

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 793 530**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2014** E 14168892 (9)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2020** EP 2946774

54 Título: **Cápsulas revestidas de liberación modificada**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.11.2020

73 Titular/es:

**TILLOTTS PHARMA AG (100.0%)
Baslerstrasse 15
4310 Rheinfelden, CH**

72 Inventor/es:

**BRAVO GONZALEZ, ROBERTO CARLOS;
OLIVEIRA VARUM, FELIPE JOSÉ y
BUSER, THOMAS**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 793 530 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

Cápsulas revestidas de liberación modificada

La presente invención se refiere a una cápsula revestida de liberación modificada y a un procedimiento para obtener dicha cápsula como es definido por las reivindicaciones.

5 Cuando son administradas por vía oral, las preparaciones farmacéuticas son generalmente desintegradas en el estómago. Sin embargo, cuando se desea un cierto perfil de liberación del ingrediente farmacéutico o nutricional, las preparaciones farmacéuticas orales pueden ser revestidas con un denominado revestimiento de liberación funcional o modificada para lograr la liberación retardada o controlada de un ingrediente farmacéutico activo (API). Tales revestimientos destinados a proteger el fármaco del entorno ácido del medio gástrico, para evitar la liberación del fármaco en el estómago, o para proporcionar la liberación de un ingrediente activo a cierta sección específica del tracto gastrointestinal (GIT) tal como, por ej., el yeyuno, el duodeno, el íleon, el colon y el recto comúnmente son denominados formulaciones de revestimiento de liberación retardada por el uso de polímeros entéricos.

10 A diferencia de los revestimientos de liberación retardada del fármaco, a los revestimientos de liberación controlada les es requerido controlar la liberación del fármaco durante un período prolongado de tiempo. Dependiendo del mecanismo de liberación del fármaco, los enfoques de liberación controlada también son conocidos en el área farmacéutica como liberación sostenida, extendida y prolongada, respectivamente. También son posibles combinaciones de estos revestimientos.

15 Han sido realizados intentos para proporcionar cápsulas duras llenadas con fármaco con un revestimiento de liberación modificada. Durante este desarrollo, ha sido descubierto que los prerrevestimientos eran necesarios debido a la adhesión imperfecta de los revestimientos de liberación modificada en las cápsulas de gelatina dura (K. S. Murthy *et al.*, Pharm. Tech. 10, 36 (1986)). Sin embargo, un prerrevestimiento tiene la desventaja de requerir más etapas de preparación, lo que da como resultado un mayor tiempo de preparación y material a ser usado, un mayor consumo de energía y mayores costos.

20 Para superar las desventajas asociadas con un prerrevestimiento, el documento US 4.670.287 desvela un procedimiento de revestimiento de película de cápsulas duras al vacío. Sin embargo, debido a los altos esfuerzos técnicos, esta técnica tiene sus limitaciones en la aplicabilidad industrial.

25 En un enfoque alternativo para superar las desventajas de los prerrevestimientos, fueron sugeridas cápsulas de HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa) con revestimiento entérico para lograr el direccionamiento intestinal (E. T. Cole *et al.*, Int. J. Pharm. 231 (2002) 83-95). Antes del revestimiento, las cápsulas son selladas con el procedimiento LEM (encapsulación líquida por micropulverización). Los revestimientos entéricos con una cantidad de polímero entérico de al menos 6 mg/cm² no muestran poros ni grietas. Sin embargo, E. T. Cole *et al.* informaron que debido a la buena compatibilidad entre HPMC y las películas entéricas, la variación en los niveles de revestimiento muestra poca influencia en los perfiles de disolución.

30 Además, las cápsulas llenadas con líquido con frecuencia son selladas por el uso de una banda o por el uso de la tecnología LEM para evitar fugas durante las etapas posteriores de fabricación, tal como las etapas de revestimiento, envasado, etc. Para las cápsulas llenadas con polvo o gránulos, normalmente no es considerada una banda u otro sello, incluso si se trata de un procedimiento de revestimiento, dado que existe un menor riesgo de apertura de la cápsula. Para evitar la etapa de sellado adicional, el documento US 2011/0033530 sugiere revestir cada mitad de la cápsula antes de cerrar la cápsula. Se dice que como resultado del revestimiento de las mitades de la cápsula antes del cierre de la cápsula, en el estado cerrado, el revestimiento entérico de la parte inferior está parcialmente superpuesto por la parte superior. Se supone que la parte superpuesta del revestimiento tiene una función de sellado que evita la penetración de fluido a través de un posible espacio entre la parte inferior y la parte superior. Sin embargo, el revestimiento de las dos mitades de una cubierta de cápsula antes del cierre de la cápsula es un procedimiento engorroso. Además, sigue existiendo el riesgo de que el revestimiento resulte dañado durante el cierre de la cápsula.

35 El documento WO 03/013480 desvela comprimidos de fluoxetina en cápsulas de gelatina duras selladas con una banda de gelatina para proporcionar una superficie uniforme y para evitar la posible entrada de disolvente durante el revestimiento entérico.

40 Por lo tanto, todavía existe la necesidad de cápsulas revestidas de liberación modificada que no impliquen los problemas anteriores. En particular, sería deseable proporcionar cápsulas revestidas de liberación modificada que puedan ser preparadas con facilidad a costos reducidos por el uso de los procedimientos de fabricación habituales. Además, sería deseable proporcionar una cápsula revestida de liberación modificada que pueda ser preparada por el mismo procedimiento y con los mismos materiales de revestimiento independientemente del material de la cubierta de cápsula. De manera adicional, sería deseable proporcionar una cápsula revestida de liberación modificada con un perfil de liberación de fármaco que pueda ser adaptado con facilidad de acuerdo con los requisitos.

45 Inesperadamente, ha sido descubierto que los problemas anteriores y otros pueden ser resueltos por medio de la aplicación de un revestimiento de liberación modificada relativamente delgado sobre la cubierta de cápsula de una cápsula que comprende un sello de banda como es definido por las reivindicaciones.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a una cápsula que comprende un sello de banda y un revestimiento de liberación modificada, caracterizada porque el revestimiento de liberación modificada comprende un agente de formación de película en una cantidad de 4 a 7 mg/cm² del revestimiento de liberación modificada y en la que el sello de banda es un banda de gelatina de sellado entre el cuerpo y la capuchón de la cápsula.

5 Si bien los solicitantes no suscriben a ninguna teoría, se presume que la adhesión imperfecta de los revestimientos entéricos en las cubiertas de las cápsulas puede estar asociada, al menos en parte, al espacio entre el cuerpo y el capuchón de la cápsula. En este espacio, puede ser producida una tensión mecánica que conduce a posibles grietas en el revestimiento y a una menor adhesión del revestimiento. Sin embargo, ni la técnica anterior que recomendaba un subrevestimiento ni el sellado del espacio por medio de la tecnología LEM, ni la combinación de ambas técnicas, han proporcionado una solución satisfactoria a los problemas anteriores. Por el otro lado, el sellado del espacio con una banda inesperadamente ha permitido aplicar directamente el revestimiento entérico sobre la cubierta de cápsula sin ningún prerrevestimiento entre la cubierta de cápsula y el revestimiento entérico. Además, ha sido descubierto que el sellado del espacio por medio de una banda permite la reducción de la cantidad de polímero entérico requerida para obtener el mismo nivel de revestimiento entérico, o incluso mejorado, en comparación con los revestimientos de la técnica anterior. Esto tiene la ventaja de que los costos de fabricación no solo son reducidos al omitir el prerrevestimiento, sino que de manera adicional pueden ser reducidos por medio de la reducción de la cantidad de polímero entérico. Esta reducción tiene la ventaja adicional de que el espesor del revestimiento entérico puede ser reducido, para de ese modo reducir el tamaño y el peso total de la cápsula final. De manera adicional, en base a esta invención, la resistencia a la liberación en condiciones estomacales simuladas ya puede ser lograda con películas de revestimiento entérico muy delgadas. En este contexto, la invención es una ventaja adicional para adaptar el perfil de liberación del fármaco por medio del ajuste del espesor del revestimiento de acuerdo con el área de liberación deseada dentro del tracto gastrointestinal.

La cápsula de la presente invención en particular es para administración oral, tal como para administración oral de un ingrediente farmacéutico o nutricional.

25 El tamaño de la cápsula no está particularmente limitado y puede ser de cualquier tamaño habitual, tal como 000, 00, 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

La cubierta de cápsula puede ser de cualquier material adecuado, tal como gelatina, HPMC, pululano o alcohol polivinílico (PVA). Son preferentes las cápsulas de gelatina dura.

30 Las cápsulas y en particular las cápsulas duras por lo general son preparadas por medio del cierre del cuerpo de una cápsula con un capuchón. De acuerdo con la invención, el espacio entre el cuerpo y el capuchón de la cápsula está sellado con una banda de gelatina.

El revestimiento de liberación modificada de la cápsula de acuerdo con la invención puede ser un revestimiento de liberación retardada, tal como un revestimiento entérico o un revestimiento de liberación controlada. También son posibles combinaciones de estos revestimientos.

35 La función del revestimiento por lo general es lograda por medio de un agente de formación de película, en particular un polímero de formación de película. Puede ser usado cualquier agente de formación de película habitual conocido por los expertos en la técnica para la formación del revestimiento deseado.

40 Para un revestimiento entérico, el agente de formación de película por lo general comprende un compuesto que es insoluble en el jugo gastrointestinal a un pH por debajo de 5 y que es soluble en el jugo intestinal a un pH igual o mayor que 5. Por lo tanto, este agente de formación de película es disuelto en una manera dependiente del pH. El agente de formación de película tiene un umbral de pH que es el pH por debajo del cual es insoluble y en o por encima del cual es soluble. El pH del medio circundante desencadena la disolución del agente de formación de película. Por lo tanto, nada (o esencialmente nada) del agente de formación de película es disuelto por debajo del umbral de pH. Una vez que el pH del medio circundante alcanza (o excede) el umbral de pH, el agente de formación de película se torna soluble. Por "insoluble", es entendido que 1 g del agente de formación de película requiere más de 10.000 ml de disolvente (medio circundante) para ser disuelto a un pH dado. Por "soluble", es entendido que 1 g del agente de formación de película requiere menos de 10.000 ml, preferentemente menos de 5.000 ml, más preferentemente menos de 1.000 ml, incluso más preferentemente menos de 100 ml o 10 ml de disolvente para ser disuelto a un pH dado. Un "medio circundante" significa el medio en el tracto gastrointestinal, tal como el jugo gástrico o el jugo intestinal. Alternativamente, el medio circundante puede ser un equivalente *in vitro* del medio en el tracto gastrointestinal.

55 El pH normal del jugo gástrico por lo general está en el intervalo de 1 a 3. El agente de formación de película para direccionamiento intestinal, tal como en el colon, debe ser insoluble por debajo de pH 5 y debe ser soluble a pH 5 o mayor. Por lo tanto, un agente de formación de película por lo general es insoluble en el jugo gástrico. Dicho material puede ser denominado material "entérico". El pH del jugo intestinal aumenta de manera gradual a aproximadamente 7 a 8 a lo largo del intestino delgado. Por lo tanto, un agente de formación de película para el direccionamiento intestinal se torna soluble en el íleon terminal/colon y permite la liberación, por ej., del agente activo de la cápsula. El agente de formación de película preferentemente tiene un umbral de pH de 6,5, más preferentemente de 7.

Los ejemplos de agentes de formación de película adecuados para el direccionamiento intestinal y en particular para

la preparación del revestimiento que rodea la cápsula son polímeros de acrilato, polímeros de celulosa y polímeros a base de polivinilo u otros polímeros. Los ejemplos de polímeros de celulosa adecuados incluyen ftalato de acetato de celulosa, trimelitato de acetato de celulosa, succinato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa y butirato de acetato de carboximetilcelulosa. Los ejemplos de polímeros a base de polivinilo adecuados incluyen ftalato de acetato de polivinilo.

En una realización preferente, el material para el direccionamiento intestinal es un copolímero de un ácido (met)acrílico y un éster de alquilo C_{1-4} de ácido (met)acrílico, por ejemplo, un copolímero de ácido metacrílico y éster metílico de ácido metacrílico. Los ejemplos adecuados de tales copolímeros usualmente son aniónicos. Además, estos copolímeros por lo general no son polimetacrilatos de liberación sostenida. La relación de grupos de ácido carboxílico a grupos de metilésteres en estos copolímeros determina el pH al cual el copolímero es soluble. La relación ácido:éster puede ser de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:3, por ej., aproximadamente 1:1 o, aproximadamente 1:2. El peso molecular de tales copolímeros aniónicos usualmente es de aproximadamente 120.000 a 150.000, preferentemente de aproximadamente 135.000.

Los copolímeros de ácido (poli)metilacrílico/metacrilato de metilo aniónicos conocidos incluyen Eudragit® L (umbral de pH de aproximadamente 6,0), Eudragit® S (umbral de pH de aproximadamente 7) y Eudragit® FS (umbral de pH de aproximadamente 7). También es adecuado Eudragit® L 100-55, que es un copolímero de ácido metacrílico y acetato de etilo y que tiene un umbral de pH de aproximadamente 5,5. Los copolímeros Eudragit® pueden ser obtenidos de Evonik.

Además o de manera alternativa de los compuestos descritos con anterioridad que tienen un umbral de pH, el agente de formación de película para el direccionamiento intestinal, tal como en el colon, puede comprender un compuesto que es susceptible al ataque de bacterias colónicas, tal como polisacáridos. Los polisacáridos adecuados son, por ejemplo, almidón, amilosa, amilopectina, quitosano, sulfato de condroitina, ciclodextrina, dextrano, pululano, carragenano, escleroglucano, quitina, curdulano y levano.

De manera alternativa o adicional, el revestimiento de liberación modificada puede ser un revestimiento de liberación controlada. Estos revestimientos pueden proporcionar la liberación de la sustancia activa después de un tiempo predeterminado después de la administración o una liberación controlada a lo largo del tiempo.

Los principios galénicos usados para lograr las diferentes formas de liberación de manera típica reducen la disolución del ingrediente activo; establecen barreras de difusión, incluidos los sistemas osmóticos y los sistemas de erosión. Con respecto a los revestimientos funcionales, el objetivo es establecer barreras de difusión. Las barreras de difusión pueden ser establecidas por medio de membranas que controlan que la difusión sea permeable o no; por el uso de un principio de control tal como pH o degradación natural durante el tránsito GIT; por el uso de una matriz de liberación controlada que libera un ingrediente activo contenido en la matriz controlada por difusión; por el uso de un efecto osmótico controlado por membrana, o por el uso de una membrana de difusión erosionada después de la degradación.

Los polímeros adecuados para las membranas de difusión que típicamente son resistentes al jugo gástrico son los derivados de celulosa tal como el ftalato de acetato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), polimetacrilatos y ftalato de acetato de polivinilo.

Los polímeros adecuados para un revestimiento de matriz de liberación controlada son hidrocarburos digeribles, de cadena larga (C_8 - C_{50} , en especial C_{12} - C_{40}), sustituidos o no sustituidos, tal como ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, aceites y ceras minerales y vegetales, polialquilenglicoles, polímeros hidrófilos, tales como gomas, éteres de celulosa, resinas acrílicas y materiales derivados de proteínas, y en general polímeros que son insolubles en todo el intervalo de pH, y sus combinaciones.

Otros polímeros adecuados son carboximetilcelulosa (CMEC) o etilcelulosa que proporcionan una liberación por difusión pero no son completamente resistentes al jugo gástrico. Otros ejemplos incluyen polímeros de liberación sostenida de polimetacrilato, tal como Eudragit® RS, RL y NM.

Los polímeros adecuados para un sistema de erosión, entre otros, son derivados de éter de celulosa y polímeros naturales degradables tal como polisacáridos.

Con los materiales mencionados con anterioridad, los expertos en la técnica pueden adaptar la composición de los revestimientos para que la liberación del ingrediente activo comience, o tenga lugar, específicamente en el sitio objetivo del GIT. Esto puede ser logrado, entre otros, por medio de la introducción de poros para hacer que la membrana sea permeable, o más permeable, por medio de la inclusión de formadores de poros y/o excipientes adicionales; por medio de la introducción de excipientes adicionales para la erosión tal como, por ej., el uso de polímeros naturales degradables como polisacáridos o polímeros sintéticos que son disueltos a un pH determinado.

Pueden ser usadas mezclas de dos o más agentes de formación de película según lo adecuado.

Opcionalmente, el revestimiento de liberación modificada de manera adicional puede comprender excipientes convencionales, tal como plastificantes para la formación de películas (por ejemplo, citrato de trietilo), agentes antiadherentes (tal como monoestearato de glicerilo), colorantes, pigmentos, solubilizantes, agentes de dispersión y

tensioactivos. Por ejemplo, tales excipientes pueden estar incluidos en cantidades conocidas por los expertos en la técnica, por ej., de hasta 30% en peso del peso total del revestimiento.

Una ventaja particular de la presente invención es que la cantidad de agente de formación de película puede ser menor que la habitual. De hecho, ha sido descubierto que un revestimiento de liberación modificada que comprende una baja cantidad de agente de formación de película que es aplicado sobre la cubierta de cápsula (con un sello de banda) con o sin prerrevestimiento muestra una adhesión mejorada e incluso puede impartir propiedades de disolución mejoradas a la cápsula en comparación con un revestimiento de liberación modificada que comprende una mayor cantidad de agente de formación de película. Inesperadamente, ha sido descubierto que este efecto beneficioso no es producido si la cápsula es sellada por el uso de un procedimiento alternativo, a saber, la tecnología LEM. Como queda demostrado en los ejemplos comparativos de la presente invención, el sellado de las cápsulas por medio de la tecnología LEM sola o en combinación con una prerrevestimiento no proporciona una resistencia al ácido satisfactoria a las cápsulas, incluso si es aplicada una gran cantidad de revestimiento entérico.

Por consiguiente, la presente invención no solo ahorra material y, por lo tanto, costos, sino que constituye un sorprendente efecto técnico beneficioso sobre las cápsulas revestidas de la técnica anterior. Por lo tanto, el agente de formación de película de acuerdo con la invención está presente en una cantidad de 4 a 7 mg, cada cantidad por cm^2 , del revestimiento de liberación modificada.

La cápsula de acuerdo con la invención puede comprender uno o más revestimientos adicionales, preferentemente encima del revestimiento de liberación modificada. En este contexto, "encima" significa que el revestimiento adicional puede estar revestido sobre el revestimiento de liberación modificada. El revestimiento adicional también puede estar entre la cubierta de cápsula y el revestimiento, aunque es preferente que no haya revestimiento y, en particular, que no haya prerrevestimiento entre la cubierta de cápsula y el revestimiento de liberación modificada. El revestimiento adicional puede estar presente, por ejemplo, para aumentar la estabilidad de la cápsula contra la humedad o para aumentar el aspecto visual de la cápsula.

Cualquiera de los revestimientos anteriores, incluido el revestimiento de liberación modificada, puede comprender uno o más ingredientes activos para uso farmacéutico.

La cápsula de acuerdo con la invención puede estar llenada con un material líquido, semisólido y/o sólido, tal como una solución, dispersión, pasta, gel, cera, polvo o gránulos. El material puede comprender un ingrediente nutricional y/o un ingrediente farmacéutico activo, ya sea solo o en combinación con los excipientes habituales. Son preferentes en particular las cápsulas llenadas con material líquido o semisólido. Son más preferentes las cápsulas llenadas con material líquido. La presente invención se refiere además a un procedimiento para obtener la cápsula descrita con anterioridad que comprende las etapas opcionales de llenado del cuerpo de la cápsula con un material líquido, semisólido y/o sólido, cierre de la cápsula con una capuchón, sellado del espacio entre el cuerpo y la capuchón con una banda de gelatina y aplicación de un revestimiento de liberación modificada sobre la cubierta de cápsula para que el revestimiento de liberación modificada comprenda un agente de formación de película en una cantidad de 4 a 7 mg/cm^2 del revestimiento de liberación modificada.

El revestimiento puede ser llevado a cabo por medio de cualquier procedimiento habitual conocido por los expertos en la técnica. Por ejemplo, una película que comprende el agente de formación de película y excipientes opcionales puede ser aplicada como una solución orgánica, como una emulsión de revestimiento acuosa-orgánica, como una solución de revestimiento acuosa-orgánica, como una dispersión acuosa o como una solución acuosa neutralizada. Como líquidos orgánicos, pueden ser usados alcoholes y en particular etanol.

Por ejemplo, la solución, emulsión o dispersión del agente de formación de película y de manera opcional los excipientes pueden ser pulverizados sobre la cápsula en una cantidad requerida para proporcionar la cantidad deseada de agente de formación de película seco por cm^2 del revestimiento de liberación modificada final.

La Figura 1 muestra cápsulas de acuerdo con el ejemplo 1 y de acuerdo con el ejemplo comparativo 1A tras la inmersión en una solución ácida.

La Figura 2 muestra cápsulas de acuerdo con el ejemplo comparativo 1B tras la inmersión en una solución ácida.

La Figura 3 muestra los perfiles de liberación de las cápsulas de acuerdo con el ejemplo 1 y de acuerdo con el ejemplo comparativo 1A.

La Figura 4 muestra los perfiles de liberación de las cápsulas de acuerdo con el ejemplo 1 y de acuerdo con el ejemplo comparativo 1A (con una mayor cantidad de revestimiento).

La Figura 5 muestra cápsulas de acuerdo con el ejemplo 2 y las cápsulas de acuerdo con el ejemplo comparativo 2A tras la inmersión en una solución ácida.

La Figura 6 muestra cápsulas de acuerdo con el ejemplo comparativo 2B tras la inmersión en una solución ácida.

La Figura 7 muestra cápsulas de acuerdo con el ejemplo 3 y cápsulas de acuerdo con el ejemplo comparativo 3

tras la inmersión en una solución ácida.

La Figura 8 muestra cápsulas de acuerdo con el ejemplo 3 y cápsulas de acuerdo con el ejemplo comparativo 3 tras la inmersión en una solución ácida.

La Figura 9 muestra cápsulas de acuerdo con el ejemplo comparativo 3 tras la inmersión en una solución ácida.

5 La Figura 10 muestra cápsulas de acuerdo con el ejemplo 4 y cápsulas de acuerdo con el ejemplo comparativo 4 tras la inmersión en una solución ácida.

La Figura 11 muestra perfiles de disolución de cápsulas de acuerdo con el ejemplo 3 y de cápsulas de acuerdo con el ejemplo comparativo 3.

10 La invención será ilustrada ahora de manera adicional por medio de los siguientes ejemplos, que no pretenden ser interpretados como limitantes.

Ejemplo 1

15 Las cápsulas de gelatina dura de tamaño 1 fueron llenadas con una formulación en polvo modelo que contenía azul de metileno como marcador. Las cápsulas fueron cerradas y selladas con una banda de gelatina. Sin ningún prerrevestimiento, las cápsulas fueron revestidas con Eudragit L30D-55 acuoso en cantidades de 4 mg/cm² y 6 mg/cm², respectivamente, cada una con relación a la cantidad seca de agente de formación de película por cm² del revestimiento final.

Ejemplo comparativo 1A

Las cápsulas fueron fabricadas de la misma manera que en el ejemplo 1 pero sin sellado de las cápsulas con la banda de gelatina antes del revestimiento entérico.

Ejemplo comparativo 1B

Las cápsulas fueron fabricadas de la misma manera que en el ejemplo comparativo 1A, pero con un prerrevestimiento HPMC de 3 mg/cm² entre la cubierta de cápsula de gelatina y el revestimiento entérico Eudragit L30D-55.

Evaluación de las cápsulas de acuerdo con el ejemplo 1 y los ejemplos comparativos 1A y 1B

25 La resistencia al ácido de las cápsulas obtenidas en el ejemplo 1 y los ejemplos comparativos 1A y 1B fue probada por la inmersión de las cápsulas durante 120 minutos en una solución de HCl 0,1 N. Una vez que las cápsulas fueron recuperadas de la solución, fueron controladas de manera visual. Debido al uso de azul de metileno como marcador en la formulación en polvo modelo que fue introducida en las cápsulas, pueden ser observadas con facilidad incluso pequeñas fugas.

30 Los resultados de esta prueba son mostrados en las Figuras 1 y 2. La Figura 1 muestra las cápsulas del ejemplo 1 revestidas con 4 mg/cm² del agente de formación de película tras la recuperación de la solución ácida. No fue observado deterioro de las cápsulas ni fugas.

35 Por el contrario, las cápsulas del ejemplo comparativo 1A mostraron un fuerte deterioro y fugas (las cápsulas se tornaron azules) tras la inmersión en la solución ácida, aunque estaban revestidas con tres veces la cantidad de revestimiento entérico en comparación con el ejemplo 1, es decir, 12 mg/cm² de agente de formación de película. Este ejemplo comparativo demuestra que el sellado de las cápsulas con una banda permite el uso de cantidades mucho menores de material de revestimiento entérico para obtener cápsulas que tienen propiedades incluso mejoradas.

40 Las cápsulas del ejemplo comparativo 1B tras la inmersión en la solución ácida son mostradas en la Figura 2. Estas cápsulas fueron preparadas de acuerdo con los procedimientos habituales de la técnica anterior por el uso de un prerrevestimiento de HPMC y fueron revestidas entéricamente con 6 mg/cm² del agente de formación de película. A pesar del prerrevestimiento, las cápsulas mostraron un fuerte deterioro. Además, las cápsulas se tornaron azules, lo que indica que la sustancia de marcado se fugó de las cápsulas. Nuevamente, las cápsulas con bandas sin ningún prerrevestimiento de acuerdo con la invención (ejemplo 1) exhiben una resistencia al ácido mejorada aunque estén revestidas con una cantidad menor de revestimiento entérico.

45 Además, los perfiles de liberación de las cápsulas fueron medidos por el uso de tampón de Hanks de pH 6,8. Los estudios de disolución *in vitro* fueron llevados a cabo en un aparato USP de tipo II por el uso de una velocidad de paleta de 50 rpm y una temperatura de medios de 37 ± 0,5 °C. Las cápsulas fueron probadas primero en 900 ml de HCl 0,1 N durante 2 horas, seguido por 8 o 10 horas en tampón de Hanks (pH 6,8). El pH del tampón fue estabilizado a 6,8 ± 0,05 por medio de rociado continuo con 5% de CO₂ / 95% de O₂. Las mediciones de absorbancia de azul de metileno son tomadas con intervalos de 5 minutos, con una longitud de onda de absorbancia de 663 nm. La composición por litro de tampón de Hanks es de 0,06 g de KH₂PO₄, 0,06 g de Na₂HPO₄·2H₂O, 8,0 g de NaCl, 0,4 g de KCl, 0,2 g de MgSO₄·7H₂O, 0,139 g de CaCl₂·2H₂O y 0,350 g de NaHCO₃.

50

Los perfiles de liberación de las cápsulas de acuerdo con el ejemplo 1 (cápsulas con bandas) y de las cápsulas del ejemplo comparativo 1A (cápsulas sin bandas) son mostrados en la Figura 3. Ambas cápsulas fueron revestidas con 4 mg/cm² del agente de formación de película. Como era esperado de la prueba de resistencia al ácido anterior, la liberación del ingrediente farmacéutico activo modelo (API) de las cápsulas sin banda de acuerdo con el ejemplo comparativo 1A comenzó ya bajo las condiciones estomacales simuladas en la solución de HCl 0,1 N. Además, las cápsulas sin banda no liberaron todo el API incluso después de un tiempo prolongado en el tampón de Hanks. En contraste con esto, las cápsulas de acuerdo con la invención (con bandas; ejemplo 1) no liberaron nada de API bajo las condiciones estomacales simuladas, pero liberaron su contenido de API completo después de un tiempo de retraso de aproximadamente 20 minutos en el tampón de bicarbonato.

La Figura 4 muestra una comparación de los perfiles de liberación de las cápsulas con bandas de acuerdo con el ejemplo 1 revestidas con 4 mg/cm² del agente de formación de película y las cápsulas sin bandas de acuerdo con el ejemplo 1A revestidas con hasta 16 mg/cm² del agente de formación de película. Si bien el aumento significativo en la cantidad de revestimiento entérico suprime la liberación prematura del API en condiciones estomacales simuladas, el API fue liberado en un tiempo de retraso posterior, lo que puede dar como resultado una liberación demasiado tardía *in vivo* que conduce a una menor biodisponibilidad oral de los medicamentos preferentemente absorbido en el intestino delgado proximal. Solo fue liberado hasta aproximadamente 60% de API incluso después de un tiempo prolongado en la solución tampón de bicarbonato.

Ejemplo 2

Las cápsulas fueron preparadas de la misma manera que en el ejemplo 1 pero por el uso de Eudragit L100-55 orgánico para preparar el revestimiento entérico.

Ejemplo comparativo 2A

Las cápsulas fueron preparadas de la misma manera que en el ejemplo 2 pero sin sellado de las cápsulas con la banda de gelatina antes del revestimiento entérico.

Ejemplo comparativo 2B

Las cápsulas fueron preparadas de la misma manera que en el ejemplo comparativo 2A pero por el uso de un prerrevestimiento de 3 mg/cm² de HPMC antes del revestimiento entérico.

Evaluación de las cápsulas de acuerdo con el ejemplo 2 y los ejemplos comparativos 2A y 2B

La resistencia al ácido de las cápsulas obtenidas en el ejemplo 2 y los ejemplos comparativos 2A y 2B fue probada como fue descrito con anterioridad con respecto a las cápsulas del ejemplo 1 y los ejemplos comparativos 1A y 1B. Los resultados son mostrados en las Figuras 5 y 6 para las cápsulas obtenidas en el ejemplo 2 que están revestidas con 4 mg/cm² del agente de formación de película (Figura 5), las cápsulas obtenidas en el ejemplo comparativo 2A que están revestidas con 16 mg/cm² del agente de formación de película (Figura 5) y las cápsulas obtenidas en el ejemplo comparativo 2B que están revestidas con un prerrevestimiento y con 4 mg/cm² del agente de formación de película (Figura 6).

Como puede ser observado, las cápsulas de acuerdo con la invención (ejemplo 2) no mostraron deterioro ni fugas, mientras que las cápsulas fueron revestidas con incluso cuatro veces la cantidad de revestimiento entérico obtenido en el ejemplo comparativo 2A y las cápsulas fueron revestidas con la misma cantidad de ácido entérico. El revestimiento como las cápsulas del ejemplo 2 pero que comprende de manera adicional un prerrevestimiento obtenida en el ejemplo comparativo 2B exhibe un fuerte deterioro y fugas.

Ejemplo 3

Las cápsulas fueron fabricadas de la misma manera que en el ejemplo 1 pero fueron llenadas con una formulación líquida modelo que contenía azul de metileno como marcador.

Ejemplo comparativo 3

Las cápsulas fueron preparadas de la misma manera que en el ejemplo 3, pero fueron selladas con la tecnología LEM en lugar de la banda de sellado.

Ejemplo 4

Las cápsulas fueron preparadas de la misma manera que en el ejemplo 3, pero fueron prerrevestidas con 3 mg/cm² de HPMC antes del revestimiento con el revestimiento entérico.

Ejemplo comparativo 4

Las cápsulas fueron preparadas de la misma manera que en el ejemplo comparativo 3 pero fueron prerrevestidas con 3 mg/cm² de HPMC antes del revestimiento con el revestimiento entérico.

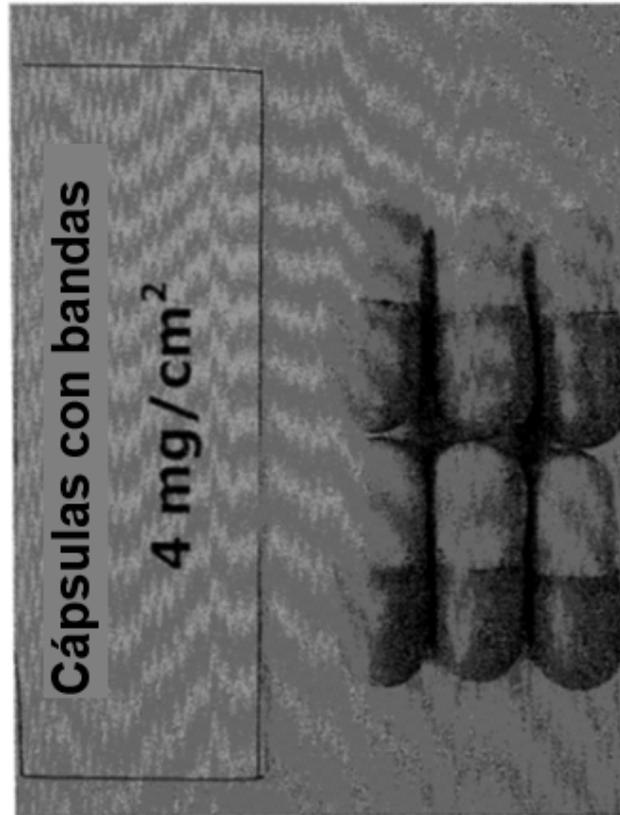
Evaluación de cápsulas de acuerdo con los ejemplos 3 y 4 y los ejemplos comparativos 3 y 4

- La resistencia al ácido de las cápsulas obtenidas en los ejemplos 3 y 4 y los ejemplos comparativos 3 y 4 fue probada como fue descrito con anterioridad para las cápsulas del ejemplo 1 y los ejemplos comparativos 1A y 1B. Los resultados son mostrados en las Figuras 7 a 10. Si bien las cápsulas de acuerdo con la invención (ejemplo 3) fueron revestidas con 4 mg/cm² (Figura 7) y 6 mg/cm² (Figura 8) del agente de formación de película no mostraron deterioro ni fuga (el color rojo de las cápsulas se mantuvo sin cambios), las cápsulas del ejemplo comparativo 3 fueron selladas con la tecnología LEM en lugar de la banda de sellado y fueron revestidas con la misma cantidad (4 mg/cm²) (Figura 7), 6 mg/cm² (Figura 7), 10 mg/cm² (Figura 9) e incluso 16 mg/cm² (Figura 9) del agente de formación de película mostraron una fuerte fuga del agente marcador azul (como es observado por el color azul de las cápsulas tras la inmersión).
- Además, las cápsulas de acuerdo con la invención (ejemplo 4) fueron revestidas con 3 mg/cm² de HPMC prerrevestimiento y 4 mg/cm² de revestimiento entérico no mostraron deterioro ni fugas (Figura 10; las cápsulas permanecieron rojas). Sin embargo, las cápsulas del ejemplo comparativo 4 que fueron selladas con la tecnología LEM en lugar de la banda de sellado y fueron revestidas con hasta 10 mg/cm² del agente de formación de película entérica y que de manera adicional comprendían la prerrevestimiento también mostraron fugas del agente marcador (como es observado por el color azul de las cápsulas tras la inmersión).
- De manera adicional, fueron medidos los perfiles de liberación de las cápsulas revestidas con 4 mg/cm² del agente de formación de película obtenido en el ejemplo 3 y el ejemplo comparativo 3. Los resultados son mostrados en la Figura 11. Si bien las cápsulas de acuerdo con la invención no muestran una liberación significativa durante la inmersión en HCl 0,1 N durante 120 minutos y la liberación completa después de un tiempo de retraso de aproximadamente 37 minutos en el tampón de Hanks, las cápsulas del ejemplo comparativo 3 selladas con la tecnología LEM en lugar de la banda de sellado mostraron una liberación significativa ya durante la inmersión en HCl 0,1 N.

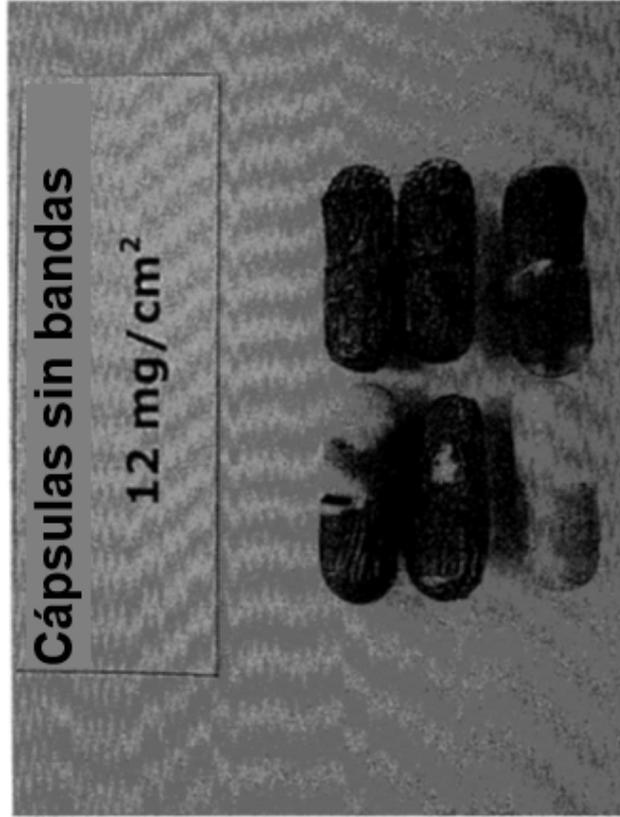
REIVINDICACIONES

- 5 1. Una cápsula que comprende un sello de banda y un revestimiento de liberación modificada, caracterizada porque el revestimiento de liberación modificada comprende un agente de formación de película en una cantidad de 4 mg/cm² a 7 mg/cm² del revestimiento de liberación modificada, y en la que el sello de banda es un banda de gelatina de sellado entre el cuerpo y la capuchón de la cápsula.
2. La cápsula de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha cubierta de cápsula es una cubierta de gelatina, una cubierta de hidroxipropilmetilcelulosa, una cubierta de pululano o una cubierta a base de PVA.
3. La cápsula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el revestimiento de liberación modificada es un revestimiento de liberación retardada y/o un revestimiento de liberación controlada.
- 10 4. La cápsula de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el revestimiento de liberación modificada es un revestimiento entérico y dicho agente de formación de película es seleccionado del grupo que consiste en polímeros de acrilato, polímeros de celulosa, polímeros a base de polivinilo y sus mezclas.
- 15 5. La cápsula de acuerdo con la reivindicación 4, en la que dicho agente de formación de película es seleccionado del grupo que consiste en copolímeros de ácido (met)acrílico y un éster de alquilo C₁₋₄ de ácido (met)acrílico, ftalato de acetato de celulosa, trimelitato de acetato de celulosa, succinato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, butirato de acetato de carboximetiletilcelulosa, ftalato de acetato de polivinilo y sus mezclas.
- 20 6. La cápsula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el revestimiento de liberación modificada de manera adicional comprende al menos un excipiente seleccionado del grupo que consiste en plastificantes, agentes antiadherentes, colorantes, pigmentos, solubilizantes, agentes de dispersión y tensioactivos.
7. La cápsula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende uno o más revestimientos adicionales.
- 25 8. La cápsula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la cápsula no comprende ningún prerrevestimiento entre la cubierta de cápsula y el revestimiento de liberación modificada.
9. La cápsula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la cápsula es llenada con un material líquido, semilíquido y/o sólido.
10. La cápsula de acuerdo con la reivindicación 9, en la que la cápsula es llenada con un material líquido y dicho material líquido comprende un ingrediente nutricional y/o un ingrediente farmacéutico activo.
- 30 11. Un procedimiento de obtención de una cápsula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende las etapas opcionales de llenado del cuerpo de la cápsula con un material líquido y/o sólido, cierre de la cápsula con una capuchón, sellado del espacio entre el cuerpo y el capuchón con una banda de gelatina y aplicación de un revestimiento de liberación modificada sobre la cubierta de cápsula para que el revestimiento de liberación modificada comprenda un agente de formación de película en una cantidad de 4 a 7 mg/cm² del revestimiento de liberación modificada.
- 35 12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el revestimiento de liberación modificada es aplicado sobre la cubierta de cápsula en forma de una composición líquida acuosa o no acuosa que comprende el agente de formación de película.

Figura 1

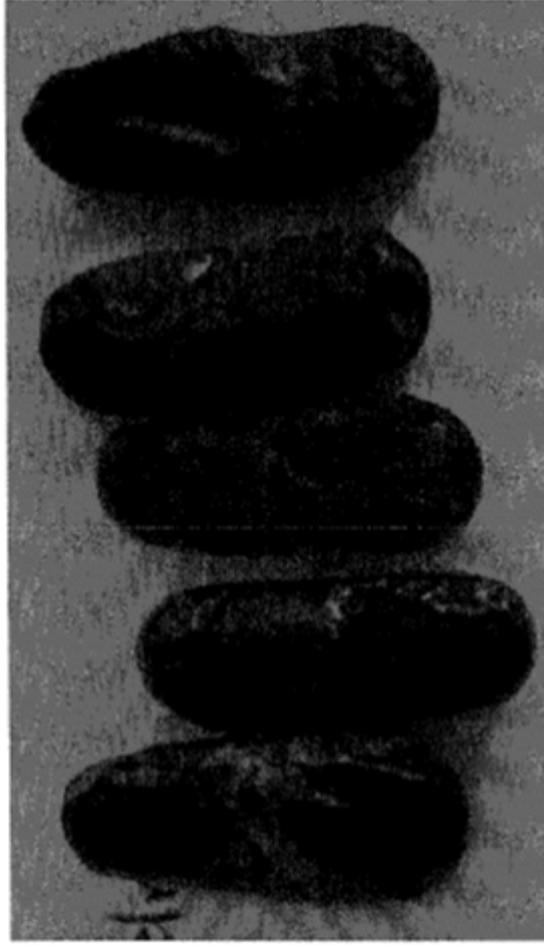


Ejemplo 1



Ejemplo Comparativo 1A

Figura 2



Ejemplo Comparativo 1B

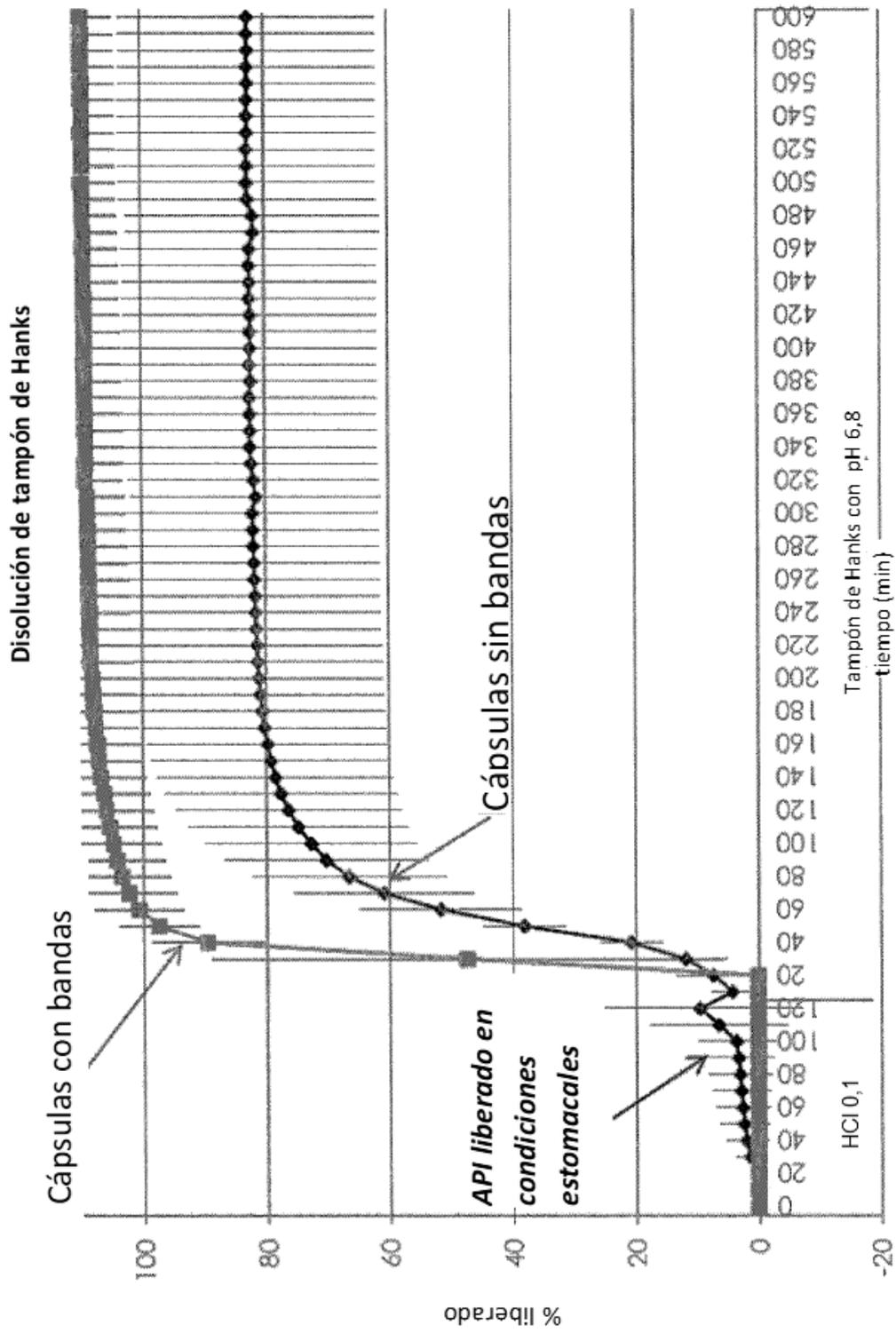


Figura 3

Figura 4

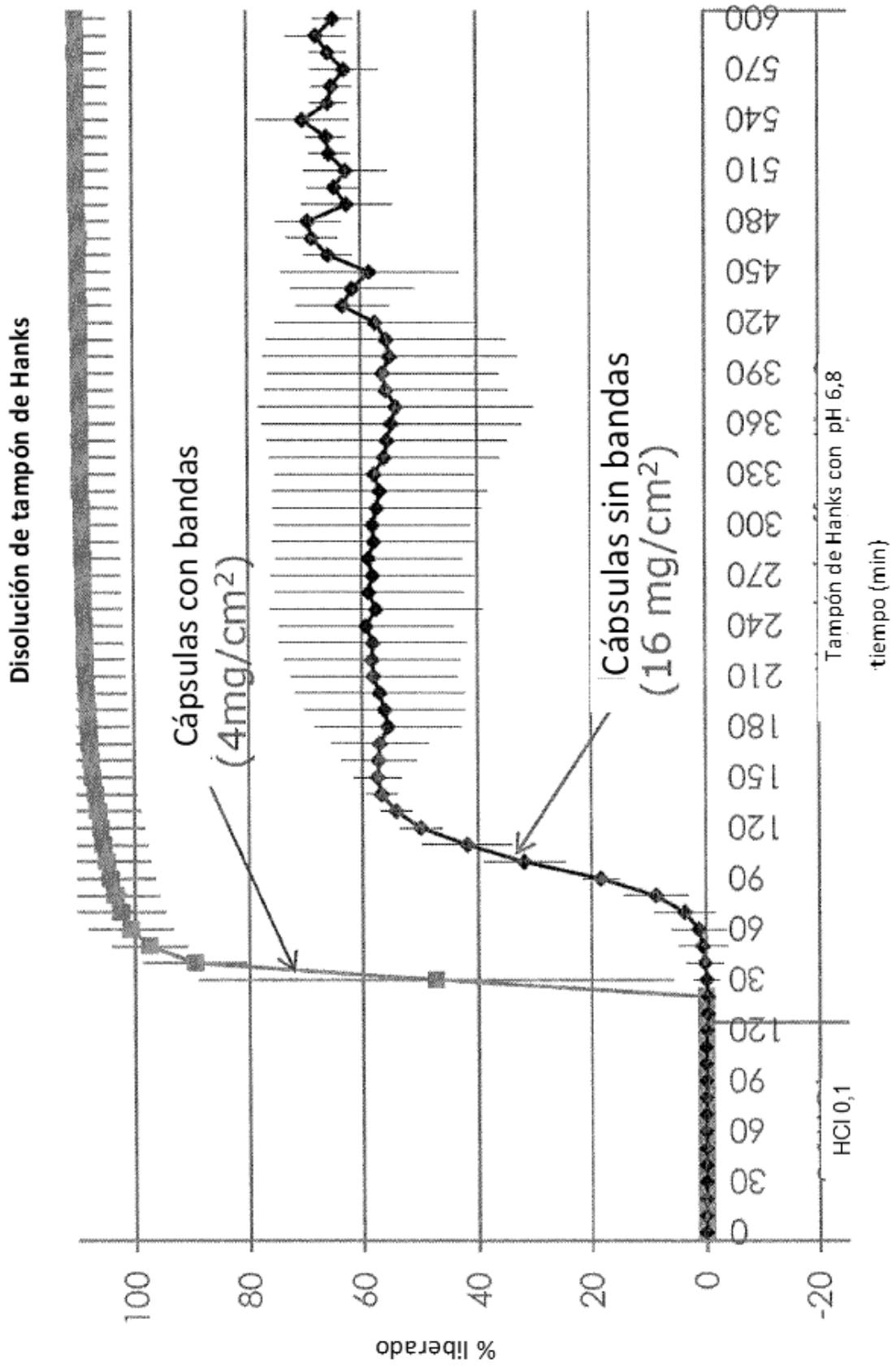
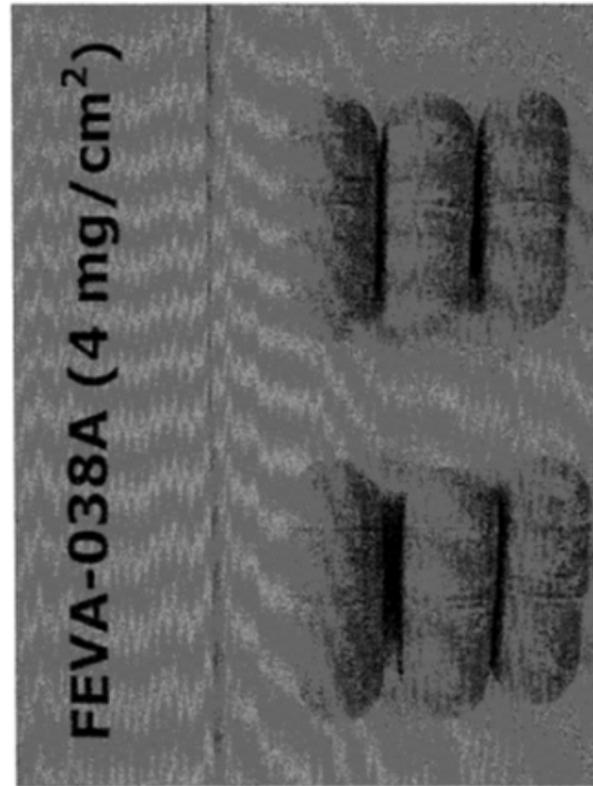
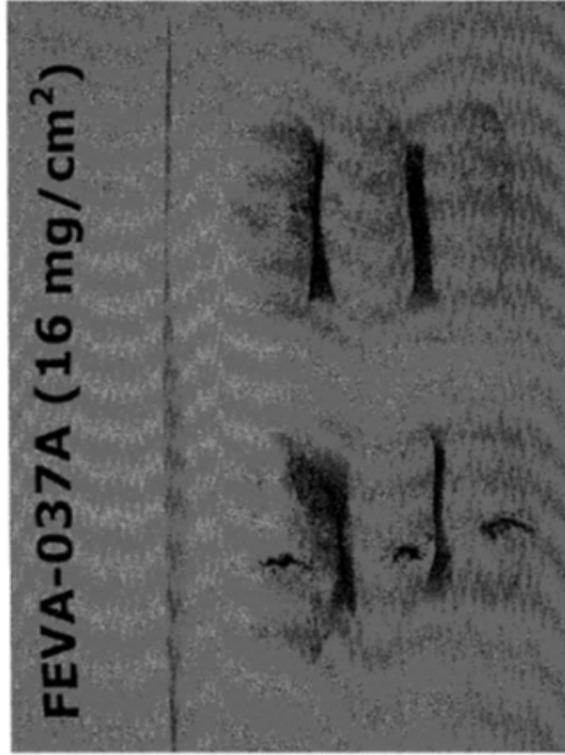


Figura 5



Ejemplo 2



Ejemplo Comparativo 2A

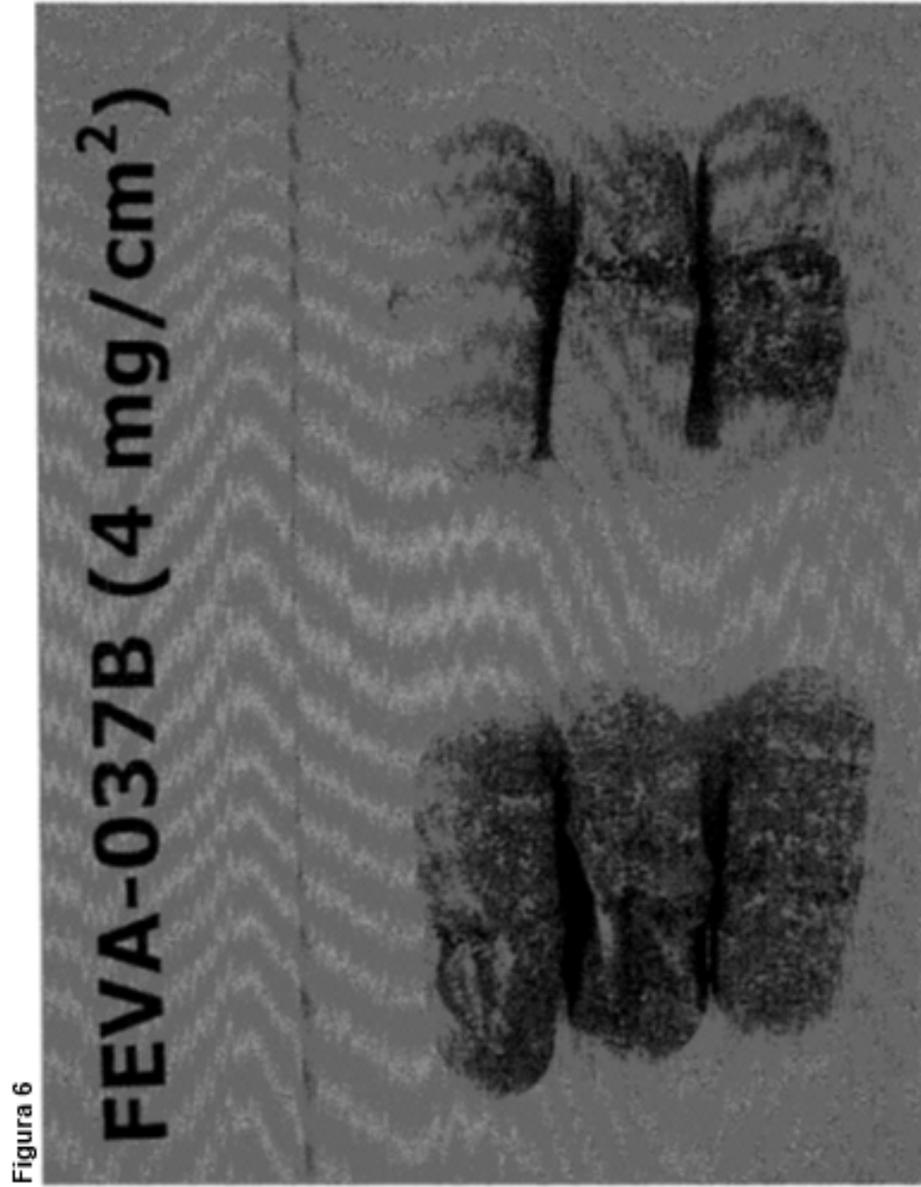


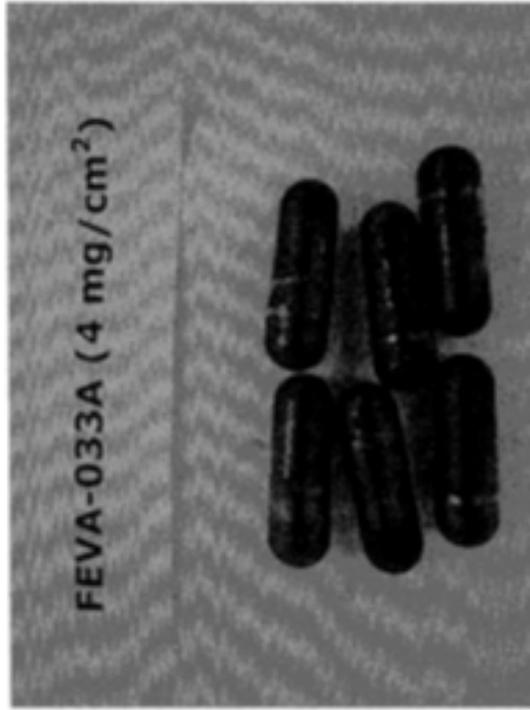
Figura 6

Ejemplo Comparativo 2B

Figura 7

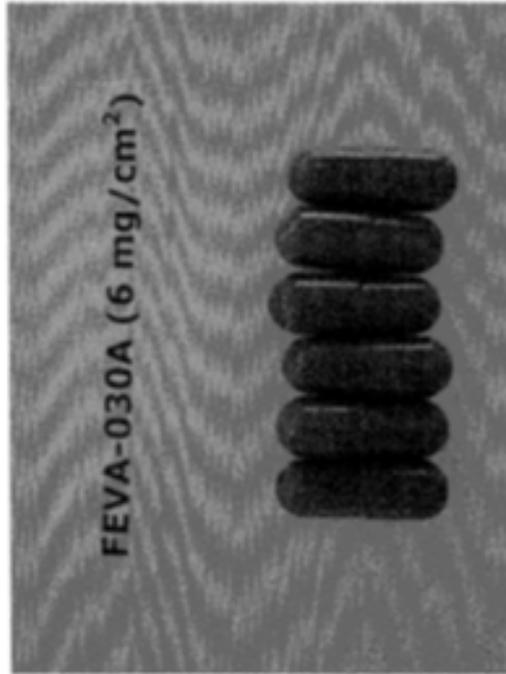


Ejemplo 3

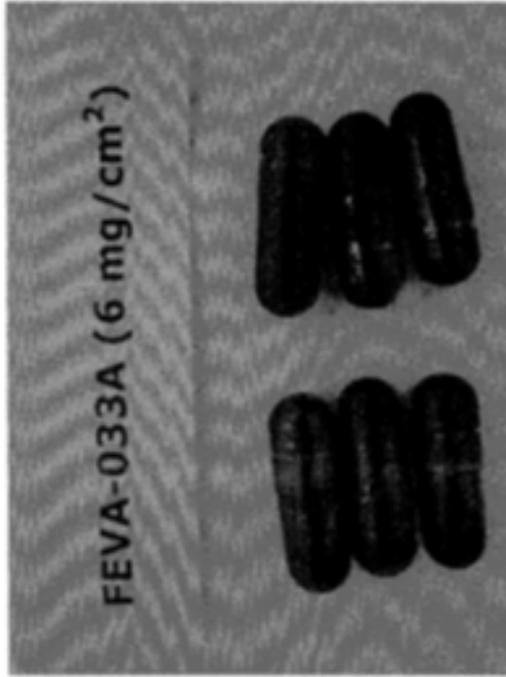


Ejemplo Comparativo 3

Figura 8

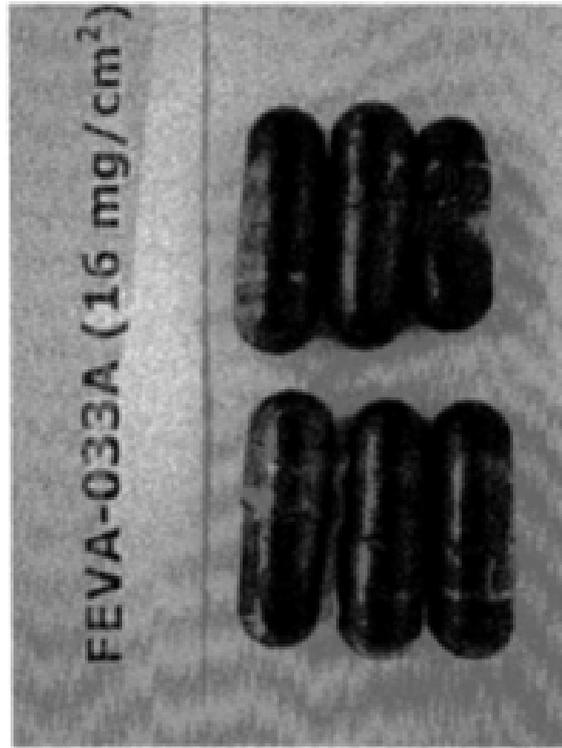


Ejemplo 3



Ejemplo Comparativo 3

Figura 9



Ejemplo Comparativo 3

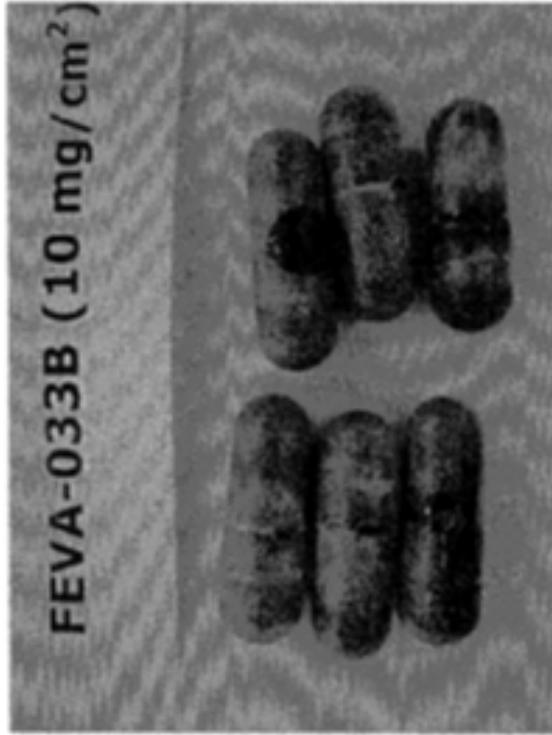


Ejemplo Comparativo 3

Figura 10



Ejemplo 4



Ejemplo Comparativo 4

Figura 11
Disolución de tampón de Hanks

