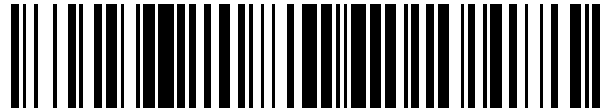


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 804 779**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.09.2010 PCT/IB2010/054131**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.03.2011 WO11036601**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.09.2010 E 10759732 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2020 EP 2480218**

54 Título: **Cápsulas resistentes a los ácidos**

30 Prioridad:

24.09.2009 US 245392 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

09.02.2021

73 Titular/es:

**CAPSUGEL BELGIUM NV (100.0%)
Rijksweg 11
2880 Bornem , BE**

72 Inventor/es:

**CADE, DOMINIQUE NICOLAS y
HE, XIONGWEI DAVID**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 804 779 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Cápsulas resistentes a los ácidos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevas cápsulas farmacéuticas duras resistentes a los ácidos, un procedimiento para su fabricación y uso de tales cápsulas, particularmente pero no exclusivamente, para la administración oral de productos farmacéuticos, productos veterinarios, alimentos y suplementos dietéticos a seres humanos o animales.

Antecedentes de la invención

10 Las cápsulas farmacéuticas duras se fabrican generalmente mediante un procedimiento de moldeo por inmersión. En este procedimiento, se sumergen moldes de clavijas en una composición formadora de película de base acuosa. Gelificando posteriormente la composición adherida a las clavijas se forma una película. Después se seca la película, se quita de las clavijas y se corta a la longitud deseada. Así, se obtienen tapas y cuerpos de cápsulas que pueden llenarse después con una sustancia y unirse telescópicamente para obtener una cápsula farmacéutica dura y llena. Para la bibliografía de patentes que describe este procedimiento, pueden verse, p.ej., los documentos US5264223, US5756123 y US5756123.

15 Las cápsulas farmacéuticas se utilizan ampliamente en el campo farmacéutico como formas de dosificación oral para la administración a seres humanos y animales. En este contexto, a menudo es deseable que las cápsulas sean resistentes a los ácidos para permanecer intactas en el estómago de los pacientes y no liberar el contenido encapsulado en ellas. Las cápsulas resistentes a los ácidos son, por lo tanto, útiles para la administración de sustancias inestables en un entorno ácido o sustancias, como los AINE, que están asociadas con efectos secundarios gástricos graves.

20 Convencionalmente, el problema de comunicar resistencia a los ácidos a una cápsula se ha abordado revistiendo una cápsula no resistente a los ácidos con una película entérica. La película entérica comprende materiales resistentes a los ácidos bien conocidos que tienen una solubilidad en agua dependiente del pH. Típicamente, estos materiales son polímeros que contienen grupos carboxílicos, tales como acetato ftalato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS), copolímeros acrílicos y goma laca. Estos materiales son insolubles en agua en condiciones gástricas (convencionalmente simuladas por pH 1,2) y fácilmente solubles en agua en condiciones intestinales (convencionalmente simuladas por un pH de 6,8).

25 Los inconvenientes de la disolución de revestimiento están representados típicamente por la complejidad y los costes del procedimiento de revestimiento de la fabricación, el alto nivel de experiencia necesario para realizarlo de manera eficaz, la necesidad de realizar el revestimiento al final del ciclo de fabricación, es decir, una vez que las cápsulas ya están llenas, y, finalmente, la necesidad de poner en contacto las cápsulas con composiciones de revestimiento a base de disolventes que pueden dejar residuos de disolventes tóxicos en la superficie de la cápsula después del secado.

30 También se conocen intentos para desarrollar cápsulas farmacéuticas duras entéricas no revestidas, es decir, cápsulas duras cuyas cubiertas ya muestran resistencia gástrica y que, como tales, no necesitan ninguna etapa de revestimiento. A día de hoy, solo pueden obtenerse cápsulas duras resistentes a los ácidos satisfactorias mediante un método de doble inmersión, en el que se sumergen clavijas convencionales dos veces, al menos una vez en una disolución de polímero(s) entérico(s) disuelto(s) en uno o más disolventes orgánicos. Los polímeros utilizados en los métodos de doble inmersión son los mismos polímeros utilizados en los procedimientos de revestimiento convencionales.

35 Sin embargo, el procedimiento de doble inmersión necesita un equipo de producción desarrollado específicamente que es extremadamente costoso. Además, el problema de la utilización de disolventes orgánicos en la disolución de inmersión no se supera, lo que causa aún serias preocupaciones sobre la seguridad del medio ambiente y la salud.

40 Por lo tanto, existe la necesidad de cápsulas farmacéuticas duras resistentes a los ácidos que cumplan los criterios de resistencia a los ácidos establecidos en la farmacopea principal, que tengan un rendimiento mecánico satisfactorio y que puedan fabricarse con un procedimiento sencillo, rentable, respetuoso con el medio ambiente y seguro para la salud.

Compendio de la invención

45 Los objetos anteriores y otros se logran mediante el uso de una composición acuosa para la fabricación de cápsulas farmacéuticas duras resistentes a los ácidos, caracterizada por que comprende (i) un disolvente acuoso, (ii) goma gellan y (iii) uno o más polímeros formadores de película solubles en agua, en donde la relación en peso de goma gellan a dicho uno o más polímeros formadores de película solubles en agua está entre 4/100 y 15/100, incluidos los límites inferior y superior, sin necesidad de agentes gelificantes.

Los objetos anteriores y otros también se logran mediante una cubierta de cápsula farmacéutica dura resistente a los ácidos que comprende (I) humedad, (II) goma gellan y (III) uno o más polímeros formadores de película solubles en agua, en donde la relación en peso de goma gellan a dichos uno o más polímeros formadores de película solubles en agua están entre 4/100 y 15/100, incluidos los límites inferior y superior.

- 5 Los objetos anteriores y otros también se logran mediante una cápsula farmacéutica dura resistente a los ácidos que comprende una cubierta como se definió anteriormente.

Los objetos anteriores y otros también se logran mediante una cápsula farmacéutica dura resistente a los ácidos que comprende una cubierta como se define anteriormente, en donde dicha cubierta se llena con una o más sustancias inestables a los ácidos y/o una o más sustancias asociadas con efectos secundarios gástricos en seres humanos y/o animales.

10 Los objetos anteriores y otros también se logran mediante un procedimiento de moldeo por inmersión para la fabricación de una cubierta de cápsula farmacéutica dura resistente a los ácidos, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

(a) sumergir clavijas en una composición acuosa como se definió anteriormente

- 15 (b) retirar las clavijas de inmersión de la composición acuosa y

(c) secar la composición adherida a las clavijas de inmersión para obtener una cubierta;

en donde los pasos (a) a (c) se realizan en el orden en que se presentan.

Los objetos anteriores y otros también se logran mediante el uso de una composición acuosa como se definió anteriormente para la fabricación de cubiertas de cápsula y cápsulas farmacéuticas duras resistentes a los ácidos.

- 20 Los objetos anteriores y otros también se logran mediante el uso de una cubierta de cápsula farmacéutica dura resistente a los ácidos para la fabricación de un medicamento para la administración a un ser humano o animal de una o más sustancias inestables a los ácidos y/o una o más sustancias asociadas con efectos secundarios gástricos en seres humanos y/o animales.

Descripción detallada de la invención

25 En la presente invención, a menos que se indique lo contrario, "cápsula dura" significa una cápsula farmacéutica dura convencional destinada para la administración oral a un ser humano o animal, consistiendo dicha cápsula en dos partes coaxiales unidas telescópicamente, denominadas cuerpo y tapa. Normalmente, las tapas y los cuerpos tienen una pared lateral, un extremo abierto y un extremo cerrado. La longitud de la pared lateral de cada una de dichas partes es generalmente mayor que el diámetro de la cápsula. Las tapas y los cuerpos de las cápsulas se unen telescópicamente para hacer que sus paredes laterales se superpongan parcialmente y obtener una cubierta de

30 cápsula dura. La "superposición parcial" también abarca una realización en la que las paredes laterales de las tapas y los cuerpos tienen sustancialmente la misma longitud, de modo que, cuando una tapa y un cuerpo se unen telescópicamente, la pared lateral de dicha tapa recubre toda la pared lateral de dicho cuerpo. Por lo tanto, las cápsulas duras de la presente invención no se apartan estructuralmente de la definición convencional de cápsulas duras.

35 Generalmente, "cápsula" hace referencia tanto a cápsulas vacías como llenas, mientras que "cubierta" hace referencia específicamente a una cápsula vacía. En caso de que las cubiertas de cápsulas duras se llenen con sustancias en forma líquida, se pretende que las cápsulas duras de la invención puedan sellarse o ligarse según técnicas convencionales para evitar la fuga de las sustancias contenidas.

40 En la presente invención, la resistencia a los ácidos se ensaya utilizando el aparato y el procedimiento descritos en el ensayo de desintegración para formas de dosificación de USP-30 (esencialmente, fluido gástrico simulado TS, a 37 ± 2 °C en una cesta portatubos). A menos que se indique lo contrario, "resistencia a los ácidos" o "resistente a los ácidos" significa que cuando se someten al ensayo de desintegración de USP, las cubiertas de cápsulas duras y las cápsulas de la invención no presentan fugas durante al menos 1 hora.

45 Las cubiertas de cápsulas y las cápsulas de la invención también muestran propiedades de disolución satisfactorias en fluido intestinal simulado a pH 6,8, 37 ± 2 °C, en un aparato de palas. El perfil de disolución de una cápsula ilustrativa de la invención en fluidos gástricos e intestinales simulados se describe en los ejemplos y en la Fig. 1. Cuando se ensayaron en el ensayo de disolución como se describe en la farmacopea japonesa 2 (JP2), las cápsulas duras de la invención cumplieron con la definición de cápsulas duras resistentes entéricas contenidas en ellas.

50 En la presente invención, a menos que se indique lo contrario, "disolvente acuoso" significa preferiblemente agua, más preferiblemente agua desionizada, más preferiblemente "disolvente acuoso" consiste en agua desionizada. La composición acuosa de la invención es, por lo tanto, una composición obtenida añadiendo al menos goma gellan y uno o más polímeros formadores de película solubles en agua en cantidades mutuas como se definen en la presente memoria a un disolvente acuoso. Por la misma razón, en la presente invención, a menos que se indique lo contrario, humedad se usa indistintamente con agua,

En la presente invención, a menos que se indique lo contrario, "sustancias inestables a los ácidos" hace referencia a sustancias o composiciones en cualquier forma física, preferiblemente fármacos farmacéuticos sólidos o líquidos o composiciones farmacéuticas destinadas a la administración oral a seres humanos o animales, que son químicamente o físicamente, parcialmente o totalmente, descompuestas por un entorno ácido, en donde entorno ácido significa preferiblemente un entorno gástrico simulado in vitro por medios de disolución que tienen un pH de aproximadamente 1,2.

En la presente invención, a menos que se indique lo contrario, "una o más sustancias asociadas con efectos secundarios gástricos en seres humanos y/o animales" hace referencia a sustancias o composiciones, preferiblemente fármacos farmacéuticos o composiciones destinadas a la administración oral a seres humanos o animales, cuya liberación en el estómago tras la administración oral a un ser humano o animal está asociada a efectos secundarios gástricos, tales como reflujo gástrico o deterioro de la integridad fisiológica y/o estructural de la mucosa gástrica (p.ej., úlceras estomacales).

En un aspecto, la presente invención se refiere a una composición acuosa para la fabricación de cápsulas farmacéuticas duras resistentes a los ácidos, caracterizada por que comprende (i) un disolvente acuoso, (ii) goma gellan y (iii) uno o más polímeros formadores de película solubles en agua, en donde la relación en peso de goma gellan a dichos uno o más polímeros formadores de película solubles en agua está entre 4/100 y 15/100, incluidos los límites inferior y superior.

En una realización preferida, la composición acuosa de la invención consiste en (i) un disolvente acuoso, (ii) goma gellan y (iii) uno o más polímeros formadores de película solubles en agua, en donde la relación en peso de goma gellan a dichos uno o más polímeros formadores de película solubles en agua están entre 4/100 y 15/100, incluidos los límites inferior y superior.

El uno o más polímeros formadores de película solubles en agua contenidos en la composición acuosa de la invención (ingrediente (iii)) representan preferiblemente el constituyente principal en peso de las cubiertas de cápsula finales. El uso de polímeros solubles en agua en el procedimiento de fabricación de moldeo por inmersión de cápsulas farmacéuticas duras ya es conocido por el público y está divulgado ampliamente en muchas publicaciones y patentes. Todos los polímeros formadores de película solubles en agua utilizados actualmente están disponibles en el mercado.

En una realización, el uno o más polímeros formadores de película solubles en agua se seleccionan del grupo que consiste en derivados de celulosa, preferiblemente HPMC; gelatina, pululano, PVA y derivados del almidón, preferiblemente hidroxipropilalmidón. En una realización preferida, los polímeros formadores de película se seleccionan del grupo que consiste en HPMC; gelatina, pululano, PVA e hidroxipropilalmidón, ya que forman películas con un rendimiento mecánico óptimo en términos de módulo elástico y fragilidad. En una realización particularmente preferida, los polímeros formadores de película comprenden HPMC y/o gelatina. En una realización aún más preferida, los polímeros formadores de película consisten en HPMC. En una realización aún más preferida, los polímeros formadores de película consisten en gelatina. Los tipos adecuados de HPMC son bien conocidos en la técnica, y un ejemplo es HPMC tipo 2910 (como se define en USP30-NF25). Otros tipos menos preferidos de HPMC son HPMC 2208 y HPMC 2906 (como se definen en USP30-NF25).

La goma gellan es un exopolisacárido producido por fermentación. En la presente invención, la goma gellan se utiliza en una proporción de aproximadamente 4 a 15 partes, preferiblemente de aproximadamente 4,5 a 8 partes, más preferiblemente de aproximadamente 4,5 a 6 partes en peso, incluidos los límites inferior y superior, por aproximadamente 100 partes en peso del uno o más polímeros formadores de película solubles en agua. En una realización diferente de la invención, la goma gellan se utiliza en una proporción de aproximadamente 5 o 5,5 partes en peso por aproximadamente 100 partes en peso del uno o más polímeros formadores de película solubles en agua. Ante la evidencia experimental, se cree que si se utilizan cantidades más bajas de goma gellan, las cápsulas duras finales no tienen suficiente resistencia a los ácidos en el ensayo de desintegración a pH 1,2, mientras que un mayor contenido de gellan, en condiciones de procedimiento (p.ej. T y contenido de sólidos) típicas de técnicas convencionales de moldeo por inmersión no termogelificante (para procedimientos convencionales, véase, por ejemplo, la bibliografía de patentes reportada anteriormente), puede causar una viscosidad excesiva y una capacidad de gelificación excesiva de la composición acuosa, por lo que es imposible fabricar las cápsulas a la alta velocidad y calidad requeridas. Se cree que los valores preferidos de la relación gellan a polímero combinan de manera óptima los efectos técnicos logrados por la presente invención y los aspectos de procesabilidad.

Debido a sus propiedades gelificantes, la goma gellan es un componente típico de los sistemas de endurecimiento utilizados convencionalmente en la fabricación de cápsulas duras de liberación inmediata cuando los polímeros formadores de película solubles en agua utilizados, a diferencia de la gelatina, no presentan propiedades gelificantes satisfactorias per se (p.ej. HMPC o almidones modificados). Sin embargo, en la técnica anterior, la goma gellan se utiliza en cantidades en peso que son típicamente muy bajas con respecto al peso del (de los) polímero(s) formador(es) de película soluble(s) en agua. Por ejemplo, las cantidades de goma gellan empleadas típicamente son inferiores a 1 parte en peso por aproximadamente 100 partes en peso del (de los) polímero(s) formador(es) de película soluble(s) en agua, cantidades que son significativamente menores que las utilizadas en la presente invención.

Además, la goma gellan se utiliza a menudo en combinación con los llamados agentes gelificantes (típicamente sales de Na⁺, K⁺ o Ca²⁺). Se enseña que el uso de cantidades bajas de goma gellan y su combinación con agentes gelificantes responden completamente a la necesidad de hacer que el polímero formador de película principal se gelifique en las clavijas de inmersión y obtener cubiertas de cápsulas duras adecuadas.

- 5 Ahora, el solicitante ha descubierto que, trabajando dentro de la proporción de goma gellan a polímeros formadores de película solubles en agua como se indicó anteriormente, pueden obtenerse cápsulas duras adecuadas, y también puede comunicarse resistencia a los ácidos a tales cápsulas.

Una ventaja notable es que ya no es necesaria la adición de los llamados agentes gelificantes, incluso cuando se trabaja con polímeros formadores de película que, como HPMC, tienen *per se* propiedades gelificantes deficientes. En otras palabras, cuando se utiliza goma gellan en la proporción en peso indicada anteriormente, puede obtenerse una composición adecuada para la fabricación de cápsulas duras a partir de composiciones acuosas de HPMC o hidroxipropilalmidón sin añadir agentes gelificantes (p.ej., cationes) a la composición acuosa. La ausencia de agentes gelificantes añadidos tiene un impacto ventajoso sobre la estabilidad de los fármacos llenados en los depósitos de cápsulas duras finales y el perfil de disolución de la cápsula dura. El hecho de que la composición acuosa de la invención no contenga agentes gelificantes añadidos significa preferiblemente que no contiene agentes gelificantes, p.ej. cationes, en una cantidad superior a la cantidad de los mismos agentes que está presente naturalmente en la goma gellan. En otra realización, el hecho de que la composición acuosa de la invención no contenga agentes gelificantes añadidos significa preferiblemente que contiene agentes gelificantes, p.ej. cationes, en una cantidad superior a la cantidad de los mismos agentes que está presente naturalmente en la goma gellan. Tal cantidad natural puede establecerse fácilmente mediante ensayos rutinarios de laboratorio en lotes de goma gellan comprados, o puede ser proporcionada directamente por los proveedores de goma gellan.

Las cápsulas duras de la invención no tienen fugas a pH 1,2 en un fluido gástrico simulado de USP-30 durante al menos 1 hora, lo que confirma el rendimiento resistente a los ácidos.

25 Típicamente, las cantidades combinadas de los ingredientes (ii) y (iii) (es decir, gellan junto con el uno o más polímeros formadores de película solubles en agua) en la composición acuosa de la invención están entre aproximadamente 10% y 40%, más preferiblemente entre aproximadamente 15% y 25% en peso sobre el peso total de la composición acuosa. Adaptar la concentración apropiada del polímero formador de película al polímero específico utilizado y las propiedades mecánicas deseadas de la película está dentro de las capacidades de una persona experta en el campo de la fabricación de cápsulas duras.

30 Opcionalmente, la composición acuosa de la invención puede contener al menos un pigmento inerte no tóxico de grado farmacéutico o de grado alimenticio, tal como dióxido de titanio, óxidos de hierro y otros agentes colorantes. Generalmente, puede incluirse 0,001 a 5,0% en peso de pigmento en la composición acuosa. El peso se expresa sobre el peso total de los sólidos en la composición acuosa.

35 Opcionalmente, la composición acuosa de la invención puede contener un plastificante apropiado tal como glicerina o propilenglicol. Para evitar una blandura excesiva, el contenido de plastificante debe ser bajo, tal como entre 0% y 20%, más preferiblemente entre 0% y 10%, incluso más preferiblemente entre 0% y 5% en peso sobre el peso total de los sólidos en la composición acuosa.

40 Opcionalmente, la composición acuosa de la invención puede contener ingredientes adicionales utilizados típicamente en la fabricación de cápsulas duras, tales como tensioactivos y agentes aromatizantes en cantidades conocidas por un experto y disponibles en publicaciones y patentes sobre cápsulas duras.

45 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos obtenida utilizando una composición acuosa como se definió anteriormente. En una realización particular, la cubierta comprende (I) humedad, (II) goma gellan y (III) uno o más polímeros formadores de película solubles en agua, en donde la relación en peso de goma gellan a dicho uno o más polímeros formadores de película solubles en agua está entre 4/100 y 15/100, incluidos los límites inferior y superior.

En una realización preferida, la cubierta de la cápsula dura resistente a los ácidos consiste en (I) humedad, (II) goma gellan y (III) uno o más polímeros formadores de película solubles en agua, en donde la relación en peso de goma gellan a dicho uno o más polímeros formadores de película solubles en agua está entre 4/100 y 15/100, incluidos los límites inferior y superior.

50 Siempre que sea aplicable y, a menos que sea técnicamente incompatible, todas las características y realizaciones preferidas descritas en relación con las composiciones acuosas de la invención se describen también en relación con cualquier otro aspecto de la invención, incluidas las cubiertas de cápsulas duras y cubiertas resistentes a los ácidos de la invención.

55 El contenido de humedad de las cubiertas de cápsulas de la invención depende principalmente del uno o más polímeros formadores de película solubles en agua utilizados y la humedad relativa del entorno en el que se almacenan las cubiertas después de la producción. Típicamente, el contenido de humedad está entre aproximadamente 2% y 16%, sobre el peso total de la cubierta. Como ejemplo, en condiciones adoptadas convencionalmente para almacenar

cápsulas duras, las cubiertas de cápsulas duras de la presente invención contienen entre aproximadamente 2-8%, preferiblemente aproximadamente 2-6%, preferiblemente aproximadamente 3-6% en peso de humedad sobre el peso de la cubierta cuando el único polímero formador de película utilizado es HPMC y 10-16% de humedad sobre el peso de la cubierta, cuando el único polímero formador de película utilizado es gelatina.

- 5 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una cápsula dura resistente a los ácidos que comprende una cubierta como se definió anteriormente.

Las cápsulas de la invención pueden obtenerse llenando las cubiertas de la invención con una o más sustancias a encapsular. Una vez llenas, las cápsulas pueden hacerse a prueba de manipulaciones, p.ej. mediante el uso de una disolución de sellado apropiada utilizada en el campo de las cápsulas duras para hacer que la unión sea permanente.

- 10 En una realización preferida, una cubierta de cápsula dura de la invención como se definió anteriormente se llena con una o más sustancias inestables a los ácidos y/o una o más sustancias asociadas con efectos secundarios gástricos en seres humanos y/o animales.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de moldeo por inmersión para la fabricación de una cubierta de cápsula farmacéutica dura resistente a los ácidos, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

- 15 (a) sumergir las clavijas en una composición acuosa como se definió anteriormente
 (b) retirar las clavijas de inmersión de la composición acuosa y
 (c) secar la composición adherida a las clavijas de inmersión para obtener una cubierta;

en donde las etapas (a) a (c) se realizan en el orden en que se presentan.

- 20 Después de la etapa de secado (c), la cubierta obtenida puede quitarse de las clavijas y cortarse a la longitud deseada. De esta manera, se obtienen partes de la cubierta de la cápsula (cuerpos y tapas) que posteriormente pueden unirse telescópicamente para formar una cápsula vacía final. En caso de llenarse con sustancias líquidas, y si se desea, una vez llena, la cápsula puede hacerse a prueba de manipulaciones mediante técnicas apropiadas conocidas en el campo, tales como técnicas de ligadura o sellado.

Ejemplos 1-5

- 25 La Tabla 1 a continuación reporta la composición cuantitativa de las composiciones acuosas utilizadas en los ejemplos 1 a 5. Se obtuvieron cubiertas de cápsulas farmacéuticas duras de cada composición según el procedimiento de fabricación de moldeo por inmersión que se describe a continuación (e idéntico para todos los ejemplos).

Tabla 1

Ejemplo	1	2	3	4	5
Relación de partes en peso de goma gellan/HPMC	2,0/100	3,0/100	4,5/100	6,0/100	8,0/100
Goma gellan (g)	20	29.4	42.5	54	68
HPMC (g)	1.000	980	940	900	850
Agua desionizada (g)	4.000	4.020	4.060	4.100	4.100
Concentración total	20,3	20,1	19,5	18,9	18,3

Procedimiento de fabricación de moldeo por inmersión

- 30 En un reactor de 7,5 litros de capacidad, se calentó el agua desionizada hasta 75 °C. Se mezclaron entre sí la goma gellan y la HPMC (tipo 2910, grado de viscosidad de 6 cPs en disolución acuosa al 2% a 20°) en forma de polvo. Después se dispersó en el agua la mezcla en polvo a 75°C bajo agitación. La agitación se mantuvo hasta la disolución completa de la goma gellan. Después de eliminar las burbujas de la disolución con agitación muy suave, se equilibró la disolución a 60 °C.

- 35 La disolución obtenida se transfirió a un plato de inmersión de una máquina piloto de un equipo convencional de producción de cápsulas de gelatina dura. Mientras se mantenía la disolución de inmersión a 60 °C, se produjeron por moldeo por inmersión cubiertas de cápsulas duras transparentes naturales de tamaño 0 con las mismas especificaciones de dimensión que las cápsulas de gelatina dura convencionales.

- 40 Las cubiertas de cápsulas obtenidas se llenaron primero con una mezcla de lactosa e indigotina (azul FD&C N° 2) al 0,1% en peso sobre el peso total de la mezcla, y luego se sellaron con una disolución de goma laca en alcohol. El

sellado sirvió para evitar la separación del cuerpo y la tapa de la cápsula durante el ensayo de desintegración a pH 1,2.

5 Las cápsulas rellenas y selladas se analizaron según el ensayo de desintegración USP-30 en el fluido gástrico simulado USP-30 (pH 1,2, sin enzima) para evaluar la resistencia a los ácidos. Los resultados reportados en la Tabla 2 (a continuación) respaldan claramente la resistencia a las condiciones ácidas de las cápsulas duras de la invención.

Tabla 2

Ejemplo	1	2	3	4	5
Desintegración USP de las cápsulas a 37 ± 2 °C y pH 1,2					
Tiempo de la primera fuga (min)	21	24	No hay fugas después de 1 hora.		

Ejemplo 6

10 Se obtuvo una composición acuosa siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para los ejemplos 1-5 pero a partir de 5 kg de goma gellan y 100 kg de HPMC (goma gellan/HPMC = 5/100) en 480 litros de agua desionizada a 75 °C en un recipiente a escala industrial.

15 Después de la disolución completa de la goma gellan, la eliminación de burbujas y el equilibrado, la composición acuosa se transfirió a un plato de inmersión de una línea de producción de cápsulas de gelatina dura convencional a escala industrial. Mientras se mantenía la temperatura de la disolución a 60 °C, se produjeron 400.000 cápsulas duras de tamaño 0 mediante un procedimiento de moldeo por inmersión. Las condiciones del procedimiento se ajustaron para obtener cápsulas duras en las mismas especificaciones de dimensiones que las cápsulas de gelatina dura convencionales.

Las cápsulas obtenidas se ensayaron en un equipo de llenado a escala industrial GKF, que confirmó un buen rendimiento de llenado, similar a las cápsulas de gelatina dura convencionales.

Las cápsulas se llenaron con acetaminofeno (APAP) y después se sellaron como se describe en los ejemplos 1-5.

20 El ensayo de desintegración a pH 1,2 como se describe para los ejemplos 1-5 no reveló fugas visuales después de 1 hora en el fluido gástrico simulado. La dosificación del APAP disuelto en el medio de desintegración después de 1 hora reveló que solo se había disuelto 7,9% del APAP (presumiblemente debido a una pequeña difusión de APAP a través de la cubierta). Estos resultados confirmaron la buena resistencia estructural de la cápsula en medio ácido.

Prueba de disolución

25 Se colocaron las mismas cápsulas duras del ejemplo 6 en un aparato de palas y se ensayaron según el ensayo de disolución para formas de dosificación como se describe en la farmacopea japonesa 2 (JP2). Las cápsulas se disolvieron a 50 rpm utilizando secuencialmente el fluido gástrico simulado (pH 1,2) y el fluido intestinal (pH 6,8) descritos en el JP2. Los resultados del ensayo de disolución se reportan en la Figura 1. Los resultados muestran que el perfil de disolución de las cápsulas duras de la invención cumple con la definición de cápsulas duras de liberación entérica según el JP2.

30

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de una composición acuosa que comprende (i) un disolvente acuoso, (ii) goma gellan y (iii) hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), en donde la goma gellan y la HPMC están presentes en una relación en peso de entre 4/100 y 15/100 (límites inferior y superior incluidos), en donde la composición acuosa no comprende agentes gelificantes adicionales que comprenden cationes, en donde no están presentes cationes en una cantidad mayor que la cantidad presente naturalmente en la goma gellan, para comunicar resistencia a los ácidos a cubiertas de cápsulas y cápsulas farmacéuticas duras, en donde dicha cápsula no tiene fugas a pH 1,2 en un fluido gástrico simulado de USP-30 durante al menos 1 hora.
- 10 2. El uso de la reivindicación 1, en donde la composición acuosa comprende además al menos un pigmento inerte no tóxico de grado farmacéutico o de grado alimenticio.
3. El uso de la reivindicación 1, en donde la composición acuosa comprende además un plastificante.
4. El uso de la reivindicación 1, en donde la composición acuosa comprende además al menos un tensioactivo y/o un agente aromatizante.
- 15 5. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la goma gellan se utiliza en una proporción de 4,5 a 6 partes en peso, incluidos los límites inferior y superior, por 100 partes en peso de HPMC.
6. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde las cantidades combinadas de goma gellan y HPMC en la composición acuosa están entre 15% y 40% en peso sobre el peso total de la composición acuosa.
- 20 7. El uso de la reivindicación 1, en donde dichas cubiertas de cápsulas y cápsulas se llenan con una o más sustancias inestables a los ácidos y/o una o más sustancias asociadas con efectos secundarios gástricos en seres humanos y/o animales.
8. Un procedimiento de moldeo por inmersión para la fabricación de una cubierta de cápsula farmacéutica dura resistente a los ácidos como se define en la reivindicación 1, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:
- a) sumergir clavijas en una composición acuosa como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6
- b) retirar las clavijas de inmersión de la composición acuosa, y
- 25 c) secar la composición adherida a las clavijas de inmersión para obtener una cubierta
- en donde las etapas (a) a (c) se realizan en el orden en que se presentan.

% de APAP disuelto

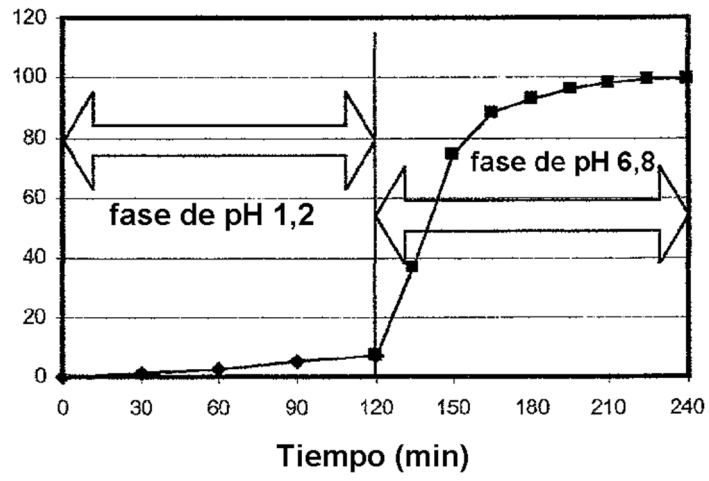


Fig. 1