

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 962**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/48** (2006.01)

**A61J 3/07** (2006.01)

**A61K 47/10** (2006.01)

**A61K 47/32** (2006.01)

**A61K 47/34** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2008 E 11007407 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016 EP 2402006**

54 Título: **Elemento de sellado en banda para una cápsula dura llena de PEG**

30 Prioridad:

**15.02.2007 US 901328 P**

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

**17.03.2017**

73 Titular/es:

**QUALICAPS CO., LTD. (100.0%)  
321-5, Ikezawa-cho Yamatokoriyama-shi  
Nara 639-1032, JP**

72 Inventor/es:

**TOCHIO, SHINJI**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

ES 2 605 962 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

Elemento de sellado en banda para una cápsula dura llena de PEG.

5 La presente invención se refiere a un líquido para preparar un elemento de sellado en banda para una cápsula dura llena y, particularmente, un elemento de sellado en banda para una cápsula dura llena con polietilenglicol (al que se hace referencia asimismo en adelante ocasionalmente como "PEG"). La presente invención se refiere asimismo a un procedimiento para preparar una cápsula dura llena con PEG y sellada con un elemento de sellado en banda.

10 Se han deseado cápsulas duras llenas en las que se evite la fuga o filtración del contenido, como cápsulas duras llenas con fármacos, alimentos naturales u otros alimentos, cosméticos, productos químicos agrícolas, etc. Las cápsulas llenas con sólidos y, así, libres de problemas de fugas de líquidos pueden sufrir deterioro de su contenido susceptible al oxígeno o al agua, si el oxígeno y el agua entran a través del hueco entre el cuerpo y la tapa de la cápsula. Por lo tanto, se ha deseado una cápsula dura llena en la que se impida la entrada de oxígeno y agua a  
15 través del hueco.

Los elementos de sellado en banda han sido utilizados como un procedimiento para solucionar este problema. El elemento de sellado en banda es un sellante (agente sellante) utilizado para sellar una parte de ensamblado entre el cuerpo y la tapa de una cápsula dura, después de que se haya insertado en contenido en la cápsula.

20 El polietilenglicol (PEG), particularmente un PEG de peso molecular bajo con un peso molecular medio entre 200 y 600, presenta una excelente acción disolvente y una elevada absorbencia y, por lo tanto, se utiliza ampliamente como un excipiente para fármacos, parafármacos, alimentos, etc. Sin embargo, cuando el PEG, que presenta una elevada absorbencia al agua, se encierra en una cápsula dura de gelatina que es débil bajo condiciones de bajo  
25 contenido en agua, la película de la cápsula deviene frágil debido al reducido contenido en agua de dicha película. Como resultado, existen posibilidades de que aparezcan fisuras con el tiempo.

Se han propuesto cápsulas formadas por un derivado de celulosa soluble al agua, particularmente hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), como un componente de la película, como cápsulas duras no de gelatina que  
30 pueden superar los defectos mencionados anteriormente de las cápsulas duras de gelatina. Sin embargo, se ha indicado que cuando el PEG se encierra en una cápsula dura de HPMC que presenta una resistencia elevada incluso bajo condiciones de contenido bajo en agua, el PEG se impregna y se fuga fuera de la película de la cápsula. Por lo tanto, las cápsulas de HPMC no resultan adecuadas para su uso como cápsulas duras en las que se inserte PEG o una composición que comprenda PEG.

35 Para solucionar este problema, se han propuesto varias cápsulas duras para su uso con contenido de PEG. Más específicamente, se han propuesto cápsulas duras que comprenden por lo menos un polisacárido gelificado seleccionado del grupo que consiste en pululano, hemicelulosa, almidón de maíz, carboximetilcelulosa y sales solubles en agua de los mismos (Documento de patente 1); comprendiendo las cápsulas duras pululano gelificado  
40 con un agente gelificante (Documento de patente 2); y cápsulas duras formadas a partir de una película que comprende un alcohol de polivinilo como un material base (Documento de patente 3), como cápsulas duras adecuadas para su uso con contenido de PEG en su interior. En particular, el documento de patente 3 divulga una cápsula dura, que está formada por una película que utiliza alcohol polivinílico como un material de base y que contiene además  $\kappa$ -carragenano y cloruro de potasio.

45 Sin embargo, ninguno de los documentos anteriores describe cómo solucionar el problema de fuga de PEG a través del hueco entre el cuerpo y la tapa de las cápsulas duras.

Además, el documento WO 2006/070578 A1 da a conocer un elemento de sellado en banda concebido para su  
50 utilización en una cápsula dura que comprenda un copolímero de alcohol de polivinilo o pululano como base, que se incorpora por lo menos con uno o no menos de dos de (a) una polivinilpirrolidona con un peso molecular entre 100.000 y 4.000.000, (b) una polivinilpirrolidona con un peso molecular entre 10.000 y 80.000 en la proporción de no más del 90 % en peso con respecto al peso total del elemento de sellado en banda o (c) un copolímero entre 1-  
55 vinilo-2-pirrolidona y acetato de vinilo.

Documento de patente 1: Publicación de patente japonesa sin examinar número 2000-202003.

Documento de patente 2: Publicación de patente japonesa sin examinar número 2005-137935.

60 Documento de patente 3: Publicación de patente japonesa sin examinar número 2001-170137.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un líquido para preparar un elemento de sellado en banda para una cápsula dura llena con polietilenglicol (PEG), particularmente, un PEG de peso molecular bajo con un peso molecular medio entre 200 y 600, pudiendo dicho elemento de sellado en banda evitar de manera eficaz que el  
65 contenido de la cápsula se fugue a través del hueco entre el cuerpo y la tapa de la cápsula. Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento para preparar una cápsula dura llena con PEG,

particularmente, un PEG con un peso molecular bajo que presente un peso molecular medio ente 200 y 600, evitándose que el contenido de dicha cápsula se fugue a través del hueco entre el cuerpo y la tapa de la misma.

5 A fin de conseguir los objetivos anteriores, los presentes inventores han llevado a cabo una investigación exhaustiva y han apreciado que cuando un elemento de sellado en banda producido utilizando un alcohol de polivinilo (en adelante también denominado en ocasiones como "PVA"), un copolímero de alcohol de polivinilo (en adelante también denominado en ocasiones como "copolímero de PVA"), o una mezcla de los mismos, se aplica a una cápsula dura llena con un polietilenglicol (PEG) o una composición que comprenda PEG, se puede superar la fuga problemática de contenido con PEG a través del hueco entre el cuerpo y la tapa de la cápsula. Los inventores han descubierto asimismo que la utilización de dicho elemento de sellado en banda puede proporcionar una cápsula dura llena que pueda mantener una calidad elevada incluso cuando se almacene durante un periodo de tiempo largo.

15 La presente invención se consigue de acuerdo con los hallazgos anteriores. La presente invención proporciona los artículos siguientes.

(I) Líquido para preparar el elemento de sellado en banda

20 (I-1) Un líquido para preparar un elemento de sellado en banda para una cápsula dura llenada con PEG o una composición que comprende PEG, en el que el líquido es una disolución acuosa que consiste en un alcohol de polivinilo (PVA), un copolímero de alcohol de polivinilo (copolímero de PVA) o una mezcla de los mismos, por lo menos un disolvente seleccionado de entre el grupo que consiste en agua, un disolvente hidrófilo, y una mezcla de los mismos, y opcionalmente sorbitol y/o un aditivo seleccionado de entre agentes colorantes, agentes opacificantes y fragancias en una proporción para realizar el sellado en banda, en el que el líquido presenta una viscosidad final de 100 a 5.000 mPa·s a 23°C:

la viscosidad es medida con un viscosímetro rotacional de tipo B (que utiliza un rotor nº 2 para una viscosidad inferior a 500 mPa·s, un rotor nº 3 para una viscosidad de por lo menos 500 mPa·s e inferior a 2.000 mPa·s, y un rotor nº 4 para una viscosidad de 2.000 mPa·s o superior) a 23°C a 60 rpm durante 1 minuto; y

30 en el que la proporción de sorbitol si se encuentra presente en el elemento de sellado en banda resultante es de 0,01 a 70% en peso.

35 (I-2) Un líquido para preparar el elemento de sellado en banda según (I-1), en el que el polietilenglicol es un polietilenglicol de peso molecular bajo que presenta un peso molecular medio de 200 a 600.

40 (I-3) Un líquido para preparar el elemento de sellado en banda según (I-1) o (I-2), en el que la cápsula dura está formada a partir de una película que comprende un alcohol de polivinilo, un copolímero de alcohol de polivinilo o una mezcla de los mismos.

45 (I-4) Un líquido para preparar el elemento de sellado en banda según (I-3), en el que la cápsula dura está formada a partir de una película que comprende un agente gelificante, o un agente gelificante y un adyuvante gelificante, además del alcohol de polivinilo, el copolímero de alcohol de polivinilo o la mezcla de los mismos.

(II) Procedimiento para preparar una cápsula dura llena sellada con el elemento de sellado en banda

50 (II-1) Un procedimiento para preparar una cápsula dura llena, en el que el procedimiento comprende: insertar PEG o una composición que comprende PEG en una cápsula dura, ajustar una tapa sobre un cuerpo de la cápsula, aplicar el líquido de preparación de elemento de sellado en banda según (I-1) o (I-2) a la parte de ajuste, y secar para sellar la cápsula.

(II-2) Un procedimiento según (II-1) en el que la cápsula dura se forma a partir de una película que comprende un PVA, un copolímero de PVA o una mezcla de los mismos.

55 (II-3) Un procedimiento según (II-2), en el que la cápsula dura se forma a partir de una película que comprende un agente gelificante, o un agente gelificante y un adyuvante gelificante, además del PVA, el copolímero de PVA o la mezcla de los mismos.

(III) Procedimiento para sellar una cápsula dura llena

60 (III-1) Un procedimiento para sellar una cápsula dura llena, en el que el procedimiento comprende: aplicar el líquido de preparación de elemento de sellado en banda de (I-1) o (I-2) a una parte de ajuste de tapa a cuerpo de la cápsula dura llenada con PEG o una composición que comprende PEG, y secar para sellar la cápsula.

65 (III-2) Un procedimiento según (III-1), en el que la cápsula dura se forma a partir de una película que comprende PVA, un copolímero de PVA o una mezcla de los mismos.

(III-3) Un procedimiento según (III-2), en el que la cápsula dura se forma a partir de una película que comprende un agente gelificante, o un agente gelificante y un adyuvante gelificante, además del PVA, el copolímero de PVA o la mezcla de los mismos.

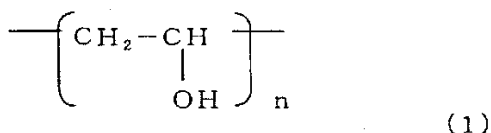
5 La figura 1 es un diagrama esquemático que muestra el proceso de sellado de una cápsula dura con el elemento de sellado en banda según la presente invención. El número de referencia 1 indica una tapa de la cápsula dura; el número de referencia 2 indica un cuerpo de la cápsula dura; el número de referencia 3 indica el contenido de la cápsula dura; el número de referencia 4 indica un dispositivo para llenar el contenido en el interior de la cápsula dura; el número de referencia 5 indica un elemento de sellado en banda (película de sellado); y la letra de referencia "a" indica la porción de corte (borde) de la tapa de la cápsula dura.

15 Un aspecto del elemento de sellado en banda que puede obtenerse mediante la presente invención es que dicho elemento de sellado en banda consiste en un alcohol de polivinilo (PVA), un copolímero de alcohol de polivinilo (copolímero de PVA), o una mezcla de los mismos, en una proporción adecuada para llevar a cabo el sellado de la banda y, opcionalmente, sorbitol y/o un aditivo seleccionado entre agentes colorantes, agentes opacificantes y fragancias.

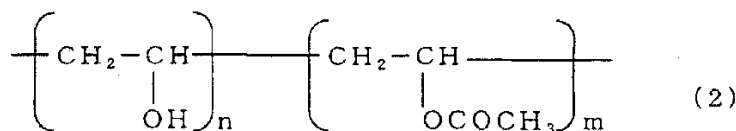
20 En la presente invención, el término "elemento de sellado en banda" se refiere a una película en forma de banda (número de referencia 5) (véase la figura 1) para sellar una cápsula dura llena formada ensamblando una tapa (número de referencia 1) a un cuerpo (número de referencia 2), estando dicha película de sellado formada mediante la aplicación de un líquido de preparación de elemento de sellado en banda a las porciones superficiales periféricas exteriores del cuerpo (número de referencia 2) y la tapa (número de referencia 1), de manera que la parte de corte (borde) de la tapa se encuentre aproximadamente en el centro de la aplicación y el líquido de preparación de elemento de sellado en banda aplicado se extienda sobre ambos lados del borde de la tapa, seguido de un secado. En la presente invención, el término "líquido de preparación de elemento de sellado en banda" se refiere a una disolución de componentes de formación de un elemento de sellado en banda en un disolvente que comprende agua como componente principal para preparar el elemento de sellado en banda.

30 PVA se refiere a un polímero obtenido mediante la saponificación de acetato de polivinilo. En general, existen dos tipos de PVA: PVA completamente saponificado con un grado de saponificación del 97 % mol o más, representado por la fórmula (1) a continuación; y PVA parcialmente saponificado con un grado de saponificación entre el 78 % mol y el 96 % mol, representado por la fórmula (2) a continuación. En la presente invención, se puede utilizar tanto el PVA completamente saponificado como el PVA parcialmente saponificado. Aunque el grado de saponificación no está particularmente limitado, preferentemente se utiliza un PVA parcialmente saponificado con un grado de saponificación entre el 78 % mol y el 90 % mol, particularmente entre 87 % mol y el 90 % mol aproximadamente.

[Fórmula (1)]



[Fórmula (2)]



45 En las fórmulas, n y m pueden ser un número entero.

50 El grado medio de polimerización (n) de PVA no está particularmente limitado, siempre que se pueda formar la película. En general, el PVA preferentemente presenta un grado medio de polimerización entre aproximadamente 400 y 3.300 y, particularmente, entre aproximadamente 400 y 2.000. El peso promedio del peso molecular de PVA calculado a partir de dicho grado medio de polimerización y grado de saponificación mencionados anteriormente en encuentra entre aproximadamente 18.000 y 175.000. Sin embargo, el peso promedio del peso molecular no está limitado particularmente a ello.

55 Algunos ejemplos de copolímeros de PVA incluyen copolímeros de PVA obtenidos copolimerizando los PVA mencionados anteriormente o un derivado de los mismos, con monómero/s de vinilo polimerizable/s. Algunos ejemplos de derivados de PVA incluyen PVA modificado con amina, PVA modificado con etileno, PVA con un grupo de tiol al final (PVA modificado con tiol en el extremo) y derivados de PVA conocidos similares.

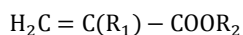
Algunos ejemplos de monómeros de vinilo polimerizable incluyen:

(1) ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido itacónico;

(2) sales de sodio, sales de potasio, sales de amoníaco y sales de alquilamina de los compuestos descritos en (1);

(3) metacrilato de metilo, acrilato de metilo, metacrilato de etilo, acrilato de etilo, metacrilato de butilo, acrilato de butilo, metacrilato de isobutilo, acrilato de isobutilo, metacrilato de ciclohexilo, acrilato de ciclohexilo, metacrilato de 2-etilhexilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilonitrilo, acrilamida, dimetilacrilamida, estireno, acetato de vinilo, hidroxietil metacrilato, hidroxietil acrilato, ésteres de polietilenglicol y ácido acrílico, ésteres de polipropilenglicol y ácido metacrílico, ésteres de polipropilenglicol y ácido acrílico, N-vinilpirrolidona y morfolina acrilóilo;

(4) compuestos representados por la fórmula:



(donde  $R_1$  es un átomo de hidrógeno o un grupo de metil y  $R_2$  es un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo provisto de entre 1 y 4 átomos de carbono).

Por lo menos un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en los compuestos descritos en (1) y (2) y por lo menos un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en los compuestos descritos en (3) son utilizados preferentemente en combinación como monómeros de vinilo polimerizable. Se prefiere particularmente una combinación de ácido acrílico o ácido metacrílico con metacrilato de metilo.

El copolímero de PVA es preferentemente un copolímero de peso molecular alto que comprende un PVA parcialmente saponificado como esqueleto y se produce copolimerizando dicho PVA con ácido acrílico y metacrilato de metilo. Más preferentemente, el copolímero de PVA es un copolímero de PVA producido copolimerizando un PVA saponificado parcialmente con un grado medio de polimerización entre 300 y 500 aproximadamente con monómero/s de vinilo polimerizable/s, tal como se ha mencionado anteriormente (particularmente, ácido acrílico y metacrilato de metilo) en una razón en peso entre aproximadamente 6:4 y 9:1. Como monómeros de vinilo polimerizables, resulta preferida la utilización de ácido acrílico y metacrilato de metilo en un ácido acrílico: con una razón de metacrilato de metilo en peso entre aproximadamente 3:7 y 0,5:9,5 para formar un copolímero con un PVA saponificado parcialmente. Resulta preferido particularmente un copolímero de PVA producido copolimerizando un PVA parcialmente saponificado con un grado medio de polimerización entre aproximadamente 300 y 500, metacrilato de metilo y ácido acrílico en una razón en peso entre 60 y 90:7 y 38:0,5 y 12 aproximadamente. Algunos ejemplos específicos de dichos copolímeros de PVA comprenden POVACOAT (nombre comercial, tipo F, tipo R y tipo L; productos de Daido Kasei Corp.), utilizados en los ejemplos experimentales y en los ejemplos expuestos a continuación. Dichos copolímeros de alcohol de polivinilo se pueden producir mediante un procedimiento descrito en el documento WO02/17848.

El elemento de sellado en banda que puede obtenerse mediante la invención puede contener PVA o copolímero/s de PVA, tal como se ha mencionado anteriormente de forma individual o una mezcla de los mismos. La razón de mezcla del PVA con respecto al copolímero de PVA no está limitada particularmente. La razón de mezcla PVA: copolímero de PVA (en peso) puede estar en el intervalo entre 100:0 y 0:100, preferentemente 99,9:0,1 y 0,1:99,9.

El elemento de sellado en banda que puede obtenerse mediante la invención puede contener sorbitol como un plastificante, además del PVA y/o el/los copolímero/s de PVA. Se puede incrementar la flexibilidad incorporando el plastificante. La proporción de sorbitol, si lo hay, en el elemento de sellado en banda resultante (100 % en peso) está entre 0,01 y 70 % en peso, preferentemente entre 0,01 y 35 % en peso, con mayor preferencia entre 0,01 y 30 % en peso y, particularmente con mayor preferencia entre 1 y 30 % en peso como la concentración.

En la presente invención, el término "propiedades de sellado de la banda" se refiere a una propiedad del elemento de sellado en banda que puede formar una película para sellar el cuerpo y la tapa de una cápsula dura (capacidad de formación de película) y una propiedad de la misma que puede evitar la fuga de contenido a través de la parte de ensamblado entre el cuerpo y la tapa de la cápsula mediante el sellado con la película (capacidad de evitar fuga).

Las "propiedades de sellado en banda" se pueden evaluar aplicando una muestra de líquido de preparación de sellado de la banda para sellar (elemento de sellado en banda) la parte de ensamblado entre la tapa y el cuerpo de una cápsula llena de polietilenglicol (PEG400) con un peso molecular medio de 400; dejando la cápsula en papel blanco a 25 °C con una humedad relativa del 40 % durante 12 horas; y comprobando si el contenido se ha fugado a través de la porción de elemento de sellado en banda. La fuga de contenido se puede evaluar de acuerdo con los criterios siguientes, tal como se describe en el ejemplo experimental 4:

(a) Después de dejar la cápsula dura llena sellada durante 12 horas, si se observa alguna adhesión del contenido

(PEG400) en la zona del papel blanco en contacto con dicha cápsula.

(b) Cuando la cápsula dura llena sellada se hace rodar en el papel blanco después de haberla dejado en el papel durante 12 horas, si se observa cualquier adhesión del contenido (PEG400) en el papel blanco.

5 Si no se observa adhesión del contenido en el papel blanco, es decir, no existe fuga de contenido, ni en (a) ni en (b), el líquido se evalúa como que "presenta propiedades de sellado en banda". Si se observa alguna fuga de contenido en (a) o en (b), el líquido se evalúa como que "no presenta propiedades de sellado en banda".

10 Algunos ejemplos de cápsulas en dicho ensayo de prueba de evaluación de propiedades de sellado en banda que se pueden utilizar incluyen cápsulas que comprenden un copolímero de PVA como material base, tal como se describirá a continuación en el ejemplo 1, y cápsulas duras que comprenden PVA como material base, tal como se describe a continuación en el ejemplo 3. Cuando se utiliza una cápsula dura del tamaño número 0 de acuerdo con la farmacopea japonesa, la cantidad de PEG 400 llenado en la cápsula puede ser, por ejemplo, 600  $\mu\text{L}$ . La cantidad de PEG 400 llenado en una cápsula dura del tamaño número 1 puede ser, por ejemplo, de 470  $\mu\text{L}$ .

15 Siempre que no se invaliden los efectos de la invención, es decir, las propiedades de sellado en banda, el elemento de sellado en banda puede contener, además de los componentes mencionados anteriormente, aditivos utilizados normalmente en la preparación de cápsulas duras, seleccionados entre agentes colorantes (por ejemplo óxido de titanio, óxido de hierro rojo, agentes colorantes con base de carbón y alquitrán), agentes opacificantes y fragancias. Considerando las propiedades de sellado en banda, la proporción de dichos aditivos, si se encuentran presentes en el elemento de sellado en banda resultante puede ser seleccionada de manera adecuada de entre el intervalo de 0,1 a 7 % en peso.

20 Normalmente se utiliza un líquido para la preparación del elemento de sellado en banda, para formar el elemento de sellado en banda en una cápsula dura. Dicho líquido para la preparación del elemento de sellado en banda se puede preparar disolviendo el/los componente/s del elemento de sellado en banda en agua, un solvente hidrófilo, o una mezcla de agua y un solvente hidrófilo a temperatura ambiente o mientras se calienta (aproximadamente entre 30 °C y 60 °C). Preferentemente, se utiliza una mezcla de agua y solvente hidrófilo. Algunos ejemplos de solventes hidrófilos incluyen solventes orgánicos que son compatibles con agua. Algunos ejemplos específicos de los mismos incluyen alcoholes bajos que presentan entre 1 y 6 átomos de carbono y, preferentemente, entre 1 y 4 átomos de carbono, como etanol e isopropanol. Se prefiere el etanol. Cuando se utiliza una mezcla de agua y un solvente hidrófilo para preparar un líquido de preparación de elemento de sellado en banda, la proporción del solvente hidrófilo en la mezcla puede ser, por ejemplo, entre 5 y 80 % en peso, preferentemente, entre 8 y 65 % en peso y, más preferentemente entre 10 y 50 % en peso, basándose en el peso total de la mezcla como 100 % en peso.

25 El líquido de preparación de elemento de sellado en banda se ajusta a una viscosidad final entre 100 y 5.000 mPa·s. En la presente invención, la viscosidad se refiere a una viscosidad tal como se mide con un viscosímetro de rotación del tipo B (utilizando un rotor número 2 para una viscosidad de menos de 500 mPa·s, un rotor número 3 para una viscosidad de por lo menos 500 mPa·s y menor de 2.000 mPa·s, y un rotor número 4 para una viscosidad de 2.000 mPa·s o más) a 23 °C a 60 rpm durante 1 minuto.

30 Utilizando el líquido de preparación de elemento de sellado en banda con una viscosidad dentro del intervalo mencionado anteriormente, se puede formar un elemento de sellado en banda con una fuerza de sellado elevada en la parte de ensamblado entre el cuerpo y la tapa de la cápsula dura llena. Además, cuando se produce el elemento de sellado en banda, ni tiene lugar la formación de filamentos y el líquido resulta fácil de manipular. Cuando la viscosidad del líquido de preparación de elemento de sellado en banda es significativamente inferior que el intervalo mencionado anteriormente (entre 100 y 5.000 mPa·s), resulta difícil aplicar dicho líquido de preparación de elemento de sellado en banda a la parte de ensamblado de la cápsula dura llena sin que gotee. Como resultado, puede no formarse un elemento de sellado en banda con una fuerza de sellado excelente capaz de conseguir el efecto de la presente invención. Cuando la viscosidad de un líquido de preparación de elemento de sellado en banda es significativamente mayor que el intervalo mencionado anteriormente (entre 100 y 5.000 mPa·s), la viscosidad es demasiado alta para formar un elemento de sellado en banda utilizando una máquina. El líquido de preparación de elemento de sellado en banda preferentemente presenta una viscosidad entre 125 y 4.700 mPa·s y, más preferentemente, entre 150 y 4.500 mPa·s.

35 La viscosidad del líquido de preparación de elemento de sellado en banda se puede ajustar fácilmente ajustando la concentración de PVA y/o copolímero de PVA en el líquido de preparación de elemento de sellado en banda, tal como se describe a continuación en el ejemplo experimental 3.

40 La viscosidad puede variar de acuerdo con el tipo y el grado de polimerización del PVA y/o del copolímero de PVA utilizado. Sin embargo, cuando el PVA se utiliza solo, la concentración de PVA en el líquido de preparación de elemento de sellado en banda normalmente puede ser, por ejemplo, entre 4 y 31 % en peso, preferentemente, entre 5 y 30 % en peso y, más preferentemente entre 6 y 29 % en peso. Cuando un copolímero de PVA se utiliza solo, la concentración de copolímero de PVA en el líquido de preparación de elemento de sellado en banda normalmente puede ser, por ejemplo, entre 5 y 27 % en peso, preferentemente, entre 6 y 26 % en peso y, más preferentemente

entre 7 y 25 % en peso. Cuando se utilizan el PVA y el copolímero de PVA en combinación, se puede ajustar la viscosidad de acuerdo con las proporciones mencionadas anteriormente de dichos componentes, considerando la viscosidad mencionada anteriormente (entre 100 y 5.000 mPa·s).

5 Cuando el elemento de sellado en banda contiene sorbitol, el líquido de preparación de elemento de sellado en banda se prepara de manera que el elemento de sellado en banda resultante (100 % en peso) contenga sorbitol en una concentración entre 0,01 y 70 % en peso, preferentemente entre 0,01 y 35 % en peso, más preferentemente entre 0,01 y 30 % en peso y, particularmente se prefiere entre 1 y 30 % en peso, considerando que el líquido de preparación de elemento de sellado en banda presenta una viscosidad entre 100 y 5.000 mPa·s.

10 El elemento de sellado en banda que puede obtenerse mediante la invención resulta adecuado como un elemento de sellado en banda para una cápsula dura llena con polietilenglicol (PEG) o una composición que comprenda un polietilenglicol.

15 El PEG no está particularmente limitado y algunos ejemplos del mismo incluyen PEG que presenta un peso molecular medio aproximado de 20.000 o menos. Más específicamente, los PEG con un peso molecular medio de 200, 400, 600, 800, 1.000, 1.500, 2.000, 3.000, 4.000, 6.000, 8.000 o 20.000 se pueden mencionar como ejemplos. El PEG con dichos pesos moleculares promedios lo comercializan varios fabricantes bajo una denominación común "polietilenglicol 000" (en el que 000 indica el peso molecular medio aproximado del PEG). Dicho PEG se puede utilizar de forma individual o en una combinación de dos o más. En particular, preferentemente se utiliza un PEG con un peso molecular bajo que presente un peso molecular medio entre 200 y 600 ("PEG 200 a 600") como componente incluido en la cápsula dura. Es decir, cuando se utiliza el elemento de sellado en banda que puede obtenerse mediante la invención no tiene lugar la fuga problemática ni siquiera cuando la cápsula contiene PEG 200 a 600. Así, se pueden proporcionar de manera más efectiva los efectos de la presente invención.

25 El peso molecular medio del PEG se puede medir según el procedimiento de prueba siguiente que se muestra en los "excipientes farmacéuticos japoneses" y en la "farmacopea japonesa", provistos por el Japan Ministry of Health, Labour and Welfare.

#### 30 Prueba sobre el peso molecular medio

Se pesan con precisión 300 mL de piridina recién destilada y se disponen en una botella resistente a la luz de 1L con un tapón esmerilado y se añaden 42 g de anhídrido ftálico. Después de agitar vigorosamente la botella para disolver el anhídrido ftálico, se deja que la solución repose durante por lo menos 16 horas. Se pesan 25 mL de esta solución y se disponen en una botella de presión de 200 mL aproximadamente con un tapón esmerilado. A continuación, se pesan de forma precisa entre 0,8 y 15 g de una muestra de PEG y se añade, se sella la botella, se envuelve con un trapo fuerte y se sumerge en un baño de agua calentado a  $98 \pm 2$  °C de manera que el líquido de la botella permanezca debajo del nivel de agua del baño. Después, se mantiene el baño de agua a  $98 \pm 2$  °C durante 30 minutos, se retira la botella de dicho baño de agua y se deja enfriar hasta la temperatura ambiente. A continuación, se añaden de forma precisa 50 mL de 0,5 mol/L de una solución de hidróxido sódico, 5 gotas de una solución de piridina (1 → 100) de fenoltaleína, y se valora el líquido resultante con una solución de hidróxido sódico de 0,5 mol/L. La valoración finaliza cuando el líquido puede mantener un color rojo pálido durante 15 segundos. Se lleva a cabo un ensayo en blanco de igual modo que anteriormente.

45  $\text{Peso molecular medio} = (\text{Cantidad (g) de la muestra de PEG en el ensayo} \times 4000) / (a-b)$

a: Consumo (mL) de la solución de hidróxido de sodio 0.5 mol/L en el ensayo en blanco.

b: Consumo (mL) de la solución de hidróxido de sodio 0.5 mol/L en el ensayo de la muestra de PEG.

50 El contenido de la cápsula dura puede ser PEG o cualquier composición que comprenda por lo menos PEG, tal como se ha descrito anteriormente. Algunos ejemplos de dichas composiciones incluyen, pero no están limitados a, fármacos para seres humanos o animales, parafármacos, cosméticos y alimentos. Aunque la proporción de PEG en la composición no está particularmente limitada, normalmente se encuentra entre 0,01 y 99,99 % en peso y, preferentemente, entre 0,05 y 99,95 % en peso.

La forma del contenido que llena la cápsula tampoco está particularmente limitada. Algunos ejemplos de formas incluyen líquidos, geles, polvos, gránulos, comprimidos, nódulos y mezclas de los mismos.

60 Cuando la cápsula dura se llena con un producto farmacéutico, dicho producto farmacéutico puede ser, por ejemplo, uno o dos o más tipos de ingredientes farmacéuticos seleccionados entre tónicos de nutrición, fármacos antipiréticos/analgésicos/antiinflamatorios, fármacos psicotrópicos, fármacos contra la ansiedad, fármacos antidepresivos, fármacos hipnóticos/sedantes, fármacos antiespasmódicos, fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central, mejoradores del metabolismo cerebral, mejoradores de la circulación cerebral, fármacos antiepilepsia, estimulantes del nervio simpático, digestivos, antiácidos, fármacos antiulcerosos, fármacos antitusivos/expectorantes, fármacos antieméticos, promotores de la respiración, broncodilatadores, fármacos

antialérgicos, fármacos odontológicos y para la cavidad oral, fármacos antihistamínicos, fármacos cardiotónicos, fármacos antiarrítmicos, fármacos diuréticos, fármacos antihipertensores, vasoconstrictores, vasodilatadores coronarios, vasodilatadores periféricos, fármacos antihiperlipidémicos, colagogos, antibióticos, fármacos quimioterápicos, fármacos antidiabéticos, fármacos antiosteoporosis, fármacos antirreumáticos, relajantes del

5 músculo esquelético, fármacos espasmolíticos, preparaciones hormonales, narcóticos alcaloides, sulfamidas, fármacos contra la gota, fármacos anticoagulantes, fármacos antineoplásicos y similares. Dichos ingredientes farmacéuticos no están particularmente limitados, y se puede utilizar una amplia variedad de los ya conocidos. Algunos ejemplos de los mismos incluyen ingredientes descritos en los párrafos [0055] a [0060] del documento WO 2006/070578.

10 Cuando la cápsula dura se llena con un alimento, algunos ejemplos de dichos alimentos incluyen, pero no están limitados a, ingredientes funcionales como el ácido docosahexaenoico, ácido eicosapentaenoico, ácido  $\alpha$ -lipoico, jalea real, isoflavona, agáricos, acerola, aloe, aloe vera, cúrcuma, L-carnitina, oligosacáridos, cacao, catequina, capsaicina, manzanilla, agar, tocoferol, ácido linoléico, xilitol, quitosano, GABA, ácido cítrico, chlorella,

15 glucosamina, ginseng, coenzima Q10, azúcar morena, colágeno, condroitina, políporos, escualeno, stevia, ceramida, taurina, saponina, lecitina, dextrina, houttuynia cordata, niacina, bacillus natto, agua madre, bacterias de ácido láctico, palma enana americana, miel, lágrimas de Job var. ma-Yuen, extracto de ume, ácido pantoténico, ácido hialurónico, vitamina A, vitamina K, vitamina C, vitamina D, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B6, vitamina B12, quercetina, proteínas, propóleo, mulujía, ácido fólico, licopeno, ácido linoleico, rutina y ganoderma lucidum.

20 El llenado de los contenidos en la cápsula dura puede llevarse a cabo mediante el uso de una máquina de llenado de cápsulas ya conocida, como por ejemplo una máquina de llenado de cápsula completamente automática (nombre del modelo: "LIQFIL super 80/150", producto de Shionogi Qualicaps Co, Ltd.) y una máquina de llenado y sellado de cápsula (nombre del modelo: LIQFIL super FS, producto de Shionogi Qualicaps Co., Ltd.), etc.

25 La cápsula dura llena a la que se aplica el elemento de sellado en banda que puede obtenerse mediante la invención es una cápsula llena con PEG o con una composición que comprenda PEG, y formada a partir de una película que es fisicoquímicamente estable con respecto al PEG y no presenta problemas como el debilitamiento debido al contenido de agua reducido igual que en la gelatina, ni fugas de PEG a través de la película como en los derivados de celulosa solubles en agua.

30 Algunos ejemplos de dichas cápsulas duras incluyen las formadas en una película que comprende PVA, un copolímero de PVA o una mezcla de los mismos. También se pueden utilizar cápsulas duras formadas utilizando un gel que comprende por lo menos un polisacárido seleccionado de entre el grupo que consiste en pululano, hemicelulosa, almidón de maíz, carboximetilcelulosa y sales solubles en agua de los mismos, tal como se describe en las publicaciones de patente japonesas sin examinar números 2000-202003 y 2005-137935.

35 El pululano, la hemicelulosa, el almidón de maíz y la carboximetilcelulosa se utilizan ampliamente como aditivos para alimentos, fármacos, cosméticos, etc. y están disponibles comercialmente. La hemicelulosa es preferentemente una hemicelulosa derivada de la soja. Se prefiere particularmente la "hemilosa", un producto de Fuji Oil Co., Ltd. Las sales solubles en agua de la misma pueden ser cualquier sal que se disuelva en agua. Algunos ejemplos de las mismas incluyen sales metálicas alcalinas como sales de sodio y sales de potasio.

40 En general, la cápsula dura se puede producir mediante un procedimiento de moldeado por inyección o un procedimiento de inmersión. El procedimiento de inmersión es un procedimiento de fabricación de una cápsula que utiliza la gelificación del material base que forma la película de la cápsula dura (líquido de preparación de cápsula dura) mediante una diferencia de temperatura. Si dicho material base no presenta capacidad gelificante, se añade un agente gelificante.

45 El agente gelificante se selecciona de forma adecuada de acuerdo con la compatibilidad con el material base de la cápsula dura utilizado, como PVA, un copolímero de PVA, pululano, hemicelulosa, almidón de maíz, carboximetilcelulosa o una sal soluble de los mismos, tal como se ha mencionado anteriormente. Algunos ejemplos específicos de agentes gelificantes incluyen carragenina, polisacárido de semilla de tamarindo, pectina, goma de xantano, goma de algarroba, curdlan, gelatina, furcellarano, agar, goma de gelano y similares. Dichos agentes gelificantes se pueden usar de forma individual o en una combinación de dos o más.

50 Entre los agentes gelificantes anteriores, la carragenina presenta una capacidad de gelificación particularmente elevada y puede producir un efecto gelificante excelente en presencia de iones específicos, incluso cuando se utiliza en una cantidad reducida. Por lo tanto, la carragenina es el agente gelificante preferido. En general, se conocen tres tipos de carragenina, es decir, carragenina kappa, carragenina iota y carragenina lambda. En la presente invención, se utilizan preferentemente la carragenina kappa y la carragenina iota con capacidades gelatinizantes. La pectina se puede clasificar en pectina LM y pectina HM de acuerdo con la diferencia de grado de esterificación; y la goma de gelano también se puede clasificar en goma de gelano acilada (goma de gelano natural) y goma de gelano desacilada, de acuerdo con la acilación. En la presente invención, se puede utilizar cualquiera de las anteriores independientemente del tipo.



Para producir la cápsula dura, también se puede utilizar una ayuda gelificante de forma selectiva de acuerdo con el tipo de agente gelificante utilizado. Cuando se utiliza carragenina kappa como agente gelificante, la ayuda gelificante que se puede utilizar en combinación con la misma es, por ejemplo, un compuesto capaz de formar en agua uno o dos o más tipos de iones seleccionados entre ion de potasio, ion de amonio e ion de calcio, como cloruro potásico, fosfato de potasio, cloruro de amonio, acetado de amonio o cloruro de calcio. Cuando se utiliza carragenina de iota como agente gelificante, la ayuda gelificante que se puede utilizar en combinación con la misma es, por ejemplo un compuesto capaz de formar iones de calcio en agua, como el cloruro de calcio. Cuando se utiliza una goma de gelano como agente gelificante, la ayuda gelificante que se puede utilizar en combinación con la misma es, por ejemplo, un compuesto que puede dar uno o dos tipos de iones seleccionados entre ion de sodio, ion de potasio, ion de calcio, ion de magnesio en agua, como cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, sulfato de magnesio. Además, se pueden utilizar ácido cítrico o citrato de sodio como ácido orgánico o una sal soluble al agua del mismo.

Cuando se utiliza un PVA, un copolímero de PVA o una mezcla de los mismos como componente de cápsula dura, el agente gelificante utilizado preferentemente con dicho componente es carragenina, polisacárido de semilla de tamarindo, goma de xantano, goma de algarroba o goma de gelano. La carragenina es particularmente preferido. La ayuda gelificante utilizada preferentemente con dicho agente gelificante es, por ejemplo, el cloruro de potasio.

Cuando la cápsula dura (película de la cápsula) utilizada en la presente invención comprende un agente gelificante como se ha mencionado anteriormente, el contenido de agente gelificante de la cápsula puede ser, por ejemplo, entre 0,05 y 10 % en peso, preferentemente entre 0,1 y 5 % en peso, más preferentemente entre 0,2 y 2,5 % en peso, y todavía más preferentemente aún entre 0,3 y 2 % en peso, tomando como base el peso en seco de la película de la cápsula como 100 % en peso. Cuando la cápsula dura comprende además una ayuda gelificante como cloruro de potasio, el contenido de ayuda gelificante puede ser, por ejemplo, 2,2 % en peso o menos, preferentemente entre 0,1 y 1,5 % en peso, más preferentemente entre 0,2 y 1 % en peso, y todavía más preferentemente entre 0,3 y 0,8 % en peso.

La cápsula dura opcionalmente puede comprender un plastificante, un agente secuestrante, un agente opacificante, un agente colorante y una fragancia, además de los componentes mencionados anteriormente (PVA, un copolímero de PVA o una mezcla de los mismos, opcionalmente junto con un agente gelificante y una ayuda gelificante).

Se puede utilizar cualquier plastificante que se pueda utilizar para fármacos y alimentos. Algunos ejemplos de dichos plastificantes incluyen adipato de dioctilo, poliéster de ácido adíptico, aceite de soja epoxidado, diéster de ácido epoxihexahidroftáltico, caolín, citrato de trietilo, glicerol, éster de ácido graso de glicerol, aceite de sésamo, una mezcla de dimetilpolisiloxano y dióxido de silicio, D-sorbitol, triglicéridos de cadena media, alcohol de azúcar líquido derivado de almidón de maíz, triacetina, glicerina concentrada, aceite de ricino, fitosterol, ftalato de dietilo, ftalato de dioctilo, ftalato de dibutilo, glicolato de butilo ftalato de butilo, propilenglicol, glicol de polioxietileno (105) polioxipropileno (5) glicol, polisorbato 80, polietilenglicoles con un peso molecular medio de 1.500, 400, 4.000, 600 y 6.000 (PEG1500, PEG400, PEG4000, PEG600, PEG6000), miristato de isopropilo, una mezcla de aceite de semilla de algodón y aceite de soja, monoestearato de glicerilo, linoleato de isopropilo y similares. Cuando se utiliza un plastificante, el contenido de plastificante de la cápsula dura (película de la cápsula) según la invención generalmente es del 15 % en peso o menos, preferentemente 13 % en peso o menos, más preferentemente 11 % en peso o menos, y todavía más preferentemente 8 % en peso o menos, tomando como base el peso seco de la película de la cápsula como 100 % en peso.

Algunos ejemplos de agentes secuestrantes incluyen ácido etilendiaminotetraacético, ácido acético, ácido bórico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido fosfórico, ácido tartárico o sales de los mismos, metafosfato, dihidroxietilglicina, lecitina,  $\beta$ -ciclodextrina y combinaciones de los mismos.

Cualquier agente opacificante o fragancia que se puedan utilizar para fármacos o alimentos se puede utilizar como agente opacificante y fragancia.

La cápsula dura utilizada en la invención se puede producir de acuerdo con un procedimiento de inmersión usual. Más específicamente, se sumerge un punzón de formación de cápsulas en una solución acuosa que contiene los componentes mencionados anteriormente (en adelante mencionada como una "solución de preparación de cápsula") como un fluido de inmersión; y, a continuación, se retira el punzón de la misma. Se enfría una película formada en la superficie exterior del punzón de formación de cápsula que utiliza la solución de preparación de cápsula para formar un gel, seguido de su secado para producir una cápsula dura. La solución acuosa no está limitada a una solución que utiliza agua como disolvente, y podría ser una solución acuosa que contenga etanol en una proporción entre el 0,5 % y el 40 % en volumen.

La concentración de los componentes en la solución de preparación de la cápsula se puede ajustar de forma adecuada a las proporciones mencionadas anteriormente de los componentes de la película de cápsula dura. Más específicamente, la proporción del componente esencial seleccionado entre PVA, copolímeros de PVA, pululano, hemicelulosa, almidón de maíz, carboximetilcelulosa y sales solubles en agua (en adelante denominado en ocasiones sencillamente como "componente esencial") se encuentra entre 1 y 60 % en peso, preferentemente entre

5 y 50 % en peso y más preferentemente entre 10 y 30 % en peso. Cuando se utiliza PVA, un copolímero PVA, o una mezcla de los mismos como un componente para formar la película de la cápsula dura, la concentración del componente en la solución de preparación de cápsula puede ser entre 5 y 30 % en peso, entre 10 y 28 % en peso, o entre 16 y 24 % en peso, tomando como base el peso total del PVA y el copolímero de PVA utilizado.

5 Cuando se utiliza un agente gelificante, la concentración del agente gelificante en la solución de preparación de cápsula puede ser, por ejemplo, entre 0,01 y 2 % en peso, preferentemente entre 0,02 y 1 % en peso y, más preferentemente entre 0,03 y 0,5 % en peso. Cuando se utiliza una ayuda gelificante, la concentración de dicha ayuda gelificante en la solución de preparación de cápsula puede ser, por ejemplo, entre 0,01 y 0,5 % en peso, preferentemente entre 0,02 y 0,3 % en peso y, más preferentemente entre 0,03 y 0,2 % en peso.

15 La cantidad de disolvente (agua o etanol con contenido de agua) en la solución de preparación de cápsula no está limitada. El disolvente se puede utilizar, por ejemplo, en una proporción tal, que la solución de preparación de cápsula obtenida presente una viscosidad entre 100 y 20.000 mPa·s y, preferentemente, entre 300 y 10.000 mPa·s, medida a la temperatura del fluido de inmersión (entre 30 °C y 80 °C, preferentemente entre 40 °C y 60 °C) utilizada para la inmersión del punzón de formación de cápsula. El disolvente preferentemente se usa en una proporción que la viscosidad de la solución de preparación de cápsula obtenida medida a 52 °C se encuentre entre 300 y 3.600 mPa·s, más preferentemente entre 500 y 3.100 mPa·s, todavía más preferentemente entre 500 y 2.600 mPa·s, incluso todavía más preferentemente entre 500 y 2.000 mPa·s y particularmente preferentemente entre 500 y 1.500 mPa·s. La viscosidad especificada en la presente invención se refiere a la viscosidad medida con un viscosímetro de rotación del tipo B (usando un rotor del número 2 para una viscosidad menor de 500 mPa·s, un rotor del número 3 para una viscosidad de por lo menos 500 mPa·s y menor de 2.000 mPa·s y un rotor del número 4 para una viscosidad de 2.000 mPa·s o más) a 23 °C a 60 rpm durante 1 minuto (igual que se había aplicado anteriormente). El contenido de disolvente normalmente se encuentra entre 60 y 90 % en peso y, preferentemente entre 70 y 85 % en peso.

25 Cuando se prepara la solución de preparación de cápsula, el orden de disolución de los componentes no está limitado. El componente esencial se puede disolver en primer lugar, o se pueden disolver primero el agente gelificante y la ayuda gelificante. La temperatura de disolución no está particularmente limitada, pero normalmente se prefiere una temperatura de 60°C o más a partir de la solubilidad de los componentes.

35 Preferentemente, se retiran las burbujas pequeñas de esta solución de preparación de cápsula mediante desgasado a presión reducida, desgasado por ultrasonidos o permitiendo que la solución repose, y la solución se forma en una cápsula a una temperatura entre 50°C y 60°C de acuerdo con los procedimientos de inmersión.

40 Después de la retirada del punzón de formación de cápsula de la solución de preparación de cápsula, se puede llevar a cabo la gelificación mediante el calentamiento o enfriamiento de acuerdo con las propiedades del agente gelificante utilizado. Por ejemplo, cuando se utiliza carragenina como agente gelificante, se puede formar un gel con más rapidez permitiendo su enfriamiento. La solución de preparación de cápsula gelificada se seca mediante secado por aire, etc. y se solidifica por completo. El sólido se libera del molde punzón y se corta a una longitud predeterminada para obtener una cápsula dura (cuerpo y tapa). En el proceso anterior, también se puede llevar a cabo el secado mediante calentamiento entre 50°C y 80°C aproximadamente. Mediante la aplicación de aceite comestible o similar como agente de liberación, se incrementa la capacidad de liberación del molde de la cápsula obtenida (cuerpo y tapa). Como resultado, la cápsula dura obtenida se puede liberar más fácilmente.

45 En general, el tamaño de las cápsulas duras incluye el tamaño número 00, número 0, número 1, número 2, número 3, número 4, número 5, etc. En la presente invención, se pueden utilizar cápsulas duras de cualquier tamaño.

50 Después de que el contenido (PEG o composición que comprenda PEG) se llene en el cuerpo de la cápsula dura, se ensambla la tapa al cuerpo para conectar el cuerpo y la tapa de la cápsula.

55 A continuación, se aplica el líquido de preparación de elemento de sellado en banda en una anchura uniforme en las superficies del cuerpo y de la tapa en la dirección circular, de manera que el borde de la tapa se encuentre en el centro de la aplicación y la solución aplicada se extienda sobre ambos lados del borde de la tapa, entre una y varias veces, y preferentemente una vez o dos para sellar la parte de ensamblado, formando de este modo un elemento de sellado en banda en dicha parte de ensamblado entre el cuerpo y la tapa de la cápsula dura (ver la figura 1).

60 Al ensamblar el cuerpo y la tapa de la cápsula dura, en general, la anchura de la parte de ensamblado, donde la periferia exterior del cuerpo se solapa con la periferia interior de la tapa, preferentemente se encuentra en el intervalo entre 4,5 mm y 6,5 mm aproximadamente para cápsulas del tamaño número 3 y entre 4 mm y 6 mm aproximadamente para cápsulas del tamaño número 4, en la dirección axial de la cápsula. En general, la anchura de sellado preferentemente se encuentra entre 1,5 mm y 3 mm aproximadamente para las cápsulas del tamaño número 3 y entre 1,5 mm y 2,8 mm aproximadamente para las cápsulas del tamaño número 4.

65 El líquido de preparación de elemento de sellado en banda normalmente se puede utilizar a temperatura ambiente o con calor. Para evitar la fuga de líquido de la cápsula dura, preferentemente se utiliza una solución de preparación

de elemento de sellado que se mantiene a una temperatura en el intervalo entre 23°C aproximadamente y 45°C aproximadamente, más preferentemente entre 23°C aproximadamente y 35°C aproximadamente y todavía más preferentemente entre 25°C aproximadamente y 35°C aproximadamente. La temperatura de la solución de preparación de elemento de sellado se puede controlar mediante un procedimiento ya conocido por sí mismo que utiliza un calentador de panel, un calentador de agua caliente, etc. Se prefiere controlar la temperatura utilizando un calentador del tipo de circulación de agua caliente o un calentador del tipo de circulación de agua caliente modificado de una unidad de cubeta de sellado de capa de la máquina de sellado de cápsula integrada mencionada anteriormente, debido a que dicho calentador puede permitir el ajuste preciso del intervalo de temperatura. Debido a que un alcohol en la solución de preparación de elemento de sellado, como el etanol, se vaporiza bajo algunas condiciones de temperatura, resulta deseable llenar de forma adecuada dicho alcohol para mantener la composición de la solución de preparación de elemento de sellado.

El sellado de las cápsulas duras se puede llevar a cabo mediante el uso de una máquina de llenado de cápsula de un tipo ya conocido, como la máquina de llenado y sellado de cápsula mencionada anteriormente (nombre de modelo: HICAPSEAL 40/100, producto de Shionogi Qualicaps Co., Ltd.).

Cuando la cápsula dura según la invención obtenida de este modo se llena con PEG, particularmente un PEG con un peso molecular bajo como el PEG 200 a 600, no tiene lugar la fuga de PEG, y la cápsula presenta una eficacia de funcionamiento excelente. Además, la película de la cápsula ni siquiera se debilita cuando la cápsula se llena con un éster de ácido graso de glicerol o un triglicérido de ácido graso de cadena media de un PEG de peso molecular bajo. Por lo tanto, la cápsula así obtenida según la invención también resulta adecuada para su uso para contener una composición farmacéutica que comprenda dicho PEG de peso molecular bajo, un éster de ácido graso de glicerol o un triglicérido de ácido graso de cadena media de los mismos como excipiente. Además, incluso cuando se reduce el contenido de agua de la película de la cápsula, dicha cápsula puede mantener una resistencia buena, y no aparecen problemas como las fisuras. Por lo tanto, la cápsula también resulta adecuada para su uso para contener un fármaco de una absorbencia al agua elevada, y/o un fármaco almacenado preferentemente bajo condiciones de contenido en agua bajo. Igualmente, debido a que sustancialmente no pasa vapor ni oxígeno a través de la película de la cápsula, dicha cápsula también resulta adecuada para su uso para contener una sustancia reactiva al agua o una sustancia oxidable.

### Ejemplos

A continuación se proporcionan unos ejemplos experimentales y ejemplos para ilustrar la invención. Sin embargo, la presente invención no está limitada a los mismos o por los mismos. En los ejemplos siguientes, “%” significa “% en peso”, a menos que se especifique de otro modo.

#### Ejemplo experimental 1. Selección de materia prima para el elemento de sellado en banda (Parte 1)

Utilizando un polietilenglicol con un peso molecular medio de 400 (PEG400) como polietilenglicol (PEG), se investigaron según el procedimiento indicado a continuación compuestos de peso molecular alto y plastificantes que pueden formar una película insoluble al PEG.

Tal como se muestra en la tabla 1, los compuestos de peso molecular alto utilizados fueron polivinilpirrolidona, copolividona, metilcelulosa, goma arábica, gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, pululano, agar, un copolímero de PVA (POVACOAT Tipo F, producto de Daido Kasei Corp., viscosidad : 5,5 mPa·s, medida a 25 °C utilizando una solución acuosa al 5% del copolímero) y PVA (JP- 05, producto de Japan Vam & Poval Co., Ltd., grado medio de polimerización: 500, PVA parcialmente saponificado: grado de saponificación entre 87 y 89 % mol); y los plastificantes utilizados fueron glicerol, citrato de trietilo, propilenglicol, triacetina, polisorbato 80, sorbitol, triglicéridos de cadena media y aceite de sésamo.

Se dispusieron 0,5 g de cada uno de los compuestos de peso molecular alto y los plastificantes, en tubos de ensayo separados. Se añadieron 5 mL de PEG400 a cada uno de los tubos de ensayo. Después de removerlo con un mezclador, las mezclas resultantes se inspeccionaron a simple vista y se evaluó la solubilidad en PEG400 de los compuestos peso molecular alto y los plastificantes. Si no se observaron sólidos ni separación de líquidos a simple vista, el compuesto de peso molecular alto o el plastificante se evaluaron como “disueltos”. Si se apreciaron algunos sólidos o separación de líquido, el compuesto de peso molecular alto o plastificante se evaluaron como “no disueltos (insolubles)”. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1

Resultados del ensayo de solubilidad en PEG400		
	Sustancias del ensayo	Resultados de la evaluación
Compuesto de peso molecular alto	Polivinilpirrolidona	x
	Copolividona	x
	Metilcelulosa	x
	Goma arábica	x
	Gelatina	o
	Hidroxipropilmetilcelulosa	o
	Hidroxipropilcelulosa	o
	Pululano	o
	Agar	o
	Copolímero de PVA	o
PVA	o	
Plastificante	Glicerol	x
	Citrato de trietilo	x
	Propilenglicol	x
	Triacetina	x
	Polisorbato 80	x
	Sorbitol	o
	Triglicérido de cadena media	o
Aceite de sésamo	o	

o: no disueltos

x: disueltos

5

Los resultados muestran que entre los compuestos de peso molecular alto para la formación de la película, la gelatina, la hidroxipropilmetilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa, el pululano, el agar, el copolímero de PVA y el PVA son insolubles en PEG; y entre los plastificantes, el sorbitol, el triglicérido de cadena media y el aceite de sésamo eran insolubles en PEG.

10

Así, estos compuestos de peso molecular alto y plastificantes para la formación de la película se evaluaron como sustancias (candidatas) para su uso como materia prima para el elemento de sellado en banda.

### 15 **Ejemplo experimental 2. Selección de materia prima para el elemento de sellado en banda (Parte 2)**

Tomando como base los resultados del ejemplo experimental 1, se sometieron a ensayo los candidatos a materia prima para el elemento de sellado en banda (véase tabla 2) para encontrar sustancias solubles en una solución acuosa de un copolímero de PVA (POVACOAT Tipo F, producto de Daido Kasei Corp., viscosidad : 5,5 mPa·s, medida a 25 °C utilizando una solución acuosa al 5% del copolímero) y una solución acuosa de PVA (JP- 05, producto de Japan Vam & Poval Co., Ltd., grado medio de polimerización: 500).

20

Más específicamente, se dispusieron 0,5 g de cada uno de los compuestos de peso molecular alto y plastificantes de formación de película en tubos de ensayo separados. Se añadió una solución acuosa al 10 % en peso del copolímero de PVA o una solución acuosa al 10 % en peso de PVA a cada tubo de ensayo. Después de removerlo con un mezclador, se inspeccionaron las mezclas resultantes a simple vista y se evaluó su solubilidad en la solución acuosa de copolímero y en la solución acuosa de PVA. Si no se observaron sólidos ni separación de líquidos a simple vista, la mezcla se evaluó como "disuelta". Si se apreciaron algunos sólidos o separación de líquido, la mezcla se evaluó como "no disuelta" (insoluble)". Los resultados se muestran en la tabla 2.

25

30

Tabla 2

Resultados del ensayo de solubilidad en la solución acuosa de copolímero de PVA y en la solución acuosa de PVA.

	Sustancia de ensayo	Resultado de la evaluación	
		Copolímero de PVA	PVA
Compuesto de peso molecular alto	Gelatina	x	x
	Hidroxipropilmetilcelulosa	x	x
	Hidroxipropilcelulosa	x	x
	Pululano	x	x
	Agar	x	x
	Copolímero de PVA		o
	PVA	o	
Plastificante	Sorbitol	o	o
	Triglicérido de cadena media	x	x
	Aceite de sésamo	x	x

5

o: no disuelto  
x: disuelto

10 Los resultados muestran que se pueden usar como materia prima para el elemento de sellado en banda el copolímero de PVA y el PVA como compuestos moleculares de alto peso para la formación de película y se puede utilizar sorbitol como plastificante.

### Ejemplo experimental 3. Ensayo de idoneidad de viscosidad

15 En el ejemplo experimental 2 se prepararon soluciones acuosas del copolímero de PVA y de PVA que se evaluaron como utilizables como materia prima para el elemento de sellado en banda (compuestos de peso molecular alto para la formación de película) y se determinó su viscosidad adecuada como elemento de sellado en banda de acuerdo con el siguiente procedimiento.

20 Los copolímeros de PVA utilizados fueron POVACOAT Tipo F (con una viscosidad de 5,5 mPa·s medida a 25 °C utilizando una solución acuosa al 5% del copolímero) y POVACOAT Tipo R (con una viscosidad de 20 mPa·s medida a 25 °C utilizando una solución acuosa al 5% del copolímero), ambos fabricados por Daido Kasei Corp. Los productos de PVA utilizados fueron JP-04 (con un grado de polimerización medio de 400, PVA parcialmente saponificado: grado de saponificación entre 86 y 90 % mol); JP-05 (con un grado de polimerización medio de 500, PVA parcialmente saponificado: grado de saponificación entre 87 y 89 % mol); JP-10 (con un grado de polimerización medio de 1.000, PVA parcialmente saponificado: grado de saponificación entre 86 y 90 % mol); JP-15 (con un grado de polimerización medio de 1.500, PVA parcialmente saponificado: grado de saponificación entre 86 y 90 % mol); JP-18 (con un grado de polimerización medio de 1.800, PVA parcialmente saponificado: grado de saponificación entre 87 y 89 % mol); JP-20 (con un grado de polimerización medio de 2.000, PVA parcialmente saponificado: grado de saponificación entre 87 y 89 % mol); y JP-33 (con un grado de polimerización medio de 3.300, PVA parcialmente saponificado: grado de saponificación entre 86,5 y 89,5 % mol) todos ellos fabricados por Japan Vam & Poval Co., Ltd. La viscosidad se midió con un viscosímetro de rotación del tipo B (utilizando un rotor del número 2 para una viscosidad menor de 500 mPa·s, un rotor del número 3 para una viscosidad de por lo menos 500 mPa·s y menor de 2.000 mPa·s y un rotor del número 4 para una viscosidad de 2.000 mPa·s o más) a 23 °C a 60 rpm durante 1 minuto.

35 Más específicamente, se prepararon soluciones acuosas de copolímeros de PVA y de PVA a concentraciones tal como se muestra en las tablas 3 a 11. Se midió la viscosidad de las soluciones y se evaluó la idoneidad de la viscosidad de dichas soluciones en términos de factores de manipulación como goteo, formación de filamentos y fluidez, cuando se aplicó a las cápsulas duras.

40 Más específicamente, si la solución era satisfactoria en términos de goteo, formación de filamentos y fluidez, es decir, si cumplía con todos los requisitos cuando se aplicaban a cápsulas duras, se evaluaba como "adecuada: o"; si la solución no cumplía por lo menos uno de los requisitos anteriores, se evaluaba como "inadecuada: x".

45

Las tablas 3 a 11 muestran los resultados.

# ES 2 605 962 T3

Tabla 3

Resultados del ensayo de idoneidad de viscosidad de un copolímero de PVA (POVACOAT Tipo F)

Concentración (% en peso)	10	15	20	27	30
Viscosidad (mPa·s)	20	120	470	4.800	11.000
Idoneidad de viscosidad	x	o	o	o	x

5

Tabla 4

Resultados del ensayo de idoneidad de viscosidad de un copolímero de PVA (POVACOAT Tipo R)

Concentración (% en peso)	3	5	10	13	15
Viscosidad (mPa·s)	70	130	850	4.200	8.000
Idoneidad de viscosidad	x	o	o	o	x

10

Tabla 5

Resultados del ensayo de idoneidad de viscosidad del PVA (JP-04)

Concentración (% en peso)	10	15	25	31	33
Viscosidad (mPa·s)	25	100	1.100	4.500	6.000
Idoneidad de viscosidad	x	o	o	o	x

15

Tabla 6

Resultados del ensayo de idoneidad de viscosidad del PVA (JP-05)

Concentración (% en peso)	12	13	20	27	28
Viscosidad (mPa·s)	80	130	900	4.800	6.900
Idoneidad de viscosidad	x	o	o	o	x

20

Tabla 7

Resultados del ensayo de idoneidad de viscosidad del PVA (JP-10)

Concentración (% en peso)	8	10	15	20	22
Viscosidad (mPa·s)	70	160	950	5.000	9.500
Idoneidad de viscosidad	x	o	o	o	x

25

Tabla 8

Resultados del ensayo de idoneidad de viscosidad del PVA (JP-15)

Concentración (% en peso)	6	8	13	15	16
Viscosidad (mPa·s)	60	200	1.700	3.900	5.200
Idoneidad de viscosidad	x	o	o	o	x

Tabla 9

Resultados del ensayo de idoneidad de viscosidad del PVA (JP-18)

Concentración (% en peso)	6	7	10	13	14
Viscosidad (mPa·s)	90	180	900	4.300	6.100
Idoneidad de viscosidad	x	o	o	o	x

Tabla 10

Resultados del ensayo de idoneidad de viscosidad del PVA (JP-20)

Concentración (% en peso)	5	7	10	12	13
Viscosidad (mPa·s)	70	220	1.500	4.000	6.500
Idoneidad de viscosidad	x	o	o	o	x

Tabla 11

Resultados del ensayo de idoneidad de viscosidad del PVA (JP-33)

Concentración (% en peso)	3	4	7	9	10
Viscosidad (mPa·s)	30	120	1.800	4.300	6.600
Idoneidad de viscosidad	x	o	o	o	x

Los resultados muestran que ninguna de las soluciones acuosas de los copolímeros de PVA y del PVA con una viscosidad entre 100 y 5.000 mPa·s (23 °C) gotea y fueron sencillas de manipular con una fluidez excelente y ninguna formación de filamentos inconveniente. Los resultados anteriores confirmaron que se pueden obtener líquidos de elemento de sellado en banda con una viscosidad adecuada (entre 100 y 5.000 mPa·s, 23 °C) y fáciles de manipular cuando se aplican a cápsulas duras ajustando la concentración de las soluciones acuosas de los copolímeros de PVA y de los PVA.

#### 25 Ejemplo experimental 4

Se prepararon varios tipos de cápsulas duras llenas tal como se describe a continuación (ejemplos 1 a 5) y se evaluaron los elementos de sellado en banda aplicados a las mismas para su manipulación (goteo, formación de filamentos y fluidez), así como las propiedades del sellado en banda.

#### 30 (1) Preparación de la cápsula dura sellada

##### (1-1) Ejemplo 1

35 Se preparó una solución del 25 % de un copolímero de PVA (POVACOAT Tipo F, producto de Daido Kasei Corp.), al 50,7 % de agua y 24,3 % de etanol puro (viscosidad: 3.100 mPa·s medida bajo las mismas condiciones que en el ejemplo experimental 3; la misma aplicada a continuación) y se utilizó como un líquido de preparación de elemento de sellado en banda. Utilizando una máquina de llenado y sellado de cápsulas completamente automática (producto de Qualicaps Co., Ltd.), se llenaron 600 µL aproximadamente de un polietilenglicol con un peso molecular medio de 400 (PEG400) en una cápsula dura de tamaño número 0 que comprendía un copolímero de PVA como material base. La parte de ensamblado del cuerpo y la tapa de la cápsula dura se selló con el líquido de preparación de sellado en banda para producir una cápsula dura llena de PEG.

45 La cápsula dura de tamaño número 0 que comprendía como material base un copolímero de PVA se preparó según el procedimiento siguiente:

Se añadieron 0,8 kg de una solución acuosa al 10 % de cloruro de potasio, 8 kg de una solución acuosa al 2 % de

carragenina y 3,86 kg de agua purificada a 87,34 kg de una solución acuosa al 22,9 % de un copolímero de PVA (POVACOAT Tipo L, producto de Daido Kasei Corp., con una viscosidad de 20 mPa·s medida a 25 °C utilizando una solución acuosa al 5 % del mismo), se calentaron a 60 °C y se removieron. Esta solución se desgasificó al mismo tiempo que se removía suavemente durante 24 horas. La solución acuosa obtenida de este modo (solución de preparación de cápsula) se dispuso como un fluido de inmersión en una máquina de fabricación de cápsula según un procedimiento de inmersión. Mientras se mantenía la temperatura del fluido de inmersión entre 50 °C y 55 °C, se preparó la cápsula dura del tamaño 0 (tapa y cuerpo) según un procedimiento usual.

#### (1-2) Ejemplo 2

Se preparó una solución (viscosidad: 500 mPa·s) que comprendía el 20 % de un copolímero de PVA (POVACOAT Tipo F, producto de Daido Kasei Corp.), el 2 % de sorbitol, el 50,7 % de agua y el 27,3 % de etanol puro y se utilizó como un líquido de preparación de elemento de sellado en banda. Utilizando una máquina de llenado y sellado de cápsulas completamente automática (producto de Qualicaps Co., Ltd.), se llenaron 600 µL aproximadamente de PEG400 en una cápsula dura de tamaño número 0 que comprendía un copolímero de PVA como material base. La parte de ensamblado del cuerpo y la tapa de la cápsula dura se selló con el líquido de preparación de elemento de sellado en banda para producir una cápsula dura llena de PEG.

#### (1-3) Ejemplo 3

Se preparó una solución (viscosidad: 160 mPa·s) que comprendía el 10 % de un copolímero de PVA (POVACOAT Tipo F, producto de Daido Kasei Corp.), el 10 % de PVA (JP-05, producto de Japan Vam & Poval Co., Ltd.), el 2 % de sorbitol, el 50,7 % de agua y el 27,3 % de etanol puro y se utilizó como un líquido de preparación de elemento de sellado en banda. Utilizando una máquina de llenado y sellado de cápsulas completamente automática (producto de Qualicaps Co., Ltd.), se llenaron 600 µL aproximadamente de PEG400 en una cápsula dura de tamaño número 0 que comprendía un copolímero de PVA como material base. La parte de ensamblado del cuerpo y la tapa de la cápsula dura se selló con el líquido de preparación de elemento de sellado en banda para producir una cápsula dura llena de PEG.

#### (1-4) Ejemplo 4

Se preparó una solución (viscosidad: 920 mPa·s) que comprendía el 20 % de PVA (JP-05, producto de Japan Vam & Poval Co., Ltd.), el 2 % de sorbitol, el 50,7 % de agua y el 27,3 % de etanol puro y se utilizó como un líquido de preparación de elemento de sellado en banda. Utilizando una máquina de llenado y sellado de cápsulas completamente automática (producto de Qualicaps Co., Ltd.), se llenaron 470 µL aproximadamente de PEG400 en una cápsula dura de tamaño número 1 que comprendía un PVA como material base. La parte de ensamblado del cuerpo y la tapa de la cápsula dura se selló con el líquido de preparación de elemento de sellado en banda para producir una cápsula dura llena de PEG.

La cápsula dura de tamaño número 1 que comprendía PVA como material base se preparó de acuerdo con el presente procedimiento:

Se añadieron 20 kg de PVA (grado medio de polimerización: 1.000, grado de saponificación: entre 86 y 90 % mol, producto de Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a 71,2 L de agua purificada a 40 °C y se dispersaron. La dispersión se calentó a 82 °C para disolver el PVA. Esta solución se enfrió a 60 °C para preparar una solución acuosa de PVA. Se añadieron 0,8 kg de una solución acuosa al 10 % de cloruro de potasio y 8 kg al 2 % de una solución acuosa de carragenina a la solución acuosa de PVA y se removieron. Esta solución se desgasificó al mismo tiempo que se removía suavemente durante 24 horas. La solución acuosa de preparación de cápsula obtenida de este modo se dispuso como un fluido de inmersión en una máquina de fabricación de cápsula según un procedimiento de inmersión. Mientras se mantenía la temperatura del fluido de inmersión entre 50 °C y 55 °C, se preparó la cápsula dura del tamaño número 1 (tapa y cuerpo) según un procedimiento usual.

#### (1-5) Ejemplo 5

Se preparó una solución (viscosidad: 500 mPa·s) que comprendía el 20 % de PVA (JP-05, producto de Japan Vam & Poval Co., Ltd.), el 50,7 % de agua y el 29,3 % de etanol puro y se utilizó como un líquido de preparación de elemento de sellado en banda. Utilizando una máquina de llenado y sellado de cápsulas completamente automática (producto de Qualicaps Co., Ltd.), se llenaron 470 µL aproximadamente de PEG400 en una cápsula dura de tamaño número 1 que comprendía un PVA como material base (véase el ejemplo 4). La parte de ensamblado del cuerpo y la tapa de la cápsula dura se selló con el líquido de preparación de elemento de sellado en banda para producir una cápsula dura llena de PEG.



**(2) Evaluación de las propiedades de manipulación y sellado en banda**

**(2-1) Evaluación de la manipulación (goteo, formación de filamentos y fluidez)**

Se midió la viscosidad de los líquidos de preparación de elemento de sellado utilizados para preparar las cápsulas duras selladas de los ejemplos 1 a 5 y también se evaluaron los líquidos en relación con el goteo, la formación de filamentos y la fluidez. Más específicamente, si el líquido era satisfactorio en términos de goteo, formación de filamentos y fluidez, es decir, si cumplía con todos los requisitos cuando se aplicaba a cápsulas duras, se evaluaba el líquido como "adecuado: o"; si el líquido no cumplía por lo menos uno de los requisitos anteriores, se evaluaba como "no adecuado: x". La tabla 12 siguiente muestra los resultados. Dichos resultados muestran que los líquidos de preparación de elemento de sellado en banda no formaban un filamento cuando se aplicó a la circunferencia de la parte de ensamblado de la cápsula, los líquidos de preparación de elemento de sellado en banda no goteaban y se formó de manera sencilla un elemento de sellado en banda excelente.

**(2-2) Evaluación de las propiedades del elemento de sellado en banda**

Las cápsulas duras selladas preparadas según los ejemplos 1 a 5 se dejaron a 23°C a una humedad relativa del 43% (RH43%) durante un día y, a continuación, se observaron los cambios aparentes, particularmente el estado del elemento de sellado en banda formado en la circunferencia de la parte de ensamblado. Como resultado, no se observó ninguna fuga procedente de las cápsulas duras de los ejemplos 1 a 5, ni se observaron anomalías aparentes en la parte sellada (parte de elemento de sellado en banda).

Las cápsulas duras selladas preparadas en los ejemplos 1 a 5 se dejaron en un papel blanco a 25°C a una humedad relativa del 40% durante 12 horas y, a continuación, se comprobó la fuga de contenido (PEG400) de la porción de elemento de sellado en banda y se evaluó de acuerdo con el procedimiento y los criterios siguientes.

(a) Después de dejar la cápsula dura sellada durante 12 horas, si se observó alguna adhesión del contenido (PEG400) en el área del papel blanco en contacto con la cápsula.

(b) Cuando la cápsula dura sellada se enrolló en el papel blanco después de haber estado en el papel blanco durante 12 horas, si se observó alguna adhesión del contenido (PEG400) en el papel blanco.

Si no se observó ninguna adhesión al papel de copia en blanco, es decir, no se observó ninguna fuga de contenido en (a) ni en (b), el líquido se evaluó como "provisto de propiedades de sellado en banda: o". Si se observó alguna fuga de contenido en (a) o en (b), se evaluó la solución como "sin propiedades de sellado en banda: x".

La tabla 12 muestra los resultados.

Los resultados muestran que el contenido no se fugó de las cápsulas duras llenadas selladas (ejemplos 1 a 5) y que los elementos de sellado en banda tenían propiedades de sellado en banda.

Tabla 12

	(% en peso)				
	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
Copolímero de PVA	25,0 (100)**	20,0 (91)	10,0 (45,5)	- (0)	- (0)
PVA	- (0)	- (0)	10,0(45,5)	20,0(91)	20,0 (100)
Sorbitol	- (0)	2,0 (9)	2,0 (9)	2,0 (9)	- (0)
Agua	50,7	50,7	50,7	50,7	50,7
Etanol puro	24,3	27,3	27,3	27,3	29,3
Viscosidad (mPa·s) *	3.100	500	160	920	500
Manipulación	o	o	o	o	o
Propiedades de sellado en banda	o	o	o	o	o

\* Viscosidad: medida con un viscosímetro de rotación del tipo B (utilizando un rotor del número 2 para una viscosidad de menos de 500 mPa·s, un rotor número 3 para una viscosidad de por lo menos 500 mPa·s e inferior a 2.000 mPa·s, y un rotor número 4 para una viscosidad de 2.000 mPa·s o más) a 23°C a 60 rpm durante 1 minuto.

\*\* Los números entre paréntesis en la tabla se refieren a las razones en peso del polímero de PVA, el PVA y el sorbitol según el peso en seco del elemento de sellado en banda como 100% en peso.

**Ejemplo experimental 5**

Utilizando un copolímero de PVA (POVACOAT Tipo F, producto de Daido Kasei Corp.), PVA (JP-05, producto de Japan Vam & Poval Co., Ltd.) y sorbitol como materias primas para el elemento de sellado en banda, se prepararon los líquidos de preparación de elemento de sellado en banda de la formulación que se muestra a continuación en la tabla 13 (ejemplos de formulación 1 a 19) de acuerdo con los procedimientos de los ejemplos 1 a 5. Los números entre paréntesis en la tabla se refieren a las razones en peso del polímero de PVA, el PVA y el sorbitol tomando como base el peso en seco del elemento de sellado en banda como 100% en peso. Se midió la viscosidad de los líquidos de preparación del elemento de sellado en banda y se evaluó también su manipulación, en términos de goteo, formación de filamentos y fluidez, cuando se aplicaron a cápsulas duras, de acuerdo con los procedimientos del ejemplo experimental 4.

Utilizando una máquina de llenado y sellado de cápsulas completamente automática (producto de Qualicaps Co., Ltd.), se llenaron 470 µL aproximadamente de PEG400 en una cápsula dura de tamaño número 1 que comprendía PVA como material base (ver el ejemplo 3). La parte de ensamblado del cuerpo y la tapa de la cápsula dura se selló con el líquido de preparación de elemento de sellado en banda para producir una cápsula dura llena de PEG. Se aprecia a simple vista la cápsula dura sellada para comprobar la frecuencia de fuga del contenido y la precipitación del sorbitol. Después de dejar la cápsula dura en una copia de papel blanco a 25°C a una humedad relativa del 40% durante 12 horas del mismo modo que en el ejemplo 4, se evaluaron las propiedades del sellado en banda en términos de fuga de cualquier contenido ocurrida.

La tabla 13 muestra también los resultados.

Tabla 13

	Formulación ejemplo 1	Formulación ejemplo 2	Formulación ejemplo 3	Formulación ejemplo 4	Formulación ejemplo 5	Formulación ejemplo 6
Copolímero de PVA	25,0 (100)	20 (91)	10 (45,5)	0 (0)	0 (0)	15 (80)
PVA	0 (0)	0 (0)	10 (45,5)	20 (91)	20,0 (100)	0 (0)
Sorbitol	0 (0)	2 (9)	2 (9)	2 (9)	0 (0)	3,75 (20)
Agua	50,7	50,7	50,7	50,7	50,7	50,7
Etanol puro	24,3	27,3	27,3	27,3	29,3	30,5
Viscosidad (mPa·s)	3100	500	160	920	500	150
Manipulación del líquido de preparación de elemento de sellado en banda	o	o	o	o	o	o
Propiedades de sellado en banda	o	o	o	o	o	o
Precipitación del sorbitol	No se ha dado	No se ha dado	No se ha dado	No se ha dado	No se ha dado	No se ha dado

	Formulación ejemplo 7	Formulación ejemplo 8	Formulación ejemplo 9	Formulación ejemplo 10	Formulación ejemplo 11	Formulación ejemplo 12
Copolímero de PVA	15,0 (70)	15,0 (60)	15,0 (50)	15,0 (40)	15,0 (30)	15,0 (20)
PVA	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sorbitol	6,4 (30)	10,0 (40)	15,0 (50)	22,5 (60)	35,0 (70)	40,0 (80)
Agua	50,7	50,7	50,7	50,7	50,0	50,0
Etanol puro	27,9	24,3	19,3	11,8	0	0
Viscosidad (mPa·s)	180	200	320	480	1600	220
Manipulación del líquido de preparación de elemento	o	o	o	o	o	o

ES 2 605 962 T3

	Formulación ejemplo 7	Formulación ejemplo 8	Formulación ejemplo 9	Formulación ejemplo 10	Formulación ejemplo 11	Formulación ejemplo 12
de sellado en banda						
Propiedades de sellado en banda	o	o	o	o	o	x
Precipitación del sorbitol	No se ha dado	Se ha dado	Se ha dado	Se ha dado	Se ha dado	No se ha dado

	Formulación ejemplo 13	Formulación ejemplo 14	Formulación ejemplo 15	Formulación ejemplo 16	Formulación ejemplo 17	Formulación ejemplo 18	Formulación ejemplo 19
Copolímero de PVA	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
PVA	15,0 (80)	15,0 (70)	15,0 (60)	15,0 (50)	15,0 (40)	15,0 (30)	10,0 (20)
Sorbitol	3,75 (20)	6,4 (30)	10,0 (40)	15,0 (50)	22,5 (60)	35,0 (70)	40,0 (80)
Agua	50,7	50,7	50,7	50,7	50,7	50,0	50,0
Etanol puro	30,5	27,9	24,3	19,3	11,8	0	0
Viscosidad (mPa·s)	180	250	300	600	800	2000	350
Manipulación del líquido de preparación de elemento de sellado en banda	o	o	o	o	o	o	o
Propiedades de sellado en banda	o	o	o	o	o	o	x
Precipitación del sorbitol	No se ha dado	No se ha dado	Se ha dado	Se ha dado	Se ha dado	Se ha dado	Se ha dado

5 Los resultados anteriores muestran que el PVA y los copolímeros de PVA resultan adecuados para su uso como materias primas para el elemento de sellado en banda, y se pueden utilizar individualmente o en combinación; e incluso cuando la composición inicial comprende sorbitol en una proporción del 70% o menos, la composición se puede utilizar de forma adecuada como materia prima para el elemento de sellado en banda. Desde el punto de vista de las propiedades de sellado en banda, la proporción de sorbitol puede ser cualquier cantidad que no sea mayor del 70%. Desde el punto de vista de la precipitación del sorbitol, la proporción preferentemente es inferior a 10 40%, más preferentemente no superior a 35% e incluso más preferentemente no superior a 30%.

15 El uso del elemento de sellado en banda que puede obtenerse mediante la invención puede evitar la fuga del contenido a través del hueco entre el cuerpo y la tapa de una cápsula dura llena de PEG, particularmente una composición que comprende un PEG de peso molecular bajo con un peso promedio molecular entre 200 y 600 y, además, protege el contenido frente al deterioro provocado por el contacto con el aire y el agua que entran por el hueco.

20 De acuerdo con la cápsula dura llena que puede obtenerse mediante la invención, la parte de ensamblado de tapa y cuerpo de la cápsula se sella con el elemento de sellado en banda. Por lo tanto, incluso cuando la cápsula dura se llena con PEG, particularmente una composición que comprenda un PEG de peso molecular bajo con un peso molecular medio entre 200 y 600, el contenido de la cápsula no se fuga por el hueco entre el cuerpo y la tapa y también se puede evitar el deterioro del contenido provocado por el contacto con el aire y el agua que entran por dicho hueco. De este modo, la cápsula dura resulta útil como cápsula para contener una composición de fármaco, parafármaco, cosmética o alimenticia que comprenda PEG, particularmente un PEG con un peso molecular bajo con 25 un peso molecular medio entre 200 y 600 como excipiente.

**REIVINDICACIONES**

1. Líquido para preparar un elemento de sellado en banda para una cápsula dura llenada con un polietilenglicol o una composición que comprende un polietilenglicol,
- 5 en el que el líquido es una disolución acuosa que consiste en un alcohol de polivinilo, un copolímero de alcohol de polivinilo o una mezcla de los mismos, por lo menos un disolvente seleccionado de entre el grupo que consiste en agua, un disolvente hidrófilo, y una mezcla de los mismos, y opcionalmente sorbitol y/o un aditivo seleccionado de entre agentes colorantes, agentes opacificantes y fragancias en una proporción para realizar el sellado en banda, en el que el líquido presenta una viscosidad final de 100 a 5.000 mPa·s a 23°C:
- 10 la viscosidad es medida con un viscosímetro rotacional de tipo B (que utiliza un rotor nº 2 para una viscosidad inferior a 500 mPa·s, un rotor nº 3 para una viscosidad de por lo menos 500 mPa·s e inferior a 2.000 mPa·s, y un rotor nº 4 para una viscosidad de 2.000 mPa·s o superior) a 23°C a 60 rpm durante 1 minuto; y
- 15 en el que la proporción de sorbitol si se encuentra presente en el elemento de sellado en banda resultante es de 0,01 a 70% en peso.
2. Líquido para preparar el elemento de sellado en banda según la reivindicación 1, en el que el polietilenglicol es un polietilenglicol de peso molecular bajo que presenta un peso molecular medio de 200 a 600.
- 20 3. Líquido para preparar el elemento de sellado en banda según la reivindicación 1 o 2, en el que la cápsula dura está formada a partir de una película que comprende un alcohol de polivinilo, un copolímero de alcohol de polivinilo o una mezcla de los mismos.
- 25 4. Líquido para preparar el elemento de sellado en banda según la reivindicación 3, en el que la cápsula dura está formada a partir de una película que comprende un agente gelificante, o un agente gelificante y un adyuvante gelificante, además del alcohol de polivinilo, el copolímero de alcohol de polivinilo o la mezcla de los mismos.
- 30 5. Procedimiento para preparar una cápsula dura llena, en el que el procedimiento comprende:
- insertar un polietilenglicol o una composición que comprende un polietilenglicol en una cápsula dura,
- ajustar una tapa sobre un cuerpo de la cápsula,
- 35 aplicar el líquido de preparación de elemento de sellado en banda según la reivindicación 1 o 2 a la parte de ajuste, y
- secar para sellar la cápsula.
- 40 6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que la cápsula dura se forma a partir de una película que comprende un alcohol de polivinilo, un copolímero de alcohol de polivinilo o una mezcla de los mismos.
- 45 7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que la cápsula dura se forma a partir de una película que comprende un agente gelificante, o un agente gelificante y un adyuvante gelificante, además del alcohol de polivinilo, el copolímero de alcohol de polivinilo o la mezcla de los mismos.
8. Procedimiento para sellar una cápsula dura llena, en el que el procedimiento comprende:
- 50 aplicar el líquido de preparación de elemento de sellado en banda según la reivindicación 1 o 2 a una parte de ajuste de tapa a cuerpo de la cápsula dura llenada con un polietilenglicol o una composición que comprende un polietilenglicol, y
- secar para sellar la cápsula.
- 55 9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que la cápsula dura se forma a partir de una película que comprende un alcohol de polivinilo, un copolímero de alcohol de polivinilo o una mezcla de los mismos.
- 60 10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que la cápsula dura se forma a partir de una película que comprende un agente gelificante, o un agente gelificante y un adyuvante gelificante, además del alcohol de polivinilo, el copolímero de alcohol de polivinilo o la mezcla de los mismos.

FIG.1

