

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 692 644**

51 Int. Cl.:

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61J 3/07 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2013 PCT/EP2013/055302**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.11.2013 WO13164122**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2013 E 13711002 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018 EP 2844297**

54 Título: **Dispersiones acuosas de polímeros de liberación controlada y cubiertas y cápsulas para las mismas**

30 Prioridad:

02.05.2012 US 201261641505 P
02.05.2012 US 201261641485 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.12.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BENAMEUR, HASSAN y
HUTCHISON, KEITH

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 692 644 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

Dispersiones acuosas de polímeros de liberación controlada y cubiertas y cápsulas para las mismas

La presente descripción se refiere a composiciones acuosas para su uso en la fabricación de cubiertas de cápsulas y cápsulas con un polímero funcional. La presente descripción se refiere a composiciones acuosas para su uso en la fabricación de cubiertas de cápsulas dotadas de propiedades de liberación controlada. La presente descripción también se refiere a composiciones acuosas para su uso en la fabricación de cubiertas de cápsulas y cápsulas dotadas de propiedades de barrera a la humedad. La presente descripción también se refiere, en parte, a dispersiones acuosas adecuadas para la implementación de dichos procesos de fabricación, y a cubiertas de cápsulas y cápsulas obtenidas con las mismas.

Las cápsulas son formas de dosificación bien conocidas que normalmente consisten en una cubierta llena con una o más sustancias específicas. La cubierta en sí puede ser una cubierta estable blanda o dura. Las cubiertas de cápsulas duras se fabrican generalmente usando procesos de moldeo por inmersión, que pueden distinguirse en dos procedimientos alternativos. En un primer procedimiento, las cápsulas se preparan sumergiendo punzones de moldeo de acero inoxidable en una solución de polímero, que opcionalmente contiene uno o más agentes gelificantes (por ejemplo, carragenanos) y agentes cogelificantes (por ejemplo, cationes inorgánicos). Los punzones de moldeo se extraen seguidamente, se invierten y se secan para formar una película sobre la superficie. Las películas de cápsulas secadas se extraen entonces de los moldes, se cortan a la longitud deseada, y luego se ensamblan las cápsulas y cuerpos, se imprimen y se envasan. Véanse, por ejemplo, los documentos US 5,264,223, US 5,756,123 y US 5,756,123. En el segundo procedimiento, no se usan agentes gelificantes o cogelificantes y las gelificaciones de la solución de polímero formadora de película sobre los punzones de moldeo se inducen térmicamente sumergiendo los punzones de moldeo precalentados en la solución de polímero. Este segundo proceso se denomina habitualmente termogelificación o moldeo por inmersión por termogelificación. Véanse, por ejemplo, los documentos EP 0401832, US 3,493,407, US 4,001,211, GB1310697, US 3,617,588 y WO 2008/050209. Los procesos de fabricación antes citados implican el uso de soluciones de los diferentes ingredientes que son necesarios para la elaboración de las cubiertas de cápsulas.

También son conocidos en la técnica métodos para la fabricación de cubiertas de cápsulas blandas. La fabricación de cubiertas de cápsulas blandas a escala de producción se introdujo por Robert Pauli Scherer en 1933 con la invención de una máquina de encapsulación de matrices rotatorias. El proceso de matrices rotatorias implica la formación continua de un sello térmico entre dos cintas de gelatina simultánea a la dosificación del líquido de relleno en cada cápsula. Aunque la velocidad y eficiencia del proceso de fabricación ha mejorado enormemente en los últimos años, el principio de fabricación básico sigue esencialmente sin modificaciones. Antes de que tenga lugar el proceso de encapsulación, se llevan a cabo frecuentemente dos subprocesos, que proporcionan los dos componentes de una cápsula blanda: (a) la masa de gel que proporcionará la cubierta de cápsula blanda y (b) la matriz de relleno para el contenido de la cápsula blanda.

La masa de gel se prepara disolviendo la gelatina en agua a aproximadamente 80°C y bajo vacío seguido de la adición de un plastificante, por ejemplo, glicerol. Una vez se ha disuelto totalmente la gelatina, entonces pueden añadirse otros componentes tales como colorantes, opacificadores, aromas y conservantes. La masa de gel caliente se suministra entonces a la máquina de encapsulación a través de tuberías de transferencia calentadas por un método de colada que forma dos cintas de gelatina separadas, cada una con una anchura de aproximadamente 150 mm. Durante el proceso de colada, la gelatina pasa a través de la transición sol-gel y el grosor de cada cinta de gelatina está controlado a $\pm 0,1$ mm en el intervalo de 0,5-1,5 mm. El grosor de las cintas de gel se comprueba regularmente durante el proceso de fabricación. Las dos cintas de gel se llevan entonces a través de cilindros, con frecuencia lubricados con pequeñas cantidades de aceite lubricante vegetal, y hacia la encapsulación de matrices rotatorias. Cada cinta de gel proporciona una mitad de la cápsula de gelatina blanda. Véase, por ejemplo, Aulton, M. Aulton's Pharmaceutics: The Design & Manufacture of Medicines, 527-533 (Kevin M G Taylor ed., 3ª ed. 2001).

Una vez se forman las cápsulas, se han usado diferentes técnicas para impartir propiedades de liberación controlada a las cubiertas de cápsulas duras o blandas. Una de tales técnicas conlleva tratar la superficie de las cápsulas previamente fabricadas (por ejemplo, pulverización o revestimiento de película de cápsulas ya fabricadas) con una o más capas de una sustancia o composición que es conocida por impartir propiedades entéricas. Sin embargo, esta técnica requiere tiempo, es compleja, y consiste en un proceso costoso de varias etapas. Además, las cubiertas de cápsulas duras elaboradas por este proceso deben estar típicamente previamente llenas y selladas, o precintadas, antes de que se trate la superficie. Como resultado, no es posible usar este proceso para elaborar o comercializar cubiertas de cápsulas duras en un estado previamente cerrado. Así, la determinación de los parámetros de llenado adecuados se deja al usuario final. Para cápsulas blandas, el tratamiento posterior da como resultado generalmente cápsulas que son quebradizas y difíciles de manipular.

En un intento por superar estos inconvenientes, otra técnica usada para impartir propiedades de liberación controlada a cubiertas de cápsulas duras o blandas conlleva el uso directo de polímeros de liberación controlada, (por ejemplo, polímeros insolubles en ácido). El uso de esta técnica en la fabricación de cubiertas de cápsulas duras, por ejemplo, puede permitir que impartir las propiedades se produzca durante el proceso de fabricación y no tratando las cápsulas que ya se han formado previamente. Sin embargo, el uso de este proceso para la fabricación de cubiertas de cápsulas

duras que cumplan las propiedades requeridas para la comercialización requiere el uso de una gran cantidad de polímeros entéricos. A las grandes cantidades requeridas los polímeros entéricos son poco o totalmente insolubles en agua, por tanto, hacen el proceso impracticable para usarse a escala comercial. Además, este método de revestimiento funciona bien a pequeña escala para cápsulas de hidroxipropil metilcelulosa (HMPC), pero en el caso de cápsulas de gelatina, la mala adhesión de la capa a la superficie de gelatina suave puede dar lugar a fragilidad de la cápsula. Véase, por ejemplo, Huyghebaert *et al.*, *Eur J Pharm Sci* 2004, 21, 617-623; Felton *et al.*, *Pharm Sci* 2002, 4, Abstract T3320, y Thoma *et al.*, *Capsugel Technical Bulletin* 1986, 1-16.

Los intentos por superar los deficiencias descritas antes incluyen (i) usar bajas cantidades solubles en agua de polímeros insolubles en ácido en combinación con cantidades mayores de polímeros formadores de película convencionales; (ii) salificar los polímeros insolubles en agua para obtener derivados solubles en agua; (iii) usar soluciones de inmersión basadas en disolventes en lugar de las basadas en agua; y (iv) usar técnicas alternativas que no requieren solubilización de polímeros, tales como moldeo por inyección. Véanse, por ejemplo, los documentos WO2004/030658; WO2008/119943; EP1447082; US 4,138,013; US 2,718,667; EP 223685A1; Han *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 98, Nº 8, Agosto 2009; y Kirilmaz L., *S.T.P. Pharma Sciences*, 10 Noviembre, 1993, 3/5 (374-378). El documento US643,853 se refiere a cápsulas medicinales y más en particular a cápsulas de metilcelulosa, y a métodos de fabricación de las mismas. Las cápsulas pueden comprender un plastificante no tóxico diseñado para impartir mayor flexibilidad. El documento US1355324 se refiere a cápsulas telescópicas autosoportadas y a otras capas para dosificaciones farmacéuticas, que se disuelven por los jugos gástricos.

Existe una necesidad de desarrollar una forma rápida, segura y económica para generar cubiertas de cápsulas que presenten, por ejemplo, propiedades de liberación controlada, manteniendo al mismo tiempo propiedades químicas y mecánicas, y sin necesidad de polímeros insolubles en ácidos convencionales y/o medios no acuosos, y sin que se requieran etapas de proceso adicionales, por ejemplo, revestimiento con el polímero funcional o doble inmersión.

Por consiguiente, un aspecto de la presente descripción proporciona composiciones acuosas para preparar cubiertas de cápsulas, así como métodos de fabricación de cubiertas de cápsulas con las mismas composiciones. A pesar del alto contenido en sólidos, las composiciones acuosas descritas en el presente documento tienen baja viscosidad cuando el polímero de liberación controlada está en un estado dispersado y no en solución. La baja viscosidad de las composiciones acuosas da como resultado procesos de fabricación ventajosos.

Otro aspecto de la presente descripción proporciona composiciones basadas en agua que comprenden polímeros derivados de la celulosa, copolímeros de poli(acetato de vinilo) y polímeros de polimetacrilato que presentan un contenido en sólidos, viscosidad a temperatura ambiente, propiedades de endurecimiento, formación de película y comportamiento reológico apropiados para su uso en la fabricación de cubiertas de cápsulas duras y blandas. Otro aspecto de la presente descripción proporciona sistemas exentos de disolvente obtenidos mediante técnicas de polimerización en emulsión o emulsión directa de determinados polímeros, conocidos como látex o seudolátex. En otro aspecto, la presente descripción se refiere a películas y cubiertas de cápsulas obtenidas a partir de las composiciones basadas en agua antes citadas, donde las películas y/o cubiertas de cápsulas presentan propiedades de liberación controlada y presentan propiedades químicas y mecánicas óptimas, por ejemplo, perfil de disgregación, perfil de disolución, grosor de la película, valores de resistencia a la tracción.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona películas y cubiertas de cápsulas duras y blandas que presentan propiedades de liberación controlada, que están exentas de medios/disolventes no acuosos.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un modo rápido, económico, seguro y fácil de llevar a cabo procesos de moldeo por inmersión para la fabricación de cubiertas de cápsulas que presentan propiedades de liberación controlada. En otro aspecto, la presente descripción proporciona un modo rápido, económico, seguro y fácil para llevar a cabo procesos de moldeo por inmersión en "una etapa" o "una inmersión" para la fabricación de cubiertas de cápsulas duras, donde la presencia conjunta de polímeros no entéricos formadores de película convencionales ya no es necesaria. En otro aspecto más, la presente descripción proporciona un modo rápido, económico, seguro y fácil para llevar a cabo procesos para la fabricación de cubiertas de cápsulas blandas, y cápsulas blandas, donde las propiedades de liberación controlada son impartidas a través de la dispersión acuosa de los polímeros. En otro aspecto, la presente descripción proporciona procesos para la fabricación de cápsulas y cubiertas de cápsulas donde a partir de una capa de dispersión, la evaporación de toda el agua se produce mientras las partículas de polímero floculan (empaquetadas juntas), dejando entonces el empaquetamiento estrecho intersticios según continúa la evaporación y compactación de partículas, la película de polímero comienza a formarse con partículas compactadas (deformadas), conduciendo a la difusión entre partículas (coalescencia) de moléculas de polímero que generan película de polímero isotrópica.

Descripción de las figuras

Figura 1 muestra los perfiles de disolución y disgregación de cubiertas de cápsulas fabricadas de acuerdo con composiciones y métodos de al menos una forma de realización de la presente descripción.

Figura 2 muestra algunas dispersiones de polímeros acuosos disponibles comercialmente.

Descripción detallada

Tal como se usa en la presente descripción, las siguientes palabras, frases y símbolos generalmente pretenden tener los significados descritos a continuación, a no ser que el contexto en el que se usan indique otra cosa.

5 Tal como se usa en el presente documento, “opcional” u “opcionalmente” significa que el evento o circunstancia descrito seguidamente puede o no puede producirse, y que la descripción incluye casos en los que el evento o circunstancia se produce y casos en los que no lo hace.

Tal como se usa en el presente documento, “% p/p” significa en peso como porcentaje del peso total.

10 El término “aproximadamente” pretende significar aproximadamente, en la región de, más o menos, o alrededor. Cuando el término “aproximadamente” se usa en combinación con un intervalo numérico, este modifica dicho intervalo extendiendo los límites superior e inferior los valores numéricos indicados. A no ser que se indique de otro modo, se entenderá que los parámetros numéricos expuestos en la siguiente memoria descriptiva y reivindicaciones adjuntas son aproximaciones. Como mínimo, y no como un intento de limitar la solicitud de la doctrina de equivalentes al ámbito de las reivindicaciones, los parámetros numéricos se leerán a la luz del número de dígitos significativos indicados y la aplicación de técnicas de redondeo ordinarias.

15 Tal como se usa en el presente documento, “propiedades de liberación controlada” significa que las cubiertas de cápsulas descritas en el presente documento son solubles en, o se disgregan a diferentes niveles de pH en el tracto gastrointestinal, y que los polímeros usados en la dispersión están seleccionados dependiendo del perfil de liberación deseado. Véase, por ejemplo, Wen, Hong, Oral Controlled release Formulation Design and Drug Delivery: Theory to Practice, (Kinam Park ed., 2010). Los términos “polímero”, “polímero de liberación controlada”, o “polímero funcional”
20 son polímeros que imparten propiedades derivadas de la celulosa, copolímeros de poli(acetato de vinilo) y polímeros de polimetacrilato.

25 “Polímeros derivados de la celulosa” se refiere a hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), hidroxietil-celulosa (HEC), hidroxipropil-celulosa (HPC), metilcelulosa (MC), carboximetilcelulosa de sodio (CMCNa), etilcelulosa (EC), acetato ftalato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCP), acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAS), y mezclas o equivalentes de los mismos.

“Copolímeros de poli(acetato de vinilo)” se refiere a poli(acetato ftalato de vinilo), acetato de polividona, copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo, copolímero de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol y mezclas o equivalentes de los mismos.

30 “Polímeros de polimetacrilato” se refiere a copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo, copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de etilo, copolímeros de metacrilato de dimetilaminocetilo, copolímeros de metacrilato de amonio, copolímero de acrilato/metacrilato de etilo y mezclas o equivalentes de los mismos.

En la presente descripción, los polímeros de liberación controlada son polímeros entéricos como polimetacrilatos (copolimerizado de ácido metacrílico y bien metacrilato de metilo o acrilato de etilo) (EUDRAGIT®), polímeros basados en celulosa (CAT, HPMCAS, HPMCP) o derivados de polivinilo, por ejemplo, acetato ftalato de polivinilo (Coateric®).

35 El término “dispersión”, se refiere a un sistema bifásico en el que una fase consiste en partículas finamente divididas, con frecuencia en un intervalo de tamaño coloidal, distribuidas en una sustancia con propiedades específicas. Tras la aplicación de la capa de dispersión en el molde o punzón usado durante la formación de la cápsula, las partículas coloidales entran en contacto directo entre sí y forman disposiciones estrechamente empaquetadas debido a la evaporación de agua y a la tensión interfacial entre el agua y el polímero. En determinadas formas de realización, el
40 polímero de la dispersión acuosa es el único polímero que presenta las propiedades de liberación controlada deseadas en las composiciones acuosas. Otras formas de realización de la presente descripción pueden abarcar mezclas de polímeros adecuados, por ejemplo, mezclas que incluyen polímeros inertes en dispersión, mezclas de polímeros con otros polímeros funcionales tales como polímeros con propiedades de barrera a la humedad, o incluso mezclas de diversos polímeros con propiedades de liberación controlada.

45 A no ser que se indique de otro modo, “polímero no salificado” significa que los residuos ácidos exentos de polímero no están salificados. Por ejemplo, están excluidos la salificación con carbonatos, bicarbonatos, hidrogenofosfatos e hidróxidos de elementos de los Grupos I y II de la tabla periódica, o compuestos básicos que contienen nitrógeno (por ejemplo, amoníaco o aminas orgánicas primarias, secundarias o terciarias o derivados de amina). Los polímeros pueden estar no salificados en una cualquiera de las etapas de fabricación de las cubiertas de cápsulas y cápsulas
50 descritas en el presente documento. Sin embargo, la salificación no deseada de cantidades técnicamente irrelevantes de polímero puede tolerarse como el resultado de la presencia de impurezas básicas salificantes en otros ingredientes usados en los procesos de fabricación de las cubiertas de cápsulas y cápsulas. Igualmente, la presencia de impurezas que constituyen polímero salificado en el polímero no salificado adquirido son tolerables de acuerdo con la presente descripción. Además, en algunos casos, pueden estar presentes trazas o impurezas de polímero salificado en las
55 composiciones acuosas, cubiertas de cápsulas o cápsulas de la presente descripción. En la mayoría de las formas de realización, trazas o impurezas del polímero salificado pueden ser, por ejemplo, menores de 1% en peso sobre el peso del polímero presente total.

A no ser que se indique de otro modo, los polímeros usados en la presente descripción están presentes en un estado dispersado en las composiciones acuosas descritas en el presente documento. Así, las composiciones acuosas comprenden partículas de polímero sólido no salificado finamente divididas que tienen diámetros promedio que varían de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 micrómetros. Se entenderá que otros ingredientes en las composiciones acuosas descritas en el presente documento, por ejemplo, los auxiliares de procesado pueden estar presentes en estado disuelto, estado dispersado, o mezclas de los mismos dependiendo de las propiedades de solubilidad del resto de ingredientes.

El término “sólidos” incluye al menos todos los ingredientes no acuosos presentes en las composiciones acuosas, cubiertas de cápsulas, y cápsulas descritas en el presente documento. Por ejemplo, los sólidos incluyen todos los ingredientes o acuosos preformulados en productos disponibles comercialmente. Algunas dispersiones acuosas disponibles comercialmente se presentan en la Figura 2.

A no ser que se indique de otro modo, las cápsulas descritas en el presente documento tienen la misma forma o similar de las cápsulas convencionales disponibles comercialmente destinadas a administración oral a sujetos humanos o animales. Las cápsulas duras descritas en el presente documento pueden fabricarse usando diferentes procesos, así como el uso de equipo convencional. Por ejemplo, pueden fabricarse generalmente cubiertas de cápsulas duras y cápsulas sumergiendo moldes de punzones en una composición formadora de película con base acuosa y seguidamente extrayendo los punzones de la composición. La película formada sobre la superficie de los punzones de moldeo puede entonces secarse, separarse de los punzones y cortarse a una longitud deseada, obteniendo de este modo las tapas y cuerpos de cápsulas. Normalmente las tapas y cuerpos tienen una pared lateral, un extremo abierto y un extremo cerrado. La longitud de la pared lateral de cada una de dichas partes es generalmente mayor que el diámetro de la cápsula. Las tapas y cuerpos de las cápsulas pueden ensamblarse telescópicamente entre sí para hacer que sus paredes laterales solapen parcialmente y obtener una cubierta de cápsula dura.

Las cápsulas blandas descritas en el presente documento pueden fabricarse usando diferentes procesados y equipos convencionales, y tienen la misma forma o similar de las cápsulas blandas disponibles comercialmente. Por ejemplo, las cápsulas blandas pueden fabricarse preparando una masa de gel acuoso del polímero en agua a una temperatura adecuada y seguirse de la adición de un plastificante. Pueden añadirse otros componentes tales como colorantes, opacificadores, aromas y conservantes. Las cintas de gel resultantes pueden someterse a continuación al proceso de matrices rotatorias.

Tal como se describe en el presente documento, el término “solapar parcialmente” pretende abarcar las paredes laterales de tapas y cuerpos que tienen la misma longitud o similar tal que cuando una tapa y un cuerpo se ensamblan telescópicamente, la pared lateral de dicha tapa recubre toda la pared lateral de dicho cuerpo.

A no ser que se indique de otro modo, “cápsula” se refiere a cubiertas de cápsulas donde “cubierta” se refiere específicamente a una cápsula vacía. La presente descripción abarca tanto cápsulas duras como blandas, y cubiertas de cápsulas, a no ser que se indique de otro modo explícita o implícitamente. Por ejemplo, en lugares donde se describe un método, y dicho método es conocido para un experto en la materia para que se use exclusivamente en la fabricación de un tipo de cápsulas, se sobreentenderá dentro del contexto la descripción relacionada.

Puesto que las cubiertas de cápsulas duras descritas en el presente documento pueden llenarse con sustancias en forma líquida, las cápsulas duras pueden sellarse o precintarse de acuerdo con técnicas convencionales. Como alternativa, las cubiertas de cápsulas duras pueden fabricarse para que tengan un diseño específico de cubierta de cápsula que proporcione determinadas ventajas sobre las técnicas convencionales, por ejemplo, la capacidad para bloquear anticipadamente las tapas y cuerpos vacíos, o completar las etapas de llenado en una localización diferente, o en un momento específico. Ejemplos de tales diseños pueden encontrarse en los documentos WO 2009/138920 y WO 2009/050646.

El término “ingrediente activo” o “ingrediente farmacéutico activo” API (del inglés *Active Pharmaceutical Ingredient*) se usa para indicar un componente de las composiciones, cubiertas de cápsulas, y cápsulas descrito en el presente documento que es farmacéutica o fisiológicamente activo. Cualquier compuesto que sea farmacéutica o fisiológicamente activo, o que puede tener el beneficio de liberación controlada, se considera que es un ingrediente activo. Tal como se usa en la presente descripción, el término “formulación de ingrediente activo” o “formulación de API” se refiere a composiciones o formulaciones que comprenden al menos un ingrediente activo y opcionalmente otros componentes activos, tales como excipientes, aditivos, etc.

En una forma de realización, la presente descripción proporciona un proceso de moldeo por inmersión para la fabricación de cubiertas de cápsulas duras que comprende: proporcionar una composición acuosa que comprende una dispersión acuosa de un polímero funcional seleccionado de un polímero entérico excluyendo acetato ftalato de celulosa (CAP), estando presente dicho polímero en una cantidad que varía de 5% a 30% en peso del peso total de dicha composición acuosa; al menos un auxiliar de procesado en una cantidad que varía de 0,1% a 20% en peso del peso total de dicha composición acuosa, comprendiendo dicho auxiliar de procesado un polímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno-polioxietileno; y agua; ajustar dicha composición acuosa a una temperatura (T1) que varía de 5°C a 40°C; precalentar los punzones de moldeo hasta una temperatura de inmersión (T2) que varía de 15°C a 70°C mayor que dicha temperatura T1; sumergir los punzones de moldeo precalentados en dicha composición

acuosa; formar una película sobre dichos punzones de moldeo extrayendo dichos punzones de dicha composición acuosa; y secar la película sobre dichos punzones de moldeo para formar cubiertas de cápsulas dura.

En una forma de realización, la presente descripción proporciona un proceso para la fabricación de cubiertas de cápsulas blandas que comprende una composición acuosa para la fabricación de cubiertas de cápsulas, que comprende: una dispersión acuosa de un polímero funcional seleccionado de un polímero entérico excluyendo acetato ftalato de celulosa (CAP), estando presente dicho polímero en una cantidad que varía de 5% a 30% en peso del peso total de dicha composición acuosa; al menos un auxiliar de procesado en una cantidad que varía de 0,1% a 20% en peso del peso total de dicha composición acuosa, comprendiendo dicho auxiliar de procesado un polímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno-polioxietileno; y agua.

Una ventaja de las composiciones acuosas en el presente documento es que las cantidades de polímero descritas permiten la fabricación de, por ejemplo, cubiertas de cápsulas duras, por ejemplo, usando un proceso de moldeo por inmersión, generalmente sin la necesidad de incorporar otros polímeros formadores de película que convencionalmente se usan como polímeros formadores de película base para cubiertas de cápsulas duras. En otras palabras, las dispersiones acuosas y polímeros de la presente descripción pueden usarse junto con los auxiliares de procesado en cantidades que proporcionan películas dotadas con suficientes propiedades formadoras de película tales como propiedades térmicas (Tg, DSD y MFT), propiedades termo-reológicas y propiedades mecánicas (por ejemplo, módulo de Young y fragilidad). Por consiguiente, en una forma de realización, las composiciones acuosas pueden comprender polímeros formadores de película usados convencionalmente como polímeros formadores de película base para cubiertas de cápsulas duras en cantidades menores de aproximadamente 5% en peso, por ejemplo, menor de aproximadamente 1% en peso sobre el peso total de la cubierta. De forma alternativa, en una forma de realización, las composiciones acuosas no contienen polímeros formadores de película usados convencionalmente como polímeros formadores de película base para cubiertas de cápsulas duras. Otra ventaja de las composiciones acuosas de acuerdo con la presente descripción es que las cantidades de polímero descritas permiten la fabricación de, por ejemplo, cápsulas blandas dotadas de propiedades de liberación controlada sin las etapas de tratamiento posterior tradicionales de, por ejemplo, revestimiento de las cápsulas blandas secadas con propiedades de liberación controlada.

Ejemplos de los polímeros formadores de película usados convencionalmente como polímeros formadores de película base para cubiertas de cápsulas duras incluyen, por ejemplo, derivados no entéricos de la celulosa, tales como HPMC (por ejemplo, tipos de HPMC 2910, 2906 y/o 2208 como se define en la USP30-NF25), gelatina, pululano, PVA y derivados o entéricos del almidón, como hidroxipropil almidón.

La composición acuosa de acuerdo con la presente descripción comprende además un auxiliar de procesado que comprende un polímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno-polioxietileno. El polímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno-polioxietileno puede comprender Poloxámero 124 (también denominado en el presente documento como P124) (disponible comercialmente de BASF como KOLLISOLV™ y LUTROL® L44), Poloxámero 188 (disponible comercialmente de BASF como Pluronic® F68NF), una mezcla de Poloxámeros 124 y 188. En una forma de realización, las relaciones de Poloxámero 188 a Poloxámero 124 en la mezcla varían de 0 a aproximadamente 0,9, tal como de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,9, y de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 0,9. En una forma de realización, el auxiliar de procesado comprende un polímero de tribloque de polioxietileno-polioxipropileno-polioxietileno que tiene un peso molecular promedio que varía de aproximadamente 1000 a aproximadamente 20000.

En una forma de realización, el auxiliar de procesado comprende una mezcla de polímeros de tribloque de polioxietileno-polioxipropileno-polioxietileno, teniendo cada polímero en la mezcla un peso molecular promedio que varía de aproximadamente 1000 a aproximadamente 20000.

Las composiciones acuosas descritas en el presente documento comprenden un auxiliar de procesado como se ha definido antes presente en una cantidad que varía de 0,1% a 20% en peso, tal como de aproximadamente 4% a aproximadamente 15% en peso, y de aproximadamente 5% a aproximadamente 11% en peso sobre el peso total de las composiciones acuosas.

En una forma de realización, la composición acuosa comprende una cantidad total de sólidos que varía de aproximadamente 20% a aproximadamente 50 % y de aproximadamente 25% a aproximadamente 40% en peso del peso total de la composición acuosa.

Por ejemplo, en una forma de realización, se fabrican cubiertas entéricas de cápsulas específicas con composición polimérica donde el polímero entérico está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 10% a aproximadamente 40% en peso, por ejemplo, de aproximadamente 10% a aproximadamente 30% en peso, de aproximadamente 15% a aproximadamente 25% en peso, y de aproximadamente 15% a aproximadamente 20% en peso del peso total de la composición acuosa.

En una forma de realización, las composiciones acuosas descritas en el presente documento pueden comprender uno o más agentes farmacéuticamente aceptables, colorantes alimentarios aceptables, o mezclas de los mismos. Dichos agentes pueden seleccionarse de colorantes azoicos, quinoftalona, trifenilmetano, xanteno o indigoides; óxidos o

- 5 hidróxidos de hierro; dióxido de titanio; o colorantes naturales y mezclas de los mismos. Otros ejemplos incluyen azul V registrado, verde brillante ácido BS, rojo 2G, azorubina, Ponceau 4R, amaranto, D+C rojo 33, D+C rojo 22, D+C rojo 26, D+C rojo 28, D+C amarillo 10, amarillo 2 G, FD+C amarillo 5, FD+C amarillo 6, FD+C rojo 3, FD+C rojo 40, FD+C azul 1, FD+C azul 2, FD+C verde 3, negro brillante BN, negro de carbono, negro de óxido de hierro, rojo de óxido de hierro, amarillo de óxido de hierro, dióxido de titanio, riboflavina, carotenos, antocianinas, cúrcuma, extracto de cochinilla, clorofilina, cantaxantina, caramelo, betanina y pigmentos perlescentes Candurin®. Candurin® se fabrica y comercializa por Merck KGaA, Darmstadt, Alemania y consiste en dióxido de titanio y/u óxido de hierro – colorantes alimentarios y farmacéuticos aprobados en muchos países – y silicato de potasio y aluminio como vehículo de color. El último es un silicato natural, ampliamente aprobado conocido con el nombre de “mica”.
- 10 En una forma de realización, los agentes farmacéuticamente aceptables, colorantes alimentarios aceptables, o mezclas de los mismos están presentes en una cantidad de hasta aproximadamente 5% en peso, por ejemplo, de aproximadamente 0 a aproximadamente 2,5% en peso, y de aproximadamente 0 a aproximadamente 1,5% en peso del peso total de la composición acuosa de la invención. En una forma de realización, los agentes farmacéuticamente aceptables, colorantes alimentarios aceptables, o mezclas de los mismos están presentes en una cantidad de hasta a
- 15 aproximadamente 10% en peso en la cubierta de cápsula resultante.
- En una forma de realización, las composiciones acuosas descritas en el presente documento comprenden además al menos un auxiliar de formación de película.
- En una forma de realización, el “auxiliar de formación de película” comprende plastificantes usados convencionalmente en la fabricación de cubiertas de cápsulas, y potenciadores de viscosidad. Ejemplos de auxiliares de formación de
- 20 película que presentan propiedades plastificantes incluyen: ésteres ftálicos (por ejemplo, ftalato de dimetilo, dietilo, dibutilo, diisopropilo y dioctilo), ésteres cítricos (por ejemplo, citrato de trietilo, tributilo, acetiltrietilo y acetiltributilo), ésteres fosfóricos (por ejemplo, fosfato de trietilo, tricresilo, trifenilo); lactato de alquilo; glicerol y ésteres de glicerol; aceites y ésteres de ácidos grasos; estearato de butilo; sebacato de dibutilo; tartrato de dibutilo, adipato de diisobutilo, tributirina; propilenglicol, polietilenglicol (PEG), polioxietileno (PEO); y mezclas de los mismos.
- 25 En una forma de realización, los auxiliares de formación de película que presentan propiedades potenciadoras de la viscosidad o actúan como auxiliares de floculación están seleccionados de: goma guar, goma xantana, carragenanos, goma gelan, carboximetilcelulosa (CMC), alquilcelulosas, polisacáridos y mezclas de los mismos.
- En una forma de realización, los auxiliares de formación de película que presentan tanto propiedades plastificantes como potenciadoras de la viscosidad están seleccionados de ésteres de glicerilo (por ejemplo, monooleato y monolinoleato de glicerilo, triglicéridos de cadena media – es decir, ésteres de ácidos grasos C₆-C₁₂ de glicerol);
- 30 ésteres de glicol (por ejemplo, dicaprilocaprato y monolaurato de propilenglicol); monoésteres de sorbitano (por ejemplo, monolaurato y monooleato de sorbitano); ésteres de polioxietilensorbitano (por ejemplo, monolaurato, monopalmitato, monoestearato y monooleato de polioxietilensorbitano); éteres de polioxietileno (POE) (por ejemplo, dodecil éter de polietilenglicol); glicerol; polietilenglicoles (por ejemplo, PEG 4000, PEG 6000); glicerol ricinoleato de
- 35 polietilenglicol; linoleoil macroglicéridos; y mezclas de los mismos.
- En una forma de realización, los auxiliares formadores de película están seleccionados de agentes espesantes, agentes estructurantes, tensioactivos y plastificantes, por ejemplo, hipromelosa; alquilcelulosa y otros derivados celulósicos; derivados de poli(acetato de vinilo) (PVAP); polisacáridos; ésteres de glicerilo; ésteres de glicol;
- 40 monoésteres de sorbitano; ésteres de polioxietilensorbitano; éteres de polioxietileno (POE); glicerol; polietilenglicoles; polioles; ésteres de ácidos grasos; glicerol ricinoleato de polietilenglicol; macroglicéridos; SLS; citrato de trietilo (TEC); citrato de acetil trietilo (ATEC); triacetina; ftalato de alquilo; y mezclas de los mismos.
- En una forma de realización, los auxiliares formadores de película están seleccionados de: monoésteres de sorbitano (por ejemplo, monolaurato y monooleato de sorbitano) ésteres de polioxietilensorbitano (por ejemplo, monolaurato,
- 45 monopalmitato, monoestearato y monooleato de polioxietilensorbitano); éteres de polioxietileno (POE) (por ejemplo, dodecil éter de polietilenglicol); glicerol; derivados de poli(acetato de vinilo) (PVAP); derivados celulósicos (por ejemplo, HPMC, HPC, EC, MC, CMEC, HPMCAS, HPMCP) y mezclas de los mismos.
- En una forma de realización, los auxiliares de formación de película están presentes en la composición acuosa en una cantidad que varía de aproximadamente 0 a aproximadamente 15% en peso, tal como aproximadamente 0 a
- 50 aproximadamente 10% en peso, aproximadamente 0 a aproximadamente 8% en peso sobre el peso total de la composición acuosa.
- En una forma de realización, los plastificantes están presentes en la dispersión acuosa en una cantidad que varía de aproximadamente 6% a aproximadamente 20% en peso del peso total de la composición acuosa. En una forma de
- 55 realización, los auxiliares de floculación están presentes en la dispersión acuosa en una cantidad que varía de 0,1% a aproximadamente 10% en peso del peso total de la composición acuosa. Las cantidades apropiadas de plastificante y/o auxiliares de floculación dependen del tipo de polímero a usar en la composición acuosa de la presente descripción.
- En una forma de realización, las cubiertas de cápsulas de la presente descripción contienen plastificantes en una cantidad que varía de aproximadamente 10% a aproximadamente 40% en peso del peso total de la cubierta de cápsula. En una forma de realización, las cubiertas de cápsulas de la presente descripción contienen plastificantes en

una cantidad que varía de aproximadamente 1% a aproximadamente 30% en peso del peso total de la cubierta de cápsula.

5 En una forma de realización, el agua se purifica de un modo tal que sea aceptable para usos farmacéuticos como se define en las normas de la Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) para agua purificada en USP32 y USP34-NF29. Se sobreentiende que la composición acuosa descrita en el presente documento permite disolventes no acuosos en cantidades minoritarias. Disolventes no acuosos típicos son, por ejemplo, etanol, u otros alcoholes de bajo peso molecular usados convencionalmente como disolventes, disolventes clorados, éteres.

10 En una forma de realización, las composiciones acuosas comprenden una dispersión acuosa de polímero de liberación controlada no salificado, donde el agua está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso del peso total de dicha composición acuosa. En una forma de realización, las cubiertas de cápsulas elaboradas de acuerdo con la presente descripción contienen agua en una cantidad que varía de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% en peso del peso total de la cubierta de cápsula.

15 En otra forma de realización, las composiciones acuosas comprenden una dispersión acuosa de polímero de liberación controlada no salificado, que está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% en peso del peso total de dicha composición acuosa; al menos un auxiliar de procesado presente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 20% en peso del peso total de dicha composición acuosa; agua; uno o más agentes farmacéuticamente aceptables, colorantes alimentarios aceptables, o mezclas de los mismos; y auxiliares de formación de película.

20 En una forma de realización, la presente descripción también proporciona cubiertas de cápsulas que comprenden las composiciones acuosas descritas en el presente documento, por ejemplo, como cubiertas de cápsulas duras entéricas específicas. En una forma de realización, las cubiertas de cápsulas duras son obtenibles usando las composiciones acuosas descritas antes y los procesos descritos más adelante, por ejemplo, moldeo por inmersión.

25 En una forma de realización, las cubiertas de cápsulas duras descritas comprenden un grosor de cubierta (después de secar hasta llevar el contenido de agua de la cubierta por debajo de un 6% en peso sobre el peso total de la cubierta) menor de aproximadamente 250 μm , por ejemplo, a aproximadamente 150 μm , y a aproximadamente 70 μm . Así, en una forma de realización, el grosor de la cubierta puede variar de aproximadamente 70 μm a aproximadamente 150 μm . En una forma de realización, las cubiertas de cápsulas blandas de la presente descripción pueden tener un grosor de cubierta que varía de aproximadamente 140 μm a aproximadamente 300 μm .

30 En una forma de realización, las cubiertas pueden estar externamente revestidas con una o más capas de polímero adicionales. Como alternativa, las cubiertas son monocapa, es decir, no están presentes capas de polímero adicionales. Así, en una forma de realización, no están presentes capas de polímero funcional adicionales.

35 A no ser que se indique de otro modo, "capas de polímero funcionales" se refiere a capas que contienen polímeros funcionales que imparten propiedades mecánicas o químicas particulares a la cubierta. El precintado o sellado de la cápsula no se considera como aplicación de capas externas adicionales, por ello, las cubiertas de cápsulas y las cápsulas precintadas o selladas están dentro del ámbito de la presente descripción.

40 En una forma de realización, la presente descripción proporciona cubiertas de cápsulas que comprenden polímero de liberación controlada seleccionado de un polímero entérico excluyendo acetato ftalato de celulosa (CAP) que está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 40% a aproximadamente 75% en peso del peso total de dicha cubierta de cápsula; al menos un auxiliar de procesado presente en una cantidad que varía de aproximadamente 15% a aproximadamente 49% en peso del peso total de dicha cubierta de cápsula, donde dicho al menos un auxiliar de procesado está seleccionado de polímeros de tribloque de polioxietileno-polioxipropileno-polioxietileno o mezclas de los mismos, y comprende un peso molecular promedio que varía de aproximadamente 1000 a aproximadamente 20000 y una relación de polioxietileno que varía de aproximadamente 10% a aproximadamente 80%; y agua.

45 En una forma de realización, el polímero de liberación controlada está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 50% a aproximadamente 75% en peso sobre el peso total de la cubierta.

En una forma de realización, el auxiliar de procesado está presente en una cantidad que varía entre aproximadamente 2% a aproximadamente 40% en peso sobre el peso de la composición. En otra forma de realización, el auxiliar de procesado está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 8% a aproximadamente 40% en peso sobre el peso total de dicho polímero de liberación controlada en dicha composición y cubierta, respectivamente.

50 La cubierta puede comprender uno o más auxiliares de procesado o mezclas de auxiliares de procesado como los descritos antes en relación con la composición acuosa. En una forma de realización, el auxiliar de procesado puede ser un plastificante presente en una cantidad que varía de aproximadamente 8% a aproximadamente 40% en peso del peso total de la cubierta. En una forma de realización, el auxiliar de procesado puede ser un auxiliar de floculación o un potenciador de la viscosidad presente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 20% del peso total de la cubierta.

55 Cantidades típicas de agua están por debajo de aproximadamente 20% en peso sobre el peso total de la cubierta, tal

como por debajo de aproximadamente 10% en peso, por debajo de aproximadamente 8% en peso, y por debajo de aproximadamente 6% en peso sobre el peso total de la cubierta. En una forma de realización, la cantidad de agua, equilibrada con la humedad relativa del aire exterior, varía de aproximadamente 2% a aproximadamente 20% en peso del peso total de la cubierta de cápsula.

- 5 En una forma de realización, las cubiertas de cápsulas comprenden además al menos un ingrediente activo encapsulado. Así, las cápsulas pueden llenarse con una o más sustancias inestables en ácido y/o una o más sustancias asociadas con efectos secundarios gástricos en humanos y/o animales.

- 10 En una forma de realización, las sustancias inestables en ácido son sustancias naturales o sintéticas que sufren degradación o modificación química en el entorno ácido presente en el estómago de un sujeto. En una forma de realización, sustancias asociadas con efectos secundarios gástricos son medicamentos o composiciones destinadas a administración oral a humanos o animales, cuya liberación en el estómago tras la administración oral a un humano o animal está asociada con efectos secundarios gástricos, tales como reflujo gástrico o deterioro de la integridad fisiológica y/o estructural de la mucosa gástrica (por ejemplo, úlceras gástricas).

En una forma de realización, el al menos un ingrediente activo comprende una forma sólida, semisólida o líquida.

- 15 En una forma de realización, las cubiertas comprenden adicionalmente uno o más colorantes farmacéuticamente aceptables o alimentarios aceptables, como se ha definido antes. Uno o más agentes farmacéuticamente aceptables o colorantes alimentarios aceptables están presentes en cantidades que varían de aproximadamente 0 a aproximadamente 15% en peso, tal como, de aproximadamente 0 a aproximadamente 10% en peso y de 0 a aproximadamente 8% en peso sobre el peso total de las cubiertas.

- 20 En una forma de realización, las cubiertas comprenden además auxiliares de formación de película como se ha definido antes. Auxiliares de formación de película pueden estar presentes en cantidades que varían de aproximadamente 0 a aproximadamente 40% en peso, tal como, de aproximadamente 0 a aproximadamente 30% en peso y de aproximadamente 0 a aproximadamente 25% en peso sobre el peso total de las cubiertas.

- 25 En una forma de realización, las cubiertas de cápsulas de acuerdo con las composiciones y métodos de la presente descripción tienen perfiles de disolución y disgregación consistentes con la Figura 1. Estos perfiles de disgregación y disolución pueden ser difíciles de conseguir por cubiertas de cápsulas obtenidas usando soluciones con base acuosa tradicionales que contienen menores cantidades de polímeros de liberación controlada.

- 30 Las cápsulas llenas descritas pueden elaborarse a prueba de manipulaciones usando técnicas de sellado o precintado apropiadas, u otras técnicas bien conocidas por un experto. Se apreciará que algunas prácticas convencionales de precintado y/o sellado usan soluciones de polímero en soluciones de agua/etanol o agua/isopropanol. Así, pueden encontrarse cantidades minoritarias de tales disolventes no acuosos si se lleva a cabo un análisis elemental en la cápsula sellada o precintada sin hacer distinción entre ingredientes que son parte de la cápsula e ingredientes que son parte del precinto o sello aplicado seguidamente. Las cápsulas de acuerdo con las composiciones y métodos de la presente descripción, pero que contienen cantidades minoritarias de disolvente derivado de dichas técnicas de sellado o precintado están abarcadas en el presente documento.

- 35 La presente descripción está dirigida a procesos y métodos para preparar cubiertas de cápsulas y cápsulas que comprenden la composición acuosa descrita en el presente documento. A pesar del alto contenido en sólidos, las composiciones acuosas descritas en el presente documento tienen baja viscosidad cuando el polímero de liberación controlada está en un estado dispersado y no en solución. La baja viscosidad de las soluciones acuosas da como resultado procesos de fabricación de cápsulas mejorados.

- 40 La viscosidad de las composiciones de acuerdo con la presente descripción puede medirse con métodos e instrumentos conocidos por un experto en la técnica. En una forma de realización, la viscosidad de las composiciones acuosas usadas para la fabricación de las cápsulas duras descritas en el presente documento, cuando se mide a 21°C con un viscosímetro Brookfield equipado con un husillo 27 a una velocidad de 10 RPM, varía de aproximadamente 1 cP a aproximadamente 5000 cP, por ejemplo, de aproximadamente 500 cP a aproximadamente 3000 cP, y de aproximadamente 1000 cP a aproximadamente 2500 cP. Las velocidades del husillo o rotacionales del viscosímetro pueden ajustarse según sea necesario para leer más apropiadamente la viscosidad de las composiciones de acuerdo con la presente descripción.

- 45 En una forma de realización, la viscosidad de las composiciones acuosas usadas para la fabricación de cápsulas blandas descritas en el presente documento varía de aproximadamente 14000 cP a aproximadamente 50000 cP.

En una forma de realización, las composiciones acuosas a usar en el contexto de los procesos de fabricación descritos más adelante son las composiciones acuosas descritas antes. Por consiguiente, toda consideración y forma de realización descrita en relación con las composiciones acuosas aplica a los procesos y métodos descritos en el presente documento en tanto que sea técnicamente posible.

- 55 Un aspecto no de acuerdo con las reivindicaciones proporciona procesos de moldeo por inmersión para la fabricación de cubiertas de cápsulas duras, donde los procesos comprenden proporcionar una composición acuosa que

comprende: una dispersión acuosa de polímero de liberación controlada, estando dicho polímero presente en una cantidad que varía de aproximadamente 10% a aproximadamente 40% en peso del peso total de dicha composición acuosa; al menos un auxiliar de procesado presente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 20% en peso del peso total de dicha composición acuosa, y agua; ajustar dicha composición acuosa a una temperatura (T1) que varía de aproximadamente 5°C hasta una temperatura por debajo de la temperatura de formación de película (MFFT); precalentar los punzones de moldeo a una temperatura de inmersión (T2) que varía de aproximadamente 15°C a aproximadamente 70°C mayor que dicha temperatura T1; sumergir los punzones de moldeo precalentados en dicha composición acuosa; formar una película sobre dichos punzones de moldeo extrayendo dichos punzones de dicha composición acuosa; y secar la película sobre dichos punzones de moldeo para formar cubiertas de cápsulas duras entéricas específicas.

En una forma de realización, la composición acuosa se mantiene a una temperatura que varía de (T1) de 5°C a 40°C, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 15°C a aproximadamente 35°C, y de aproximadamente 15°C a aproximadamente 30°C.

En una forma de realización, los punzones se precalientan y sumergen a una temperatura que varía de 15°C a 70°C mayor que la temperatura (T1) de la composición acuosa en la segunda etapa. Por ejemplo, la temperatura puede variar de aproximadamente 15°C a aproximadamente 50°C y de aproximadamente 25°C a aproximadamente 50°C mayor que la temperatura de la composición acuosa en la segunda etapa. En una forma de realización, los punzones se precalientan hasta una temperatura que varía de aproximadamente 45°C a aproximadamente 90°C.

En una forma de realización, los punzones se sumergen solo una vez. En otras palabras, no es necesaria una inmersión múltiple de los punzones para obtener una captación de material sobre la superficie de los punzones suficiente para obtener una película dotada de propiedades mecánicas deseables.

Sin pretender quedar ligado por teoría alguna, se cree que la temperatura T2 es suficientemente alta para inducir coalescencia en la composición acuosa. La temperatura a la cual la composición acuosa coalesce puede también denominarse como la temperatura de endurecimiento, por encima de la temperatura de formación de película mínima (MFFT, del inglés Minimum Film-Forming Temperature). La temperatura de endurecimiento es un parámetro de las composiciones acuosas a usar en la fabricación de cápsulas duras que es bien conocido para cualquier experto. Métodos convencionales (por ejemplo, procesos de moldeo por inmersión por termogelificación conocidos para la fabricación de cubiertas de cápsulas duras usan derivados de la celulosa como HPMC) identificaron la temperatura de endurecimiento identificada con la gelificación de la composición, mientras que la presente descripción se refiere a la temperatura de endurecimiento para la coalescencia de la composición.

En una forma de realización, los punzones se secan de acuerdo con técnicas de secado aplicadas típicamente en el campo de las cápsulas duras, y conocidos por un experto. Dichas técnicas pueden llevarse a cabo usando equipo conocido para los expertos a estos efectos. En una forma de realización, el secado puede realizarse, por ejemplo, colocando los punzones en hornos. En una forma de realización, la etapa de secado se lleva a cabo a una temperatura que varía de aproximadamente 20°C a aproximadamente 90°C.

En una forma de realización, los procesos de moldeo comprenden adicionalmente llenar cubiertas de cápsulas duras con una o más sustancias como las descritas antes. En otra forma de realización adicional, los procesos de moldeo comprenden adicionalmente preparar una cápsula dura llena a prueba de manipulaciones sellando y/o precintando la cápsula dura fabricada de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento.

En otra forma de realización, la presente descripción también se refiere a los métodos de fabricación de cápsulas blandas con las dispersiones acuosas descritas en el presente documento. En determinadas formas de realización de la presente descripción la temperatura del tambor es diferente a la de los métodos tradicionales. En determinadas formas de realización, el tambor se calienta hasta una temperatura que varía de aproximadamente 25°C a aproximadamente 75°C.

Los ejemplos no limitantes siguientes son los ejemplos de referencia 1-50.

Ejemplos de referencia

Procedimientos de ensayo

Un procedimiento de ensayo para probar las propiedades de disgregación de las cubiertas de cápsulas (y cápsulas) es como sigue: Conjunto de cesta-bastidor con aparato según la USP que consiste en seis tubos transparentes abiertos en el extremo, estando cada tubo provisto de un disco; medios de disgregación: fluido gástrico simulado a pH 1,2 con NaCl durante 2 horas y luego fluido intestinal simulado a pH 6,8 con KH_2PO_4 + NaOH; Condiciones de ensayo: se mantiene el fluido a 37°C; la frecuencia de oscilación fue 30/min; el volumen de medio de disolución fue 800 ml; el número de muestras probadas fue de 6. Las cubiertas de cápsulas de ensayo número 0 se llenan con anticipación con 450 mg de una mezcla de lactosa más 0,1% de B2 (azul indigo). Se colocan las cápsulas en los tubos y se coloca sobre ellas un disco. La cesta se coloca entonces en el fluido gástrico simulado durante 2 horas y luego se desplaza al fluido intestinal simulado.

Un procedimiento de ensayo adecuado para las propiedades de disolución de las cubiertas de cápsulas (y cápsulas) es como sigue: Aparato de disolución 2 según la USP (paletas), medios de disolución: fluido gástrico simulado a pH 1,2 HCl 0,1N durante 2 horas luego fluido intestinal simulado a pH 6,8 con Na₃PO₄; Condiciones de ensayo: se mantiene el fluido a 37°C, recipiente de paletas (USP/NF) de forma cilíndrica con extremo esférico; la velocidad de rotación fue de 50 rpm; el volumen de líquido de disolución es 750 ml; el número de muestras es 6. Las cubiertas de cápsulas de ensayo número 6 se llenan con 380 mg de paracetamol. Las cápsulas se colocan entonces en el recipiente que se coloca en el fluido gástrico simulado durante 2 horas. A continuación, se añaden al fluido intestinal simulado pH 6,8 250 ml de fosfato sódico tribásico 0,20 M. Se usa UV (λ=300 nm) para cuantificar el paracetamol disuelto (como % de la cantidad llenada) en el medio de disolución. Las medidas se realizan cada 15 minutos en el fluido gástrico simulado y cada 3 minutos en el fluido intestinal simulado.

Cuando se ensaya según las monografías de la USP32-NF27 <701> y <711> para formas de dosificación de liberación retardada, respectivamente, las cubiertas de cápsulas una vez llenas con paracetamol mostraron al menos los siguientes perfiles:

Disgregación: libera menos de 10% del paracetamol encapsulado después de 2 horas a pH 1,2; y

15 Disolución: libera menos de 10% del paracetamol encapsulado después de 2 horas a pH 1,2, donde el 80% del paracetamol se liberó después de 45 minutos a pH 6,8.

Descripción de los protocolos de ensayos

Determinación de la capacidad de la dispersión acuosa para formar una película continua: se cuele la dispersión acuosa preparada en una placa de vidrio caliente (60°C) usando equipo de colada de películas Capsugel (unidad de Revestimiento de Placas por Cromatografía de Capa Delgada motorizada modificada de CAMAG) o cualquier otro equipo de revestimiento con reducción para preparar una película delgada uniforme que tenga un grosor seco de aproximadamente 100 μm. La película colada sobre la placa de vidrio se mantiene en un horno durante 1 hora a 60°C, y luego se almacena durante al menos 2 horas a temperatura y 50% de HR para permitir un secado total. Una vez seca, la película obtenida se retira de la placa de vidrio y se evalúa visualmente, para las propiedades físicas y propiedades térmicas (incluyendo DSC y temperatura de formación de película mínima (MFFT), según procedimientos de operación convencionales para películas y evaluación del revestimiento).

Evaluación de las propiedades de endurecimiento de la dispersión acuosa: para reproducir el proceso de inmersión de la cápsula, se ha desarrollado un equipo a escala de laboratorio simplificado denominado Pin Lab Dipper para emular la inmersión de un punzón en la solución. Este dispositivo está equipado con un módulo asistido electrónicamente para controlar el perfil de inmersión del punzón y el perfil de extracción. También garantiza la rotación del punzón a la posición vertical y regula la temperatura del punzón. La etapa de inmersión está seguida por una secuencia de secado con aire caliente apropiado. Este ensayo evalúa las propiedades de endurecimiento potenciales de las soluciones probadas, si es posible formar una película continua y homogénea sobre el punzón de acero inoxidable por procesos de moldeo por inmersión.

35 Condiciones de endurecimiento para el Ejemplo 1 siguiente: sumergir el recipiente de lavado a 21°C, precalentar los punzones a 70°C, temperatura de secado 60°C a humedad relativa ambiente. Control visual de la cubierta de cápsula para posibles defectos, pesado y medida del grosor (pared superior, pared lateral y/o reborde).

Evaluación de la capacidad de formación de película de la composición: el ensayo de captación en la mesa de trabajo (BPU) permite evaluar la capacidad de formación de película de la formulación tras sumergir un punzón calentado en la formulación. Los punzones se calientan a una temperatura deseada en un horno y luego se sumergen en el interior de la formulación que está a una temperatura dada. Se evalúan las propiedades de captación y endurecimiento. Los punzones se dejan secar seguidamente en un horno a la temperatura deseada y se observa la película seca.

Ejemplo 1

45 En un reactor de 300 ml, se mezclan 60 g de Poloxámero (Lutrol L44 de BASF) con 140 ml de agua purificada bajo agitación suave durante 30 min. La solución obtenida se vierte en un reactor de 2 litros que contiene 1000 g de dispersión Aquacoat CPD 30 de FMC a temperatura ambiente y se agita durante la noche durante 12 horas para homogeneización completa a 21°C. Normalmente, la viscosidad de la formulación aumenta ligeramente desde leche a crema líquida durante esta etapa de maduración. Se preparan una película y una cubierta de cápsula a partir de esta dispersión y se evalúan de acuerdo con los protocolos descritos antes.

50 Ejemplo 2

55 En un reactor de 200 ml, se mezclan 45 g de Poloxámero 124 (Lutrol L44) con 105 ml de agua purificada bajo agitación suave durante 30 min. La solución obtenida se vierte en un reactor de 2 litros que contiene 1000 g de dispersión Aquacoat CPD 30 a temperatura ambiente y se agita durante la noche durante 12 horas para homogeneización completa a 21°C (Ejemplo 2). Se preparan una película y una cubierta de cápsula a partir de esta dispersión y se evalúan de acuerdo con los protocolos descritos antes.

Ejemplo 3

5 En un reactor de 150 ml, se mezclan 30 g de Poloxámero 124 (Lutrol L44) con 70 ml de agua purificada bajo agitación suave durante 30 min. La solución obtenida se vierte en un reactor de 2 litros que contiene 1000 g de dispersión Aquacoat CPD 30 a temperatura ambiente y se agita durante la noche durante 12 horas para homogeneización completa a 21°C (Ejemplo 3). Se preparan una película y una cubierta de cápsula a partir de esta dispersión y se evalúan de acuerdo con los protocolos descritos antes.

Resultados:**Tabla 1**

Ejemplo n.º	Nombre comercial	Relación poloxámero/CAP	Película	Viscosidad (cP) (3)	Módulo de Young MPa (2)	Alargamiento a rotura % (2)	MFFT (°C)	Tg (°C)	Cubierta de cápsula (1)
1	Lutrol L44	1/5	Película uniforme	1300	720	40	30	47	Captación adecuada
2	Lutrol L44	3/20	Película uniforme	800	860	30	30	46	Captación satisfactoria
3	Lutrol L44	1/10	Película rajada	21	N/A	N/A	30	45	Sin captación

(1) Captación: formación de una película continua y homogénea de aproximadamente 100µm +/- 20µm sobre los punzones de acero inoxidable

(2) Película almacenada a 23% de HR, medida con Instron 4443, probetas de tracción de 10,16x1,17 cm

(3) Medida con Brookfield, husillo 27, 10RPM, 21°C

10 **Ejemplos 4-10**

15 Las dispersiones acuosas de los Ejemplos 4 - 10 se han preparado para comparar diversas calidades de Poloxámero (Pluronic de BASF) de acuerdo con el protocolo descrito para el Ejemplo 1, respectivamente con Pluronic F108, Pluronic F127, Pluronic F68, Pluronic F87, Pluronic L35, Pluronic L43, Pluronic L62 en lugar de Lutrol L44 en las mismas proporciones: relación de poloxámero (solución al 30%)/CAP (dispersión al 30%)1/5 (p/p). Se preparan una película y una cubierta de cápsula a partir de esta dispersión y se evalúan de acuerdo con los protocolos descritos antes.

Resultados:**Tabla 2**

Ejemplo n.º	Nombre comercial	Calidad de Poloxámero (2)	PM (2)	EO % (2)	HLB (2)	Observación
4	Pluronic F108	338	16500	80	>24	sin captación (1)
5	Pluronic F127	407	13333	70	>24	sin captación (1)
6	Pluronic F68	188	9000	80	>24	sin captación (1)
7	Pluronic F87	237	7666	70	>24	sin captación (1)
8	Pluronic L35	N/A	1900	50	18-23	película formada delgada débil
1	Lutrol L44	124	2000-2200	40	12-18	película formada adecuada

Ejemplo n.º	Nombre comercial	Calidad de Poloxámero (2)	PM (2)	EO % (2)	HLB (2)	Observación
9	Pluronic L43	N/A	1850	30	7-12	película formada gruesa débil
10	Pluronic L62	182	2450	20	1-7	película formada gruesa mala

(1) Captación: Formación de una capa/película continua y homogénea sobre los punzones de acero inoxidable

(2) Datos según las fichas técnicas de BASF

Ejemplo 11

5 En un reactor de 300 ml, se mezclan 60 g de Poloxámero 124 (Lutrol L44) con 140 ml de agua purificada bajo agitación suave durante 30 min. La solución obtenida se vierte en un reactor de 2 litros que contiene 1000 g de dispersión Aquacoat CPD 30 y 600 g de una solución al 20% de HPMC a temperatura ambiente y se agita durante la noche durante 12 horas para homogeneización completa a 21°C. Se preparan una película y una cubierta de cápsula a partir de esta dispersión y se evalúan de acuerdo con los protocolos descritos antes.

Ejemplo 12

10 En un reactor de 300 ml, se mezclan 60 g de Poloxámero 124 (Lutrol L44) con 140 ml de agua purificada bajo agitación suave durante 30 min. La solución obtenida se vierte en un reactor de 2 litros que contiene 1000 g de dispersión Aquacoat CPD 30 a temperatura ambiente y se agita durante la noche durante 12 horas para homogeneización completa a 21°C. Después de la maduración, se añade a la dispersión obtenida una suspensión de dióxido de titanio bajo agitación suave hasta homogeneización completa a 21°C, a una relación de 5/95 (p/p suspensión/dispersión). La suspensión de dióxido de titanio comprende 21,8% de TiO₂, 19,4% de una solución de HPMC al 20%, 58,1% de agua pH 4 y 0,7% de un compuesto catiónico tal como quitosano. El quitosano se predispersa primero en el agua pH 4 y la solución de despuma durante la noche. Se añade a continuación TiO₂ y se dispersa 3x2 min a Vmax con un homogeneizador de alta velocidad tal como Ultra-Turrax. A continuación, se añade solución de HPMC y se agita 3 min a 1200 rpm con un homogeneizador de alta velocidad. Además, se incorpora opcionalmente 0,2% de pigmento Azul registrado dispersado en un mínimo de agua a la preparación final bajo agitación suave para obtener una película azul opaca y una cubierta de cápsula. Se preparan una película y una cubierta de cápsula a partir de esta dispersión y se evalúan de acuerdo con los protocolos descritos antes.

Ejemplo 13

25 En un reactor de 200 ml, se mezclan 45 g de Poloxámero 124 (Lutrol L44 de BASF) con 105 ml de agua purificada bajo agitación suave durante 30 min. En un vaso de precipitado aparte de 100 ml, se añaden 3 g de carboximetilcelulosa (Blanose 7MF-PH de Ashland) a 72 ml de agua purificada bajo homogeneización a alta velocidad, usando, por ejemplo, un homogeneizador Ultra-Turrax durante 20 minutos antes de una etapa de despumado de 30 minutos bajo vacío. Ambas soluciones obtenidas de Poloxámero y Blanose se vierten en un reactor de 2 litros que contiene 1000 g de dispersión Aquacoat CPD 30 a temperatura ambiente y se agita durante la noche durante 12 horas para homogeneización completa a 21°C. Se preparan una película y una cubierta de cápsula a partir de esta dispersión y se evalúan de acuerdo con los protocolos descritos antes bajo a) & b).

Ejemplo 14

35 En un reactor de 300 ml, se mezclan 60 g de polioxietileno (Polyox N10 de Dow) con 140 ml de agua purificada bajo agitación suave (150RPM) a 80°C durante una noche. La solución obtenida se enfría entonces a temperatura ambiente y se vierte en un reactor de 2 litros que contiene 1000 g de dispersión Aquacoat CPD 30 que comprende 23% de CAP no salificado y aproximadamente 7% de Poloxámero; la mezcla se agita durante una noche a 200 rpm para homogeneización completa a 21°C. Se preparan una película y una cubierta de cápsula a partir de esta dispersión y se evalúan de acuerdo con los protocolos descritos antes.

Ejemplo 15

40 En un reactor de 300 ml, se mezclan 1,4 g de carragenano (Satiagum UTC 10 calidad lambda de Cargill) con 140 ml de agua purificada bajo agitación suave durante 30 min. A continuación, se añaden 60 g de Poloxámero 124 (Lutrol L44) a esta solución agitación suave durante 30 min. La solución obtenida se vierte en un reactor de 2 litros que contiene 1000 g de dispersión Aquacoat CPD 30 a temperatura ambiente y se agita durante la noche durante 12 horas para homogeneización completa a 21°C. Se preparan una película y una cubierta de cápsula a partir de esta dispersión y se evalúan de acuerdo con los protocolos descritos antes.

Resultados:

Tabla 3

Ejemplo n.º	Película	Viscosidad (cP) (3)	Módulo de Young (MPa) (2)	Alargamiento a rotura % (2)	Cubierta de cápsula (1)
11	Película uniforme	>2000	867	29	captación adecuada
12	Película gruesa uniforme	N/A	515	45	captación opaca adecuada (opcionalmente azul)
13	Película uniforme ligeramente pigmentada	1762	740	41	captación satisfactoria
14	Película gruesa	N/A	669	12	captación adecuada
15	Película transparente uniforme	1987	614	48	captación adecuada

(1) Captación: formación de una película continua y homogénea sobre los punzones de acero inoxidable
 (2) Película almacenada a 23% de HR, medida con Instron 4443, probetas de tracción de 10,16x1,17 cm
 (3) Medida con Brookfield, husillo 27 10RPM, 21°C

Ejemplos 16-18

- 5 Evaluación de diversas condiciones de proceso en PLD - Temperatura de dispersión: Se prepara una dispersión acuosa de CAP y Poloxámero según el Ejemplo 1. Esta se vierte entonces en la cubeta del Dispositivo de Inmersión de Laboratorio de Punzones asistido electrónicamente, en la que se sumerge un punzón caliente robotizado a 70°C y se extrae de acuerdo con una secuencia preestablecida antes de secar a 60°C. La temperatura de la cubeta de inmersión se ajusta respectivamente a 14°C, 18°C y 24°C para los Ejemplos 16, 17 y 18.

10 **Ejemplos 19 y 20**

- Evaluación de diversas condiciones de proceso en PLD – Temperatura del punzón: Se prepara una dispersión acuosa de CAP y Poloxámero según el Ejemplo 1. Esta se vierte entonces en la cubeta a 21°C del Dispositivo de Inmersión de Laboratorio de Punzones asistido electrónicamente, en la que se sumerge un punzón caliente robotizado y se extrae de acuerdo con una secuencia preestablecida antes de secar a 60°C. La temperatura del punzón se ajusta respectivamente a 67°C y 73°C para los Ejemplos 19 y 20.

Resultados

Tabla 4

Ejemplo n.º	T de la cubeta °C	T de punzón °C	Peso del cuerpo* (g)	Grosor de la pared lateral* (µm)	Grosor de la pared superior* (µm)	Grosor del reborde* (µm)	Viscosidad (cP) (1)	Observación
1	21	70	60	100	125	80	1350	captación adecuada
16	14	70	< 40	< 60	rota	rota	< 800	sin captación
17	18	70	44	80	90	50	1150	película delgada
18	24	70	68	120	150	85	1550	película gruesa
19	21	67	50	95	85	60	1350	película delgada

20	21	73	60	110	125	80	1350	película ligeramente gruesa
* Datos promedio								
(1) Medida con Brookfield, husillo 27, 10RPM, 21°C								

Ejemplo 21

5 Evaluación de las dispersiones acuosas en una máquina de cápsulas piloto: En un reactor de 1 l, se mezclan 240 g de Poloxámero (Lutrol L44 de BASF) con 560 ml de agua purificada bajo agitación suave durante 30 min. La solución obtenida se vierte en un reactor de 5 litros que contiene 4000 g de dispersión Aquacoat CPD 30 a temperatura ambiente y se agita durante la noche durante 12 horas para homogeneización completa a 21°C. Normalmente, la viscosidad de la formulación aumenta ligeramente desde leche a crema líquida durante esta etapa de maduración.

10 Fabricación de las cápsulas con la máquina piloto: La dispersión acuosa definida se transfiere a la cubeta de inmersión de una máquina piloto de equipo de producción de cápsulas duras convencionales. Manteniendo la solución de inmersión a 21°C, se sumergen punzones de acero inoxidable tamaño 0 a 70°C (el cuerpo o tapa de los punzones se precalienta a 70°C en la sección correspondiente de la máquina piloto) en la dispersión acuosa de acuerdo con un perfil de inmersión bien definido para intentar fabricar cápsulas (cuerpo o tapa) con las mismas especificaciones de dimensiones que las cápsulas duras convencionales. Después de extraer los punzones sumergidos se transfieren a una sección de secado donde se someten a aire caliente a una velocidad, temperatura y humedad definidas. Cuando
15 están secas, los cuerpos o tapas de las cápsulas obtenidos se despegan de los punzones, se cortan y se ensamblan para control visual y medida de las propiedades físicas, incluyendo peso, evaluación dimensional y ensayos de disolución/disgregación.

Ejemplos 22 y 23

20 La dispersión acuosa se prepara según el Ejemplo 21. Se transfiere a la cubeta de inmersión de una máquina piloto de equipo de producción de cápsulas duras convencional, para fabricar cápsulas siguiendo el mismo protocolo que se ha descrito para el Ejemplo 21. Los punzones de acero inoxidables calientes se calientan a 70°C. La solución de inmersión y la cubeta de inmersión se mantienen a 19°C y 23°C para los Ejemplos respectivos 22 y 23.

Ejemplos 24 y 25

25 La dispersión acuosa se prepara según el Ejemplo 21. Se transfiere a la cubeta de inmersión de una máquina piloto de equipo de producción de cápsulas duras convencional, para fabricar cápsulas siguiendo el mismo protocolo que se ha descrito para el Ejemplo 21. La solución de inmersión y la cubeta de inmersión se mantienen a 21°C. Los punzones de acero inoxidables calientes se calientan respectivamente a 60°C y 65°C para los Ejemplos 24 y 25.

Ejemplo 26

30 En un reactor de 1 l, se mezclan 240 g de Poloxámero 124 (Lutrol L44) con 560 ml de agua purificada bajo agitación suave durante 30 min. La solución obtenida se vierte en un reactor de 5 litros que contiene 4000 g de dispersión Aquacoat CPD 30 a temperatura ambiente y se agita durante la noche durante 12 horas para homogeneización completa a 21°C. Después de la maduración, se añade a la dispersión obtenida una suspensión de dióxido de titanio bajo agitación suave hasta homogeneización completa a 21°C, a una relación de 5/95 (p/p suspensión/dispersión). La
35 suspensión de dióxido de titanio comprende 21,8% de TiO₂, 19,4% de una solución de HPMC al 20%, 58,1% de agua pH 4 y 0,7% de un compuesto catiónico tal como quitosano. El quitosano se predispersa primero en el agua pH 4 y la solución de espuma durante la noche. Se añade a continuación TiO₂ y se dispersa 3x2 min a Vmax con un homogeneizador de alta velocidad tal como Ultra-Turrax. A continuación, se añade solución de HPMC y se agita 3 min a 1200 RPM con un homogeneizador de alta velocidad. Además, se incorpora a la preparación final opcionalmente
40 0,25% de pigmento amarillo 6 dispersado en un mínimo de agua bajo agitación suave a 21°C para obtener una cubierta de cápsula naranja opaca.

45 La dispersión acuosa definida se transfiere a la cubeta de inmersión de una máquina piloto de equipo de producción de cápsulas duras convencional. Manteniendo la solución de inmersión a 21°C, se sumergen punzones de acero inoxidable tamaño 0 a 70°C (el cuerpo o tapa de los punzones se precalienta a 70°C en la sección correspondiente de la máquina piloto) en la dispersión acuosa de acuerdo con un perfil de inmersión bien definido para intentar fabricar cápsulas (cuerpo o tapa) con las mismas especificaciones de dimensiones que las cápsulas duras convencionales. Después de extraer los punzones sumergidos se transfieren a una sección de secado donde se someten a aire caliente a una velocidad, temperatura y humedad definidas. Cuando están secas, los cuerpos o tapas de las cápsulas obtenidos se despegan de los punzones, se cortan y se ensamblan para control visual y medida de las propiedades físicas, incluyendo peso, evaluación dimensional y ensayos de disolución/disgregación.

Ejemplo 27

5 En un reactor de 1 l, se mezclan 240 g de Poloxámero 124 (Lutrol® L44) con 560 ml de agua purificada bajo agitación suave durante 30 min. La solución obtenida se vierte en un reactor de 5 litros que contiene 4000 g de dispersión Aquacoat CPD 30 y 2400 g de una solución de HPMC al 20% a temperatura ambiente y se agita durante la noche durante 12 horas para homogeneización completa a 21°C.

10 La dispersión acuosa definida se transfiere a la cubeta de inmersión de una máquina piloto de equipo de producción de cápsulas duras convencional. Manteniendo la solución de inmersión a 21°C, se sumergen punzones de acero inoxidable tamaño 0 a 70°C (el cuerpo o tapa de los punzones se precalienta a 70°C en la sección correspondiente de la máquina piloto) en la dispersión acuosa de acuerdo con un perfil de inmersión bien definido para intentar fabricar cápsulas (cuerpo o tapa) con las mismas especificaciones de dimensiones que las cápsulas duras convencionales. Después de extraer los punzones sumergidos se transfieren a una sección de secado donde se someten a aire caliente a una velocidad, temperatura y humedad definidas. Cuando están secas, los cuerpos o tapas de las cápsulas obtenidos se despegan de los punzones, se cortan y se ensamblan para control visual y medida de las propiedades físicas, incluyendo peso, evaluación dimensional y ensayos de disolución/disgregación

15 **Resultados:****Tabla 5**

Ejemplo n.º	T de la cubeta °C	T de punzón °C	Peso del cuerpo* (g)	Grosor de la pared lateral* (µm)	Grosor de la pared superior* (µm)	Grosor del reborde* (µm)	Viscosidad (cP) (1)	Defectos en la observación
21	21	70	62	107	124	88-144	127 (1)	cápsula adecuada
22	19	70	56	N/A	183	N/A	137 (1)	muchos defectos visuales
23	23	70	67	N/A	198	N/A	194 (1)	muchos defectos visuales
24	21	60	53	N/A	95	N/A	213 (2)	cápsula fina
25	21	65	58	N/A	152	N/A	182 (2)	cápsula adecuada
26	21	70	63	110	190	89	180 (1)	cápsula adecuada (opcionalmente naranja)
27	21	70	60	109	117	85	530 (1)	cápsula adecuada más dura

* Datos promedio para el perfil de inmersión definido seleccionado
Viscosidad medida con viscosímetro de la máquina piloto Capsugel; velocidad (1) v=3 (2) v=5

Perfil de disolución de una cubierta de cápsula que contiene paracetamol. Valoración UV (300nm)

Tabla 6

	tiempo (min)	0	15	30	45	60	75	90	105	120	123
Ejemplo 21	% disuelto	0,00	0,10	0,30	0,55	0,80	1,02	1,25	1,45	1,62	2,88
Ejemplo 26	% disuelto	0,00	0,07	0,35	0,66	0,98	1,32	1,62	1,90	2,16	3,79
	tiempo (min)	126	129	132	135	140	145	150	155	170	185

Ejemplo 21	% disuelto	8,44	20,23	34,58	47,75	65,30	77,54	85,55	97,74	99,36	100,00
Ejemplo 26	% disuelto	6,10	14,97	32,97	50,90	71,71	84,28	91,17	99,04	98,98	99,11

Ejemplo 28

5 Se prepara una dispersión al 30% de Poloxámero 144 (Pluronic L44, BASF): se calientan 70 g agua desmineralizada a 80°C, se dispersan 30 g de escamas de poloxámero y se agita vigorosamente hasta disolución completa. La solución se deja enfriar de nuevo hasta temperatura ambiente bajo agitación moderada (350 rpm). Se filtran 100 de dispersión de CAP en agua (30% en sólidos, Aquacoat CPD-30, FMC) en un tamiz de 250 µm y se agita moderadamente a 350 rpm. Se añaden 10 g de solución de poloxámero gota a gota bajo agitación moderada en 10 minutos. Se produce agitación adicional durante 30 minutos.

10 La dispersión obtenida se vierte en el recipiente en el que tiene lugar el moldeo por inmersión. Los punzones se calientan a 50°C durante una hora para dejarlos estabilizar con el entorno y se lubrican con agente de desmoldeo. El punzón caliente se sumerge en dispersión a temperatura ambiente y se extrae con velocidad adecuada para ajustarse al perfil de película y la cantidad de material captado. La película se seca sobre el punzón a 50°C durante 15 minutos, se despegas, se corta a la longitud adecuada dependiendo de la parte fabricada. Cuando se fabrican tapas y cuerpos, se ensamblan cápsulas de dos piezas. El grosor de película se mide en la tapa, en los rebordes y en el lateral y se
15 compara con el fichero de referencia de cápsulas de gelatina dura. El grosor objetivo es aproximadamente 100 µm. Las cápsulas obtenidas se llenan con APAP, se cierran y sellan con mezcla de etanol/agua. Se preparan una película y cubiertas de cápsulas a partir de esta dispersión y se evalúan de acuerdo con el protocolo de disolución descrito antes.

Ejemplos 29 y 30

20 Se aplica el mismo protocolo que en Ejemplo 28 a composiciones donde se reemplaza Poloxámero 144 por PEG6000, y Polyox N10 (100000 g/mol) respectivamente. Se preparan una película y cubiertas de cápsulas a partir de estas dispersiones y se evalúan de acuerdo con el protocolo de disolución descrito antes.

Ejemplo 31

25 Se prepara una dispersión de 100 g de HPMCAS (Aquoat, Shin Etsu) de acuerdo con el protocolo de Shin-Etsu para obtener una dispersión con 14% de sólidos. Se añade TEC al 20% gota a gota a la dispersión y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente antes de usar. Cuando el punzón se calienta hasta 50°C este se sumerge en el recipiente, se agrega el polímero pero la película colapsa rápidamente y gotea.

Ejemplo 32

30 Se preparan 100 g dispersión de acetatoftalato de polivinilo proporcionado por Colorcon (Opadry) de acuerdo con el protocolo del suministrador, con el fin de obtener una dispersión con 14% de sólidos, Se añade TEC al 20% gota a gota a la dispersión y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente.

Ejemplo 33

35 En un vaso de precipitados de 400 ml, se colocaron 60 g de Aquacoat CPD 30 agitando magnéticamente a 150 rpm a temperatura ambiente; se añadieron 3,37 g de P124 agitando a 150 rpm a temperatura ambiente. Dos horas después, se añadieron 4,20 g de suspensión de dióxido de titanio agitando magnéticamente a 150 rpm a temperatura ambiente. La suspensión de dióxido de titanio comprendía 56,85% en peso de agua pH 4, 21,75% de TiO₂, 2,0% en peso de Eudragit E PO y 19,4% en peso de una solución de HPMC al 20%. El TiO₂ y Eudragit E PO se disolvieron previamente primero en agua pH 4 y se dejaron bajo agitación magnética a 700 rpm durante al menos 30 minutos. Se llevó a cabo entonces una dispersión de 3 x 3 minutos a 13000 rpm con un homogeneizador de alta velocidad. Se
40 añadió la solución de HPMC al 20% y se agitó 3 minutos a 1200 rpm (agitador magnético). La formulación se dejó madurar durante una noche a temperatura ambiente, a 80 rpm de agitación magnética.

Ejemplo 34

45 En un vaso de precipitados de 400 ml, se colocaron 60 g de Aquacoat CPD 30 agitando magnéticamente a 150 rpm a temperatura ambiente; se añadieron 16,05 g de P124 agitando a 150 rpm a temperatura ambiente. Dos horas después, se añadieron 6,70 g de suspensión de dióxido de titanio agitando magnéticamente a 150 rpm a temperatura ambiente. La suspensión de dióxido de titanio comprendía 56,85% en peso de agua pH 4, 21,75% de TiO₂, 2,00% en peso de Eudragit E PO y 19,40% en peso de una solución de HPMC al 20%. El TiO₂ y Eudragit E PO se disolvieron previamente primero en agua pH 4 y se dejaron bajo agitación magnética a 700 rpm durante al menos 30 minutos. Se llevó a cabo entonces una dispersión de 3 x 3 minutos a 13000 rpm con un homogeneizador de alta velocidad. Se
50 añadió la solución de HPMC al 20% y se agitó 3 minutos a 1200 rpm (agitador magnético). La formulación se dejó madurar durante una noche a temperatura ambiente, a 80 rpm de agitación magnética.

Resultados

Condiciones del ensayo BPU: temperatura del punzón: 60°C; temperatura de la formulación: 28°C, calentado una hora antes del ensayo BPU; secado 30 minutos a 60°C en un horno.

Tabla 7

Ejemplo	Ensayo BPU	
	Propiedades de captación y endurecimiento	Película de la cápsula
33	Buena captación y buen endurecimiento	Película blanca no quebradiza
34	Captación media y endurecimiento medio	Película blanca con granos; exudación de agua sobre los punzones

5

Ejemplo 35

En un vaso de precipitados de 400 ml, se colocaron 60 g de Aquacoat CPD 30 agitando magnéticamente a 150 rpm a temperatura ambiente; se añadieron 9 g de una solución de HPMC al 20% agitando a 1500 rpm a temperatura ambiente. Dos horas después, se añadieron 1,80 g de P124 agitando a 1500 rpm a temperatura ambiente. Dos horas después, se redujo la agitación magnética hasta 80 rpm para la maduración durante la noche a temperatura ambiente.

10

Ejemplo 36

En un vaso de precipitados de 400 ml, se colocaron 60 g de Aquacoat CPD 30 agitando magnéticamente a 150 rpm a temperatura ambiente; se añadieron entonces 0,95 ml de solución de acetato de calcio a 1,8 mol/l. Después de 30 minutos, se añadieron 9 g de una solución de HPMC al 20% agitando a 1500 rpm a temperatura ambiente. Dos horas después, se añadieron 1,80 g de P124 agitando a 1500 rpm a temperatura ambiente. Dos horas después, se redujo la agitación magnética hasta 80 rpm para la maduración durante la noche a temperatura ambiente.

15

Ejemplo 37

En un vaso de precipitados de 50 ml, se introdujeron 9 g de P124 en 21 g de agua desmineralizada agitando magnéticamente a 200 rpm para obtener una solución al 30%. En un vaso de precipitados de 400 ml, se colocaron 120 g de Aquacoat CPD 30 agitando magnéticamente a 150 rpm a temperatura ambiente; se añadieron entonces 1,90 ml de solución de acetato de calcio a 1,8 mol/l. Después de 30 minutos, se añadieron 18 g de una solución de HPMC al 20% agitando a 1500 rpm a temperatura ambiente. Dos horas después, se añadieron 12 g de solución de P124 al 30% agitando a 1500 rpm a temperatura ambiente. Dos horas después, se redujo la agitación magnética hasta 80 rpm para la maduración durante la noche a temperatura ambiente.

20

Resultados

Condiciones del ensayo BPU: temperatura del punzón: 60°C; temperatura de la formulación: 28°C, calentado una hora antes del ensayo BPU; secado 30 minutos a 60°C en un horno.

Tabla 8

Ejemplo	Propiedades de captación y endurecimiento	
	Propiedades de captación y endurecimiento	Película de la cápsula
35	Buena captación y buen endurecimiento	Película transparente
36	Captación media y endurecimiento medio	Película transparente fina
37	Buena captación y buen endurecimiento	Película transparente fina

Ejemplo 38

En un vaso de precipitados de 400 ml, se colocaron 60 g de Aquacoat CPD 30 agitando magnéticamente a 150 rpm

30

a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadieron 1,80 g de P124 agitando a 1500 rpm a temperatura ambiente. Dos horas después, se añadieron 8,67 g de suspensión de HPMCAS. La suspensión de HPMCAS comprendía 78,42% de agua pH4, 20,76% de HPMCAS y 0,82% de Eudragit E PO. Se mezclaron HPMCAS y Eudragit E PO y luego se predisolviaron en agua pH 4 con agitación magnética a 700 rpm y se dejó en estas condiciones durante al menos 30 minutos. Se llevó a cabo entonces una dispersión de 3 x 3 minutos a 13000 rpm con un homogeneizador de alta velocidad. La suspensión se dejó despumar bajo agitación magnética a 400 rpm hasta su uso. Dos horas después de la adición de la suspensión de HPMCAS en la formulación, se redujo la agitación magnética hasta 80 rpm para maduración durante la noche a temperatura ambiente.

Resultados

10 **Tabla 9**

Ejemplo	Película	Viscosidad (Brookfield)
38	Película transparente	3222 cP a 21°C (S27, 6 rpm)

Ejemplo 39

15 En un vaso de precipitados de 1 litro, se colocaron 500 g de Aquacoat CPD 30 agitando a 190 rpm (agitador de ancla) durante 30 minutos. Se colocaron entonces 15 g de P124 y el conjunto se dejó agitando a 190 rpm durante 2 horas. A continuación, se añadieron 75,55 g de HPMCAS. La suspensión de HPMCAS comprendía 74,99% de agua pH4, 19,85% de HPMCAS, 0,79% de Eudragit E PO y 4,37% de una solución de HPMC al 20%. HPMCAS y Eudragit E PO se mezclaron y se predispersaron en agua pH 4 agitando magnéticamente a 700 rpm y se dejó en estas condiciones durante al menos 30 minutos. Se llevó a cabo entonces una dispersión de 3 x 3 minutos a 13000 rpm con un homogeneizador de alta velocidad. La suspensión se dejó despumar bajo agitación magnética a 400 rpm durante 30 minutos. Se añadió la solución de HPMC al 20% y se mezcló con agitación magnética a 1200 rpm durante 3 minutos. La suspensión se mantuvo bajo agitación a 400 rpm hasta su uso. Dos horas después de la adición de la suspensión de HPMCAS en la formulación, se redujo la agitación magnética hasta 80 rpm para la maduración durante la noche a temperatura ambiente.

Resultados

25 **Tabla 10**

Ejemplo	Película	Viscosidad (Brookfield))	MFFT (°C)
39	Película transparente	1150 cP a 21°C (S27, 10 rpm)	21,8

30 Evaluación de diversas condiciones de proceso en PLD. Se preparó una formulación de acuerdo con el Ejemplo 39 y se vertió en la cubeta de inmersión del Equipo de Inmersión de Laboratorio de Punzón asistido electrónicamente, en la que un punzón caliente robotizado se sumergía y extraía de acuerdo con una secuencia preestablecida antes de secar a 60°C. Los parámetros se detallan en la tabla siguiente.

Resultados

Tabla 11

Ejemplo n.º	T de la cubeta °C	T de punzón °C	Peso del cuerpo* (mg)	Grosor de la pared lateral* (µm)	Grosor de la pared superior* (µm)	Grosor del reborde* (µm)	Observaciones
39	25	62 (para el cuerpo)	60,8	95-117	151	ND	Buena captación, buen endurecimiento

* datos promedio para los datos seleccionados

Ejemplo 40

35 En un reactor de 5 l mantenido a 21°C, se colocaron 4500 g de Aquacoat CPD 30 agitando a 190 rpm (paletas tipo ancla) durante 2 horas. Se añadieron entonces 135 g de P124 y el conjunto se dejó agitando a 190 durante 2 horas. A continuación, se añadieron 613,14 g de dispersión de HPMCAS. La dispersión de HPMCAS comprendía 76,7% de agua desmineralizada, 1,3% en peso de Tween 80 y 22% de HPMCAS. El agua desmineralizada se colocó en doble

agitación a 200 rpm (impulsor de tres palas y agitador magnético) y se añadió Tween 80. Se añadió HPMCAS en Tween 80 que contenía agua desmineralizada durante 60 minutos. La dispersión de HPMCAS se mantuvo bajo agitación a 200 rpm durante al menos 30 minutos antes de usar. Dos horas después de la adición de la dispersión de HPMCAS, se redujo la agitación magnética hasta 80 rpm para la maduración durante la noche a temperatura ambiente.

5 Ejemplo 41

Se preparó la misma formulación que para el Ejemplo 40. Se añadió suspensión de dióxido de titanio para obtener cápsulas blancas opacas. Se añadieron 165,84 g de suspensión de dióxido de titanio a 4075 g de formulación del Ejemplo E6 y se mezcló con una espátula. La suspensión de dióxido de titanio comprendía 42,7% de agua pH4, 16,3% de TiO₂, 1,5% de Eudragit E PO, 14,5% de una solución de HPMC al 20%, 25,0% de agua desmineralizada. Se mezclaron el TiO₂ y Eudragit E PO en agua pH 4 a una velocidad de agitación de 700 rpm con un desfloculante. Se llevó a cabo a continuación una dispersión de 3 x 2 minutos a 16000 rpm con un homogeneizador de alta velocidad tal como Ultra-turrax. Las burbujas se eliminaron manteniendo la suspensión bajo agitación durante al menos 30 minutos. Se añadió la solución de HPMC al 20% y se mezcló con una espátula. La suspensión se mantuvo a 200 rpm en agitación magnética hasta su uso. Una vez se añadió el dióxido de titanio a la formulación, la agitación se dejó durante 45 minutos a 70 rpm, y luego se redujo la agitación hasta 50 rpm para maduración durante la noche a 21°C.

Ejemplo 42

En un reactor de 5 l mantenido a 21°C, se colocaron 4500 g de Aquacoat CPD 30 agitando a 190 rpm (agitador tipo ancla) durante 1 hora. Se añadieron entonces 135 g de P124 y el conjunto se dejó agitando a 190 durante 2 horas. A continuación, se añadieron 680 g de dispersión de HPMCAS. La dispersión de HPMCAS comprendía 74,99% de agua pH 4, 19,85% de HPMCAS, 0,79% de Eudragit E PO y 4,37% de una solución de HPMC al 20%. Se mezclaron HPMCAS y Eudragit E PO y se predispersaron en agua pH 4 agitando a 700 rpm con un impulsor de tres paletas y se dejó en estas condiciones durante al menos 30 minutos. Se llevó a cabo entonces una dispersión de 3 x 3 minutos a 13000 rpm con un homogeneizador de alta velocidad. La suspensión se dejó despumar bajo agitación a 400 rpm durante 30 minutos. Se añadió la solución de HPMC al 20% y se mezcló con Silverson a 1200 rpm durante 3 minutos. La suspensión se mantuvo bajo agitación a 400 rpm hasta su uso. Dos horas después de la adición de la suspensión de HPMCAS, se redujo la agitación magnética hasta 70 rpm para maduración durante la noche a 21°C.

Las dispersiones acuosas de los Ejemplos 40 y 41 se transfirieron a una cubeta de inmersión de una máquina piloto de equipo de producción de cápsulas duras convencional (NMD), para fabricar cápsulas como se ha descrito anteriormente. La temperatura de la cubeta y la temperatura del punzón se dan en la tabla de resultados.

30 Resultados

Tabla 12

Ejemplo n.º	T de la cubeta °C	T de punzón °C	Peso del cuerpo* (mg)	Grosor de la pared lateral* (µm)	Grosor de la pared superior* (µm)	Grosor del reborde* (µm)	Viscosidad (Brookfield)
40	25,1	65	ND	ND	ND	ND	865 cP a 21°C (S27, 10 rpm)
41	23	62	70,5	125	89,2	65,3-79,2	2147 cP a 21°C (S27, 10 rpm)

* datos promedio para los datos definidos

Ejemplo 43

En un reactor de 2 l mantenido a 21°C, se colocaron 500 g de Aquacoat CPD 30 agitando a 190 rpm (paletas tipo ancla). Se añadieron entonces 15 g de TEC y el conjunto se dejó agitando a 190 rpm durante 2 horas. A continuación, se añadieron 72,25 g de suspensión de HPMCAS. La suspensión de HPMCAS comprendía 78,42% de agua pH4, 20,76% de HPMCAS y 0,82% de Eudragit E PO. Se mezclaron HPMCAS y Eudragit E PO y se predispersaron en agua pH 4 agitando magnéticamente a 700 rpm y se dejó en estas condiciones durante al menos 30 minutos. Se llevó a cabo entonces una dispersión de 3 x 3 minutos a 13000 rpm con un homogeneizador de alta velocidad. La suspensión se dejó despumar bajo agitación magnética a 250-300 rpm durante al menos una hora. Dos horas después de la adición de la suspensión de HPMCAS en la formulación, la agitación magnética se redujo hasta 80 rpm para la maduración durante la noche a temperatura ambiente.

Ejemplo 44

En un reactor de 2 l mantenido a 21°C, se colocaron 500 g de Aquacoat CPD 30 agitando a 190 rpm (paletas tipo ancla). Se añadieron entonces 7,5 g de TEC y el conjunto se dejó agitando a 190 rpm durante 2 horas. A continuación, se añadieron 72,25 g de suspensión de HPMCAS. La suspensión de HPMCAS comprendía 78,42% de agua pH4,

20,76% de HPMCAS y 0,82% de Eudragit E PO. Se mezclaron HPMCAS y Eudragit E PO y se predispersaron en agua pH 4 agitando magnéticamente a 700 rpm y se dejó en estas condiciones durante al menos 30 minutos. Se llevó a cabo entonces una dispersión de 3 x 3 minutos a 13000 rpm con un homogeneizador de alta velocidad. La suspensión se dejó despumar bajo agitación magnética a 250-300 rpm durante al menos una hora. Dos horas después de la adición de la suspensión de HPMCAS en la formulación, la agitación magnética se redujo hasta 80 rpm para la maduración durante la noche a temperatura ambiente.

Ejemplo 45

En un reactor de 2 l mantenido a 21°C, se colocaron 500 g de Aquacoat CPD 30 agitando a 190 rpm (paletas tipo ancla). Se añadieron entonces 1,5 g de TEC y el conjunto se dejó agitando a 190 rpm durante 2 horas. A continuación, se añadieron 72,25 g de suspensión de HPMCAS. La suspensión de HPMCAS comprendía 78,42% de agua pH4, 20,76% de HPMCAS y 0,82% de Eudragit E PO. Se mezclaron HPMCAS y Eudragit E PO y se predispersaron en agua pH 4 agitando magnéticamente a 700 rpm y se dejó en estas condiciones durante al menos 30 minutos. Se llevó a cabo entonces una dispersión de 3 x 3 minutos a 13000 rpm con un homogeneizador de alta velocidad. La suspensión se dejó despumar bajo agitación magnética a 250-300 rpm durante al menos una hora. Dos horas después de la adición de la suspensión de HPMCAS en la formulación, la agitación magnética se redujo hasta 80 rpm para la maduración durante la noche a temperatura ambiente.

Resultados

Tabla 13

Ejemplo	Película	Viscosidad (Brookfield)	MFFT (°C)	Ensayo BPU *	
				Propiedades de captación y endurecimiento	Película de la cápsula
43	Película transparente con algunos granos	4341 cP a 21°C (S27, 5 rpm)	20,1	ND	ND
44	Película transparente	3824 cP a 21°C (S27, 5 rpm)	23,5	Buena captación y buen endurecimiento	Película transparente
45	Película transparente	2006 cP a 21°C (S27, 10 rpm)	29,2	Buena captación y buen endurecimiento	Película transparente

* Condiciones de ensayo BPU: temperatura del punzón: 60°C; temperatura de la formulación: 21°C, secado 30 minutos a 60°C en un horno.

Evaluación de diversas condiciones de proceso en PLD. La formulación preparada de acuerdo con el Ejemplo 44 se vertió en la cubeta de inmersión del Dispositivo de Inmersión de Laboratorio de Punzones asistido electrónicamente, en la que un punzón caliente robotizado se sumergía y extraía de acuerdo con una secuencia preestablecida antes de secar a 60°C. Los parámetros se detallan en la tabla siguiente.

Tabla 14

Ejemplo n.º	T de la cubeta °C	T de punzón °C	Peso del cuerpo* (mg)	Grosor de la pared lateral* (µm)	Grosor de la pared superior* (µm)	Grosor del reborde* (µm)	Observación
44	21	53 (para el cuerpo)	60,5	112-136	116	71-86	Buena captación y buen endurecimiento, bonita cubierta de cápsula

* datos promedio para los datos seleccionados

Ejemplo 46

En un reactor de 2 l mantenido a 21°C, se colocaron 500 g de Aquacoat CPD 30 agitando a 190 rpm (paletas tipo ancla). Se añadieron entonces 1,5 g de ATEC y el conjunto se dejó agitando a 190 rpm durante 2 horas. A continuación, se añadieron 72,25 g de suspensión de HPMCAS. La suspensión de HPMCAS comprendía 78,42% de agua pH4, 20,76% de HPMCAS y 0,82% de Eudragit E PO. Se mezclaron HPMCAS y Eudragit E PO y se predispersaron en agua pH 4 agitando magnéticamente a 700 rpm y se dejó en estas condiciones durante al menos 30 minutos. Se llevó a cabo entonces una dispersión de 3 x 3 minutos a 13000 rpm con un homogeneizador de alta velocidad. La suspensión se dejó despumar bajo agitación magnética a 250-300 rpm durante al menos una hora. Dos horas después

de la adición de la suspensión de HPMCAS en la formulación, la agitación magnética se redujo hasta 80 rpm para la maduración durante la noche a temperatura ambiente.

Ejemplo 47

5 En un reactor de 2 l mantenido a 21°C, se colocaron 500 g de Aquacoat CPD 30 agitando a 190 rpm (paletas tipo ancla). Se añadieron entonces 7,5 g de ATEC y el conjunto se dejó agitando a 190 rpm durante 2 horas. A continuación, se añadieron 72,25 g de suspensión de HPMCAS. La suspensión de HPMCAS comprendía 78,42% de agua pH4, 20,76% de HPMCAS y 0,82% de Eudragit E PO. Se mezclaron HPMCAS y Eudragit E PO y se predispersaron en agua pH 4 agitando magnéticamente a 700 rpm y se dejó en estas condiciones durante al menos 30 minutos. Se llevó a cabo entonces una dispersión de 3 x 3 minutos a 13000 rpm con un homogeneizador de alta velocidad. La suspensión se dejó despumar bajo agitación magnética a 250-300 rpm durante al menos una hora. Dos horas después de la adición de la suspensión de HPMCAS en la formulación, la agitación magnética se redujo hasta 80 rpm para la maduración durante la noche a temperatura ambiente.

Resultados

15 Condiciones del ensayo BPU: temperatura del punzón: 60°C; temperatura de la formulación: 21°C, secado 30 minutos a 60°C en un horno.

Tabla 15

Ejemplo	Película	Viscosidad (Brookfield)	Ensayo BPU	
			Propiedades de captación y endurecimiento	Película de la cápsula
46	Película transparente	3707 cP a 21°C (S27, 5 rpm)	Ligero exceso de captación, buen endurecimiento	Película transparente
47	Película transparente	2053 cP a 21°C (S27, 10 rpm)	Buena captación, buen endurecimiento	Película transparente

Ejemplo 48

20 En un vaso de precipitados de 400 ml, se colocaron 60 g de Aquacoat CPD 30 agitando magnéticamente a 150 rpm a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadieron 1,40 g de ATBC a 150 rpm a temperatura ambiente. Dos horas después, se añadieron 8,67 g de suspensión de HPMCAS. La suspensión de HPMCAS comprendía 78,43% de agua pH4, 16,15% de HPMCAS, 0,81% de Eudragit E PO y 4,61% de una solución de HPMC al 20%. Se mezclaron HPMCAS y Eudragit E PO y se predispersaron en agua pH 4 agitando magnéticamente a 700 rpm y se dejó en estas condiciones durante al menos 30 minutos. Se llevó a cabo entonces una dispersión de 3 x 3 minutos a 13000 rpm con un homogeneizador de alta velocidad. La suspensión se dejó despumar bajo agitación magnética a 400 rpm durante 30 minutos. Se añadió entonces la solución de HPMC al 20% y se mezcló a 1200 rpm con un agitador magnético durante 3 minutos. Dos horas después de la adición de la suspensión de HPMCAS en la formulación, la agitación magnética se redujo hasta 80 rpm para la maduración durante la noche a temperatura ambiente.

Resultados

30 **Tabla 16**

Ejemplo	Película	Viscosidad (Brookfield)
48	Transparente, Película quebradiza	792,8 cP a 21°C (S27, 12 rpm)

Ejemplo 49

35 En un vaso de precipitados de 400 ml, se colocaron 60 g de Aquacoat CPD 30 agitando magnéticamente a 150 rpm a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadieron 1,40 g de DEP agitando a 1500 rpm a temperatura ambiente. Dos horas después, se añadieron 8,67 g de suspensión de HPMCAS. La suspensión de HPMCAS comprendía 78,43% de agua pH4, 16,15% de HPMCAS, 0,81% de Eudragit E PO y 4,61% de una solución de HPMC al 20%. Se mezclaron HPMCAS y Eudragit E PO y se predispersaron en agua pH 4 agitando magnéticamente a 700 rpm y se dejó en estas condiciones durante al menos 30 minutos. Se llevó a cabo entonces una dispersión de 3 x 3 minutos a 13000 rpm con un homogeneizador de alta velocidad. La suspensión se dejó despumar bajo agitación

magnética a 400 rpm durante 30 minutos. Se añadió entonces la solución de HPMC al 20% y se mezcló a 1200 rpm con un agitador magnético durante 3 minutos. Dos horas después de la adición de la suspensión de HPMCAS en la formulación, la agitación magnética se redujo hasta 80 rpm para la maduración durante la noche a temperatura ambiente.

5 **Ejemplo 50**

En un vaso de precipitados de 400 ml, se colocaron 60 g de Aquacoat CPD 30 agitando magnéticamente a 150 rpm a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadieron 1,40 g de DEP agitando a 1500 rpm a temperatura ambiente. Dos horas después, se añadieron 9,11 g de suspensión de HPMCAS/TiO₂. La suspensión de HPMCAS/TiO₂ comprendía 74,64% de agua pH4, 15,37% de HPMCAS, 4,83% de TiO₂, 0,77% de Eudragit E PO y 4,39% de una solución de HPMC al 20%. Se mezclaron HPMCAS, TiO₂ y Eudragit E PO y se predispersaron en agua pH 4 agitando magnéticamente a 700 rpm y se dejó en estas condiciones durante al menos 30 minutos. Se llevó a cabo entonces una dispersión de 3 x 3 minutos a 13000 rpm con un homogeneizador de alta velocidad. La suspensión se dejó despumar bajo agitación magnética a 400 rpm durante 30 minutos. Se añadió entonces la solución de HPMC al 20% y se mezcló a 1200 rpm con un agitador magnético durante 3 minutos. Dos horas después de la adición de la suspensión de HPMCAS en la formulación, la agitación magnética se redujo hasta 80 rpm para maduración durante la noche a temperatura ambiente.

Resultados

Condiciones del ensayo BPU: temperatura del punzón: 60°C; temperatura de la formulación: 21°C, secado 30 minutos a 60°C en un horno.

20 **Tabla 17**

Ejemplo	Película	Viscosidad (Brookfield)	Ensayo BPU	
			Propiedades de captación y endurecimiento	Película de la cápsula
49	Película transparente	841,6 cP a 21°C (S27, 12 rpm)	Ligero exceso de captación y endurecimiento correcto	Película transparente
49	Película blanca opaca	646,1 cP a 21°C (S27, 12 rpm)	Ligero exceso de captación y endurecimiento correcto	Película blanca opaca

Como se ha descrito antes, el proceso existente para obtener cápsulas duras con propiedades de liberación controlada, por ejemplo, técnicas de doble inmersión o técnicas aplicables después de la fabricación, requieren el uso de varias etapas, lo cual es contrario a la presente descripción. Sin pretender quedar limitado por teoría alguna, se cree que los procesos descritos en el presente documento implican la coalescencia de la composición acuosa sobre la superficie de un punzón convencional, asistido por un fenómeno de termogelificación debido al uso del auxiliar de procesado que puede formar geles termorreversibles a temperatura elevada. Así, la evaporación del agua se produce mientras que los límites entre partículas dispersadas en polímero desaparecen, y las partículas estrechamente empaquetadas y conduce a un dominio de fase uniforme. Con la evaporación continua y la compactación de partículas, comienza a formarse una película de polímero con partículas de polímero de liberación controlada compactadas, conduciendo a una difusión entre partículas de las moléculas de polímero de liberación controlada que genera película de polímero isotrópica. Así, la presente descripción proporciona procesos, donde pueden obtenerse cubiertas de cápsulas duras que presentan, por ejemplo, propiedades entéricas específicas, u otras propiedades de liberación controlada sin necesidad de sumergir repetidamente (por ejemplo, doble) los punzones o aplicar revestimientos entéricos externos adicionales a las cubiertas ya fabricadas.

Además, la presente descripción también consigue, en parte, el uso de composiciones acuosas que comprenden una dispersión acuosa de polímeros de liberación controlada; el uso de composiciones acuosas y no de soluciones de polímero no acuosas (o basadas en disolventes), junto con auxiliares de procesado; la producción de películas sobre la superficie de los punzones de moldeo induciendo coalescencia de las partículas dispersadas de polímero de liberación controlada y no por gelificación del polímero; la capacidad de usar mayores cantidades de polímero de liberación controlada; y mayor viscosidad de las composiciones acuosas descritas en el presente documento que no pueden obtenerse de otro modo por diferentes procesos fuera del ámbito de la presente descripción.

REIVINDICACIONES

1. Proceso de moldeo por inmersión para la fabricación de cubiertas de cápsulas duras, que comprende:
proporcionar una composición acuosa que comprende
- 5 una dispersión acuosa de un polímero funcional seleccionado de un polímero entérico excluyendo acetato ftalato de celulosa (CAP), estando presente dicho polímero en una cantidad que varía de 5% a 30% en peso del peso total de dicha composición acuosa;
- al menos un auxiliar de procesado en una cantidad que varía de 0,1% a 20% en peso del peso total de dicha composición acuosa, comprendiendo dicho auxiliar de procesado un polímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno-polioxietileno; y
- 10 agua;
- ajustar dicha composición acuosa a una temperatura (T1) que varía de 5°C a 40°C;
- precalentar los punzones de moldeo hasta una temperatura de inmersión (T2) que varía de 15°C a 70°C mayor que dicha temperatura T1;
- sumergir los punzones de moldeo precalentados en dicha composición acuosa;
- 15 formar una película sobre dichos punzones de moldeo extrayendo dichos punzones de dicha composición acuosa; y
secar la película sobre dichos punzones de moldeo para formar cubiertas de cápsulas duras.
2. Proceso según la reivindicación 1, donde T1 varía de 15°C a 25°C.
3. Proceso según la reivindicación 1, donde T2 varía de 30°C a 60°C mayor que dicha temperatura T1.
4. Proceso según las reivindicaciones 1 a 3, donde los punzones se sumergen una vez.
- 20 5. Proceso según las reivindicaciones 1 a 4, que comprende además llenar dichas cubiertas de cápsulas duras con al menos un ingrediente activo.
6. Proceso para la fabricación de cubiertas de cápsulas blandas que comprende una composición acuosa para la fabricación de cubiertas de cápsulas, que comprende:
- 25 una dispersión acuosa de un polímero funcional seleccionado de un polímero entérico excluyendo acetato ftalato de celulosa (CAP), estando presente dicho polímero en una cantidad que varía de 5% a 30% en peso del peso total de dicha composición acuosa;
- al menos un auxiliar de procesado en una cantidad que varía de 0,1% a 20% en peso del peso total de dicha composición acuosa, comprendiendo dicho auxiliar de procesado un polímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno-polioxietileno; y
- 30 agua
7. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde el auxiliar de procesado está presente en una cantidad que varía de 5% a 20% en peso del peso total de la composición acuosa.

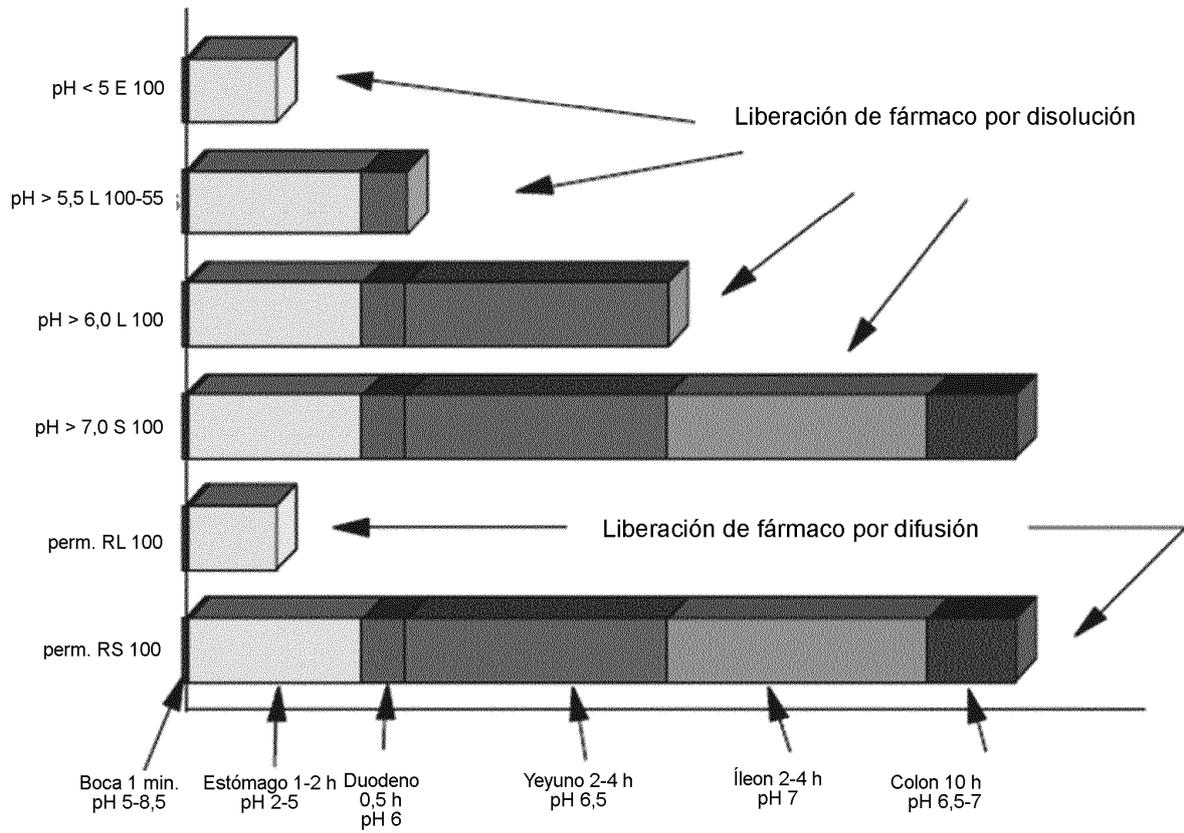


Figura 1. Perfiles de liberación controlada

Tabla 1 Dispersiones poliméricas acuosas disponibles comercialmente*

Marca	Tipo	Componente polimérico	Tipo de dispersión	Aditivos
Eudragit	L30D	Copoli(MA-EA)	Látex	Tween 80 (2,1%), SDS (0,9%)
	RS/RL30D	Copoli(EA-MMA-TAMCl)	Seudolátex (cambio de disolvente)	Ácido sórbico, sin tensioactivo PNP
	NE30D	Copoli(EA-MMA)	Látex	
Aquacoat		Etil celulosa	Seudolátex (evaporación de disolvente)	Alcohol cetílico (9%) SDS (4%)
Surelease		Etil celulosa	Seudolátex (inversión de fase)	Sebacato de dibutilo, ácido oleico, amoníaco, sílice de pirólisis
EC	N-10F	Etil celulosa	Polvo (2,6 µm)	
Aquateric		CAP	Seudolátex	Pluronic F-68 Myvacet 9-40 Tween 80
Coateric		Poli(VAP)	Polvo micronizado	Plastificante, pigmentos
Aqoat		HPMCAS	Polvo micronizado (3 µm)	

Fuente: Ref. 3

*MA, ácido metacrílico; EA, acrilato de etilo; MMA, metacrilato de metilo; TAMCl, cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo; CAP, acetato ftalato de celulosa; VAP, acetato ftalato de vinilo; HPMCAS, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa; SDS, lauril sulfato de sodio; PNP, polioxietileno nonil fenil éter; Myvacet 9-40, monoglicérido acetilado

Figura 2. Dispersiones poliméricas acuosas disponibles comercialmente