

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 728 850**

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/EP2013/055298**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.11.2013 WO13164121**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2013 E 13709435 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2019 EP 2844296**

54 Título: **Dispersiones acuosas de acetato acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS)**

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:  
**29.10.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CADE, DOMINIQUE NICOLAS y**  
**STRAUB, HUGUES**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 728 850 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 acetato acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS)

5 La presente descripción se refiere a composiciones acuosas para uso en la fabricación de envolturas de cápsulas dotadas de propiedades entéricas en granel. La presente descripción también se relaciona en parte con HPMCAS parcialmente neutralizado en dispersiones acuosas adecuadas para la implementación de dicho proceso de fabricación, y con envolturas de cápsulas entéricas y cápsulas duras obtenidas con el mismo.

10 Las cápsulas son formas de dosificación bien conocidas que normalmente consisten en una envoltura rellena con una o más sustancias específicas. La propia envoltura en sí puede ser una envoltura estable blanda o dura. Las envolturas de cápsulas duras se fabrican generalmente mediante procesos de moldeo por inmersión, que se pueden distinguir en dos procedimientos alternativos. En el primer procedimiento, las cápsulas se preparan sumergiendo los pines del molde de acero inoxidable en una solución de polímero que contiene opcionalmente uno o más agentes gelificantes (por ejemplo, carragenanos) y agentes de cogelificación (por ejemplo, cationes inorgánicos). Los pines del molde se retiran a continuación, se invierten y se secan para formar una película en la superficie. Las películas de cápsulas secas se retiran luego de los moldes, se cortan a la longitud deseada, y luego las tapas y los cuerpos se ensamblan, se imprimen y se envasan. Véanse, por ejemplo, los documentos US 5.264.223, US 5.756.123 y US 5.756.123.

20 En el segundo procedimiento, no se utilizan agentes gelificantes ni co-gelificantes y las gelificaciones en solución de polímero formador de película en los pines de moldeo se inducen térmicamente sumergiendo en la solución de polímero los pines de moldeo precalentados. Este segundo proceso se denomina comúnmente termo-gelificación o moldeo por inmersión con termogelificante. Véanse, por ejemplo, los documentos EP 0401832, US 3.493.407, US 4.001.211, GB1310697, US 3.617.588 y WO 2008/050209. En cada uno de los procesos mencionados, ambos utilizan una solución de los distintos ingredientes que constituyen la pared de la envoltura de la cápsula.

25 Los métodos para la fabricación de las envolturas de cápsulas blandas son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Aulton, M., Aulton's *Pharmaceutics: The Design & Manufacture of Medicines*, 527 - 533 (Kevin M G Taylor 3ª ed. 2001).

30 Una vez que se han formado las cápsulas, se han utilizado diversas técnicas para conferir propiedades entéricas a las envolturas de cápsulas duras o blandas. Una de estas técnicas implica tratar la superficie de las cápsulas prefabricadas (por ejemplo, pulverizar o recubrir con película cápsulas ya fabricadas) con una o más capas de una sustancia o composición que se sabe que confiere propiedades entéricas. Sin embargo, esta técnica lleva mucho tiempo, es compleja y consiste en un costoso proceso de etapas múltiples. Además, las envolturas de cápsulas duras fabricadas mediante este proceso se deben rellenar y sellar, o agrupar, antes de tratar la superficie. En consecuencia, no es posible utilizar este proceso para hacer o comercializar envolturas de cápsulas duras en un estatus de pre-bloqueo. Por tanto, la determinación de los parámetros de llenado adecuados queda a la decisión del usuario final.

40 En un intento por superar estos inconvenientes, otra técnica utilizada para conferir propiedades entéricas a las envolturas de cápsulas duras o blandas implica el uso directo de polímeros entéricos (polímeros insolubles en ácido) en el contexto del proceso de fabricación de la envoltura dura. Así pues, en esta técnica la impartición de las propiedades entéricas ocurre durante el proceso de fabricación en vez de tratar cápsulas que ya se han formado previamente. Sin embargo, cuando se utilizan en grandes cantidades polímeros entéricos, que de otro modo son teóricamente necesarios para la comercialización de las carcasas de cápsulas duras, los polímeros entéricos son escasamente o completamente insolubles en agua. Por tanto, el uso del proceso a escala comercial plantea un problema importante con respecto a la efectividad a la que se puede usar este proceso bajo técnicas convencionales de moldeo por inmersión. Además, este método de recubrimiento funciona bien a pequeña escala para las cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), pero en el caso de las cápsulas de gelatina una mala adherencia del revestimiento a la superficie lisa de la gelatina puede provocar la fragilidad de la cápsula. Véanse, 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.

50 Los intentos para superar las deficiencias analizadas anteriormente van desde (i) el uso de cantidades bajas, solubles en agua, de polímeros insolubles en ácido en combinación con mayores cantidades de polímeros formadores de película convencionales; (ii) la salificación de todos los grupos ácidos de los polímeros insolubles en agua para obtener derivados solubles en agua; (iii) el uso de soluciones de inmersión basadas en disolventes en vez de las basadas en agua; y (iv) la utilización de técnicas alternativas, como el moldeo por inyección, que no requieren solubilización del polímero. Véanse, por ejemplo, los documentos WO 2004/030658; WO 2008/119943; EP1447082; US 4.138.013; US 2.718.667; JP347246; WO2011/155686; JP2006016372; Han et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 98, No. 8, agosto de 2009; y Kirilmaz L., *STP Pharma Sciences*, 10 de noviembre de 1993, 3/5 (374 - 378). El documento US 5.910.319 describe un gránulo de fluoxetina entérica que comprende una capa entérica que a su vez comprende HPMCS parcialmente neutralizado. El documento EP 2 476 439 describe una composición acuosa para una cápsula entérica dura que comprende

un material de base entérico, un coadyuvante de formación de cápsulas, y un compuesto básico tal como hidróxido sódico, amoníaco acuoso, hidróxido potásico o hidróxido de calcio en cantidades de 1 a 5%, que da lugar a dificultades en la solubilización del material de base entérico.

5 A pesar de este progreso, muchas de las técnicas descritas anteriormente requieren aún la combinación de polímeros entéricos (polímero insoluble en ácido) y polímeros no entéricos convencionales, requieren sales o reguladores de pH que conducen a la sensibilidad frente al agua o a la fragilidad de las envolturas de las cápsulas resultantes, requieren múltiples etapas de procesamiento, y/o necesitan ser procesados en medios no acuosos. Por tanto, existe la necesidad de desarrollar una manera rápida, segura y económica de generar  
10 envolturas de cápsulas duras industrialmente viable, que presenten propiedades entéricas al tiempo que mantengan las propiedades químicas y mecánicas óptimas, y sin (i) la necesidad de polímeros y/o formadores de película convencionales y/o medios no acuosos, o (ii) que requieran etapas adicionales de procesamiento, por ejemplo el recubrimiento del polímero entérico, el postratamiento o doble inmersión.

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

15 En consecuencia, un aspecto de la presente descripción proporciona composiciones basadas en agua que comprenden un polímero de acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa parcialmente neutralizado (HPMCAS) que muestra un apropiado contenido de sólidos, viscosidad a temperatura ambiente, propiedades de curado y comportamiento reológico para uso en la fabricación de envolturas de cápsulas. Como se utiliza en la presente descripción, "temperatura ambiente" se refiere a temperaturas en el intervalo de 15 °C a 25 °C, y preferiblemente de 20 °C a 25 °C.

20 En otro aspecto, la presente descripción se refiere a películas y envolturas de cápsulas obtenidas a partir de las composiciones basadas en agua mencionadas anteriormente, en las que las películas y/o envolturas de cápsulas muestran propiedades entéricas a granel y presentan propiedades químicas y mecánicas óptimas, por ejemplo el perfil de desintegración, el perfil de disolución, el espesor de película o los valores de resistencia a la tracción. En otro aspecto, las carcacas y cápsulas de cápsulas fabricadas de acuerdo con los  
25 procedimientos de la presente descripción exhiben formas similares a las de las carcacas y cápsulas de cápsulas convencionales.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona películas y envolturas de cápsulas que muestran propiedades entéricas, que están libres de medios/disolventes no acuosos.

30 En otro aspecto, la presente descripción proporciona procesos de moldeo por inmersión rápidos, económicos, seguros y fáciles de realizar para la fabricación de envolturas de cápsulas duras, que presentan propiedades entéricas en granel (en adelante, también denominadas "envolturas de cápsulas duras entéricas"). En otro aspecto más, la presente descripción proporciona un proceso de moldeo por inmersión "en una sola etapa" rápido, económico, seguro y fácil de realizar, para la fabricación de envolturas de cápsulas duras, en donde ya no es necesaria la co-presencia de polímeros no entéricos formadores de película convencionales.

35 En otro aspecto, la presente descripción proporciona procesos para la fabricación de cápsulas y envolturas de cápsulas en las que, a partir de una capa de dispersión, se produce una evaporación de agua en masa mientras que las partículas de polímero floculan (se empaquetan), después se apilan dejando intersticios rellenos de agua conforme prosigue la evaporación y la compactación de partículas, la película de polímero comienza a formarse con partículas compactadas (deformadas), llevando a la difusión entre partículas de moléculas de  
40 polímero que generan una película de polímero isotrópica (coalescencia).

Como se usa en la presente descripción, las palabras, frases y símbolos que siguen tienen generalmente el significado que se establece a continuación, excepto en la medida en la que el contexto en el que se usan indique otra cosa.

45 Tal como se usa en el presente documento, "opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia que se describe posteriormente puede ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los que el evento o la circunstancia ocurren, y casos en los que no.

Como se usa en este documento, "% p/p" significa en peso como porcentaje del peso total.

50 El término "aproximadamente" pretende significar "más o menos", "en la zona de", "grosso modo" o "alrededor". Cuando el término "aproximadamente" se usa junto con un margen numérico, modifica ese margen extendiendo los límites por encima y por debajo de los valores numéricos establecidos. A menos que se indique otra cosa, debe entenderse que los parámetros numéricos establecidos en la siguiente especificación y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones. Como mínimo, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, los parámetros numéricos deben leerse a la luz del número de dígitos significativos reportados y la aplicación de técnicas de redondeo ordinarias.

55 Como se usa en el presente documento, "material alcalino" se refiere a, al menos, un compuesto básico o composición básica capaz de neutralizar grupos de ácido succínico en HPMCAS, incluyendo pero sin ser

limitantes, compuestos de hidróxido básico tales como hidróxido de potasio (KOH), hidróxido de sodio (NaOH), hidróxido de calcio (Ca(OH)<sub>2</sub>), u otros compuestos o composiciones básicos, por ejemplo, hidróxido amónico, polímeros catiónicos tales como EUDRAGIT® E PO; y sus mezclas.

A menos que se indique otra cosa, el polímero "acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa " también se conoce como HPMCAS, y es comúnmente conocido en el campo de los polímeros con la siguiente nomenclatura alternativa: número de registro CAS 71138-97-1; sinónimos químicos comunes, tales como: acetato succinato de hipromelosa; HPMC-AS; celulosa, 2-hidroxipropilmetiléter, acetato, hidrógeno butanodioato. Los ejemplos del producto incluyen HPMCAS también conocido como Shin-Etsu AQOAT®. El polímero está disponible en grado micronizado (LF, MF, HF) con un tamaño medio de partícula de 5 micras (µm) o grado granular (LG, MG, HG) con un tamaño medio de partícula de 1 mm. El polímero puede estar en forma de partículas sólidas finamente divididas que tienen un diámetro medio que varía de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 micras. Este ejemplo de HPMCAS es un producto definido que contiene no menos del 4% y no más del 18% de grupos succinóilo, que son solo grupos carboxílicos libres en el compuesto y no menos del 5% y no más del 14% de grupos acetilo presentes en el compuesto. El grado de sustituciones de succinóilo y acetilo define el grado (L, M o H), cuanto mayor sea el contenido de acetilo, menor será el contenido de succinóilo.

El término "sólidos" incluye al menos todos los ingredientes no acuosos presentes en las composiciones acuosas, envolturas de cápsulas y cápsulas descritas en el presente documento. Otros sólidos se discuten a continuación en relación con los ingredientes opcionales de las composiciones acuosas, las envolturas de las cápsulas y las cápsulas descritas en el presente documento.

Los términos "semi-neutralizado" o "parcialmente neutralizado" indican que solo una porción de los grupos de ácido succínico presentes en el polímero HPMCAS se neutraliza con un material alcalino (como una base), y el resto de los grupos de ácido succínico permanecen en forma ácida. Tal neutralización parcial se obtiene añadiendo una base en una proporción no estequiométrica, estando en exceso la cantidad molar de grupos ácidos frente a la cantidad molar de la base. La cantidad de material alcalino presente en la composición acuosa puede expresarse como "valor alcalino". Tal neutralización parcial se puede lograr con KOH en cantidades inferiores a aproximadamente el 1,5% en peso de equivalente de KOH en base al peso total de la composición acuosa. Las cantidades adecuadas de KOH varían desde aproximadamente el 0,05% en peso hasta aproximadamente el 1,0% en peso de equivalente de KOH en base al peso total de la composición acuosa. La neutralización del polímero HPMCAS se puede obtener alternativamente añadiendo amoníaco, por ejemplo en forma de hidróxido amónico acuoso, o cualquier otra base mineral fuerte como el hidróxido de sodio, potasio o calcio, o cualquier material alcalino polimérico tal como polímeros y copolímeros catiónicos, por ejemplo, el copolímero catiónico EUDRAGIT® E PO basado en poli (2-dimetilaminoetil metacrilato-co-butyl metacrilato-co-metil metacrilato) 2:1:1) (IUPCAC poli (butyl metacrilato-co-(2-dimetilaminoetil)metacrilato-co-metil metacrilato 1:2:1) disponible comercialmente de Evonik y que tiene un valor de álcali de 0,18 g KOH/g de polímero (se calculó que una cantidad adecuada era 8,6% de Eudragit E PO (polímero catiónico que tiene un valor de álcali de 0,18 según fabricante de Evonik), calculado a partir de  $8,6 \times 0,18 = 1,55\%$  de KOH equivalente. El pH neutro se puede obtener añadiendo amoníaco en cantidades de 2,6% en peso de HPMCAS (ver ejemplo comparativo 4, 0,52 gramos de amoníaco (añadido como hidróxido amónico) se añaden a 20 gramos de HPMCAS, es decir, 0,47% en peso de NH<sub>3</sub> sobre el peso total de la composición, es decir, 1,55% en peso de KOH equivalente basado en el peso total de la composición acuosa, calculado de  $0,47/17 \times 56 = 1,55\%$  de KOH equivalente, en donde la masa molar de NH<sub>3</sub> = 17 g/mol, masa molar de KOH = 56 g/mol). De manera similar, se pueden calcular las cantidades adecuadas de otras bases a partir del equivalente de KOH a través de esta relación molar.

La neutralización parcial se puede obtener de varias maneras. Por ejemplo, la neutralización parcial se puede obtener añadiendo amoníaco en cantidades inferiores a aproximadamente el 2,6% en peso del HPMCAS total presente en la composición acuosa, o añadiendo amoníaco en cantidades inferiores a aproximadamente el 2%, o menos de aproximadamente el 1,5% de la cantidad de HPMCAS total presente en la composición acuosa. La neutralización parcial también se puede obtener añadiendo hidróxido de potasio (KOH) en cantidades inferiores a aproximadamente 1,55% en peso del peso total de la composición acuosa, o KOH en cantidades inferiores a aproximadamente 1,0%, o menores que aproximadamente 0,8% del peso total de la composición acuosa. La neutralización parcial se puede obtener adicionalmente añadiendo el polímero catiónico EUDRAGIT® E PO en cantidades inferiores a aproximadamente 8,6% en peso del peso total de la composición acuosa, o cantidades de EUDRAGIT® E PO inferiores a aproximadamente 5,5%, o menos que aproximadamente 4,4% en peso del peso total de la composición acuosa. La neutralización parcial también se puede obtener añadiendo una mezcla de materiales alcalinos en una cantidad total inferior a aproximadamente 1,55% en peso de equivalente de KOH en base al peso total de la composición acuosa, o una mezcla de materiales alcalinos en una cantidad total inferior a aproximadamente 1,0% en peso de KOH equivalente, o menor que aproximadamente 0,8% en peso de KOH equivalente en base al peso total de la composición acuosa.

El término "dispersión" se refiere a un sistema de dos fases en el que una fase consiste en partículas finamente divididas, a menudo en un margen de tamaño coloidal, distribuidas por toda una sustancia a granel. Las

partículas son solo parcialmente solubles en la sustancia a granel. Al aplicar la capa de dispersión en el molde o pin utilizado durante la formación de la cápsula, las partículas coloidales entran en contacto directo entre sí y forman conjuntos compactos debido a la evaporación del agua y la tensión interfacial entre el agua y el polímero.

- 5 Las cápsulas duras descritas en el presente documento tienen la misma forma, o similar, que las cápsulas duras convencionales disponibles comercialmente, destinadas a la administración oral a sujetos humanos o animales. Las cápsulas duras descritas en este documento pueden fabricarse utilizando diversos procesos, como los procesos de moldeo por inmersión que se discuten más adelante, así como el uso de equipos convencionales. Como se describe detalladamente a continuación, los moldes del pin pueden sumergirse en una composición formadora de película de base acuosa, y posteriormente retirarse. La película formada en la superficie de los pines de moldeo puede luego secarse, quitarse los pines y cortar a una longitud que se desee, obteniendo así las tapas y los cuerpos de las cápsulas. Normalmente, las tapas y los cuerpos tienen una pared lateral, un extremo abierto y un extremo cerrado. La longitud de la pared lateral de cada una de dichas partes es generalmente mayor que el diámetro de la cápsula. Las tapas y los cuerpos de las cápsulas pueden unirse telescópicamente entre sí para hacer que sus paredes laterales se solapen parcialmente y obtener una envoltura de cápsula dura.

Como se describe en el presente documento, se entiende que la expresión "solapamiento parcial" abarca las paredes laterales de tapas y cuerpos que tienen la misma o similar longitud, de modo que cuando una tapa y un cuerpo se unen telescópicamente, la pared lateral de dicha tapa cubre toda la pared lateral de dicho cuerpo.

- 20 A menos que se indique otra cosa, se entiende que "cápsula" se refiere a las envolturas de cápsulas rellenas, mientras que "envoltura" se refiere específicamente a una cápsula vacía. Dado que las envolturas de cápsulas duras descritas en el presente documento pueden rellenarse con sustancias en forma líquida, las cápsulas duras pueden sellarse o formar bandas de acuerdo con técnicas convencionales. Alternativamente, las envolturas de cápsulas duras pueden fabricarse para que tengan un diseño de envoltura de cápsula específico que proporcione ciertas ventajas sobre las técnicas convencionales, por ejemplo la capacidad de pre-bloquear tapas y cuerpos vacíos, o completar las etapas de llenado en una localización diferente, o en un tiempo específico. Se pueden encontrar ejemplos de tales diseños, por ejemplo, en los documentos WO 2009/138920 y WO 2009/050646.

- 30 Las expresiones "ingrediente activo" o "ingrediente farmacéutico activo" (API) se usan para indicar un componente de las composiciones, envolturas de cápsulas y cápsulas descritas en el presente documento que es farmacéuticamente o fisiológicamente activo. Por lo tanto, se entendería que cualquier compuesto que sea farmacéuticamente o fisiológicamente activo, o que pueda beneficiarse de la liberación retardada, se considera un ingrediente activo. Por ejemplo, el acetaminofeno, el ibuprofeno o la cafeína se considerarían ingredientes activos. Como se utiliza en esta descripción, la expresión "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 inactivos, como excipientes, aditivos, etc.

- 40 A menos que se indique otra cosa, "propiedades entéricas en masa" significa que las envolturas de cápsulas descritas en este documento son solubles o se desintegran por las secreciones intestinales alcalinas, pero son sustancialmente insolubles o resistentes en las secreciones ácidas del estómago. Estas propiedades entéricas son intrínsecas a las envolturas de las cápsulas y a las cápsulas tal como se fabrican, es decir, no es necesario un recubrimiento adicional ni otro tratamiento posterior a la fabricación para conferir estas propiedades entéricas. Las propiedades de desintegración y disolución se pueden probar de acuerdo con las monografías <701>, USP34-NF29, página 276; <711>, USP34-NF29, página 278; y <2040>, USP34-NF29, página 871.

- 45 En un aspecto, la presente descripción proporciona una composición acuosa para la fabricación de envolturas de cápsulas entéricas que comprenden polímero HPMCAS, en donde el polímero se neutraliza parcialmente a un pH con material alcalino.

En un aspecto, la presente descripción proporciona una composición acuosa para la fabricación de envolturas de cápsulas entéricas que comprenden polímero HPMCAS, en donde el polímero se neutraliza parcialmente a un pH que varía de 4 a 5,5. Por ejemplo, el intervalo de pH de 4,8 a 5,3 o de 5 a 5,2.

- 50 En un aspecto, la presente descripción proporciona una composición acuosa para la fabricación de envolturas de cápsulas entéricas que comprenden polímero HPMCAS, en donde el polímero se neutraliza parcialmente hasta el punto en que las envolturas de cápsulas entéricas fabricadas con la solución acuosa son resistentes a la desintegración en agua desmineralizada durante al menos 10 minutos, como por ejemplo al menos 15, 20, 25 o 30 minutos.

- 55 En un aspecto, el polímero HPMCAS está parcialmente dispersado y parcialmente solubilizado en medio acuoso, en cantidades que varían desde aproximadamente 15% p/p hasta aproximadamente 25% p/p en base al peso total de la composición acuosa. El polímero se neutraliza parcialmente con menos de aproximadamente 0,5% p/p de al menos un material alcalino.

En un aspecto, HPMCAS es el único polímero que presenta propiedades entéricas en las composiciones acuosas. Así pues, en un aspecto las composiciones acuosas no contienen otros polímeros, excepto HPMCAS, que presentan propiedades entéricas, por ejemplo polímeros como los polimetacrilatos (copolímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo o bien acrilato de etilo - por ejemplo, miembros de la familia entérica Eudragit® como Eudragit® L); CAP (acetato ftalato de celulosa); CAT (acetato trimelitato de celulosa); HPMCP (ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa); CMEC (carboxi metil etil celulosa); o derivados de polivinilo, por ejemplo acetato ftalato de polivinilo (miembros de la familia Coateric®).

Una posible ventaja de las composiciones acuosas de este documento es que las cantidades de HPMCAS descritas permiten la fabricación de las envolturas de cápsulas duras, por ejemplo utilizando un proceso de moldeo por inmersión, sin necesidad de incorporar otros polímeros formadores de película que se usan convencionalmente como polímeros base formadores de película para envolturas de cápsulas duras. En otras palabras, el HPMCAS se puede usar junto con los auxiliares de procesamiento en cantidades que proporcionan películas dotadas con suficientes propiedades de formación de película, tales como las propiedades térmicas (DSC y MFT), las propiedades termorreológicas y las propiedades mecánicas (por ejemplo, módulo de Young y fragilidad). Por consiguiente, en un aspecto, las composiciones acuosas pueden comprender polímeros formadores de película usados convencionalmente como polímeros base formadores de película para envolturas de cápsulas duras en cantidades inferiores a aproximadamente el 5% en peso, por ejemplo, menos de aproximadamente el 1% en peso sobre el peso de la envoltura. Alternativamente, en un aspecto, las composiciones acuosas no contienen polímeros formadores de película usados convencionalmente como polímeros base formadores de película para envolturas de cápsulas duras.

En un aspecto, los polímeros formadores de película utilizados convencionalmente como polímeros base formadores de película para envolturas de cápsulas duras incluyen, por ejemplo, derivados de celulosa no entéricos. Los ejemplos incluyen HPMC (por ejemplo, HPMC tipos 2910, 2906 y/o 2208 como se define en USP30-NF25), MC, gelatina, pululano, PVA y derivados de almidón no entéricos, tales como hidroxipropil almidón.

En un aspecto, el polímero se dispersa previamente en agua y puede incluir al menos un dispersante. La cantidad de dispersante puede variar desde aproximadamente el 0,5% p/p hasta aproximadamente el 2% p/p, en base al peso total de la composición acuosa. Los ejemplos no limitantes de dispersantes incluyen emulsionantes o agentes tensioactivos tales como los ésteres de glicerilo (por ejemplo, monooleato y monolinoleato de glicerilo, triglicéridos de cadena media, es decir, ésteres de ácidos grasos C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> de glicerol); ésteres de glicol (por ejemplo, dicaprilocaprato y monolaurato de propilenglicol); monoésteres de sorbitán (por ejemplo, monolaurato y monooleato de sorbitán); ésteres de polioxietileno sorbitán (p. ej. monolaurato, monopalmítico, monoestearato y monooleato de polioxietileno sorbitán); o mezclas de los mismos. El dispersante puede incluir ésteres de sorbitán polioxietileno, tales como polisorbato (conocido comercialmente como Tween® 80).

En un aspecto, la composición acuosa comprende un agente gelificante o componente gelificante que experimenta una gelificación térmica a temperatura elevada. En otras palabras, la viscosidad de dicha composición acuosa aumenta a una temperatura por encima de la temperatura ambiente llamada temperatura de gelificación crítica (CGT) hasta el punto en que la composición se convierte en un gel. La CGT depende del agente gelificante utilizado y varía de aproximadamente 30 °C a 60 °C.

En un aspecto, el agente gelificante se selecciona entre el grupo que consiste en copolímeros de tribloques de polioxietileno-polioxipropileno-polioxietileno, derivados de celulosa, polisacáridos y mezclas de los mismos. En un aspecto, el agente termogelificante consiste en un polímero de bloques de polioxietileno-polioxipropileno-polioxietileno no iónico. Este ingrediente también es conocido en el campo de los polímeros con los siguientes sinónimos: copolímero de polioxietileno-propilenglicol, copolímero de polioxietileno-polioxipropileno; los nombres comerciales de las familias de polímeros de bloques de polioxietileno-polioxipropileno-polioxietileno son: LUTROL®, MONOLAN®, PLURONIC®, SUPRONIC®, SYNPERONIC®; copolímero de bloques nombre CAS  $\alpha$ -hidro- $\omega$ -hidroxipoli(oxietileno) poli(oxipropileno) poli(oxietileno); CAS número 9003-11-6. Se pueden encontrar ejemplos de poloxámeros en, por ejemplo, el documento US 3.740.421.

El lenguaje poloxámero o poloxámeros se refiere a copolímeros de tribloques de polioxietileno-polioxipropileno-polioxietileno (POE)<sub>a</sub>-(POP)<sub>b</sub>-(POE)<sub>a</sub>, en donde a y b son números enteros y están determinados por las cantidades iniciales de POE y POP usadas en el proceso de polimerización así como las condiciones del proceso de polimerización. Dentro del peso molecular medio que se encuentra entre aproximadamente 1000 y aproximadamente 20000, se pueden seleccionar las proporciones a/b apropiadas basándose en las propiedades hidrofílicas/hidrofóbicas deseadas del polímero final (ya que los bloques de POE producen hidrofilia, mientras que los bloques de POP producen hidrofobia). Los poloxámeros adecuados en el contexto de la presente descripción, incluyen aquellos para los cuales el balance hidrófilo-lipófilo (HLB) de los restos hidrófilos y lipófilos es superior a 5, tal como superior a 7 y superior a 12.

En un aspecto, los poloxámeros se seleccionan entre los definidos en la monografía "poloxámeros" USP32-NF27. Ejemplos de tales productos son Poloxamer 124 (disponible comercialmente en BASF como

- 5 KOLLISOLV®P124) y POLOXAMER 188 (disponible comercialmente en BASF como PLURONIC® F68NF), que tiene un intervalo de peso molecular medio de aproximadamente 2090 a aproximadamente 2360, y de aproximadamente 7680 a aproximadamente 9510 respectivamente; y una relación de óxido de polietileno de aproximadamente 45% a aproximadamente 80% respectivamente. Las mezclas de poloxámeros, tales como los poloxámeros USP32-NF27, también están dentro del alcance de la presente descripción.
- 10 En un aspecto, el agente de termo-gelificación comprende un polímero de tribloques de polioxietileno-polioxipropileno-polioxietileno que tiene un peso molecular medio en el intervalo de aproximadamente 1000 a aproximadamente 20000, estando dicho agente de termo-gelificación en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,1% p/p a aproximadamente 5% p/p sobre el peso total de la composición acuosa de la presente descripción.
- 15 En un aspecto, el agente termogelificante consiste en un derivado de celulosa seleccionado entre productos no iónicos, como la hidroxipropilmetilcelulosa, también conocida como HPMC (por ejemplo, HPMC tipos 2910, 2906 y/o 2208 como se define en USP30-NF25); metil celulosa (por ejemplo, MC Metlose Sm de Shin Etsu); estando presente dicho agente termogelificante en una cantidad en el intervalo entre aproximadamente 0,1% p/p y aproximadamente 5% p/p sobre el peso total de la composición acuosa de la presente descripción.
- 20 En un aspecto, el agente termogelificante consiste en un polisacárido seleccionado entre productos iónicos tales como quitosano (poli(1,4)-2-amino-2-desoxi-D-glucano) con un nivel de desacetilación superior al 70%; estando presente dicho agente termogelificante en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,05% p/p a aproximadamente 2% p/p sobre el peso total de la composición acuosa de la presente descripción.
- 25 En otro aspecto, la composición acuosa comprende un agente gelificante que experimenta una gelificación fría a temperatura ambiente o baja. En otras palabras, la viscosidad de dicha composición acuosa aumenta a una temperatura inferior o aproximada a la temperatura ambiente, llamada temperatura de gelificación crítica (CGT) hasta el punto en que la composición se convierte en un gel. La CGT depende del agente gelificante utilizado y se encuentra entre aproximadamente 0 °C y 25 °C.
- 30 En un aspecto, el agente gelificante incluye polisacáridos o gomas, tales como carragenina, goma gellan, goma guar, goma xantana, goma adragante, agar agar, pectina, curdlan, gelatina, furcellarano, semilla de tamarindo, goma de algarrobo o mezclas de las mismas. Los agentes gelificantes pueden incluir carragenina-kappa (disponible comercialmente de Cargill) o goma gellan (disponible comercialmente de CP Kelco).
- 35 En un aspecto, el agente gelificante consiste en un polisacárido en una cantidad que varía de aproximadamente 0,1% p/p a aproximadamente 5% p/p sobre el peso total de la composición acuosa de la presente descripción.
- 40 En un aspecto, las composiciones acuosas descritas en el presente documento pueden comprender uno o más agentes farmacéuticamente aceptables, agentes colorantes aceptables en alimentación, o mezclas de los mismos.
- 45 Dichos agentes pueden seleccionarse entre colorantes azo, quinoftalona, trifenilmetano, xanteno o indigoides; óxidos o hidróxidos de hierro; dióxido de titanio; o tintes naturales y mezclas de los mismos. Otros ejemplos son: azul patente V, verde ácido brillante BS, rojo 2G, azorrubina, ponceau 4R, amaranto, rojo 33 D + C, rojo 22 D + C, rojo 26 D + C, rojo 28 D + C, amarillo 10 D + C, amarillo 2 G, 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 FD + C, negro brillante BN, negro de carbón, 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 nacarados Candurin®. Candurin® se fabrica y se comercializa por Merck KGaA, Darmstadt, Alemania y consiste en dióxido de titanio y/o óxido de hierro, colorantes alimentarios y farmacéuticos aprobados en muchos países, y silicato de aluminio y potasio como portador de color. Este último es un silicato natural, también ampliamente aprobado, también conocido bajo el nombre de "mica".
- 50 En un aspecto, los agentes farmacéuticamente aceptables, los agentes colorantes aceptables en alimentos, o las mezclas de los mismos están presentes en una cantidad que varía de aproximadamente 0 a 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, sobre el peso total de la composición acuosa de la presente descripción.
- 55 En un aspecto, las composiciones acuosas descritas en el presente documento comprenden además al menos un coadyuvante de formación de película.
- En un aspecto, la expresión "coadyuvante de formación de película" comprende uno o más plastificantes usados convencionalmente en la fabricación de envolturas de cápsulas, en especial envolturas de cápsulas duras, para asegurar la formación de películas cohesivas autosoportadas y evitar la fragilidad de las cápsulas, y/o uno o más potenciadores de la viscosidad, es decir, sustancias naturales y sintéticas utilizadas convencionalmente para optimizar la viscosidad de las composiciones acuosas para la fabricación de envolturas de cápsulas duras por moldeado por inmersión. Los adyuvantes de formación de película que muestran

propiedades plastificantes incluyen: ésteres ftálicos (por ejemplo, ftalato de dimetilo, dietilo, dibutilo, diisopropilo y dioctilo); ésteres cítricos (por ejemplo, citrato de trietilo, tributilo, acetiltriétilo y acetiltributilo); ésteres fosfóricos (por ejemplo, trietil-, tricresil-, trifenil-fosfato); lactato de alquilo; glicerol y ésteres de glicerol (por ejemplo, triacetato de glicerol también conocido como triacetina); ésteres de sacarosa; 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.

En un aspecto, los adyuvantes de formación de película se seleccionan entre modificadores de la reología, agentes de estructuración, tensioactivos, plastificantes y cargas minerales, por ejemplo hipromelosa; alquilcelulosa (por ejemplo, carboxi metilcelulosa CMC) y otros derivados celulósicos (por ejemplo, HPC, EC, MC, CMEC, HPMCP); derivados de acetato de polivinilo (PVAP); polisacáridos; ésteres de glicerilo; ésteres de glicol; monoésteres de sorbitán; polioxietilen ésteres de sorbitán; polioxietilen éteres (POE); glicerol; polietilen glicoles; polioles; ésteres de ácidos grasos; polietilen glicerol; glicol ricinoleato; macrogol glicéridos; laurilsulfato sódico (SLS); citrato de trietilo (TEC); acetil trialquil citrato; triacetato de glicerol (triacetina); ftalato de alquilo; talco; sílice (Syloid 244FP de Grace), y sus mezclas.

En un aspecto, los adyuvantes de formación de película que muestran propiedades tanto plastificantes como potenciadoras de la viscosidad se seleccionan entre: ésteres de glicerilo (por ejemplo, monooleato y monolinoleato de glicerilo, triglicéridos de cadena media, es decir, ésteres de glicerol de ácidos grasos C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>); ésteres de glicol (por ejemplo, propilenglicol dicaprilocaprato y monolaurato); monoésteres de sorbitán (por ejemplo, monolaurato y monooleato de sorbitán); ésteres de polioxietilen sorbitán (p. ej. monolaurato, monopalmitato, monoestearato y monooleato de polioxietilen sorbitán); éteres de polioxietileno (POE) (por ejemplo, polietilenglicol dodecil éter); glicerol; polietilenglicoles (por ejemplo, PEG 4000, PEG 6000); ricinoleato de glicerol polietilenglicol; linoleoil macrogolglicéridos; ésteres de sacarosa; sílice y sus mezclas.

En un aspecto, los coadyuvantes de formación de película se seleccionan entre: monoésteres de sorbitán (por ejemplo monolaurato y monooleato de sorbitán); ésteres de polioxietilen sorbitán (p. ej. monolaurato, monopalmitato, monoestearato y monooleato de polioxietilen sorbitán); éteres de polioxietileno (POE) (por ejemplo, polietilenglicol dodecil éter); glicerol; derivados de acetato de polivinilo (PVAP), derivado celulósico (por ejemplo, HPMC, HPC, EC, MC, CMEC, HPMCAS, HPMCP), sílice y mezclas de los mismos.

En un aspecto, los coadyuvantes de formación de película están presentes en la composición acuosa en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0 y aproximadamente 20% en peso, tal como entre aproximadamente 0 y aproximadamente 15% en peso, aproximadamente 0 a aproximadamente 10% en peso sobre el peso total de la composición acuosa de la presente descripción.

En un aspecto, el agua se purifica de una manera que es aceptable para usos farmacéuticos como se define en agua purificada USP en USP 32 y USP34-NF29. Se entenderá que la composición acuosa descrita en el presente documento permite disolventes no acuosos en cantidades traza. Los disolventes no acuosos típicos son, por ejemplo, etanol, u otros alcoholes de bajo peso molecular que se usan convencionalmente como disolventes, disolventes clorados, éteres.

En un aspecto, la presente descripción también proporciona envolturas de cápsulas que comprenden las composiciones acuosas descritas en el presente documento, por ejemplo, como envolturas de cápsulas duras entéricas en masa.

En un aspecto, las envolturas de cápsulas duras se pueden obtener usando las composiciones acuosas descritas anteriormente y los procesos descritos a continuación, por ejemplo, moldeo por inmersión.

En un aspecto, las envolturas de cápsulas duras como se describen comprenden un grosor de la envoltura (después del secado para llevar el contenido de agua de la envoltura a un valor por debajo del 6% en peso sobre el peso de la envoltura) inferior a aproximadamente 250 µm, por ejemplo a aproximadamente 150 µm, y a aproximadamente 70 µm. Por lo tanto, en un aspecto, el grosor de la envoltura puede oscilar entre aproximadamente 70 y aproximadamente 150 µm.

Se ha de tener en cuenta que los valores de grosor de la envoltura mencionados anteriormente son difíciles, si no imposibles, de obtener con métodos de fabricación que son alternativos al moldeo por inmersión. Por ejemplo, las técnicas de moldeo por inyección producen típicamente espesores de la envoltura de aproximadamente 300 a aproximadamente 500 µm.

En un aspecto, las envolturas pueden o no estar recubiertas externamente con una o más capas adicionales de polímero. Alternativamente, las cubiertas son monocapa, es decir, no hay capas externas de polímero adicionales presentes. Por tanto, en un aspecto, no hay capas de polímero funcionales adicionales presentes.

A menos que se indique otra cosa, las capas poliméricas funcionales significan capas que contienen polímeros funcionales que confieren propiedades mecánicas o químicas particulares a la envoltura recubierta. Los polímeros funcionales son polímeros entéricos usados convencionalmente para recubrir formas farmacéuticas sólidas de dosificación y/o polímeros de liberación colónica (es decir, polímeros utilizados para lograr la



- desintegración de la forma de dosificación farmacéutica recubierta en la región del colon de un sujeto). Se puede encontrar un aspecto general de estos polímeros aplicados a recubrimientos de cápsulas duras, por ejemplo, en el documento WO 2000/018377. La formación de bandas o el sellado de la cápsula no se consideran actualmente como aplicación de una o varias capas externas adicionales, por lo que las envolturas en bandas o selladas y la cápsula están dentro del alcance de la presente descripción.
- 5 En un aspecto, la presente descripción proporciona envolturas de cápsulas duras entéricas a granel que comprenden acetato succinato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCAS), al menos un agente gelificante, al menos un dispersante, y agua, en donde el polímero se neutraliza parcialmente con al menos un material alcalino.
- 10 Las cantidades típicas de agua están por debajo del 20% en peso sobre el peso total de la envoltura, tal como por debajo del 10% en peso, por debajo del 8% en peso y por debajo del 6% en peso, sobre el peso total de la envoltura.
- En un aspecto, 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 envoltura de la cápsula.
- 15 En un aspecto, las envolturas de las cápsulas duras además comprenden al menos un ingrediente activo encapsulado. Por tanto, las cápsulas pueden rellenarse con una o más sustancias inestables al ácido y/o una o más sustancias asociadas con efectos secundarios gástricos en seres humanos y/o animales.
- 20 En un aspecto, las sustancias inestables a los ácidos son sustancias naturales o sintéticas que sufren degradación química o modificación en el entorno ácido presente en el estómago de un sujeto. En un aspecto, las sustancias asociadas con los efectos secundarios gástricos son fármacos o composiciones farmacéuticas destinadas a la administración oral en seres humanos o animales, cuya liberación en el estómago después de la administración oral a un ser humano o un animal se asocia a efectos secundarios gástricos, como el reflujo gástrico o el deterioro de la integridad fisiológica y/o estructural de la mucosa gástrica (por ejemplo, úlceras de estómago).
- 25 En un aspecto, el al menos un ingrediente activo comprende una forma sólida, semisólida o líquida.
- En un aspecto, las envolturas comprenden además uno o más agentes colorantes aceptables farmacéuticamente o en alimentos, como se definió anteriormente. Uno o más agentes farmacéuticamente aceptables o agentes colorantes aceptables para alimentos están presentes en cantidades que varían de 0 a aproximadamente 15% en peso, tal como de 0 a aproximadamente 10% en peso y de 0 a aproximadamente 8% en peso sobre el peso total de las envolturas.
- 30 En un aspecto, las envolturas comprenden un agente gelificante como se definió anteriormente. El agente gelificante puede estar presente en cantidades que varían de 0% a aproximadamente 40% en peso, tal como de 0% a aproximadamente 30% en peso y de 0% a aproximadamente 25% en peso, sobre el peso total de las envolturas.
- 35 En un aspecto, las envolturas comprenden un agente dispersante como se definió anteriormente. El dispersante puede estar presente en cantidades en el intervalo entre 0% y aproximadamente 20% en peso, tal como entre 0% hasta aproximadamente 10% en peso, y entre 0% hasta aproximadamente 5% en peso, sobre el peso total de las envolturas.
- 40 En un aspecto, las envolturas comprenden además un coadyuvante de formación de película como se define anteriormente. Los coadyuvantes de formación de película pueden estar presentes en cantidades que oscilan entre el 0% y aproximadamente el 40% en peso, tal como entre el 0% y aproximadamente el 30% en peso y desde el 0% hasta aproximadamente el 25% en peso, sobre el peso total de las envolturas.
- 45 En un aspecto, la presente descripción también proporciona una envoltura de cápsula que comprende una dispersión acuosa de un polímero funcional de acetato succinato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCAS), estando dicho polímero presente en una cantidad que varía de aproximadamente 15% a aproximadamente 25% en peso del peso total de dicha composición acuosa, en donde el polímero se neutraliza parcialmente con al menos un material alcalino; al menos un dispersante presente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2% en peso del peso total de dicha composición acuosa; al menos un agente gelificante presente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%
- 50 en peso del peso total de dicha composición acuosa; al menos un coadyuvante de formación de película presente en una cantidad que varía de aproximadamente 0% a aproximadamente 40% en peso del peso total de dicha composición acuosa; y agua.
- 55 En un aspecto, la presente descripción también proporciona envolturas de cápsulas duras y procesos para confeccionar las envolturas de cápsulas duras descritas en el presente documento, en donde las envolturas de las cápsulas comprenden una liberación de desintegración por debajo de aproximadamente el 10% del total

encapsulado al menos un ingrediente activo después de un tiempo de aproximadamente 2 horas y aproximadamente un pH de 1,2.

5 En otro aspecto, la presente descripción también proporciona envolturas de cápsulas duras y procesos para hacer las envolturas de cápsulas duras descritas en el presente documento, en donde las envolturas de las cápsulas comprenden una liberación de disolución de menos de aproximadamente el 10% del total encapsulado al menos sobre ingrediente activo después de un tiempo de aproximadamente 2 horas y aproximadamente a pH 1,2.

10 En un aspecto, las envolturas de cápsulas duras comprenden una liberación de desintegración de menos de aproximadamente el 10% del total encapsulado al menos un ingrediente activo después de un tiempo de aproximadamente 2 horas y aproximadamente pH 1,2 y una liberación de disolución de menos de aproximadamente el 10% del total encapsulado al menos sobre ingrediente activo después de un tiempo de aproximadamente 2 horas y aproximadamente pH 1,2.

En un aspecto, la liberación de disolución es aproximadamente el 80% del total encapsulado al menos un ingrediente activo a un tiempo de aproximadamente 45 minutos y aproximadamente pH 6,8.

15 En un aspecto, las envolturas de las cápsulas tienen propiedades entéricas en masa cuando tienen perfiles de disolución y desintegración que al menos coinciden con los perfiles de desintegración y disolución descritos anteriormente. Estos perfiles de desintegración y disolución en medios entéricos son difíciles, si no imposibles de lograr, por las envolturas de cápsulas obtenidas usando composiciones a base de agua que contienen cantidades más bajas de polímero entérico. Dado que el uso convencional ha sido usar el polímero entérico en solución y no la dispersión descrita, se consideró que el uso de cantidades mucho más bajas de polímero entérico era una característica obligatoria, que no es válida aquí.

20 En un aspecto, la presente descripción proporciona también envolturas de cápsulas duras y procesos para confeccionar las envolturas de cápsulas duras descritas en el presente documento, en donde las envolturas de las cápsulas comprenden una liberación de disolución de menos de aproximadamente el 10% del total encapsulado al menos un ingrediente activo después de un tiempo de aproximadamente 2 horas en agua desmineralizada a aproximadamente un pH 5,5. Aunque es posible mediante el empleo de polímeros entéricos en solución, esta resistencia a la disolución en agua desmineralizada es difícil, si no imposible de conseguir con las cápsulas obtenidas usando polímeros entéricos completamente neutralizados en composiciones basadas en agua, debido a la sensibilidad del agua salada, que no se aplica a la dispersión parcialmente neutralizada descrita aquí.

25 Las cápsulas rellenas descritas pueden hacerse a prueba de manipulaciones utilizando técnicas apropiadas para hacer que la unión sea permanente. Típicamente, las técnicas de sellado o bandas pueden usarse cuando estas técnicas son bien conocidas por cualquier experto en el campo de las cápsulas. A este respecto, es una práctica convencional realizar bandas y/o sellado utilizando soluciones de polímeros en agua/etanol o soluciones en agua/ isopropanol. Se pueden encontrar rastros de tales disolventes no acuosos si se realiza un análisis elemental en una cápsula sellada o en bandas sin hacer una distinción entre los ingredientes que forman parte de la envoltura y los ingredientes que forman parte de la banda o el sellado aplicado posteriormente.

30 También se describen procesos para hacer las envolturas de cápsulas y cápsulas mencionadas anteriormente, que comprenden la composición acuosa descrita en el presente documento. A pesar del elevado contenido de sólidos, las composiciones acuosas descritas en este documento tienen una viscosidad media cuando el HPMCAS está en un estado disperso y no en solución.

35 En un aspecto, la viscosidad de las composiciones acuosas descritas en el presente documento, cuando se mide a 21 °C con un viscosímetro Brookfield equipado con un husillo n° 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.

40 En un aspecto, la temperatura mínima de formación de película (MFFT) de las composiciones acuosas descritas en el presente documento, cuando se mide con una barra de MFFT convencional de Rhopoint, varía de aproximadamente 10 °C a 80 °C, por ejemplo de aproximadamente 20 °C a 70 °C o de aproximadamente 30 °C a 70 °C. La MFFT describió la temperatura a partir de la cual la película comienza la coalescencia. Sin estar vinculado a ninguna teoría, se cree que la composición acuosa descrita en el presente texto experimenta un proceso de secado mixto que combina la coalescencia de partículas de polímero y la gelificación del agente gelificante. Ambas características físicas definen la temperatura adecuada a la cual la película se adhiere en el pasador o pin sin fluir hacia abajo después de la inmersión, conocida como temperatura de consigna. Esta temperatura de consigna es un parámetro de las composiciones acuosas para usar en la fabricación de cápsulas duras que es bien conocido por cualquier experto.

45 En un aspecto, las composiciones acuosas a usar en el contexto de los procesos de moldeo por inmersión descritos a continuación son las composiciones acuosas que se describieron anteriormente. Por consiguiente,

cualquier consideración y aspecto discutido en relación con las composiciones acuosas se aplican a los procesos de moldeo por inmersión descritos en el presente documento, en la medida en que sea técnicamente posible.

5 Por consiguiente, en un aspecto, la presente descripción proporciona procesos de termo-gelificación por moldeo por inmersión para la fabricación de envolturas de cápsulas duras entéricas a granel cuando la composición acuosa comprende un agente termogelificante, en el que los procesos comprenden:

- a) proporcionar una composición acuosa que comprende un polímero de acetato succinato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCAS), un agente termogelificante, un dispersante y agua, en donde el polímero dispersado en agua se neutraliza parcialmente con material alcalino
- 10 b) ajustar dicha composición acuosa a una temperatura (T1) en el intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 40 °C;
- c) precalentar los pines de moldeo a una temperatura de inmersión (T2) que varía entre aproximadamente 15 °C y aproximadamente 70 °C más alta que dicha temperatura T1;
- d) sumergir los pines de moldeo precalentados en dicha composición acuosa madurada a temperatura T1;
- 15 e) formar una película sobre dichos pines de moldeo retirando dichos pines de dicha composición acuosa; y
- f) secar la película sobre dichos pines de moldeo para formar envolturas de cápsulas duras entéricas en granel.

20 En un aspecto, la composición acuosa se mantiene en la etapa (b) a una temperatura que se encuentra en el intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 40 °C, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 35 °C y de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C.

25 En un aspecto, los pines se precalientan y se sumergen a una temperatura que oscila entre aproximadamente 15 °C y aproximadamente 70 °C por encima de la temperatura de la composición acuosa en la etapa (b). Por ejemplo, la temperatura puede variar de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 50 °C y de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 50 °C por encima de la temperatura de la composición acuosa en la etapa (b). En un aspecto, los pines se precalientan a una temperatura que oscila entre aproximadamente 45 °C y aproximadamente 90 °C.

30 En otro aspecto, la presente descripción proporciona procesos de moldeo por inmersión de gelificación en frío para la fabricación de envolturas de cápsulas duras entéricas a granel cuando la composición acuosa comprende al menos un agente gelificante, en el que los procesos comprenden:

- a') proporcionar una composición acuosa que comprende polímero de acetato succinato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCAS), un agente gelificante, un dispersante y agua, en donde el polímero dispersado en agua se neutraliza parcialmente con material alcalino,
- 35 b') ajustar dicha composición acuosa a una temperatura (T3) en el intervalo de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 80 °C;
- c') precalentar los pines de moldeo a una temperatura de inmersión (T4) que varía de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 30 °C;
- d) sumergir los pines de moldeo precalentados en dicha composición acuosa madurada;
- 40 e) formar una película sobre dichos pines de moldeo retirando dichos pines de dicha composición acuosa; y
- f) secar la película sobre dichos pines de moldeo para formar envolturas de cápsulas duras entéricas.

En un aspecto, la composición acuosa se mantiene en la etapa (b') a una temperatura T3 que varía de aproximadamente 30°C a aproximadamente 80 °C, preferiblemente de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 60 °C y más preferiblemente de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C.

45 En un aspecto, los pines se precalientan y se sumergen a una temperatura T4 que varía de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 30 °C, preferiblemente de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 30 °C y más preferiblemente de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 25 °C.

50 En un aspecto, la etapa (d) comprende una única inmersión de los pines. En otras palabras, no es necesario realizar una inmersión múltiple de los pines para obtener una recogida de material en la superficie de los pines suficiente para obtener una película dotada con las propiedades mecánicas requeridas.

En un aspecto, la etapa (f) de secado se realiza de acuerdo con técnicas de secado típicamente aplicadas en el campo de las cápsulas duras, que se pueden conseguir utilizando un equipo conocido por los expertos en la materia para este propósito. En un aspecto, la etapa (f) de secado se puede llevar a cabo de acuerdo con cualquier técnica comúnmente conocida para este propósito, por ejemplo poniendo los pines en hornos. En una realización, la etapa (f) de secado se realiza a una temperatura que varía de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 90 °C.

En un aspecto, los procesos de moldeo comprenden además una etapa (g) de llenado de envolturas de cápsulas duras con una o más sustancias como se describe anteriormente.

En un aspecto, los procesos de moldeo comprenden además una etapa (h) de confección de una cápsula dura rellena a prueba de manipulaciones sellando y/o formando bandas de la cápsula dura rellena obtenida en la etapa (g).

### Ejemplos

Un procedimiento de prueba adecuado para ensayar las propiedades de desintegración de las envolturas (y cápsulas) es el siguiente:

Conjunto de estantes y canastas de USP Apparatus que consiste en seis tubos transparentes de extremo abierto, estando cada uno de ellos provisto de un disco; medio de desintegración: fluido gástrico simulado a pH 1,2 con NaCl durante 2 horas y luego fluido intestinal simulado a pH 6,8 con  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  + NaOH; condiciones de ensayo: fluido mantenido a 37 °C; la frecuencia de oscilación es de 30 minutos; el volumen de medio de desintegración es de 800 ml; el número de muestras analizadas es 6. Las envolturas de prueba # 0 están precargadas con 450 mg de acetaminofeno. Las cápsulas se ponen en los tubos y se superpone un disco. Luego se pone la canasta en el fluido gástrico simulado durante 2 horas y después se pasa al fluido intestinal simulado. Se usa UV ( $\lambda = 300 \text{ nm}$ ) para cuantificar el acetaminofeno disuelto (como % de la cantidad cargada) en los fluidos gástricos y fluidos intestinales simulados.

Un procedimiento de prueba adecuado para las propiedades de disolución de las envolturas (y cápsulas) es el siguiente:

Aparato de disolución USP 2 (paleta), medio de disolución: fluido gástrico simulado a pH 1,2 HCl 0,1 N durante 2 horas y luego fluido intestinal simulado a pH 6,8 con  $\text{Na}_3\text{PO}_4$ ; condiciones de prueba: fluido mantenido a 37 °C, recipiente de paletas (USP/NF) de forma cilíndrica con extremo esférico; la velocidad de rotación fue de 50 rpm; el volumen del líquido de disolución es de 750 ml; el número de muestras es 6. Las envolturas de prueba # 0 se rellenan con 380 mg de acetaminofeno. Las cápsulas se ponen entonces en el vaso, que se pone en el fluido gástrico simulado durante 2 horas. A continuación se añaden 250 ml de fosfato sódico tribásico 0,20 M a un fluido intestinal simulado a pH 6,8. Se usa UV ( $\lambda = 300 \text{ nm}$ ) para cuantificar el acetaminofeno disuelto (como % de la cantidad rellena) en el medio de disolución. Las medidas se hacen cada 15 minutos en el fluido gástrico simulado y cada 3 minutos en el fluido intestinal simulado.

Cuando se ensayan de acuerdo con las monografías USP32-NF27 <701> y <711> para formas de dosificación de liberación retardada, respectivamente, las envolturas de cápsulas una vez llenas con acetaminofeno mostraron al menos los siguientes perfiles:

- Desintegración: liberación de menos del 10% del acetaminofeno encapsulado total después de 2 horas a pH 1,2; y

- Disolución: liberación de menos del 10% del acetaminofeno encapsulado total después de 2 horas a pH 1,2, donde el 80% del acetaminofeno se liberó después de 45 minutos a pH 6,8.

Un procedimiento de prueba adecuado para las propiedades de resistencia al agua desmineralizada de las envolturas (y cápsulas) es el siguiente: USP Dissolution Apparatus 2 (paleta); medio de disolución: agua desmineralizada a pH de aproximadamente 5,5 durante 2 horas; condiciones de prueba: fluido mantenido a 37 °C, recipiente de paletas (USP/NF) de forma cilíndrica con extremo esférico; la velocidad de rotación fue de 50 rpm; el volumen del líquido de disolución es de 750 ml; el número de muestras es 6. Las envolturas de prueba # 0 se rellenan con 380 mg de acetaminofeno. Las cápsulas se ponen después en el recipiente que se pone en el agua desmineralizada durante 1 hora. Se usa UV ( $\lambda = 300 \text{ nm}$ ) para cuantificar el acetaminofeno disuelto (como % de la cantidad cargada) en el medio de disolución. Las medidas se realizan cada 15 minutos.

Una vez rellenas de acetaminofeno, las envolturas mostraron al menos los siguientes perfiles de disolución: liberación de menos del 10% del acetaminofeno encapsulado total al cabo de 2 horas en agua desmineralizada.

### Descripción de los protocolos de pruebas

a) Determinación de la capacidad de la dispersión acuosa para formar una película continua:

La dispersión acuosa preparada se moldea en una placa de vidrio mantenida a la temperatura de curado de la composición utilizando un equipo de colada de película Capsugel (unidad de recubrimiento de placa de cromatografía en capa fina motorizada modificada, de CAMAG) o cualquier otro equipo de recubrimiento de reducción convencional para hacer una película delgada uniforme que tiene un espesor en seco de aproximadamente 100 µm. La película colada sobre la placa de vidrio se mantiene en un horno durante 1 hora a la temperatura de secado, y después se almacena durante al menos 2 horas a temperatura ambiente y 50% de humedad relativa (HR) para permitir el secado completo. Una vez seca, la película obtenida se retira de la placa de vidrio y se evalúa en cuanto a sus propiedades visuales, físicas y térmicas. La Tg y el MFFT de la composición acuosa preparada se miden también con equipos de DSC y MFFT-bar respectivamente, conforme a los procedimientos operativos estándar para evaluación de películas y recubrimientos.

b) Evaluación de las propiedades de curado de la dispersión acuosa.

Para reproducir el proceso de inmersión de la cápsula, se ha desarrollado un equipo simplificado a escala de laboratorio denominado Pin Lab Dipper para simular la inmersión de un pin en la solución. Este dispositivo está equipado con un módulo asistido electrónicamente para controlar el perfil de inmersión del pin y el perfil de extracción. También asegura la rotación del pin a la posición vertical y regula la temperatura del pin. La etapa de inmersión viene seguida por una secuencia de secado con aire caliente apropiado. Esta prueba evalúa las propiedades de curado potenciales de las soluciones ensayadas, si es posible formar una película continua y homogénea en el pin de acero inoxidable mediante procesos de moldeo por inmersión.

Ejemplo 1: Preparación de una dispersión acuosa que comprende un agente termogelificante.

La composición se preparó de acuerdo con la Tabla 1.

Tabla 1

	peso (g)	peso (%)	sólidos	no vol. %	Etapa de proceso
Agua	80,00	74,23	0,00	0,00	
HPMCAS	20,00	18,56	18,56	78,74	
Tween 80	1,20	1,11	1,11	4,72	1: dispersante
NH3	0,20	0,19	0,19	0,79	2: neutralización parcial
agua	0,37	0,34	0,00	0,00	
triacetina	2,00	1,86	1,86	7,87	3: ayuda para la formación de película
Poloxamer	2,00	1,86	1,86	7,87	4: agente termo-gelificante
agua	2,00	1,86	0,00	0,00	
Total	107,77	100,00	23,57	100,00	

Ejemplo 2: Preparación de una dispersión acuosa que comprende un agente gelificante.

La composición se preparó de acuerdo con la Tabla 2.

Tabla 2

	peso (g)	peso (%)	sólidos	no vol. %	Etapa de proceso
Agua	80,00	64,56	0,00	0,00	
HPMCAS	20,00	16,14	16,14	83,54	
Tween 80	1,20	0,97	0,97	5,01	1: dispersante
NH3	0,20	0,16	0,16	0,84	2: neutralización parcial
agua	0,37	0,30	0,00	0,00	
triacetina	2,00	1,61	1,61	8,35	3: ayuda para la formación de película

## ES 2 728 850 T3

Carragenina kappa	0,40	0,32	0,32	1,67		4: agentes gelificantes
KCl	0,14	0,11	0,11	0,58		
agua	19,60	15,82	0,00	0,00		
Total	123,91	100,00	19,32	100,00		

### Ejemplo 3

Preparación de una dispersión acuosa que comprende una mezcla de materiales alcalinos.

La composición se realizó de acuerdo con la Tabla 3.

5

Tabla 3

	peso (g)	peso (%)	sólidos	no vol. %		Etapas de proceso
Agua	80,00	73,94	0,00	0,00		
HPMCAS	20,00	18,48	18,48	77,43		
Tween 80	1,20	1,11	1,11	4,65		1: dispersante
Eudragit	0,43	0,40	0,40	1,66		
NH3	0,20	0,18	0,18	0,77		2: neutralización parcial
agua	0,37	0,34	0,00	0,00		
triacetina	2,00	1,85	1,85	7,74		3: ayuda para la formación de película
Poloxamer	2,00	1,85	1,85	7,74		4: agente termo-gelificante
agua	2,00	1,85	0,00	0,00		
Total	108,20	100,00	23,87	100,00		

Ejemplo comparativo 4: Preparación de una dispersión acuosa completamente neutralizada con un polímero de formación de película convencional.

La composición se preparó de acuerdo con la Tabla 4.

10

Tabla 4

	peso (g)	peso (%)	sólidos	no vol. %		Etapas de proceso
Agua	80,00	72,28	0,00	0,00		
HPMCAS	20,00	18,07	18,07	77,76		
Tween 80	1,20	1,08	1,08	4,67		1: dispersante
NH3	0,52	0,47	0,47	2,02		2: neutralización completa
agua	0,97	0,87	0,00	0,00		
HPMC	4,00	3,61	3,61	15,55		3: polímero formador de película convencional
agua	4,00	3,61	0,00	0,00		
Total	110,69	100,00	23,24	100,00		

## ES 2 728 850 T3

Ejemplo comparativo 5: Preparación de una dispersión acuosa completamente neutralizada con un polímero formador de película convencional.

La composición se realizó de acuerdo con la Tabla 5.

Tabla 5

	peso (g)	peso (%)	sólidos	no vol. %	Etapa de proceso
Agua	80,00	73,61	0,00	0,00	
HPMCAS	20,00	18,40	18,40	77,76	
Tween 80	1,20	1,10	1,10	4,67	1: dispersante
NH3	0,52	0,48	0,48	2,02	2: neutralización completa
agua	0,97	0,89	0,00	0,00	
triacetina	2,00	1,84	1,84	7,78	3: ayuda para la formación de película
Poloxamer	2,00	1,84	1,84	7,78	4: agente termo-gelificante
agua	2,00	1,84	0,00	0,00	
Total	108,69	100,00	23,66	100,00	

5

### Resultados

La Tabla 6 proporciona los resultados de viscosidad, resistencia al agua y flexibilidad para los Ejemplos 1 a 5.

Tabla 6

Ejemplo nº	viscosidad	resistencia al agua desmineralizada	flexibilidad
1	1040 cp	buena	buena
2	500 cp	buena	excelente
3	1000 cp	buena	excelente
comparativo 4	1200 cp	escasa	quebradiza
comparativo 5	500 cp	escasa	quebradiza

10 Viscosidad: Medida con el viscosímetro Brookfield husillo nº 27, 10 rpm, 21 °C.

La resistencia al agua desmineralizada se determinó como se describió anteriormente en el procedimiento de prueba. Las respuestas resultantes se clasificaron de acuerdo con la escala siguiente según el rango: escasa (disolución de la película por debajo de 30 minutos), media (disolución de la película entre 30 minutos y 1 hora), excelente (disolución de la película entre 1 hora y 2 horas), buena (prueba pasada, disolución de la película después de 2 horas). Flexibilidad: evaluación de la deformación de la película. Margen: escasa (= película quebradiza), media (= película frágil), excelente (= película manejable), buena (= película flexible).

15

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición acuosa para confeccionar envolturas de cápsulas duras entéricas, que comprende polímero de acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAS) dispersado en agua, en donde el polímero dispersado se neutraliza parcialmente con al menos un material alcalino y en donde la cantidad de dicho al menos un material alcalino es de 0,05% a 1,0% en peso de equivalente de KOH basado en el peso total de la composición acuosa.
2. La composición según la reivindicación 1, en la que el polímero está en forma de partículas sólidas finamente divididas que tienen un diámetro medio en el intervalo de 0,1 a 10 micrómetros.
- 10 3. La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la cantidad de polímero varía de 15% a 25% en peso, basado en el peso total de la composición acuosa.
4. La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el al menos un material alcalino se selecciona entre el grupo que consiste en amoníaco, hidróxido de sodio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, polímeros catiónicos y mezclas de los mismos.
- 15 5. La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además al menos un dispersante en una cantidad que varía del 0,5% al 2% en peso, basado en el peso total de la composición acuosa.
- 20 6. La composición según la reivindicación 5, en la que el al menos un dispersante comprende emulsionantes no iónicos o agentes tensioactivos, preferiblemente en donde el dispersante se selecciona entre el grupo que consiste en éster de polioxietileno sorbitán, monoésteres de sorbitán, ésteres de glicerilo y mezclas de los mismos.
7. La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además un agente gelificante que experimenta una gelificación en frío a temperatura ambiente o a baja temperatura.
- 25 8. La composición según la reivindicación 7, en la que el agente gelificante comprende polisacáridos o gomas, preferiblemente en donde el agente gelificante se selecciona entre el grupo que consiste en carragenina, goma gellan, goma guar, goma xantana, goma adragante, agar agar, pectina, curdlan, gelatina, furcellarón, semilla de tamarindo, goma de la haba de langosta, y sus mezclas.
- 30 9. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende además un agente de termogelificación que experimenta una gelificación térmica a temperatura elevada, preferiblemente seleccionada entre el grupo que consiste en copolímeros de tribloques de polioxietileno-polioxipropileno-polioxietileno, derivados de celulosa, polisacáridos y mezclas de los mismos, más preferiblemente seleccionado entre el grupo que consiste en poloxámero, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa (MC), etilcelulosa (EC), quitosán y mezclas de los mismos.
- 35 10. La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que también comprende al menos un coadyuvante de formación de película, preferiblemente seleccionado entre el grupo que consiste en plastificantes, agentes tensioactivos, agentes de estructuración, modificadores de la reología, cargas minerales y mezclas de los mismos, más preferiblemente seleccionado entre el grupo que consiste en citrato de trietilo, citrato de acetil trialquilo, triacetina, ftalato de alquilo, derivados celulósicos, derivados de acetato de polivinilo, polisacáridos, ésteres de glicerilo, ésteres de glicol, monoésteres de sorbitán, ésteres de polioxietileno de sorbitán, ésteres de sacarosa, ésteres de polioxietileno, glicerol, polietilenglicoles, polioles, ésteres de ácidos grasos, glicerol polietileno, ricinoleato de glicol, macrogol glicéridos, laurilsulfato de sodio, sílice y mezclas de los mismos.
- 40 11. Una envoltura de cápsula dura entérica confeccionada a partir de una composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
- 45 12. Un proceso de moldeo por inmersión para la fabricación de envolturas de cápsulas duras entéricas a granel, que comprende:
- proporcionar una composición acuosa según las reivindicaciones 1 a 10;
- ajustar la composición acuosa a una temperatura (T1) que oscila entre 5 °C y 40 °C;
- precalentar los pines de moldeo de cápsulas a una temperatura de inmersión (T2) que oscila entre 15 °C y 70 °C más alta que dicha temperatura T1;
- 50 sumergir en la composición acuosa los pines de moldeo precalentados formando una película sobre dichos pines de moldeo retirando dichos pines de dicha composición acuosa; y
- secar la película sobre los pines de moldeo.



13. Un proceso de moldeo por inmersión para la fabricación de envolturas de cápsulas duras entéricas a granel, que comprende:

proporcionar una composición acuosa según las reivindicaciones 1 a 10;

ajustar la composición acuosa a una temperatura (T3) que varía de 30 °C a 80 °C;

5 precalentar los pines de moldeo de cápsulas a una temperatura de inmersión (T4) que varía de 5 °C a 30 °C;

sumergir en la composición acuosa los pines de moldeo precalentados formando una película sobre dichos pines de moldeo retirando dichos pines de dicha composición acuosa; y

secar la película sobre los pernos de moldeo para formar envolturas entéricas de cápsulas duras.

10 14. El procedimiento según la reivindicación 12 o 13, en el que los pines de moldeo se sumergen solo una vez en la composición acuosa.