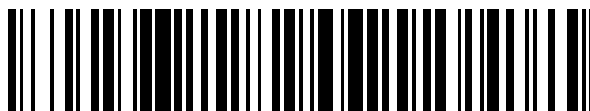


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 744 816**

51 Int. Cl.:

**C08B 11/193** (2006.01)

**A61J 3/07** (2006.01)

**A61K 9/48** (2006.01)

**C08L 1/14** (2006.01)

**C08L 1/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.10.2007 PCT/IB2007/003160**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.05.2008 WO08050209**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.10.2007 E 07825456 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2019 EP 2078042**

54 Título: **Cápsulas duras de hidroxipropil metil celulosa y proceso de fabricación**

30 Prioridad:

**27.10.2006 US 863190 P**

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

**26.02.2020**

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 2 744 816 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 duras de hidroxipropil metil celulosa y proceso de fabricación

5 La presente invención se refiere a una composición acuosa para la fabricación de cápsulas duras de hidroxipropil metil celulosa (en adelante también "HPMC"), un método para preparar cápsulas duras de HPMC, y cápsulas duras obtenidas con las mismas. En particular, la invención se refiere a una composición y un proceso como se definen en las reivindicaciones 1 y 5 respectivamente.

10 Las cápsulas son formas de dosificación bien conocidas que normalmente consisten en una envoltura llena de una o más sustancias específicas. La envoltura puede ser blanda o, como en esta invención, una envoltura dura estable que comprende uno o varios polímeros formadores de película, tales como gelatina, almidones modificados, celulosas modificadas, etc.

15 Las cápsulas duras se fabrican generalmente usando un proceso de moldeo por inmersión. En este proceso, los moldes de pin se sumergen en una composición formadora de película. Gelificando el polímero formador de película sobre el pin, se forma una película que posteriormente se seca sobre el pin para obtener envolturas de cápsula. Las envolturas se desprenden luego de los pines y se cortan a la longitud deseada. Así, se obtienen tapas y cuerpos de cápsulas que más tarde pueden llenarse con una sustancia y juntarse de manera que se obtenga una cápsula rellena.

20 Cuando se utiliza este tipo de proceso de moldeo por inmersión, es necesario asegurarse de que la composición de inmersión se adhiere a la superficie del pin y se gelifica rápidamente, una vez que los pines son retirados del baño de inmersión. Esto evita que la composición escurra sobre la superficie de los pines para lograr la distribución deseada de envoltura o película para fabricar cápsulas.

25 Cuando se usa gelatina como polímero formador de película, las composiciones de inmersión se gelifican al enfriarse. El mismo comportamiento gelificante muestran las mezclas de metilcelulosas y agentes gelificantes. Ambos tipos de polímeros formadores de película pueden procesarse en dispositivos convencionales para fabricar cápsulas de gelatina dura.

30 La patente de EE. UU. n° 2.526.683 describe un proceso para preparar cápsulas medicinales de metilcelulosa mediante un proceso de recubrimiento por inmersión. El proceso consiste en sumergir una cápsula que forma el pin precalentado a 40 °C - 85 °C en una composición de metil celulosa mantenida a una temperatura por debajo de la temperatura a la que comienza la gelificación, retirar los pines y ponerlos en hornos a temperaturas superiores a la temperatura de gelificación y secado de la película. Cuando los pines calientes se sumergen en la composición, la composición se gelifica en la superficie del pin y, cuando se retira el pin, se forma en el mismo una película de líquido gelificado de cierto espesor. Luego, el pin se gira generalmente 180° a una posición vertical y generalmente se coloca en el horno para que se seque. Esta técnica se denomina convencionalmente "termogelificación". La cápsula seca se desprende, se corta a su tamaño, y se juntan el cuerpo y las tapas. Sin embargo, la metilcelulosa es insoluble en agua por debajo de 37 °C.

35 La patente de EE. UU. n° 3.493.407 describe el uso de composiciones de moldeo por inmersión de gelificación no térmica de algunos éteres de hidroxialquilmetil celulosa en disolventes acuosos. Los pines deben mantenerse en rotación durante más de media hora para obtener cápsulas con una forma regular.

La patente de EE. UU. n° 3.617.588 describe el uso de un calentador de inducción para gelificar el éter de celulosa.

La patente de EE. UU. n° 4.001.211 describe composiciones termogelificantes mejoradas basadas en una mezcla de metilcelulosa e hidroxipropil metil celulosa.

40 Las composiciones y los procesos descritos anteriormente no hicieron posible obtener una fabricación de cápsulas duras de alto rendimiento tanto con respecto a la velocidad, las propiedades de disolución como con respecto a la calidad global. Del mismo modo, las cápsulas fabricadas mediante la combinación de HPMC con agentes gelificantes tienen una calidad visual y unas propiedades de disolución muy pobres, ya que son sensibles a los cationes y al pH.

45 Todavía se están investigando composiciones con cualidades incluso mejores, particularmente en lo que respecta a la ausencia de defectos, el aspecto visual, el alto rendimiento en las máquinas de llenado, buenas propiedades de disolución y consumo limitado de energía. Los aditivos deben ser evitados todo lo posible.

Es un objeto de la presente invención proporcionar nuevas composiciones, en particular para la fabricación de cápsulas de HPMC de alta calidad; por ejemplo, dimensiones estandarizadas, alta transparencia (similar a las cápsulas de gelatina dura) y excelente disolución y comportamiento mecánico.

50 Este y otros objetivos se logran mediante un primer aspecto de la presente invención que es una composición acuosa para la fabricación de cápsulas duras, en donde la composición comprende, en un disolvente acuoso, 15 – 25% en peso, basado en el peso total de composición acuosa, de una hidroxipropil metil celulosa que tiene un contenido de

metoxi de 27,0 – 30,0% (p/p), un contenido de hidroxipropoxi de 4,0 – 7,5% (p/p) y una viscosidad de 3,5 – 6,0 mPa•s como una solución de 2% en peso en agua a 20 °C.

En la presente invención, los contenidos de metoxi e hidroxipropoxi de HPMC se expresan de acuerdo con USP30-NF25.

5 En la presente invención, la viscosidad de la solución de HPMC al 2% en peso en agua a 20 °C se mide según el método USP30-NF25 para derivados de celulosa.

Preferiblemente, la composición acuosa comprende 17 - 23% en peso, basado en el peso total de la composición acuosa, de hidroxipropil metil celulosa.

10 Las hidroxipropil metil celulosas adecuadas están comercialmente disponibles. Por ejemplo, los tipos adecuados son todos aquellos que cumplen los requisitos establecidos en USP30-NF25 para HPMC tipo 2906.

Se pueden obtener composiciones acuosas adecuadas mezclando HPMCs del mismo tipo pero diferente grado de viscosidad.

En una realización preferida, la HPMC en la composición acuosa de la invención es una HPMC que tiene una viscosidad de 4,0 - 5,0 mPa•s como solución al 2% p/p en agua a 20 °C.

15 La viscosidad de la solución de HPMC en agua se puede medir mediante técnicas convencionales, por ejemplo, como se describe en la USP utilizando un viscosímetro del tipo Ubbelohde.

20 En una realización, las composiciones acuosas de la invención pueden contener entre 0% y 5%, preferiblemente entre 0% y 2% en peso, basado en el peso total de la composición acuosa, de polímeros formadores de película adicionales, no derivados de animales típicamente utilizados para la fabricación de cápsulas duras. Preferiblemente, las composiciones acuosas de HPMC de la invención no contienen ningún otro polímero formador de película aparte del HPMC descrito actualmente. Los polímeros formadores de película no derivados de animales son, por ejemplo, el poli(alcohol vinílico), los polímeros formadores de película derivados de plantas o bacterias. Polímeros formadores de película derivados de plantas típicos son el almidón, derivados de almidón, celulosa, derivados de celulosas distintos del HPMC como se define aquí, y mezclas de los mismos. Los polímeros formadores de película derivados de bacterias típicos son los exopolisacáridos. Los exopolisacáridos típicos son xantano, acetano, gelano, welan, rhamosan, fucelleran, succinoglicano, escleroglicano, esquizofilano, goma de tamarindo, curdlan, pululano, dextrano y mezclas de los mismos.

25 En una realización preferida, las composiciones acuosas de HPMC de la invención contienen entre 0% y 1%, preferiblemente 0% en peso basado en el peso total de la composición acuosa de materiales derivados de animales usados convencionalmente para la fabricación de cápsulas duras. Un material típico derivado de animales es la gelatina.

30 Las composiciones acuosas de la invención contienen 0% en peso basado en el peso total de la composición acuosa, de un sistema de gelificación. Por "sistemas de gelificación" se entiende uno o más cationes y/o uno o más agentes gelificantes. Los cationes típicos son K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup>, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, Mg<sup>++</sup> y sus mezclas. Los agentes gelificantes típicos son hidrocoloideos tales como alginatos, goma de agar, goma guar, goma de algarroba, carragenanos, goma tara, goma arábica, goma ghatti, goma khaya grandifolia, goma tragacanto, goma karaya, pectina, árabe (araban), xantano, goma gellan, konjac manano, galactomanano, funórano y sus mezclas. Como de costumbre, los agentes gelificantes pueden usarse opcionalmente en combinación con cationes y otros ingredientes como agentes secuestrantes.

35 Como las composiciones acuosas de HPMC descritas en el presente documento son adecuadas para dar geles fuertes y físicamente estables sin sistemas de gelificación, las propiedades de disolución de las cápsulas de HPMC de la invención no se ven afectadas por los inconvenientes típicamente asociados con los sistemas de gelificación, en particular los cationes.

40 En el estado natural, es decir, sin la adición de pigmentos o ingredientes de la composición similares, las cápsulas duras de HPMC que pueden obtenerse de las composiciones acuosas de la invención muestran una buena nitidez y transparencia. La transmitancia medida por UV a 650 nm en el cuerpo de la cápsula (a través de sus envolturas de doble capa) es aproximadamente el 80%, idéntica a las cápsulas duras de gelatina.

45 Para obtener cápsulas coloreadas, se puede incorporar a las composiciones acuosas al menos un pigmento inerte no tóxico de grado farmacéutico o de grado alimentario, tal como dióxido de titanio. Generalmente, en la composición acuosa se puede incluir del 0,001 al 1,0% de pigmento en peso. El peso se expresa sobre el peso total de la composición.

50

Opcionalmente, en las soluciones acuosas se puede incluir un plastificante apropiado, tal como glicerina o propilenglicol. Para evitar una suavidad excesiva, el contenido de plastificante debe ser bajo, por ejemplo entre 0% y 2%, más preferiblemente entre 0% y 1% en peso sobre el peso total de la composición.

5 Las composiciones acuosas de la invención pueden prepararse dispersando la HPMC y los otros ingredientes opcionales en uno o más disolventes acuosos, preferiblemente agua. El disolvente acuoso puede estar a una temperatura superior a la temperatura ambiente, preferiblemente superior a 60 °C, más preferiblemente superior a 70 °C. Las temperaturas óptimas pueden ser determinadas por un experto. En una realización preferida después de la eliminación de burbujas, la dispersión se enfría por debajo de la temperatura ambiente, preferiblemente por debajo de 15 °C, para lograr la solubilización de la HPMC.

10 La temperatura de gelificación de las composiciones acuosas puede determinarse midiendo la viscosidad calentando progresivamente la composición. La temperatura a la que la viscosidad comienza a aumentar bruscamente se considera la temperatura de gelificación. Como ejemplo, para una concentración de aproximadamente 19% p/p en agua, cualquier HPMC de la invención que cumpla con la definición USP de HPMC tipo 2906 tiene una temperatura de gelificación entre aproximadamente 30 y 40 °C. Como ejemplo adicional, para concentraciones entre 15 y 25% p/p en agua, una HPMC de la invención que cumple la definición de HPMC de USMC con un contenido de hidroxipropoxi de aproximadamente 6%, tiene una temperatura de gelificación entre aproximadamente 30 y 40 °C. En los ejemplos se proporciona un ejemplo de cómo se puede medir fácilmente la temperatura de gelificación.

Las composiciones acuosas de la invención pueden usarse como composiciones de inmersión en procesos de moldeo por inmersión para la fabricación de cápsulas duras de HPMC.

20 Se ha observado que las composiciones acuosas de la invención permiten la fabricación de buenas cápsulas duras de HPMC que muestran óptimas propiedades de disolución. El perfil de disolución es un punto clave en la terapia para obtener una liberación completa y reproducible de la sustancia contenida en la cápsula.

25 Además, se ha observado que las composiciones acuosas de la invención permiten la fabricación de buenas cápsulas duras de HPMC cuyos cuerpos y tapas, una vez unidos telescópicamente, pueden sellarse adecuadamente. Esto hace que las nuevas cápsulas duras de HPMC descritas actualmente sean una solución particularmente buena y rentable para la fabricación de formas de dosificación oral llenas de líquido, así como formas de dosificación llenas de polvo para inhalación o la fabricación de formas farmacéuticas a prueba de manipulaciones para ser utilizadas en el contexto de los ensayos doble ciego.

30 En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la fabricación de cápsulas duras de hidroxipropil metil celulosa de acuerdo con un proceso de recubrimiento por inmersión, caracterizado porque comprende las etapas de:

35 (a) proporcionar una composición acuosa de una hidroxipropil metil celulosa que tiene un contenido de metoxi de 27,0 – 30,0% (p/p), un contenido de hidroxipropoxi de 4,0 – 7,5% (p/p) y una viscosidad de 3,5 – 6,0 mPa•s como una solución en agua al 2% en peso a 20 °C, en donde la concentración de la hidroxipropil metil celulosa en la composición acuosa se elige para obtener una viscosidad de la composición acuosa de 1000 a 3000 mPa•s, preferiblemente de 1200 a 2500 mPa•s, más preferiblemente de 1600 a 2000 mPa•s, medida a una temperatura de 10 °C a 1,0 °C por debajo de la temperatura de gelificación de la composición acuosa,

(b) precalentar los pines de inmersión de modo que estén a 55 - 95 °C cuando se sumergen en la composición acuosa,

40 (c) sumergir en la composición acuosa los pines de inmersión precalentados, mantenida a una temperatura de 10 °C a 1,0 °C por debajo de su temperatura de gelificación,

(d) retirar los pines de inmersión de la composición acuosa obteniendo una película sobre los pines de inmersión, y

(e) secar la película en los pines de inmersión a una temperatura superior a la temperatura de gelificación de la composición acuosa para obtener cubiertas de cápsula moldeadas en los pines.

45 Los pasos (a) y (b) se pueden realizar en cualquier orden. En cambio, los pasos (c) a (e) deben realizarse en el orden en que se presentan y después de los pasos (a) y (b).

En la etapa (a) se pueden usar las composiciones acuosas de la invención. Se puede realizar un ajuste opcional de la concentración de HPMC para cumplir los márgenes de viscosidad indicados anteriormente.

50 En la etapa (b), el margen de temperatura de los pines precalentados es de 55 - 95 °C, lo que significa que esta es la temperatura del pin cuando se sumerge. Preferiblemente la temperatura es 60 - 90 °C, más preferiblemente 60 - 85 °C, más preferiblemente 65 - 85 °C, incluso más preferiblemente 70 - 80 °C. Se prefiere elegir dicha temperatura según el tamaño de cápsula deseado. Por "según el tamaño de cápsula" se entiende que cuanto menor es la dimensión del

- pin, mayor es la temperatura. Por ejemplo, para un HPMC tipo 2906 (clasificación de la USP) y dentro de los márgenes de peso de HPMC definidos anteriormente para la composición acuosa, para un tamaño de cápsula 00 (considerado convencionalmente un tamaño de cápsula grande), la temperatura del pin está preferiblemente entre 70 y 80, para un tamaño de cápsula 1 (convencionalmente considerado un tamaño de cápsula medio), la temperatura del pin está preferiblemente entre 80 y 90, y para un tamaño de cápsula 4 (considerado convencionalmente un tamaño de cápsula pequeño), la temperatura del pin está preferiblemente entre 85 y 95.
- En la etapa (c), la composición de inmersión se mantiene a una temperatura de 10 °C a 1,0 °C, preferiblemente de 6 °C a 2 °C, por debajo de su temperatura de gelificación. Por ejemplo, si una composición de inmersión tiene una temperatura de gelificación de aproximadamente 36,0 °C, se puede mantener a una temperatura de, por ejemplo, aproximadamente 34,0 °C.
- Después de retirarlos de la composición de inmersión, los pines se pueden girar desde una posición de inmersión "de arriba a abajo" a una posición de secado "de arriba a arriba" de acuerdo con los procesos convencionales de moldeo de cápsulas. En esta etapa, los pines se giran alrededor de un eje horizontal de aproximadamente 180° con respecto a la posición de inmersión de la etapa (c).
- Al hacer el secado en la etapa (e), el objetivo es reducir el contenido de agua de las envolturas de las cápsulas en los pines. Generalmente, el contenido de agua de las envolturas de las cápsulas moldeadas se reduce de aproximadamente 80% a aproximadamente 7% en peso, basado en el peso total de las envolturas de las cápsulas moldeadas. A continuación se proporciona un contenido indicativo de agua en la envoltura de la cápsula de la invención.
- La etapa (e) puede realizarse de acuerdo con cualquier técnica comúnmente conocida para este propósito, por ejemplo poniendo los pines en hornos convencionales, durante un período de tiempo suficiente, típicamente de 30 a 60 minutos.
- En una realización preferida, la etapa (e) se realiza como se describe en la solicitud de patente en tramitación, presentada por el actual solicitante el 26 de octubre de 2006, que tiene el título "Formación de cápsulas" y tiene el número de registro US 60/863.040. Según una realización preferida de este tipo, se ha encontrado que someter la película a una combinación particular de temperatura y humedad relativa proporciona excelentes resultados.
- Por tanto, preferiblemente la etapa (e) comprende una etapa (e1) en la que los pines de inmersión con las envolturas de cápsula moldeadas se someten a una temperatura de 50 a 90 °C, a una HR de 20 a 90%, preferiblemente, T es de 55 a 85 °C a una HR del 20 al 70%, más preferiblemente T es de 60 a 85 °C a una HR de 20 a 60%.
- Generalmente, la duración de la etapa (e1) es de 90 - 480 segundos, preferiblemente 120 - 300 segundos, más preferiblemente 120 - 240 segundos.
- El paso (e1) es seguido preferiblemente por un paso (e2), en el que los pines se someten a una temperatura de 30 a 60 °C a una HR de 20 a 90%, preferiblemente T es de 35 a 55 °C a una HR de 20 a 70%, más preferiblemente T es 35 a 50 °C a una HR de 20 a 60%.
- Generalmente la duración del paso (e2) es de 30 a 60 minutos.
- Ambos pasos (e1) y (e2) se pueden realizar en un horno. Los hornos utilizados son preferiblemente túneles que permiten un procesamiento continuo.
- La expresión "humedad relativa" se usa en el presente documento para significar la relación de la presión de vapor de agua real a una temperatura dada, a la presión de vapor que tendría si el aire estuviera saturado a la misma temperatura. Hay muchas tecnologías para instrumentos de medida de la humedad conocidas por los expertos en la técnica, todas las cuales darían sustancialmente la misma medida de HR.
- En la descripción actual, si no se indica otra cosa, por "cápsula" se entiende una cápsula dura que consta de 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. Por tanto, las cápsulas duras de HPMC de la presente invención no se apartan estructuralmente de la definición convencional de cápsulas duras. "Cápsula" se refiere tanto a cápsulas vacías como a cápsulas llenas.
- Las envolturas de cápsulas moldeadas mencionadas anteriormente se refieren generalmente a los cuerpos y a las tapas, dependiendo de la forma del pin del molde. Por lo tanto, después del paso (e), las envolturas de cápsulas secas en los pines de inmersión pueden procesarse de acuerdo con los pasos convencionales. Esto significa que, en general, después del paso (e), las envolturas de la cápsula (cuerpos y tapas) se desprenden de los pines. Este paso puede verse seguido por el corte de las envolturas desprendidas a una longitud deseada.

Típicamente, los procesos de fabricación de moldeo por inmersión de cápsulas duras abarcan una etapa adicional de lubricación de los pines para que sea más fácil desprender las envolturas de las cápsulas de los pines. La lubricación se consigue normalmente aplicando un agente de desmoldeo a la superficie de los pines.

5 En la presente invención, se puede usar cualquier agente de desmoldeo y cualquier aparato lubricante usado convencionalmente para cápsulas de HPMC.

Después de desprenderlos y cortarlos, los cuerpos y las tapas se pueden juntar para obtener una cápsula completa. Preferiblemente, la tapa y el cuerpo de la cápsula se unen telescópicamente para hacer que sus paredes laterales se solapen parcialmente y se obtenga una cápsula.

10 El "solapamiento parcial" abarca también una realización en la que las paredes laterales de tapas y cuerpos tienen sustancialmente la misma longitud de modo que, cuando una tapa y un cuerpo se juntan telescópicamente, la pared lateral de dicha tapa recubre la totalidad de la pared lateral de dicho cuerpo. Esta realización es particularmente ventajosa para la fabricación de cápsulas a prueba de manipulaciones que se utilizarán, por ejemplo, en el contexto de ensayos doble ciego.

15 En una realización, los pines de inmersión están diseñados para crear medios de bloqueo previo en tapas y cuerpos formados sobre los mismos. El diseño adecuado de los pines y los medios de bloqueo previo se describen, por ejemplo, en el documento EP 110500 B1, en particular en las líneas 27 a 31 de la columna 2 y, por ejemplo, en la Figura 34. Si las tapas y los cuerpos están provistos de medios de bloqueo previo, los cuerpos y las tapas obtenidos después del desprendimiento se juntan primero para obtener una cápsula bloqueada previamente. Esta cápsula bloqueada previamente se puede volver a abrir, llenar y bloquear a su posición final.

20 Una vez rellenas, las cápsulas pueden hacerse a prueba de manipulaciones utilizando cualquier solución empleada convencionalmente en el campo de las cápsulas duras para hacer que la junta sea permanente. El cerclaje o el sellado son técnicas adecuadas. El sellado es una técnica bien conocida en el campo de las cápsulas de envoltura dura. Actualmente se utilizan varias técnicas alternativas para este propósito. Se describe un procedimiento adecuado, por ejemplo, en los documentos US 4.539.060 y US 4.656.066. Actualmente están disponibles muchas mejoras del procedimiento de sellado.

25 De acuerdo con un proceso de sellado conocido, la cápsula (i) se pone en contacto con un fluido de sellado, (ii) el exceso de fluido de sellado se retira de la superficie y (iii) la cápsula se seca para inducir el curado y hacer que el sellado sea permanente.

30 Para las cápsulas de HPMC obtenidas con la invención, pueden usarse mezclas de alcohol/agua como fluidos de sellado, tales como mezclas de etanol/agua.

La buena calidad de sellado obtenida hace que la cápsula sellada de la presente invención sea particularmente adecuada para la fabricación de formas de dosificación sin fugas, particularmente para su uso en la administración de sustancias en forma líquida. Por "calidad de sellado" se entiende ya sea la calidad visual y/o la fuerza de adhesión del sellado.

35 Las composiciones acuosas y el proceso anteriores son particularmente adecuados para fabricar cápsulas duras de HPMC que se disuelven a una velocidad comparable a las cápsulas de gelatina convencionales. Tales cápsulas pueden fabricarse a escala industrial con velocidades de proceso comparables a las cápsulas de gelatina. Sus propiedades mecánicas son mejores que las de las cápsulas de gelatina convencionales, ya que son menos frágiles, particularmente en una atmósfera extremadamente seca. Su aspecto visual es similar al de las cápsulas de gelatina.

40 En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a una envoltura de cápsula dura de HPMC que contiene una HPMC con un contenido de metoxi de 27,0 – 30,0% (p/p), un contenido de hidroxipropoxi de 4,0 – 7,5% (p/p) y una viscosidad de 3,5 – 6,0 mPa·s como una solución al 2% en peso en agua a 20 °C, en donde los contenidos de metoxi e hidroxipropoxi se expresan de acuerdo con USP30-NF25 y en donde la viscosidad se mide de acuerdo con el método de USP para derivados de celulosa.

45 En una realización preferida, las envolturas de la cápsula se pueden obtener mediante la composición acuosa y/o el proceso descritos anteriormente.

50 En una realización preferida, la envoltura de la cápsula contiene la HPMC en una cantidad entre 70 y 99%, preferiblemente entre 80 y 99% en peso basado en el peso de la envoltura. Si no están presentes otros polímeros formadores de película, la HPMC está preferiblemente entre 92% y 99%, más preferiblemente entre 93 y 98%, incluso más preferiblemente entre 94% y 97% en peso basado en el peso de la envoltura.

En una realización preferida, la envoltura de la cápsula contiene entre 0% y 25%, preferiblemente entre 0% y 10% en peso basado en el peso de la envoltura, de polímeros formadores de película adicionales no derivados de animales, como se definió anteriormente.

## ES 2 744 816 T3

En una realización preferida, la envoltura de la cápsula contiene agua entre 1 y 8%, preferiblemente entre 7 y 2%, más preferiblemente entre 6 y 3% en peso, basado en el peso de la envoltura.

5 En una realización preferida, la envoltura de la cápsula contiene uno o más pigmentos como los discutidos anteriormente, entre 0 y 10%, preferiblemente entre 0,001 y 5%, más preferiblemente entre 0,01 y 3%, en peso basado en el peso de la envoltura.

En una realización preferida, la envoltura de la cápsula contiene uno o más colorantes entre 0 y 5%, preferiblemente entre 0,001 y 3%, más preferiblemente entre 0,01 y 2% en peso, basado en el peso de la envoltura.

10 En una realización preferida, la envoltura de la cápsula contiene uno o más plastificantes como los discutidos anteriormente, entre 0 y 10%, preferiblemente entre 0,001 y 5%, más preferiblemente entre 0,01 y 3% en peso, basado en el peso de la envoltura.

En una realización preferida, la envoltura de la cápsula contiene uno o más agentes antibacterianos entre 0 y 2%, preferiblemente entre 0,001 y 1%, más preferiblemente entre 0,01 y 0,5% en peso, basado en el peso de la envoltura.

En una realización preferida, la envoltura de la cápsula contiene uno o más agentes aromatizantes entre 0 y 2%, preferiblemente entre 0,001 y 1%, más preferiblemente entre 0,01 y 0,5% en peso, basado en el peso de la envoltura.

15 En una realización preferida, la envoltura de la cápsula dura de HPMC descrita actualmente puede usarse para la fabricación de formas farmacéuticas de dosificación a prueba de manipulaciones. Para este fin, es particularmente ventajoso si la envoltura de la cápsula es como se describe en el documento EP 110500 B1. En esta realización preferida, la envoltura de la cápsula dura de HPMC comprende una tapa y un cuerpo coaxiales, teniendo cada uno de dichos tapa y cuerpo una pared lateral generalmente cilíndrica, una región de extremo abierto y una de extremo cerrado, la pared lateral de cada una de dichas partes es sustancialmente mayor que el diámetro de la envoltura de la cápsula, estando adaptados la tapa y el cuerpo para unirse en una relación telescópica en la que, cuando la tapa y el cuerpo están completamente unidos en una relación telescópica, la única parte del cuerpo que está expuesta es la región del extremo cerrado, y en donde la región del extremo cerrado tiene una superficie externa que tiene una configuración tal que resiste el agarre, con lo que se impide la separación de la tapa y el cuerpo, y en donde cuando la tapa y el cuerpo están completamente unidos en una relación telescópica, la pared lateral interna de la tapa está sustancialmente superpuesta del todo por la pared lateral externa del cuerpo. En otras palabras, cuando la tapa y el cuerpo están completamente unidos en una relación telescópica, la pared lateral de la tapa encierra toda la pared lateral del cuerpo. Por lo tanto, en su uso, queda expuesto solo el extremo cerrado del cuerpo y presenta una superficie mínima para agarrar y retirar el cuerpo del interior de la tapa, impidiendo así la separación de la envoltura de la cápsula.

20 25 30 La región del extremo cerrado del cuerpo o bien de la tapa puede tener, por ejemplo, una configuración generalmente hemisférica, piramidal, cónica o plana.

35 Para mayor seguridad, se prefiere que el cuerpo y la tapa incluyan además medios de bloqueo mutuo que comprenden uno o más surcos y/o surcos que se extienden en forma circunferencial. Por lo tanto, la envoltura de la cápsula puede ser tal que la pared lateral de la tapa o del cuerpo tenga un medio de bloqueo que comprende una o más crestas que se extienden en circunferencia (i) radialmente hacia adentro desde una superficie interna de la pared lateral de la tapa o (ii) radialmente hacia afuera desde una superficie externa de la pared lateral del cuerpo, según el caso.

Alternativamente, o además, la pared lateral de la tapa o de la del cuerpo tiene una o más ranuras que se extienden en circunferencia, (i) radialmente hacia adentro desde la superficie externa del cuerpo o (ii) radialmente hacia afuera desde la superficie interna de la tapa, según sea el caso, y que encajan una cresta correspondiente.

40 Se prefiere que la envoltura de la cápsula incluya además medios de ventilación para permitir que el aire escape de dentro de la cápsula cuando se une, en el que la cresta que se extiende circunferencialmente comprende dos o más segmentos para que los espacios entre los segmentos actúen como respiraderos para permitir que el aire escape de dentro de la cápsula cuando se están uniendo la tapa y el cuerpo.

45 Se prefiere que la pared lateral de la tapa y/o de la del cuerpo tenga un par de muescas integrales diametralmente opuestas que se extienden (i) radialmente hacia adentro desde la superficie interna de la pared lateral de la tapa o (ii) radialmente hacia afuera desde la superficie externa de la pared lateral del cuerpo, según el caso; y el espacio diametral de las muescas es, en el caso (i), menor que el diámetro exterior del extremo abierto del cuerpo o, en el caso (ii), mayor que el diámetro interior del extremo abierto de la tapa, de forma que el cuerpo pueda entrar en la tapa y permitir que el aire escape del interior de la cápsula cuando se están juntando la tapa y el cuerpo.

50 Para fines de almacenamiento y/o transporte, se prefiere que la envoltura de la cápsula también pueda incluir medios para prebloquear las tapas y cuerpos parcialmente unidos en una posición relativa predeterminada constante antes del llenado y de la unión final. Esta realización es particularmente ventajosa cuando se desea incluir la etapa [I-1] en el proceso de la invención.

Preferiblemente, los cuerpos tienen un diámetro reducido en el área de su extremo abierto para evitar el apilamiento cuando se alojan telescópicamente dentro de las tapas.

5 Alternativamente, o además, las tapas tienen un diámetro reducido en el área de su extremo abierto, lo que tiene como resultado un mejor encaje entre ellas y la región de la pared lateral de los cuerpos adyacentes a la región del extremo cerrado de los cuerpos, como una mayor resistencia a la manipulación.

En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere a una cápsula dura de HPMC que comprende una envoltura de cápsula como se definió antes y una o más sustancias rellenándola.

10 Se pueden rellenar con todo tipo de compuestos adecuados en la cápsula de la presente invención, incluidos productos farmacéuticos, vitaminas o nutrientes, extractos de polvo vegetal, etc., incluyendo ingredientes particularmente higroscópicos.

Cuando se usan como forma de dosificación para fármacos, las cápsulas de la invención comprenden típicamente, por ejemplo, de 0,001 g a 2,0 g de ingrediente activo, opcionalmente mezclado con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 En una realización, la cápsula dura de HPMC descrita actualmente, sellada opcionalmente, puede ser usada en el contexto de inhaladores de polvo seco (también conocido comúnmente por las siglas DPI). En esta realización, la superioridad de las cápsulas descritas actualmente sobre las cápsulas convencionales de HPMC puede remontarse, por ejemplo, a:

- cápsulas de color/transparencia mejoradas,

20 - reducción de la adhesividad de la superficie interna de las paredes laterales de tapas y cuerpos debido, por ejemplo, a una reducción de la cantidad de agente de desmoldeo requerido en el proceso de fabricación de cápsulas,

- mejora de la calidad del sellado de las cápsulas.

25 Todas las realizaciones de cápsulas descritas anteriormente se pueden producir en máquinas convencionales de fabricación de cápsulas utilizando tecnología de moldeo por inmersión. El experto en la técnica puede encontrar información adicional sobre el proceso de moldeo por inmersión para cápsulas de gelatina en el documento US 4.893.721.

En un quinto aspecto, la presente invención se refiere a envolturas de cápsulas duras de hidroxipropil metil celulosa tal como se definieron anteriormente, para uso en la administración de sustancias a un sujeto, particularmente de sustancias farmacéuticas, en forma líquida o sólida.

30 En un sexto aspecto, la presente invención se refiere al uso de envolturas de cápsulas duras de hidroxipropil metil celulosa tal como se definió anteriormente para la fabricación de formas de dosificación farmacéuticas adecuadas para la administración a un sujeto de sustancias farmacéuticas en forma líquida o sólida.

Por "forma sólida" se entiende preferiblemente la forma de polvo, y la administración de la sustancia o las sustancias puede implicar preferiblemente el uso de un inhalador de polvo seco.

Por "sujeto" se entiende preferiblemente un sujeto humano o animal, más preferiblemente un sujeto humano.

35 Las condiciones preferidas para implementar las composiciones descritas anteriormente también son válidas para los otros sujetos de la invención previstos anteriormente, tales como procesos y cápsulas.

40 El alcance de la invención puede entenderse mejor haciendo referencia a los ejemplos que se proporcionan a continuación, cuyo objetivo es explicar las ventajas de la invención. A menos que se especifique otra cosa, todas las partes y porcentajes son en peso. Las viscosidades de la composición se determinaron mediante un viscosímetro Brookfield.



## ES 2 744 816 T3

Ejemplo 1: composición acuosa para la fabricación de cápsulas duras de hidroxipropil metil celulosa.

Se preparó una composición de 5 kg de 18,8% de HPMC tipo 2906 (contenido de metoxi 28,7%, contenido de hidroxipropoxi 5,4%) de 4,4 mPa\*s de viscosidad a una concentración de 2% (p/p), de la siguiente manera:

5 El polvo de HPMC se dispersa en agua caliente a 75 °C agitando. Se observa formación de espuma. Después de la dispersión completa del polvo, la temperatura se mantiene a 75 °C bajo una agitación muy suave para eliminar la espuma de la dispersión. Luego se enfría la dispersión a 10 °C bajo agitación suave para obtener la disolución de la HPMC. Después de mantener la composición durante más de 30 minutos a 10 °C, se obtiene una composición de inmersión lista para usar en la fabricación de cápsulas.

10 La temperatura de gelificación de la composición de HPMC se determinó midiendo la viscosidad calentando progresivamente la composición. Se encontró que la temperatura de gelificación era 34 °C.

Ejemplo 2: fabricación de cápsulas duras.

15 La composición preparada en el ejemplo 1 se vierte en el plato de inmersión de un equipo piloto de fabricación de cápsulas duras. Los pines de inmersión de tamaño 0 se precalientan a 75 °C, mientras se mantiene la composición de inmersión a 32 °C. A esta temperatura, la viscosidad de la composición de inmersión era de 2000 mPa\*s. Las cápsulas de tamaño 0 se fabrican mediante el proceso de inmersión convencional, pero con los pines precalentados. Después de la inmersión, las cápsulas se secan en un horno con aire caliente a 60 °C y 40% de HR durante 3 minutos, y luego con aire caliente a 40 °C y 40% de HR.

Las cápsulas obtenidas son de alta calidad: dimensiones buenas y estandarizadas (el grosor de la pared superior es > 140 µm), alta transparencia (similar a las cápsulas de gelatina dura), excelente disolución y rendimiento mecánico.

20 Ejemplo 3: temperatura óptima de precalentamiento para los pines.

El ejemplo 2 se volvió a ejecutar pero con pines de inmersión precalentados a 60 °C en vez de a 75 °C. Se observa que el tamaño del pin 0 se considera una dimensión mediana-grande.

25 La gelificación en los pines después de la inmersión no fue óptima para obtener cápsulas comercialmente aceptables. La solución se deslizó parcialmente hacia abajo por el pin durante el secado, lo que condujo a un grosor de la pared superior por debajo de 50 µm.

Conclusión: 60 °C como temperatura de precalentamiento del pin es menos preferible que 75 °C para la fabricación de cápsulas de tamaño 0.

Ejemplo 4: propiedades mecánicas en condiciones de tensión de las cápsulas del ejemplo 2.

30 Las propiedades mecánicas de las cápsulas del ejemplo 2 fueron probadas bajo condiciones de tensión de la siguiente manera:

Se dejó caer un cilindro de acero inoxidable que pesaba 100 g desde una altura de 8 cm sobre cápsulas vacías, una por una. El porcentaje de cápsulas rotas se presenta a continuación.

Resultados:

% HR en condiciones de almacenamiento	% de cápsulas rotas	
	Cápsulas del ejemplo 2	Cápsulas de gelatina
2,5	0	24
10	0	13
23	0	2
33	0	0
50	0	0
HR = humedad relativa		

35 Conclusiones: las cápsulas del ejemplo 2 no muestran fragilidad incluso a una humedad relativa extremadamente baja.

Ejemplo 5: rendimiento de disolución *in vitro* de las cápsulas del ejemplo 2.

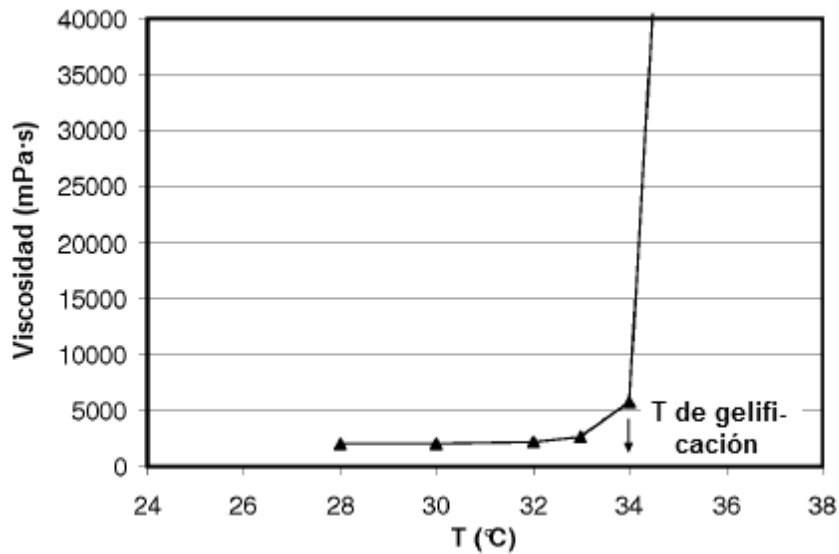
Las cápsulas del ejemplo 2 se probaron de acuerdo con el método de la monografía de la USP para la disolución de cápsulas de acetaminofeno.

Resultados:

Medio de disolución	Tiempo	% de acetaminofeno disuelto
pH 1,2	15 min	32
	30 min	68
	45 min	88
	60 min	95
	75 min	100
Agua desmineralizada	15 min	36
	30 min	70
	45 min	88
	60 min	95
	75 min	98
fosfato potásico pH 6,8	15 min	29
	30 min	67
	45 min	87
	60 min	96
	75 min	99

5 Ejemplo 6: determinación de la temperatura de gelificación.

Se prepara una solución al 18,8% p/p en agua de HPMC tipo 2906 como se describió en el ejemplo 1. La viscosidad se controla con un viscosímetro Brookfield Modelo DV-II a diferentes temperaturas aumentando la temperatura de la celda de medida por etapas (con 10 minutos de equilibrio a cada etapa). Los resultados se presentan en el gráfico que sigue. Se puede apreciar inmediatamente que la temperatura de gelificación es aproximadamente 34 °C.



Ejemplo comparativo 1: fabricación de cápsulas con HPMC tipo 2910.

- 5 Se preparó una composición de 5 kg de 26,3% de HPMC tipo 2910 de 3 mPa•s de viscosidad al 2%, como en los ejemplos 1 y 2. La temperatura de gelificación encontrada fue de 47 °C, mientras que la composición de inmersión se mantuvo a 45 °C. Las cápsulas de tamaño 0 se fabricaron en las mismas condiciones de proceso que en el ejemplo 2 anterior (viscosidad de la composición de inmersión 2000 mPa•s a 45 °C).

Resultados: se obtiene una dimensión aceptable (el grosor de la pared superior es superior a 140 µm). Sin embargo, se obtienen cápsulas demasiado frágiles ya que casi todas las cápsulas se rompen durante su desprendimiento de los pines de inmersión.

Ejemplo comparativo 2: fabricación de cápsulas con HPMC tipo 2910.

- 10 Se preparó una composición de 5 kg de 17,9% de HPMC tipo 2910 de 6 mPa•s de viscosidad al 2% como en los ejemplos 1 y 2. La temperatura de gelificación encontrada fue de 50 °C mientras que la composición de inmersión se mantuvo a 48 °C. Las cápsulas de tamaño 0 se fabricaron en las mismas condiciones de proceso que en el ejemplo 2 anterior (viscosidad de la composición de inmersión 2000 mPa•s a 48 °C).

- 15 Resultados: se obtiene una dimensión inaceptable (comportamiento de gelificación insuficiente, composición en los pines que escurre en parte hacia abajo, espesor de la pared superior menor que 80 µm). Por tanto, se puede ver la ventaja de usar una HPMC tipo 2906 frente al uso de otras HPMCs tal como HPMC tipo 2910.

Ejemplo comparativo 3: fabricación de cápsulas con una viscosidad de solución de inmersión demasiado baja.

El ejemplo 2 se ejecutó de nuevo pero con una solución de inmersión de una viscosidad a 900 mPa•s medida a 32 °C. Esta disminución de la viscosidad se obtuvo agregando agua a la composición.

- 20 La gelificación en los pines después de la inmersión no fue suficiente, la solución escurriendo durante el secado, llevando al grosor de la pared superior a menos de 50 µm, demasiado bajo para ser aceptable. Resultados: una viscosidad de 900 mPa•s para la solución de inmersión es demasiado baja para tener una capacidad gelificante y un grosor de pared superior aceptables.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición acuosa para la fabricación de cápsulas duras, caracterizada por que comprende, en un disolvente acuoso, 15 – 25% en peso, basado en el peso total de la composición acuosa, de una hidroxipropil metil celulosa (HPMC) que tiene un contenido de metoxi de 27,0 – 30,0% (p/p), un contenido de hidroxipropoxi de aproximadamente 6% (p/p) y una viscosidad de 3,5 – 6,0 mPa•s como una solución en agua al 2% en peso a 20 °C, y en donde la composición está libre de sistema de gelificación y tiene una temperatura de gelificación entre 30 °C y 40 °C.
2. La composición según la reivindicación 1, caracterizada por que la hidroxipropil metil celulosa tiene una viscosidad de 4,0 – 5,0 mPa•s como una solución al 2% en peso en agua a 20 °C.
3. La composición según la reivindicación 1 o 2, caracterizada por que comprende 17 – 23% en peso, basado en el peso total de la composición acuosa, de la hidroxipropil metil celulosa.
4. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que el disolvente acuoso es agua.
5. Un proceso para la fabricación de cápsulas duras de hidroxipropil metil celulosa según un proceso de recubrimiento por inmersión, caracterizado por que comprende las etapas de:
- (a) proporcionar una composición acuosa según las reivindicaciones 1 a 4 para obtener una viscosidad de la composición acuosa de 1000 a 3000 mPa•s medida a una temperatura de 10 °C a 1,0 °C por debajo de la temperatura de gelificación de la composición acuosa,
- (b) precalentar los pines de inmersión de modo que estén a 55 - 95 °C cuando se sumergen en la composición acuosa,
- (c) sumergir los pines de inmersión precalentados en la composición acuosa, mantenida a una temperatura de 10 °C a 1,0 °C por debajo de su temperatura de gelificación,
- (d) retirar los pines de inmersión de la composición acuosa obteniendo una película sobre los pines de inmersión, y
- (e) secar la película de los pines de inmersión a una temperatura superior a la temperatura de gelificación de la composición acuosa para obtener envolturas de cápsula moldeadas en los pines.
6. El proceso según la reivindicación 5, caracterizado por que la composición acuosa de la etapa (a) es una composición acuosa como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
7. El proceso según las reivindicaciones 5 o 6, caracterizado por que la temperatura de los pines precalentados es 60 – 90 °C.
8. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, caracterizado por que la composición acuosa de la etapa (b) se mantiene a una temperatura de 4 °C a 1,0 °C por debajo de su temperatura de gelificación.
9. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, caracterizado por que la etapa (e) comprende una etapa:
- (e1) someter los pines a una temperatura de 50 – 90 °C y una humedad relativa de 20 – 90%.
10. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 9, caracterizado por que la duración de la etapa (e1) es 90 – 480 segundos.
11. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, caracterizado por que comprende, a continuación de la etapa (e1), una etapa:
- (e2) someter los pines a una temperatura de 30 – 60 °C y una humedad relativa de 20 – 90%.
12. El proceso según la reivindicación 11, caracterizado por que la duración de la etapa (e2) es de entre 30 y 60 minutos.