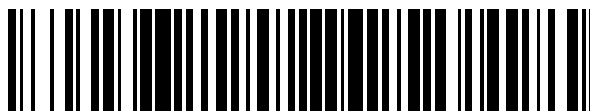


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 726 534**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.11.2012 PCT/IB2012/003133**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.10.2013 WO13150331**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2012 E 12867724 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2019 EP 2776016**

54 Título: **Disolución de precintado resistente a ácido para cápsulas duras de dos piezas resistentes a ácido**

30 Prioridad:

09.11.2011 US 201161557623 P
19.12.2011 US 201161577127 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.10.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

HE, XIONGWEI, DAVID y
CADÉ, DOMINIQUE, NICOLAS

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 726 534 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

Disolución de precintado resistente a ácido para cápsulas duras de dos piezas resistentes a ácido

La presente descripción se refiere a disoluciones de precintado ("banding") resistentes a ácido para cápsulas duras de dos piezas resistentes a ácido, y al uso de tales cápsulas, por ejemplo, para la administración oral de al menos uno de los compuestos farmacéuticos, productos veterinarios, alimentos y complementos dietéticos para seres humanos o animales.

Las cápsulas duras de dos piezas son la forma farmacéutica oral preferida por los pacientes, y tradicionalmente durante más de un siglo han estado hechas de gelatina. Durante los últimos veinte años, se han desarrollado nuevos tipos de cápsulas duras con materias primas alternativas, principalmente con hipromelosa y pululano. Todas estas cápsulas son de liberación inmediata o están diseñadas para liberar su contenido en el estómago rápidamente después de la administración.

Se realizaron esfuerzos para impartir una funcionalidad específica a las cápsulas duras. El ejemplo más exitoso es las cápsulas duras resistentes gástricas que pueden proteger el contenido de las condiciones ácidas, con una liberación retardada o una liberación intestinal. En general, tales cápsulas se utilizan en las industrias farmacéutica y alimenticia para contener los materiales farmacéuticamente activos tales como medicinas, preparaciones de vitamina y otros comestibles tanto sólidos como líquidos y protegerlos de las condiciones ácidas en el estómago.

Las cápsulas de liberación retardada resistentes a las condiciones ácidas del estómago se desarrollaron temprano sobre el uso de la insolubilización de gelatina por tratamiento con formaldehído. Véase, por ejemplo, Ridway et al., "Hard Capsule Development & Technology", The Pharmaceutical Press, 1978, p. 11.

Con el desarrollo de la tecnología de revestimiento de cápsula las cápsulas duras entéricas ("cápsulas revestidas entéricas") llegan a ser más populares en el mercado farmacéutico. Véase, por ejemplo, Ridway et al., "Hard Capsule Development & Technology", The Pharmaceutical Press, 1978, pp. 229 a 232.

En ambos casos anteriores, la propia cápsula es de liberación inmediata, y su resistencia a ácido se consigue por un tratamiento postproducción de la cápsula, en general después del relleno de la cápsula en el sitio de la compañía farmacéutica.

Más recientemente, se desarrolló una cápsula dura de HPMC intrínsecamente resistente a ácido y se comercializó bajo el nombre de cápsulas DRCAPS™ por CAPSUGEL®. Esta cápsula está hecha con una fórmula de HPMC resistente a ácido. Por consiguiente, la propia cubierta de la cápsula es resistente a ácido y no necesita un tratamiento post-relleno para lograr la resistencia a ácido.

La evaluación adicional de las cápsulas DRCAPS™ ha revelado que queda un riesgo bajo algunas condiciones de que las dos partes de la cápsula, cuerpo y cabeza, lleguen a separarse; por ejemplo, bajo la fuerza mecánica del ensayo de didisolución *in vitro*, especialmente durante el ensayo de disgregación *in vitro* bajo condiciones ácidas. Igualmente, queda un riesgo de difusión del medio de didisolución dentro de la cápsula cerrada y/o difusión del contenido de la cápsula a través del hueco entre el cuerpo y la cabeza.

Por consiguiente, hay una necesidad de desarrollar un modo de prevenir eficazmente la separación de cuerpo-cabeza y la difusión a través del hueco durante los ensayos de didisolución *in vitro* y, por tanto, mejorar la función de resistencia a ácido *in vitro* de la forma farmacéutica final.

Se han desarrollado un número de disoluciones para disminuir la fuga a través del hueco de cuerpo-cabeza. Por ejemplo, comúnmente se usa precintado de cápsula de gelatina dura con una disolución de precintado de gelatina para prevenir la fuga de contenido durante el almacenamiento.

Otro método para disminuir la fuga es sellar la cabeza y el cuerpo de la cápsula directamente uno con otro por medio de un "fluido de sellado". Véase, por ejemplo los documentos US 3.071.513; US 2.924.920; FR 2.118.883, EP 0152517; US 4.756.902; FR 2 118883; EP 0152517; y US 4.756.902. Métodos de precintado de cápsulas duras de dos piezas, así como los aparatos para precintado se describen, por ejemplo, en las patentes de EEUU N.º 8.181.425; 7.229.639; 7.094.425; 5.054.208; 4.940.499; 4.922.682; 4.761.932 y 4.734.149.

Además, el desarrollo de cápsulas resistentes a ácido, y cápsulas de hipromelosa tales como, por ejemplo, cápsulas DRCAPS™ (CAPSUGEL®) de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), crearon una necesidad de adaptar la composición de la disolución de precintado a las propiedades de polímero para asegurar la resistencia a ácido de la cápsula precintada. Véase, por ejemplo, los documentos WO2007/020529; WO2011/036601.

Todos los medios previamente conocidos de precintado no presentaron apropiada resistencia a ácido y, por lo tanto, se disolvieron en medios ácidos durante el ensayo *in vitro*, y también en las condiciones ácidas del estómago. Por tanto, existe una necesidad de desarrollar un método seguro y eficaz para su uso en cápsulas resistentes a ácido para prevenir la separación de cuerpo-cabeza y la difusión a través del hueco.

Como se usa en la presente memoria, las siguientes palabras, frases y símbolos en general pretenden tener los significados expuestos a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se usan indique lo contrario.

5 Los términos “opcional” o “opcionalmente” significan que el evento posteriormente descrito, componente o circunstancia puede o no puede ocurrir, y que la descripción incluye casos en donde el evento, componente o circunstancia ocurre, y casos en los que no.

10 El término “aproximadamente” pretende significar de manera aproximada, en la región de, más o menos, o alrededor. Cuando el término “aproximadamente” se usa junto con un intervalo numérico, modifica ese intervalo extendiendo los límites por encima y por debajo de los valores numéricos expuestos. A menos que se indique lo contrario, se entenderá que los parámetros numéricos expuestos en la siguiente memoria y las reivindicaciones anexas son aproximaciones. Por lo menos, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, los parámetros numéricos se deberían leer teniendo en cuenta el número de dígitos significantes publicados y la aplicación de técnicas de redondeo ordinarias.

15 A menos que se indique lo contrario, “ftalato acetato de celulosa” también es referido como CAP (del inglés “Cellulose Acetate Phthalate”, y es comúnmente conocido en el campo de los polímeros con la siguiente nomenclatura alternativa; número de registro CAS 9004-38-0; sinónimos comunes químicos, tales como: acetil ftalil celulosa, hidrogeno 1,2-bencenodicarboxilato acetato de celulosa, hidrogeno ftalato acetato de celulosa, monoftalato acetato de celulosa, acetoftalato de celulosa, y acetil ftalato de celulosa; y nombres no patentados, tales como: celacefato (Farmacopea británica), ftalato acetato de celulosa (Farmacopea japonesa), cellulosi acetas ftalas (Farmacopea europea), y celacefato (Farmacopea de EEUU).

A menos que se indique lo contrario, “trimelitato acetato de celulosa” también es referido como CAT (del inglés “Cellulose Acetate Trimellitate”):

A menos que se indique lo contrario, “succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa” también es referido como HPMCAS (del inglés “Hydroxypropylmethylcellulose Acetate Succinate”).

25 A menos que se indique lo contrario, “ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa” también es referido como HPMCP (del inglés “Hydroxypropylmethylcellulose Phthalate”).

A menos que se indique lo contrario, “carboxi metil etil celulosa” también es referido como CMEC.

A menos que se indique lo contrario, “derivados de polivinilo” incluye pero no se limita a ftalato acetato de polivinilo que también es referido como PVAP (del inglés “Polyvinyl Acetate Phthalate”).

30 A menos que se indique lo contrario, el término “temperatura ambiente” significa aproximadamente 18 °C a aproximadamente 28 °C, y más particularmente de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 24 °C (22 °C+/-2 °C).

35 A menos que se indique lo contrario, el término “cápsulas duras de dos piezas resistentes a ácido” se refiere a cápsulas duras de dos piezas descritas como resistentes a ácido, o producidas a partir de fórmulas resistentes a ácido u obtenidas por tratamiento apropiado después de la producción de la cápsula, e incluye pero no se limita a cápsulas como las descritas en los documentos WO 2011/030952, EP22236851 y/o US 2010/113620 A1.

Breve descripción de los dibujos

40 Los dibujos acompañantes, los cuales se incorporan y constituyen una parte de la memoria, ilustran a continuación las realizaciones de la presente divulgación, y junto con la descripción general dada anteriormente y la descripción detallada de las realizaciones dada a continuación, sirven para explicar los principios de la presente divulgación.

La Figura 1 es un ensayo de disgregación a pH 1,2; y la Figura 2 es un ensayo de didisolución en función del tiempo.

Descripción detallada

El alcance de la protección de la presente invención se define por las reivindicaciones anexas.

45 Por consiguiente, un aspecto de la presente divulgación proporciona disoluciones de precintado resistentes a ácido para el precintado de cápsulas duras de dos piezas resistentes a ácido, en donde dichas cápsulas comprenden telescópicamente partes de cápsula enganchadas y están dotadas con propiedades mejoradas de resistencia a ácido en comparación con tales cápsulas cerradas pero sin precintado.

50 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona una composición de precintado resistente a ácido que comprende un polímero resistente a ácido, al menos un compuesto neutralizante tal como un compuesto alcalino, y agua como disolvente.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para precintado de cápsulas de dos piezas que proporciona un sello resistente a ácido entre las partes de la cápsula y consigue una resistencia a ácido incrementada *in vitro*.

5 En un aspecto adicional, la presente divulgación se refiere a disoluciones de precintado para cápsulas resistentes a ácido, y métodos de precintado de cápsulas resistentes a ácido con una disolución de precintado resistente a ácido, la cual se puede conseguir sin el uso de disolventes orgánicos, y tomando ventaja de técnicas y equipo de precintado convencionales. Véase, por ejemplo, F. Podcizek and B. Jones, "Pharmaceutical Capsules", 2^o Ed., Pharmaceutical Press (2004), pp. 182-183.

10 En un ejemplo, una composición de precintado y el método para precintado de cápsulas duras resistentes a ácido se proporcionan comprendiendo al menos un polímero resistente a ácido, al menos un compuesto alcalino, y agua.

15 En otro ejemplo, el al menos un polímero resistente a ácido en la composición de precintado para cápsulas duras se selecciona del grupo que consiste en copolímeros de ácido metacrílico (copolímeros de ácido metacrílico y o bien metacrilato de metilo o acrilato de etilo tal como poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1); ftalato acetato de celulosa (CAP); trimelitato acetato de celulosa (CAT); succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS); ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), carboxi metil etil celulosa (CMEC); derivados de polivinilo (por ejemplo, ftalato acetato de polivinilo), y mezclas de los mismos. En otro ejemplo, el al menos un compuesto alcalino de la composición de precintado es al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, hidróxido de sodio, fosfato trisódico, perborato de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, carbonato de litio, bicarbonato de litio, carbonato de amonio, bicarbonato de amonio, hidróxido de amonio, amoníaco, y mezclas de los mismos.

25 En un ejemplo, la composición de precintado resistente a ácido se aplica a, y por lo tanto comprende además, una cápsula resistente a ácido, y en otro ejemplo, la composición de precintado resistente a ácido se aplica a y, por lo tanto, comprende además una cápsula resistente a ácido de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) moldeada por inmersión o moldeada por inyección. En otros ejemplos, la composición de precintado resistente a ácido se aplica a, y por lo tanto comprende, una cápsula entérica tal como una cápsula de HPMCAS o CAP moldeada por inmersión.

En un ejemplo, la composición de precintado opcionalmente comprende además al menos un plastificante farmacéuticamente aceptable o aceptable para alimento.

En un ejemplo adicional, la composición de precintado según la presente divulgación puede comprender además al menos un agente colorante farmacéuticamente aceptable o aceptable para alimento.

30 La presente divulgación también proporciona un método para la preparación de una disolución de precintado resistente a ácido que comprende: dispersar al menos un polímero resistente a ácido en agua bajo mezclado; y añadir al menos un compuesto alcalino progresivamente bajo agitación suave hasta que se disuelva al menos un polímero resistente a ácido.

35 En otro ejemplo, el método según la presente divulgación proporciona la preparación de la disolución de precintado llevada a cabo a temperatura ambiente. En otro ejemplo, el método según la presente divulgación proporciona el uso de la disolución de precintado por precintado de cápsulas duras llevado a cabo a temperatura ambiente. Los métodos de precintado incluyen métodos de precintado aplicados a mano o automatizados. Véase, por ejemplo, "Capsule Filling" de D.K. Lightfoot, *Tablets and Capsules Magazine*, CSC Publishing (Enero 2007).

40 En un ejemplo adicional, el método para la preparación de una disolución de precintado resistente a ácido comprende además ajustar la viscosidad a un nivel apropiado para el método de precintado de cápsula dura. Ejemplos no limitantes de viscosidad apropiada para una disolución de precintado de cápsula dura resistente a ácido y método son, por ejemplo, viscosidades de aproximadamente 50×10^{-3} Pa·s (50 cP) a aproximadamente 10.000×10^{-3} Pa·s (10.000 cP) a temperatura ambiente; de aproximadamente 100×10^{-3} Pa·s (100 cP) a aproximadamente 5.000×10^{-3} Pa·s (5.000 cP); y de aproximadamente 1.500×10^{-3} Pa·s (1.500 cP) a aproximadamente 3.100×10^{-3} Pa·s (3.100 cP). La viscosidad deseada se obtiene ajustando la concentración de la disolución (es decir, variando la cantidad de agua y/o la cantidad de polímero).

En otros ejemplos, el método para la preparación de una disolución de precintado resistente a ácido comprende además añadir a la disolución al menos un plastificante farmacéuticamente aceptable o aceptable para alimento y/o al menos un agente colorante farmacéuticamente aceptable o aceptable para alimento.

50 Ejemplos de agentes colorantes farmacéuticamente aceptables o aceptables para alimento incluyen pero no se limitan a colorantes solubles, incluyendo Tartrazina E102, FD&C Amarillo 5D&C Amarillo 10; Amarillo Ocaso E110, FD&C Amarillo 6; D&C Rojo N.º 22; D&C Rojo N.º 28; D&C Rojo N.º 33 (Fucsina Ácida); Rojo Allura E129, FD&C Rojo 40; Índigo carmín E132, FD&C Azul 2; Azul Brillante FCF E133, FD&C Azul 1; Caramelo, USP E150c; FD&C Verde 3; FD&C rojo 3/Eritrosina; Azorubina, Negro Brillante; Complejo de cobre clorofilina o cobre sódico clorofilina; Ponceau 4R; Azul Patentado V; Amarillo de Quinolona; Curcumina; col roja; y mezclas de los mismos. Otros ejemplos de agentes colorantes farmacéuticamente aceptables o aceptables para alimento incluyen pero no se

limitan a pigmentos, incluyendo dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, óxido de hierro negro, Candurina de plata fina, y mezclas de los mismos.

La presente divulgación también proporciona un método para precintado de una cápsula dura resistente a ácido como se describe en la presente memoria con una composición de precintado resistente a ácido que comprende al menos un polímero resistente a ácido, al menos un compuesto alcalino, y agua. El método incluye determinar la cantidad de la composición de precintado deseada, medir la composición de precintado requerida, y aplicar la composición de precintado a la cápsula resistente a ácido.

La presente divulgación también proporciona un precintado resistente a ácido eficaz de cápsulas duras resistentes a ácido incluso con bajo espesor o peso de precinto, tal como menor de 10 mg, o incluso menor de 5 mg. Estos valores se calculan basándose en la cantidad, depósito, y concentración de la disolución de precintado y los resultados obtenidos para el peso de precinto seco para cápsulas de tamaño 0, y serán proporcionales para cápsulas más pequeñas. El peso de precinto se adapta en función del tamaño de cápsula. Los siguientes ejemplos no limitantes se ofrecen para aclarar la divulgación y no pretenden limitar el alcance de las presentes reivindicaciones. Las cápsulas resistentes a ácido usadas en los ejemplos de precintado son cápsulas DRcaps™ (HPMC) de tamaño 0, transparentes naturales (TN) de CAPSUGEL®, pero se puede usar cualquier cápsula resistente a ácido. Las disoluciones de precintado y los métodos según la presente divulgación se pueden aplicar a cualquier tamaño de cápsulas DRcaps™ o a cualquier tamaño de otras cápsulas de dos piezas resistentes a ácido. La disolución de precintado de la presente divulgación se puede aplicar a cualquier cápsula dura de dos piezas con función de resistencia a ácido, por ejemplo, pero sin limitación, cápsulas entéricas fabricadas de succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS) o de ftalato acetato de celulosa (CAP) se pueden precintar usando las disoluciones y los métodos de precintado según la presente divulgación.

Ejemplos

Se prepararon tres muestras de disolución de precintado usando HPMCP (HP-55), CAP o HPMCAS respectivamente como polímeros resistentes a ácido. El compuesto alcalino usado era una disolución de amoníaco acuosa con una concentración de NH₃ al 35 % (disolución de amoníaco 0,88 SG (35 % NH₃) de Fisher Scientific). Primero, la cantidad apropiada en peso de polvo de polímero se dispersó en el agua a temperatura ambiente bajo agitación para obtener la proporción de peso deseada (véase Tabla 1). A continuación, se añadió la cantidad indicada de disolución de amoníaco a la dispersión progresivamente bajo agitación suave hasta que se disolvieron totalmente las partículas de polímero. Se añadió una disolución al 0,1 % de Azul Patentado V - CI Food Blue 5 E131 (basándose en el peso del polímero) para ayudar en la visualización del precintado. La Tabla 1 presenta las composiciones y las características de las disoluciones de precintado obtenidas.

Tabla 1

Nombre químico	Proveedor	Grado	Cantidad (g)	Agua (g)	Concentración (% p/p)	NH ₃ (35 %) (ml)	Viscosidad (Pa·s (cPs)) a 22 °C	pH
HPMCP	Shin-Etsu	HP-55	100	400	20,0	17,5	1.570x10 ⁻³ (1.570)	4,9
CAP	Eastman	CAP, NF	82,5	417,5	16,5	19,5	1.959x10 ⁻³ (1.959)	7,4
HPMCAS	Shin-Etsu	Aquot AS-LG	85	415	17,0	6,7	3.012x10 ⁻³ (3.012)	5,5

Se usaron cápsulas DRcaps™, tamaño 0 para estos ensayos de precintado. Primero, las cápsulas se rellenaron con una mezcla de lactosa y FD&C Azul 2 o Acetil paraminofenol (APAP, del inglés "Acetyl Paraminophenol") para el ensayo de disgregación visual o ensayo de didisolución de dosis, respectivamente.

El espesor de precinto o la cantidad necesaria para proporcionar un precinto resistente a ácido eficaz se determinó investigando la cantidad de disolución de precintado aplicada sobre la cápsula. La cantidad de disolución de precintado aplicada sobre las cápsulas se determinó pesando la cápsula antes e inmediatamente después del procedimiento de precintado y comparando los pesos obtenidos. El precintado se realizó en un equipo de precintado a escala de laboratorio de MG2 (Modelo SL/M) con secado bajo condiciones a temperatura ambiente.

Las cápsulas precintadas se ensayaron usando el método de disgregación de la Farmacopea de Estados Unidos (USP, del inglés "United States Pharmacopeia") (Capítulo 701) en medios de pH 1,2 y se valoraron por el planteamiento visual. Por consiguiente, las cápsulas de muestra se rellenaron con una mezcla de lactosa y FD&C Azul 2. La Tabla 2 resume los resultados visuales del ensayo para las cápsulas de tamaño 0.

Tabla 2

Disgregación con disco a pH 1,2 USP/37 °C							
Muestra de tamaño = 6 cápsulas							
Polímero de precintado	Peso de disolución de precintado aproximado (mg)	Estado a 30 min			Estado a 1 hora		
		N.º con fuga	N.º vaciado	N.º disgregación de cubierta	N.º con fuga	N.º vaciado	N.º disgregación de cubierta
HP-55	25	0	0	0	0	0	0
	20	0	0	0	0	0	0
	15	0	0	0	1	0	0
	10	0	0	0	1	0	0
CAP	25	0	0	0	0	0	0
	20	0	0	0	0	0	0
	15	0	0	0	0	0	0
	10	0	0	0	0	0	0
HPM CAS	25	0	0	0	0	0	0
	20	0	0	0	0	0	0
	15	0	0	0	0	0	0
	10	0	0	0	4	1	0

5 La disolución de precintado con HP-55 era eficaz a aproximadamente 20 mg o más de peso de disolución de precintado para cápsulas de tamaño 0. La disolución de precintado con CAP era eficaz en todos los pesos ensayados para cápsulas de tamaño 0, es decir, aproximadamente 10 mg o más de peso de disolución de precintado. La disolución de precintado con polímero HPMCAS era eficaz a aproximadamente 15 mg o más de peso de disolución de precintado. Debido a que el peso de disolución de precintado es proporcional al tamaño de cápsula (es decir, diámetro), estos resultados para las cápsulas de tamaño 0 (con un diámetro de aproximadamente 0,762 cm (0,3 pulgadas)) se pueden extrapolar a cápsulas más pequeñas, puesto que cápsulas más pequeñas requerirán menos disolución de precintado en peso.

10 Las cápsulas precintadas rellenas con APAP se ensayaron usando el método de disgregación de USP en medios de pH 1,2 y se valoraron por el planteamiento de dosis, el cual mide el % de APAP disuelto después de un ensayo de disgregación de una hora a pH 1,2. La Tabla 3 y la Figura 1 resumen los resultados del ensayo.

Tabla 3

Cápsulas DRCAPS™, N.º 0	Ensayo de disgregación de 1 hora a pH 1,2/37 °C USP									
	Cerrado		Precintado con HP-55							
Tipo de precintado	0		25 mg		20 mg		15 mg		10 mg	
Cantidad de precintado	0		25 mg		20 mg		15 mg		10 mg	
N ensayado	N=3	N=3	N=3	N=3	N=3	N=3	N=3	N=3	N=3	N=3
Observación	Abierta	Abierta	Resistente						4/6 cabezas movidas	
% APAP disuelto	97,7	92,6	6,2	8,4	8,0	7,4	8,4	6,9	6,3	7,7
% APAP disuelto	95,2		7,3		7,7		7,7		7,0	

promedio									
Tipo de precintado	/	Precintado con CAP							
Cantidad de precintado		25 mg		20 mg		15 mg		10 mg	
N ensayado		N=3	N=3	N=3	N=3	N=3	N=3	N=3	N=3
Observación		Resistente							
% APAP disuelto		6,7	6,7	5,8	5,7	4,4	4,5	6,7	4,1
% APAP disuelto promedio		6,7		5,8		4,5		5,4	
Tipo de precintado	/	Precintado con HPMCAS							
Cantidad de precintado		25 mg		20 mg		15 mg		10 mg	
N ensayado		N=3	N=3	N=3	N=3	N=3	N=3	N=3	N=3
Observación		Resistente						5/6 abiertas 1/6 cabezas movidas	
% APAP disuelto		8,6	8,5	7,2	7,5	8,8	7,6	94,0	70,5
% APAP disuelto promedio		8,5		7,4		8,2		82,3	

5 La Tabla 4 y la Figura 2 presentan los resultados obtenidos con las cápsulas precintadas rellenas con APAP por el ensayo de método de dosis (la concentración de APAP (acetaminofeno) en los medios de didisolución se midió con un espectrofotómetro de UV a una longitud de onda de 300 nm y en comparación con los patrones de concentración conocidos) para determinar el % de APAP disuelto durante un periodo de hasta 240 minutos por el ensayo de didisolución de USP (Capítulo 711) y los métodos de ensayo de didisolución de la Farmacopea japonesa (Capítulo 9.41). Se ensayaron seis cápsulas para cada punto de dato.

Tabla 4

Cápsulas DRCAPS™, N.º 0		Cerrada	Precintadas con HP-55	Precintadas con CAP	Precintadas con HPMCAS
Medio	Tiempo (min)	% APAP disuelto			
pH 1,2/37 °C USP	0	0,0	0,0	0,0	0,0
	15	0,7	0,4	0,7	0,4
	30	2,1	0,9	1,0	1,1
	45	4,1	1,5	1,2	1,8
	60	6,1	2,4	1,6	2,7
	75	8,1	3,3	2,0	3,8
	90	10,0	4,3	2,5	4,8
	105	12,1	5,5	3,0	5,9
	120	14,8 (máx: 18,2)	6,7 (máx: 8,1)	3,4 (máx: 8,1)	7,1 (máx: 8,1)
pH 6,8/37 °C	135	33,7	45,8	35,7	41,7

ES 2 726 534 T3

JP2	150	76,5	68,7	59,4	67,0
	165	90,7(min: 86,0)	80,7 (min: 72,5)	74,7 (min: 72,1)	81,1 (min: 72,8)
	180	95,7	88,2	85,0	89,3
	195	97,4	94,1	90,4	95,1
	210	97,9	97,5	95,0	98,1
	225	98,1	99,4	97,0	98,8

Todas las disoluciones de precintado ensayadas eran eficaces en retener la resistencia a ácido de una cápsula dura de HPMC de dos piezas, y las cápsulas con las disoluciones de precintado ensayadas tenían mayor resistencia a ácido en el ensayo *in vitro* en comparación con las cápsulas cerradas sin precintado.

- 5 Además de las cápsulas DRCAP™, también se pueden usar cápsulas entéricas tales como las fabricadas de HPMCAS o de CAP con los métodos según los Ejemplos y en ensayos de precintado tales como el método de disgregación de USP descrito en la presente memoria.

- 10 Ventajas y modificaciones adicionales se darán fácilmente para los expertos en la técnica. Por lo tanto, la presente divulgación en sus aspectos más amplios no se limita a los detalles específicos y ejemplos representativos mostrados y descritos en la presente memoria.

REIVINDICACIONES

- 1 Un método de precintado de cápsulas duras para proporcionar un sello resistente a ácido entre las partes de la cápsula de cápsulas duras de dos piezas, comprendiendo el método las etapas de aplicar una composición de precintado en la forma de un precinto sobre las partes de dicha cápsula, en donde la composición de precintado
5 comprende al menos un polímero resistente a ácido, al menos un compuesto alcalino, y agua, en donde el polímero resistente a ácido se selecciona del grupo que consiste en copolímeros de ácido metacrílico, ftalato acetato de celulosa (CAP), trimelitato acetato de celulosa (CAT), succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), carboxi metil etil celulosa (CMEC), derivados de polivinilo, y mezclas de los mismos; en donde el al menos un compuesto alcalino se selecciona del grupo que consiste en bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, hidróxido de sodio, fosfato trisódico, perborato de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, carbonato de litio, bicarbonato de litio, carbonato de amonio, bicarbonato de amonio, hidróxido de amonio, amoníaco, y mezclas de los mismos; en donde dicha cápsula comprende una cápsula dura resistente a ácido de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) moldeada por inmersión o moldeada por inyección; y en donde dicha composición de precintado se aplica a la cápsula a temperatura ambiente.
- 10
15 2. El método según la reivindicación 1, en donde la composición tiene una viscosidad de 50×10^{-3} Pa·s a 10.000×10^{-3} Pa·s (50 cP a 10.000 cP) preferiblemente de 100×10^{-3} Pa·s a 5.000×10^{-3} Pa·s (100 cP a 5.000 cP); más preferiblemente 1.500×10^{-3} Pa·s a 3.100×10^{-3} Pa·s (1.500 cP a 3.100 cP), a temperatura ambiente.
3. El método según la reivindicación 1, en donde el al menos un polímero resistente a ácido es ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), y el al menos un compuesto alcalino es amoníaco.
- 20 4. El método según la reivindicación 1, en donde el al menos un polímero resistente a ácido es ftalato acetato de celulosa (CAP), y el al menos un compuesto alcalino es amoníaco.
5. El método según la reivindicación 1, en donde el al menos un polímero resistente a ácido es succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), y el al menos un compuesto alcalino es amoníaco.
- 25 6. El método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición de precintado comprende además al menos un plastificante y/o agente colorante farmacéuticamente aceptable o aceptable para alimento.
7. Una cápsula dura resistente a ácido que comprende un precinto resistente a ácido de composición de precintado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso para la administración oral de al menos uno de los compuestos farmacéuticos, productos veterinarios, alimentos, y complementos dietéticos para seres humanos o
30 animales.
8. Un método según la reivindicación 1 que comprende las etapas de:
- determinar la cantidad de composición de precintado deseada;
 - medir la composición de precintado requerida; y
 - aplicar la composición de precintado a la cápsula resistente a ácido.
- 35 9. El método según la reivindicación 8, que comprende además al menos un plastificante y/o agente colorante farmacéuticamente aceptable o aceptable para alimento.

Figura 1

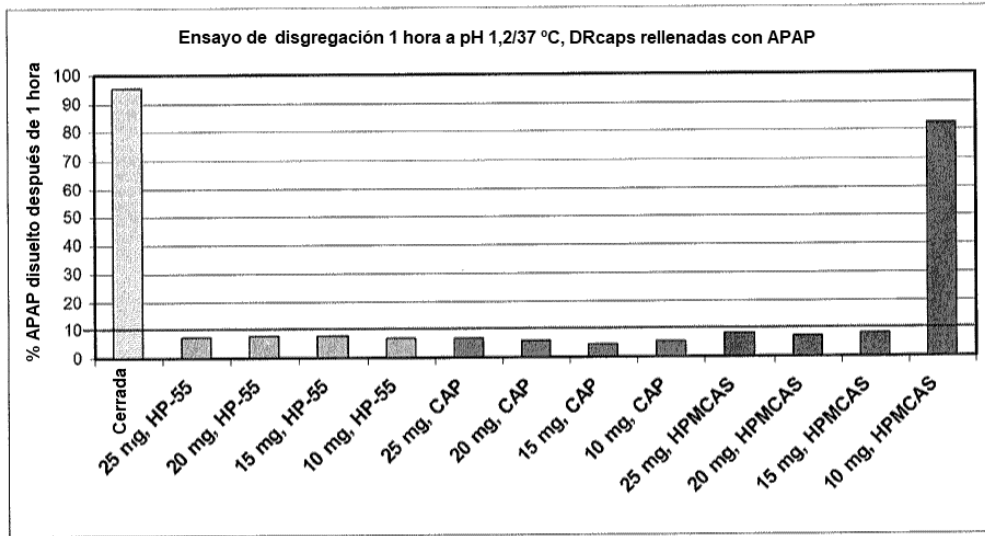


Figura 2

