

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 470 337**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/48**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.08.2006 E 06795283 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.04.2014 EP 1942878**

54 Título: **Procedimiento para enfajar cápsulas duras usando hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) como base**

30 Prioridad:

**12.08.2005 EP 05217291**

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

**23.06.2014**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CADE, DOMINIQUE y  
HE, XIONGWEI**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 470 337 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

Procedimiento para enfajar cápsulas duras usando hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) como base

5 La presente invención se refiere a las cápsulas duras que contienen ingredientes comestibles que normalmente comprenden partes de cápsulas engranadas de forma telescópica y más particularmente a un procedimiento para enfajar tales cápsulas que proporciona un sello resistente a la alteración entre las partes de la cápsula y es también útil para las cápsulas rellenas con líquidos haciendo a las cápsulas herméticas a los líquidos.

10 Las cápsulas a las que se refiere el presente procedimiento son muy conocidas y se han usado ampliamente durante muchos años. Tales cápsulas se preparan generalmente a partir de una sustancia natural comestible tal como gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa y están unidas de forma telescópica de manera que tienen un solapamiento parcial de la pared lateral del casquete con la pared lateral del cuerpo. Generalmente, tales cápsulas se utilizan en las industrias farmacéutica y de alimentación para contener materiales comestibles y farmacéuticamente activos tal como medicamentos, preparados vitamínicos y otros comestibles tanto sólidos como líquidos.

20 Uno de los principales objetivos cuando se preparan cápsulas comprendidas de un cuerpo y un casquete es evitar la tendencia a fugas de la formulación a través del hueco entre el casquete y el cuerpo de la cápsula. En general, una fuga puede minimizarse con la formulación del producto y eliminarse sellando las dos partes de la cápsula entre sí sellando la unión entre el casquete y el cuerpo con la utilización de un líquido sellante y/o revistiendo dicha unión con un material sólido estratificado a menudo denominado enfajado.

25 Aunque el enfajado tenga éxito contra los intentos de separación física del casquete y del cuerpo de la cápsula, es susceptible de romperse de la misma forma que lo son los componentes de la cápsula de cubierta no modificada.

Por tanto, en el campo respectivo de la técnica se han practicado varios intentos por sellar el casquete y el cuerpo de la cápsula directamente entre sí por medio de un así denominado "fluido sellante".

30 La técnica anterior para sellar o enfajar la cápsula está contenida en las siguientes patentes:

La US-A-3 071 513 describe un fluido sellante que comprende una dispersión de un polímero formador de película hidrófilo de secado al aire en un disolvente orgánico. La aplicación del fluido sellante es sumergiendo las cápsulas.

35 La US-A-2 924 920 describe una mezcla de tres componentes que contiene un alcohol polihidroxilado, un alcohol monohidroxilado y agua. Esta composición se usa para sellar cápsulas mediante una técnica de hinchamiento. El proceso está diseñado para evitar que el disolvente penetre el solapamiento entre cuerpo y casquete de la cápsula.

La FR-A-2 118 883 describe el uso de una mezcla de alcohol y agua en un procedimiento de revestimiento entérico.

40 La EP-A-0 152 517 describe el uso de energía térmica junto con una mezcla de alcohol y agua para proporcionar un sellado entre el casquete y el cuerpo de la cápsula, en donde el fluido está colocado mediante fuerzas capilares entre el casquete y el cuerpo de la cápsula y posteriormente se calienta in situ.

45 La US-A-4 756 902 describe un procedimiento para sellar una cápsula de gelatina que tiene un cuerpo y un casquete que comprende las etapas de poner en contacto la juntura del casquete y el borde del cuerpo con un fluido sellante que contiene una solución de alcohol-agua mantenida a una temperatura desde 40 a 100 °C para formar un sello líquido y una cápsula de superficie continua; y aplicar una faja de gelatina para ceñir la cápsula en el área del sello líquido.

50 La EP-A-0 974 345 describe un procedimiento para producir una solución para sellar cápsulas duras de hidroxipropilmetilcelulosa, comprendiendo dicho procedimiento mezclar una primera y segunda soluciones subordinadas, en donde la primera solución contiene hidroxipropilmetilcelulosa de bajo grado de viscosidad, un soluto que eleva la temperatura de gelificación térmica, el propilenglicol plastificante y agua, y en donde la segunda solución contiene un agente gelificante y un agente hidratante.

La WO 2005/000279 A1 describe cápsulas duras fabricadas a partir de hidroxipropilmetilcelulosa, cuyas partes de unión del cuerpo y del casquete están selladas con una solución etanólica acuosa de hidroxipropilmetilcelulosa.

60 Sin embargo, todos los procedimientos para enfajar cápsulas duras usando soluciones experimentan varios inconvenientes. Así, a menudo las cubiertas de la cápsula pierden su resistencia cuando se humedecen con el agua contenida en la solución sellante que lleva a deformación de la cubierta, fuga y retracción de la cubierta en el área de sellado/enfajado.

65 Las cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa son actualmente bien aceptadas como alternativa no animal a la cápsula de gelatina. Su uso es actualmente muy similar a la cápsula de gelatina; existen necesidades de resistencia a la

alteración así como las de apretar las cápsulas cuando se rellenan con fórmulas líquidas.

Además, en general las cápsulas duras que utilizan hidroxipropilmetilcelulosa como base están tratadas en la superficie externa durante su producción con un agente que mejora el deslizamiento para garantizar un buen comportamiento del funcionamiento del equipo de rellenado de alta velocidad. Debido a la presencia de este agente, el borde de sellado/enfajado a menudo es irregular.

La presente invención se refiere a una composición de enfajado para cápsulas duras de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), comprendiendo dicha composición una HPMC con una viscosidad, en forma de una solución acuosa al 2%, de no más de 0,015 Pa·s (15 centipoise) a 20°C, en donde la HPMC está presente en la composición de enfajado en una cantidad de más de 15% en peso basado en el peso total de la composición de enfajado; un componente seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol, 1-propanol, y/o acetona; un tensioactivo seleccionado del grupo que consiste en ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de poli(oxietileno) y laurilsulfato sódico; y agua.

En una realización adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para enfajar una cápsula dura de HPMC que tiene un cuerpo y un casquete, siendo la circunferencia interna de dicho casquete en su borde mayor que la circunferencia externa del cuerpo de la cápsula, comprendiendo dicho procedimiento la puesta en contacto de la juntura del casquete y del borde del cuerpo con una composición de enfajado para cápsulas duras de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), comprendiendo dicha composición una HPMC con una viscosidad, en forma de una solución acuosa al 2%, de no más de 0,015 Pa·s (15 centipoise) a 20°C, en donde la HPMC está presente en la composición de enfajado en una cantidad de más del 15% en peso basado en el peso total de la composición de enfajado; un componente seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol, 1-propanol, y/o acetona; un tensioactivo seleccionado del grupo que consiste en ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de poli(oxietileno) y laurilsulfato sódico; y agua para formar una faja continua o sello al menos en la juntura del casquete y del borde del cuerpo de la cápsula.

Según la presente invención, se ha encontrado que aplicando localmente pequeñas cantidades de una composición de enfajado en la juntura entre el cuerpo y el casquete, puede obtenerse un excelente sello sin fugas del relleno de la cápsula. Al mismo tiempo, puede evitarse la retracción de la cubierta en la zona de la juntura y la formación de bordes irregulares del enfajado.

A continuación, se describe más detalladamente la composición de enfajado según la presente invención.

La composición de enfajado comprende como uno de sus componentes una hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de baja viscosidad. Según la presente invención, la HPMC de baja viscosidad que va a usarse debería ser una tal que una solución acuosa al 2 % de HPMC tenga una viscosidad de no más de 15 centipoise (cP: 1 cP = 1 x 10<sup>-3</sup> Pa·s = mPa·s) a 20 °C, preferiblemente de no más de 6 cP a 20 °C y más preferiblemente de no más de 4,5 cP a 20 °C.

Como se ha definido en la presente memoria, la viscosidad de HPMC no es la viscosidad de la propia HPMC, sino la viscosidad de una solución acuosa al 2 % de HPMC a lo largo de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones.

La HPMC de baja viscosidad (1) está presente en la composición de enfajado reivindicada en una concentración de más de 15 % en peso, preferiblemente en una cantidad de más de 20 % en peso basado en el peso total de la composición de enfajado.

El componente (2) que va a usarse en la composición de enfajado de la presente invención se selecciona del grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol, 1-propanol, y/o acetona. En una realización preferida, el componente (b) se selecciona de acetona y/o etanol.

Sin limitarnos a ninguna teoría, actualmente los autores de la presente invención tienen la opinión de que el componente (2) usado según la presente invención actúa principalmente en la disminución de la cantidad de agua usada en la solución de enfajado y, en consecuencia, en minimizar el riesgo de ablandamiento de la cubierta de la cápsula y con ello evitar la deformación o retracción de la cápsula. Una acción adicional del componente (2) puede verse en la disminución de la tensión superficial de la composición de enfajado.

Normalmente, el segundo componente (2) está presente en la composición de enfajado reivindicada en una concentración de más de 20 % en peso y menos del 80 % en peso, preferiblemente en una cantidad de más del 30 % en peso y menos del 60 % en peso basado en el peso total de la composición de enfajado.

Como un cuarto componente en la composición de enfajado reivindicada según la presente invención se usa agua. Normalmente, según la presente invención se usa agua desmineralizada.

El agua actúa principalmente en la composición de enfajado reivindicada según la presente invención en fomentar el sellado. La superficie de HPMC fundida en la sección que se solapa de las partes de casquete y cuerpo de la cápsula da lugar a un sello continuo sin proporcionar ninguna deformación ni retracción de la cubierta.

Normalmente, el agua (4) está presente en la composición de enfajado reivindicada en una concentración de más del 20 % en peso y menos del 80 % en peso, preferiblemente en una cantidad de más del 30 % en peso y menos del 60 % en peso basado en el peso total de la composición de enfajado.

La proporción de componente (2) y agua (4) normalmente está en un intervalo desde 10:90 a 80:20 % en peso, preferiblemente en un intervalo desde 40:60 a 60:40 % en peso.

Como un tercer componente de la composición de enfajado reivindicada según la presente invención se usa un tensioactivo.

El tensioactivo o tensioactivos que va o van a usarse según la presente invención se selecciona o seleccionan del grupo que consiste en ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de poli(oxietileno) y laurilsulfato sódico.

Normalmente, el tensioactivo o tensioactivos (3) está presente o están presentes en una concentración en la composición de enfajado desde 0,001 a 1 % en peso, más preferible en una cantidad desde 0,01 a 0,1 % en peso basado en el peso de toda la composición de enfajado.

Además, la composición de enfajado puede comprender varios aditivos tal como agentes colorantes (por ej., tintes y pigmentos), agentes opacos y/o aromas en cantidades convencionales.

A continuación, se describe más detalladamente el procedimiento de enfajado según la presente invención.

Normalmente, el tiempo necesario para enfajar está en un intervalo desde 1 segundo a 5 minutos. Debe considerarse que tiempos de sellado exactos son extremadamente difíciles de definir porque el sellado no es un proceso instantáneo sino más bien uno continuo y como se verá en la siguiente descripción el tiempo de exposición para una composición de enfajado reivindicada según la presente invención es sólo aproximado.

El procedimiento preferido para enfajar reivindicado según la presente invención supone, normalmente, el uso de una máquina de sellado/enfajado para proporcionar el enfajado del líquido y en un aspecto particularmente preferido se puede colocar una banda de etiqueta sobre el área sellada con líquido como un segundo sello.

Por ejemplo, puede usarse una máquina de sellado de cápsulas que emplea una plataforma giratoria con ranuras que engranan con la cápsula radialmente alineadas.

Normalmente, la aplicación de la composición de enfajado a la cápsula se realizará a temperatura ambiente. Después, las cápsulas selladas se someten a una etapa de secado normalmente en las condiciones del ambiente, por ejemplo, por secado con aire forzado durante al menos 12 horas.

La composición de enfajado normalmente está distribuida de una forma esencialmente uniforme entre las secciones que se solapan de las partes de casquete y cuerpo de la cápsula de HPMC.

En una realización preferida del segundo aspecto el procedimiento comprende una etapa adicional de alinear el borde del casquete para rodear el borde del cuerpo de la cápsula que se va a sellar antes de dicha etapa de puesta en contacto.

Además, preferiblemente durante la aplicación de la composición de enfajado en la junta entre el cuerpo y el casquete, el cuerpo de la cápsula y el casquete se giran simultáneamente.

Como se ha mencionado previamente, puede realizarse una etapa posterior de enfajado cuyo éxito depende por supuesto de la sequedad de la cápsula en el área donde se va aplicar la faja. Esta área, que es en el momento de enfajar una parte de una superficie continua de la cápsula, es donde tiene lugar el sellado previo.

Aunque virtualmente no está presente sobre la cápsula de HPMC ningún fluido después del sellado, puede realizarse una etapa de secado positivo, por ejemplo, pasando las cápsulas a través de un túnel de aire forzado de baja humedad cuando también se lleva a cabo el enfajado.

Si no se realiza un enfajado posterior, la superficie de la cápsula debe secarse todavía pero esto puede tener lugar sometiendo las cápsulas a una etapa de secado, como se ha mencionado anteriormente.

Con respecto a la composición de la cubierta de la cápsula de las cápsulas de HPMC que van a ser enfajadas según la presente invención, la composición de la cubierta de la cápsula comprende normalmente hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) como una base derivada de celulosa soluble en agua, opcionalmente un agente gelificante que normalmente es un hidrocoloide como carragenina, goma Gellan, alginatos, goma de algarrobo, etc. y opcionalmente un agente co-gelificante que normalmente es un ion de un metal alcalino o alcalinotérreo como un ion

potasio.

Además, la composición de la cubierta de la cápsula puede comprender varios aditivos como agentes colorantes (por ej., tintes y pigmentos), agentes opacos y aromas en cantidades convencionales.

Las partes de cápsulas de HPMC a usar según la presente invención se preparan normalmente mediante una técnica de inmersión muy conocida como se usa en la fabricación de cubiertas convencionales de cápsulas de gelatina. Más particularmente, las cápsulas de HPMC se preparan normalmente por inmersión de punzones de moldeo en una solución de inmersión que comprende HPMC, retirando los punzones de la solución con la solución que se adhiere a la periferia de los punzones, secando la solución que se adhiere para formar las cubiertas de la cápsula (cuerpo o casquete), y retirando estas cubiertas de los punzones. Si es necesario, las cubiertas se cortan a un tamaño adecuado. Un par de cubiertas de cuerpo y casquete se realizan más tarde para formar una cápsula.

Ejemplos de la invención se dan más abajo a modo de ilustración y no a modo de limitación. Todos los porcentajes están en peso. Además, con los ejemplos se ejemplifican los tres elementos clave de la invención:

1. Uso de hidroxipropilmetilcelulosa de baja viscosidad,
2. Uso de una mezcla de agua y componente (2) para minimizar el riesgo de ablandamiento de la cubierta del casquete y evitar la deformación y/o retracción de la cápsula,
3. Adición de uno o más tensioactivos para mejorar la compatibilidad entre la solución de enfajar y la superficie de la cápsula para obtener un mejor borde de enfajar.

Los ejemplos están también soportados por los dibujos:

- La Fig. 1 muestra el resultado de enfajar con la solución del ejemplo comparativo 1.  
 La Fig. 2 muestra el resultado de enfajar con la solución del ejemplo comparativo 2.  
 La Fig. 3 muestra el resultado de enfajar con la solución del ejemplo 1 de la presente invención.

#### Ejemplo 1 y Ejemplos Comparativos 1 y 2

Con las composiciones listadas en la tabla siguiente se preparan tres composiciones de enfajar. Las composiciones comparativas de enfajar 1 y 2 sirven para ilustrar las ventajas de la presente composición de la patente. Para facilitar la observación en la calidad del enfajado, a la composición de enfajado se añadió una pequeña cantidad de azul patente V

Solución de enfajado	Ejemplo Comparativo 1	Ejemplo Comparativo 2	Ejemplo 1
HPMC con viscosidad de 3 cP	24 %	24 %	24 %
Tensioactivo: monolaurato de sorbitán	No	No	0,024 %
Disolvente	Agua	Etanol/Agua = 50/50	Etanol/Agua = 50/50

Las operaciones de enfajado de las cápsulas de HPMC de tamaño 0 rellenas con aceite de girasol se realizaron en un equipo de enfajado de cápsulas MG2 usando estas tres composiciones de enfajado a temperatura ambiente. Después de secar en condiciones del ambiente, las cápsulas selladas se equilibraron a 22 °C/45 % de humedad relativa (RH) durante 24 horas. Después se comprobó el nivel de fugas y las cápsulas selladas se evaluaron mediante un ensayo de compresión. El ensayo consiste en comprimir las cápsulas enfajadas una por una en una máquina Instron hasta su rotura o fuga. Se informó de la fuerza de carga máxima (media de 10 cápsulas ensayadas).

Los resultados reagrupados en la tabla siguiente y en las imágenes de la Fig. 1, la Fig. 2, y la Fig. 3 revelan que sólo la composición enfajada según la invención permite un enfajado de calidad.

Solución de enfajado	Ejemplo Comparativo 1	Ejemplo Comparativo 2	Ejemplo 1
Nivel de fugas	14 %	0 %	0 %
Ensayo de compresión: carga máxima (N)	45	253	234
Observación	Retracción del área del enfajado	Borde de enfajado irregular	Buen enfajado: borde de enfajado regular, sin retracción

**REIVINDICACIONES**

1.- Composición de enfajado de cápsulas duras de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), comprendiendo dicha composición los siguientes componentes:

- 5
- (1) una HPMC con una viscosidad, en forma de una solución acuosa al 2 %, de no más de 0,015 Pa·s (15 centipoise) a 20 °C, en donde la HPMC está presente en la composición de enfajado en una cantidad de más del 15 % en peso basado en el peso total de la composición de enfajado;
  - 10 (2) un componente seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol, 1-propanol, y/o acetona;
  - (3) un tensioactivo seleccionado del grupo que consiste en ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de poli(oxietileno) y laurilsulfato sódico; y
  - (4) agua.

15 2.- La composición de enfajado según la reivindicación 1, en donde el componente (2) se selecciona de acetona y/o etanol.

20 3.- La composición de enfajado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde la proporción de componente (2) y agua (4) está en un intervalo desde 10:90 a 80:20 % en peso.

25 4.- Procedimiento para enfajar una cápsula de HPMC dura que tiene un cuerpo y un casquete siendo la circunferencia interna de dicho casquete en su borde mayor que la circunferencia externa del cuerpo de la cápsula, comprendiendo dicho procedimiento poner en contacto la juntura del borde del casquete y del cuerpo con una composición de enfajado de la reivindicación 1 para formar una faja continua al menos en la juntura del casquete y el borde del cuerpo de la cápsula.

5.- Una cápsula de HPMC dura enfajada según el procedimiento de la reivindicación 4.

Fig. 1

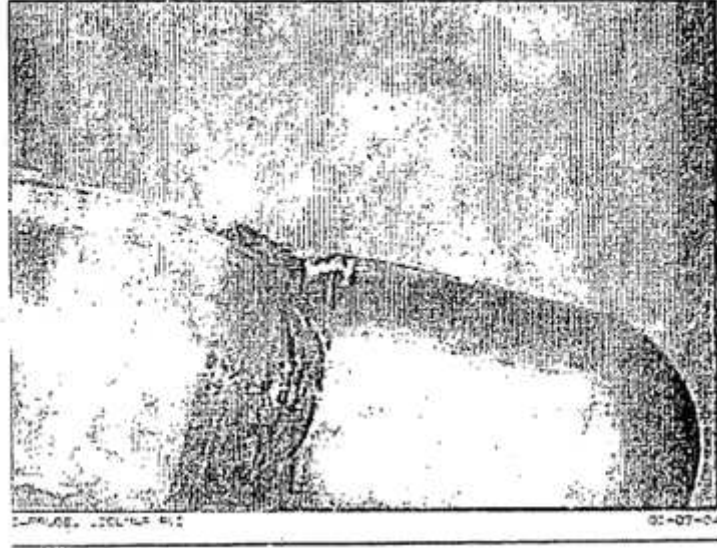


Fig. 2

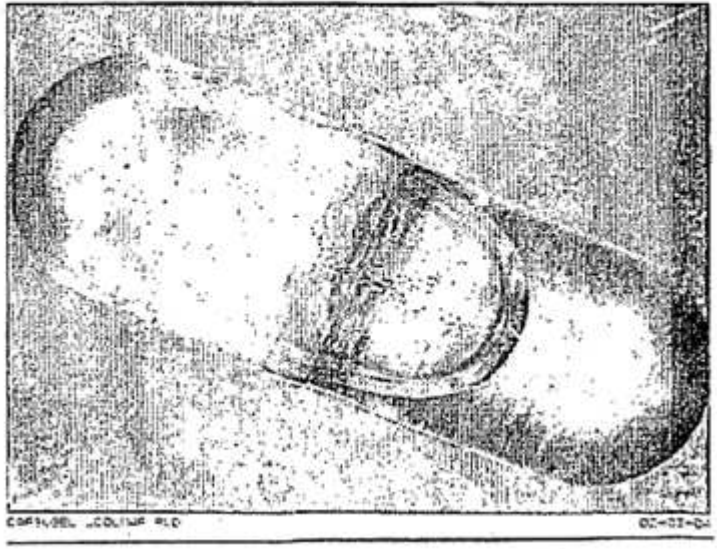


Fig. 3

