3% en peso a aproximadamente 15% en peso, de aproximadamente 3% en peso a aproximadamente 5,5% en peso, y de aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 10% en peso. El grado de esterificación de la pectina incorporada en la composición de cubierta entérica puede ser inferior a aproximadamente 50%, o puede variar desde aproximadamente 10% hasta aproximadamente 50%, desde aproximadamente 20% hasta aproximadamente 40%, o desde aproximadamente 25% hasta aproximadamente 35%. En una forma de realización, el plastificante en la composición de cubierta entérica puede incluir glicerol, glicerina, sorbitol y combinaciones de los mismos.

Otros plastificantes adecuados pueden incluir, entre otros, un plastificante de alcohol de azúcar como isomalta, maltitol, xilitol, eritritol, adonitol, dulcitol, pentaeritritol o manitol; o plastificante de poliol como diglicerina, etilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, dipropilenglicol, un polietilenglicol de hasta 10.000 PM, neopentilglicol, propilenglicol, 1,3-propanodiol, 2-metil-1,3-propanodiol, trimetilolpropano, un poliol poliéter, etanol aminas; y mezclas de los mismos. Otros plastificantes de ejemplo también pueden incluir, sin limitaciones, polímeros de bajo peso molecular, oligómeros, copolímeros, aceites, moléculas orgánicas pequeñas, polioles de bajo peso molecular que tienen hidroxilos alifáticos, plastificantes de tipo éster, éteres de glicol, poli (propilenglicol), polímeros de múltiples bloques, polímeros de un solo bloque, plastificantes de tipo éster de citrato, y triacetina. Dichos plastificantes pueden incluir 1,2-butilenglicol, 2,3-butilenglicol, estirenglicol, monopropilenglicol monoisopropil éter, propilenglicol monoetil éter, etilenglicol monoetil éter, dietilenglicol monoetil éter, sorbitol lactato, etil lactato, butil lactato, etil glicolato, dibutil sebacato, acetiltributil citrato, trietil citrato, gliceril monoestearato, polisorbato 80, acetil trietil citrato, tributil citrato, y alil glicolato, y mezclas de los mismos.

[0041] En una forma de realización, la cantidad de plastificante en la composición de cubierta entérica es de aproximadamente 15% en peso a aproximadamente 40% en peso, más preferentemente de aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 35% en peso, y con mayor preferencia de aproximadamente 25% en peso a aproximadamente 30% en peso.

[0042] En una forma de realización, la composición de cubierta entérica y la cápsula de gelatina blanda entérica pueden estar libres o sustancialmente libres de polímeros entéricos convencionales.

[0043] En una forma de realización, la composición de cubierta entérica y la cápsula de gelatina blanda entérica pueden estar libres o sustancialmente libres de sales de cationes divalentes, tales como Ca^{++} (por ej., CaCl_2) o Mg^{++} (por ej., MgCl_2).

[0044] En una forma de realización, la composición de cubierta entérica puede comprender opcionalmente agentes adicionales, tales como agentes colorantes, agentes saborizantes, agentes edulcorantes, cargas, antioxidantes, diluyentes, modificadores del pH, u otros excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables tales como colorantes sintéticos y óxidos minerales.

[0045] Los agentes colorantes adecuados de ejemplo pueden incluir, pero no se limitan a, colorantes tales como, por ejemplo, blanco, negro, amarillo, azul, verde, rosa, rojo, naranja, violeta, añil y marrón. En las formas de realización específicas, el color de la forma farmacéutica puede indicar el contenido (por ejemplo, uno o más ingredientes activos) que contiene.

[0046] Los agentes saborizantes adecuados de ejemplo pueden incluir, pero no se limitan a, "extracto de sabor" obtenido extrayendo una parte de una materia prima, por ejemplo, material animal o vegetal, a menudo utilizando un solvente tal como etanol o agua; esencias naturales obtenidas mediante la extracción de aceites esenciales de los capullos, flores, frutos, raíces, etc., o de las plantas enteras.

[0047] Los agentes saborizantes de ejemplo adicionales que pueden estar en la forma farmacéutica pueden incluir, entre otros, compuestos refrescantes del aliento como mentol, menta verde y canela, granos de café, otros saborizantes o fragancias como saborizantes de frutas (por ejemplo, cereza, naranja, uva, etc.), especialmente aquellos utilizados para la higiene bucal, así como los activos utilizados en la limpieza dental y bucal, como las bases

de amonio cuaternario. El efecto de los saborizantes puede mejorarse utilizando potenciadores del sabor como ácido tartárico, ácido cítrico, vainillina o similares.

[0048] Los agentes edulcorantes de ejemplo pueden incluir, pero no se limitan a, uno o más edulcorantes artificiales, uno o más edulcorantes naturales, o una combinación de los mismos. Los edulcorantes artificiales incluyen, por ejemplo, acesulfamo y sus diversas sales, como la sal de potasio (disponible como Sunett®), alitame, aspartamo (disponible como NutraSweet® y Equal®), sal de aspartamo-acesulfamo (disponible como Twinsweet®), neohesperidina dihidrocalcona, naringina dihidrocalcona, compuestos de dihidrocalcona, neotamo, ciclamato de sodio, sacarina y sus diversas sales, como la sal de sodio (disponible como Sweet'N Low®), stevia, derivados de cloro de sacarosa, tales como sucralosa (disponible como Kaltame® y Splenda®), y mogrósidos. Los edulcorantes naturales incluyen, por ejemplo, glucosa, dextrosa, azúcar invertido, fructosa, sacarosa, glicirricina; glicirricinato de monoamonio (vendido con el nombre comercial MagnaSweet®); Stevia rebaudiana (Stevioside), edulcorantes intensos naturales, tales como Lo Han Kuo, polioles tales como sorbitol, manitol, xilitol, eritritol y similares.

[0049] En algunas formas de realización, la composición de cubierta entérica y/o la cápsula de gelatina blanda entérica se pueden someter a prueba en un ensayo de desintegración realizado en un aparato modelo NT-40H de conjunto de cesta-bastidor en un vaso de precipitados de 1000 mL a aproximadamente $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ (descrito con mayor detalle a continuación). La cápsula de gelatina blanda entérica de acuerdo con esta forma de realización puede permanecer intacta durante aproximadamente una hora, aproximadamente dos horas, aproximadamente tres horas, aproximadamente cuatro horas, aproximadamente cinco horas, o más de aproximadamente 1-5 horas en medio ácido y puede desintegrarse en aproximadamente 30 minutos, o menos, en el fluido intestinal, en

aproximadamente 20 minutos o menos, en aproximadamente 10 minutos o menos, en aproximadamente 5 minutos o menos.

[0050] Las pruebas de desintegración realizadas en la presente están armonizadas con la Farmacopea Europea y la Farmacopea de los Estados Unidos para preparaciones de recubrimiento entérico. El aparato utilizado para las pruebas de desintegración es del modelo NT-40H (fabricado por Toyama Sangyo Co. Ltd.). El aparato es un conjunto de cesta-bastidor: un vaso de precipitados de forma baja de 1000 mL, de 138 a 160 mm de altura y con un diámetro interior de 97 a 115 mm para el fluido de inmersión, una disposición termostática para calentar el fluido entre 35 °C y 39 °C, y un dispositivo para subir y bajar la cesta en el fluido de inmersión a una tasa de frecuencia constante entre 29 y 32 ciclos por minuto a través de una distancia de no menos de 53 mm y no más de 57 mm. El volumen del fluido en el vaso es tal que, en el punto más alto de la carrera ascendente, la malla de alambre permanece al menos 15 mm por debajo de la superficie del fluido y desciende a no menos de 25 mm desde el fondo del vaso en la carrera descendente. En ningún momento debe sumergirse la parte superior del conjunto de cesta-bastidor. El tiempo requerido para la carrera ascendente es igual al tiempo requerido para la carrera descendente, y el cambio en la dirección de la carrera es una transición uniforme, en lugar de una inversión abrupta del movimiento. El conjunto de cesta-bastidor se mueve verticalmente a lo largo de su eje. No hay movimiento horizontal apreciable del eje desde la vertical.

[0051] Las pruebas de desintegración aquí descritas se realizaron a aproximadamente 37 °C $\pm$ 2 °C a un volumen de fluido de 1000 mL. El fluido de la prueba de desintegración 1 (también denominado "jugo gástrico artificial" en la presente) era 2 g/L de solución de cloruro de sodio y ácido clorhídrico a un pH de 1,2. El fluido de la prueba de desintegración

2 (también denominado "fluido intestinal artificial" en la presente) era 0,2 mol/L de dihidrógeno fosfato de potasio - 0,2 mol/L de solución de hidróxido de sodio a un pH de 6,8.

[0052] La prueba de desintegración con el primer fluido se llevó a cabo durante aproximadamente 120 minutos colocando una unidad en cada uno de los seis tubos de la cesta, sumergiendo la cesta (y, en consecuencia, las unidades) en el primer líquido de prueba, y levantando la cesta del líquido para observar si las unidades se desintegraron. La desintegración se define como el estado en el cual la unidad se rompe o la composición de cubierta entérica se rompe o se quiebra. La prueba se cumple si ninguna de las seis unidades se desintegra. Se realiza una prueba similar con el segundo fluido de prueba de desintegración durante la duración seleccionada.

[0053] En algunas formas de realización, la prueba de desintegración se puede realizar durante aproximadamente 150 minutos, aproximadamente 120 minutos, aproximadamente 105 minutos, aproximadamente 90 minutos, aproximadamente 75 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 10 minutos, o aproximadamente 5 minutos.

[0054] La encapsulación del material de relleno se puede lograr de cualquier manera convencional. Como ejemplo, se puede usar una encapsulación con matriz rotativa.

[0055] De acuerdo con una forma de realización, una cápsula de gelatina blanda entérica se prepara mediante el proceso que comprende los pasos de: (a) preparar el material de relleno, en donde dicho material de relleno comprende al menos un ingrediente farmacéuticamente activo; y (b) encapsular el material de relleno del paso (a) en una composición de cubierta entérica. El proceso de encapsulación de acuerdo con el paso (b)

puede comprender además un sub-paso de preparación de la composición de cubierta entérica, por ejemplo, mezclando una gelatina, HPMC, una pectina con bajo metoxi y un plastificante, en donde la composición de cubierta entérica está libre de polímeros entéricos.

[0056] En una forma de realización, la composición de cubierta entérica comprende: (a) una gelatina, (b) un derivado de celulosa (por ejemplo, “HPMC”), (c) una pectina tal como pectina con bajo metoxi, y (d) un plastificante.

[0057] En una forma de realización, la composición de cubierta entérica consiste esencialmente en: (a) una gelatina, (b) un derivado de celulosa (por ejemplo, “HPMC”), (c) una pectina tal como pectina con bajo metoxi, y (d) un plastificante.

[0058] En una forma de realización, la composición de cubierta entérica consiste en: (a) una gelatina, (b) un derivado de celulosa (por ejemplo, “HPMC”), (c) una pectina tal como pectina con bajo metoxi, y (d) un plastificante.

[0059] En una forma de realización, la composición de cubierta entérica comprende: (a) aproximadamente 40% en peso a aproximadamente 80% en peso, aproximadamente 45% en peso a aproximadamente 75% en peso, o aproximadamente 50% en peso a aproximadamente 70% en peso de gelatina, (b) aproximadamente 0,15% en peso a aproximadamente 4% en peso, aproximadamente 0,2% en peso a aproximadamente 2% en peso, o aproximadamente 0,25% en peso a aproximadamente 1,4% en peso de un derivado de celulosa (por ej., “HPMC”), (c) aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 20% en peso, aproximadamente 3% en peso a aproximadamente 15% en peso, o aproximadamente 3% en peso a aproximadamente 5,5% en peso de una pectina tal como una pectina con bajo metoxi, y (d) aproximadamente 15% en peso a aproximadamente 40%

en peso, aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 35% en peso, o aproximadamente 25% en peso a aproximadamente 30% en peso de un plastificante.

[0060] En una forma de realización, la composición de cubierta entérica consiste esencialmente en: (a) aproximadamente 40% en peso a aproximadamente 80% en peso, aproximadamente 45% en peso a aproximadamente 75% en peso, o aproximadamente 50% en peso a aproximadamente 70% en peso de gelatina, (b) aproximadamente 0,15% en peso a aproximadamente 4% en peso, aproximadamente 0,2% en peso a aproximadamente 2% en peso, o aproximadamente 0,25% en peso a aproximadamente 1,4% en peso de un derivado de celulosa (por ej., “HPMC”), (c) aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 20% en peso, aproximadamente 3% en peso a aproximadamente 15% en peso, o aproximadamente 3% en peso a aproximadamente 5,5% en peso de una pectina tal como una pectina con bajo metoxi, y (d) aproximadamente 15% en peso a aproximadamente 40% en peso, aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 35% en peso, o aproximadamente 25% en peso a aproximadamente 30% en peso de un plastificante.

[0061] En una forma de realización, la composición de cubierta entérica consiste en: (a) aproximadamente 40% en peso a aproximadamente 80% en peso, aproximadamente 45% en peso a aproximadamente 75% en peso, o aproximadamente 50% en peso a aproximadamente 70% en peso de gelatina, (b) aproximadamente 0,15% en peso a aproximadamente 4% en peso, aproximadamente 0,2% en peso a aproximadamente 2% en peso, o aproximadamente 0,25% en peso a aproximadamente 1,4% en peso de un derivado de celulosa (por ej., “HPMC”), (c) aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 20% en peso, aproximadamente 3% en peso a aproximadamente 15% en peso, o aproximadamente 3% en peso a aproximadamente 5,5% en peso de una pectina tal como

una pectina con bajo metoxi, y (d) aproximadamente 15% en peso a aproximadamente 40% en peso, aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 35% en peso, o aproximadamente 25% en peso a aproximadamente 30% en peso de un plastificante.

EJEMPLOS

[0062] A continuación se demostrarán formas de realización específicas de la invención haciendo referencia a los siguientes ejemplos. Debe entenderse que estos ejemplos se describen únicamente a modo de ilustración de la invención y no deben tomarse de ninguna manera como limitativos del alcance de la presente invención.

EJEMPLO 1

[0063] Se prepararon cápsulas de gelatina blanda entéricas, donde la cubierta entérica tenía las composiciones establecidas en la Tabla 1.

Tabla 1. Composiciones de cubiertas entéricas

Formulaciones	1	2	3	4	5
	% (mg)	% (mg)	% (mg)	% (mg)	% (mg)
Glicerina	28,10% (44,19)	28,10% (44,19)	28,10 % (44,19)	27,95% (44,19)	27,82% (44,19)
Gelatina	63,61% (100,00)	63,60% (100,00)	63,59 % (100,00)	63,24% (100,00)	62,95% (100,00)
Pectina	7,95% (12,50)	7,94% (12,50)	7,95% (12,50)	7,90% (12,50)	7,87% (12,50)
HPMC	0,27% (12,50)	0,35% (12,50)	0,38% (12,50)	0,91% (12,50)	1,36% (12,50)

	(0,43)	(0,55)	(0,58)	(1,44)	(2,16)
Total	157,21	157,24	157,26	158,13	158,85

[0064] Se realizaron pruebas de desintegración para determinar el lapso de tiempo requerido para la desintegración de la cápsula en el fluido gástrico artificial y el fluido intestinal artificial.

Tabla 2. Resultados de las pruebas de desintegración.

Formulaciones	1	2	3	4	5
Fluido gástrico	En 120 min	En 120 min	En 120 min	En 120 min	En 120 min
Fluido intestinal	5 min	5 min	5 min	5 min	5 min
Encapsulación	Pasó	Pasó	Pasó	Pasó	Pasó

Como se observa en las Tablas 1 y 2, las cápsulas de gelatina blanda entéricas de acuerdo con este ejemplo no se desintegraron en más de 120 minutos en el fluido gástrico artificial mientras que se desintegraron en 5 minutos en el fluido intestinal.

EJEMPLO 2

[0065] Se prepararon cápsulas de gelatina blanda entéricas con y sin HPMC. Las composiciones de cubierta entérica se establecen en la Tabla 3.

Tabla 3. Composiciones de cubiertas entéricas con y sin HPMC

Formulaciones	Con HPMC	Sin HPMC
----------------------	-----------------	-----------------

Glicerina	14%	16%
Gelatina	32%	36%
Pectina	4%	4%
HPMC	0,23%	0

[0066] Las pruebas de desintegración se realizaron sobre las composiciones de cubierta entéricas de la Tabla 3 para determinar el lapso de tiempo requerido para la desintegración de la cápsula en el fluido gástrico artificial. Los resultados de las pruebas de desintegración se resumen en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4. Resultados de las pruebas de desintegración.

Tiempo/Formulaciones	Con HPMC	Sin HPMC
20 minutos	Sin cambio en espesor/forma de la película	El espesor de la película se torna delgado
30 minutos	Sin cambio en espesor/forma de la película	El espesor de la película se torna más delgado que en la observación a los 20 minutos
60 minutos	Sin cambio en espesor/forma de la película	El espesor de la película se torna más delgado que en la observación a los 30 minutos

90 minutos	Sin cambio en espesor/forma de la película	- El espesor de la película se torna más delgado que en la observación a los 60 minutos - La película persiste, pero es transparente y no es adecuada para una cubierta entérica
120 minutos	Sin cambio en espesor/forma de la película	- El espesor de la película se torna más delgado que en la observación a los 90 minutos - La película persiste, pero es transparente y no es adecuada para una cubierta entérica
350 minutos	Sin cambio en espesor/forma de la película	-

EJEMPLO 3

[0067] Se prepararon composiciones de cubierta entérica con concentraciones variables de HPMC para estudiar el efecto de la concentración de HPMC sobre la capacidad de fabricación de la composición. Las composiciones de cubierta entérica se establecen en la Tabla 5. "Otra mezcla" en la Tabla 5 incluye glicerina, gelatina y pectina.

Tabla 5. Efecto de las diversas cantidades de HPMC en la composición de cubierta entérica sobre la capacidad de fabricación

Componentes	1	2	3	4	5	6	7	8	9
-------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Otra mezcla	50,81	50,7 9	50,7 6	50,7 4	50,6 2	50,5 0	50,4 8	51,3 4	50,8 6
Agua	49,10	49,0 7	49,0 5	49,0 3	48,9 1	48,8 0	48,7 8	47,2 4	46,8 0
HPMC	0,09	0,14	0,19	0,23	0,47	0,70	0,74	1,42	2,34
Capacidad de fabricación	Menos aceptable	accept able	accept able	accept able	accept able	accept able	accept able	accept able	accept able

EJEMPLO 4

[0068] Se prepararon composiciones de cubierta entérica con diversas concentraciones de pectina para estudiar el efecto de la concentración de pectina sobre la capacidad de fabricación de la composición. Las composiciones de cubierta entérica se establecen en la Tabla 6. "Otra mezcla" en la Tabla 6 incluye glicerina y gelatina.

Tabla 6. Efecto de las diversas cantidades de pectina en la composición de cubierta entérica sobre la capacidad de fabricación

Componentes	1	2
Otra mezcla	51,83	48,45
Agua	44,57	46,51
Pectina	3,59	5,04
Capacidad de fabricación	Aceptable	Aceptable