

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 006 512**

51 Int. Cl.:

**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: **14.11.2018** **PCT/EP2018/081204**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.05.2019** **WO19096833**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2018** **E 18811726 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2024** **EP 3709979**

54 Título: **Proceso para preparar una cápsula de cubierta dura recubierta**

30 Prioridad:

**17.11.2017 IN 201731041169**

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

**18.03.2025**

73 Titular/es:

**EVONIK OPERATIONS GMBH (100.00%)  
Rellinghauser Straße 1-11  
45128 Essen, DE**

72 Inventor/es:

**GUHA, ASHISH;  
KANERIA, VISHAL;  
JAIN, VINAY;  
JOSHI, SHRADDHA;  
ROBOTA, MIRIAM;  
HOFMANN, FELIX;  
ARNDT, MARCEL y  
BÄR, HANS**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

### Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 3 006 512 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

Proceso para preparar una cápsula de cubierta dura recubierta

5 **Campo de la invención**

La invención pertenece al campo de procesos para preparar cápsulas de cubierta dura recubierta con polímero.

10 **Antecedentes técnicos**

El documento US 4138013 describe cápsulas de cubierta dura con propiedades entéricas. Las cápsulas de cubierta dura comprenden un cuerpo acoplado telescópicamente y partes de capuchón. El cuerpo de cápsula y las partes de capuchón se forman por moldeo por inmersión usando una mezcla homogénea formadora de película que comprende seleccionado de hidroxipropil metil celulosa (HPMC), una mezcla de (1) hidroxipropil metil celulosa y sal de amonio de acetato ftalato de celulosa o (2) gelatina y una sal de amonio de un copolímero de ácido (met)acrílico y éster alquílico de ácido metacrílico. Las propias cápsulas ya tienen propiedades entéricas sin aplicar una capa de recubrimiento entérico adicional.

Huyghebaert *et al.*, European Journal of Pharmaceutical Sciences 21 (2004) 617-623, describe un método alternativo para el recubrimiento entérico de cápsulas hechas de HPMC en que se obtienen partes de cápsula entéricas listas para usar. Se informa de que, en contraste con las cápsulas de gelatina, las cápsulas de HPMC pueden recubrirse con recubrimiento entérico de forma relativamente fácil a partir de preparaciones acuosas. Sin embargo, es necesario aplicar adicionalmente un sellamiento entre las mitades de la cápsula, por ejemplo, a través de una solución de gelatina a aplicar manualmente, para evitar la filtración de la cápsula y un escape incontrolado de los contenidos en el estómago. Otra técnica es aplicar mezclas de agua/etanol entre las mitades de la cápsula y soldar las partes conjuntamente a 40-60 °C.

Usando preparaciones acuosas (EUDRAGIT® FS 30 D, EUDRAGIT® L 30 D-55, Aquoat® AS-HF o Sureteric®) basadas en copolímeros de (met)acrilato o acetato ftalato de polivinilo, plastificantes tales como citrato de trietilo y auxiliares adicionales, tales como, por ejemplo, talco, es posible proporcionar cápsulas de HPMC con una película entérica a partir de cuerpos recubiertos y capuchos por separado. Puede evitarse una etapa de sellamiento separada en el caso de esta tecnología de recubrimiento. En particular, las cápsulas de HPMC que se han recubierto con copolímeros de (met)acrilato se representan como particularmente ventajosas en la suma de sus propiedades.

El documento WO 2011/012369A1 describe una composición de recubrimiento para el recubrimiento entérico de mitades de cápsula hechas de material polimérico soluble en agua o hinchable en agua.

El documento US 8590278B2 describe un método para el sellamiento estanco a los fluidos de cápsulas con medicamento relleno. Las partes de cápsula se llenan con un gas que está a una temperatura o presión o ambas diferentes de la temperatura o presión o ambas fuera de la cápsula. Las partes de cápsula se adaptan juntas de modo que se produzca una reducción en la presión diferencial en el cuerpo de cápsula y el capuchón de cápsula. Se proporciona un sellamiento estanco a las filtraciones en el hueco entre el cuerpo de cápsula y el capuchón de cápsula, en donde el hueco es de aproximadamente 20 a 50 micrómetros.

El documento US 20170035699A1 describe una solución de precinto resistente a ácidos para cápsulas duras de dos piezas resistentes a ácidos.

El documento WO 2015/177028 describe una cápsula que contiene un relleno no líquido y que comprende una liberación modificada porque la cápsula se sella con precinto por debajo del recubrimiento de liberación modificada. El recubrimiento de liberación modificada puede ser un recubrimiento de liberación retardada o un recubrimiento de liberación controlada, que puede ser un recubrimiento entérico. Los agentes formadores de película para el recubrimiento entérico pueden seleccionarse de copolímeros de (met)acrilato aniónicos o celulosas aniónicas. La cantidad de recubrimiento puede estar en el intervalo de aproximadamente 2 a 12 mg por cm<sup>2</sup> del área superficial de la cápsula pertinente. Antes de aplicar el recubrimiento sobre las cápsulas fáciles de llenar y cerrar, el hueco entre el cuerpo y el capuchón se sella con un precinto para evitar las filtraciones. Los documentos WO2013/171001A2, WO2007/070052A2, WO2011/151722A2 y WO2017/120592A1 contienen ejemplos en donde las cápsulas de cubierta dura se llenan con ingrediente activo que contiene formulaciones en polvo, se cierran y posteriormente se recubren con copolímeros de (met)acrilato entéricos.

Los documentos JP 2003 325642 A y JP S61 221117 A divulgan en recubrimiento de una cápsula con un polímero entérico en un estado prebloqueado.

**Figuras**

La figura 1/4 incluye las figuras 1a, 1b y 1c.

La figura 1a) muestra un ejemplo de una cápsula que comprende un cuerpo y capuchón por separado

La figura 1b) muestra el cuerpo y capuchón en el estado prebloqueado

La figura 1c) muestra el cuerpo y el capuchón en el estado bloqueado final

1 = Cuerpo

11 = Muesca envolvente

12 = Reborde ahusado

2 = Capuchón

21 = Muesca envolvente

22 = Hoyuelos alargados

#### Figura 2/4

La figura 2/2 muestra un dibujo esquemático del cuerpo (izquierda) y el capuchón (derecha) de una cápsula de cubierta dura Vcaps® Plus tamaño n.º 1 con las dimensiones pertinentes en mm. Las dimensiones se usan en el ejemplo 2 para el cálculo de la superficie de cápsula exterior en el estado prebloqueado.

Cuerpo: longitud = 16,61 mm, cilindro (longitud de la parte cilíndrica) = 13,29 mm, diámetro exterior = 6,63 mm

Capuchón: longitud = 9,78 mm, cilindro (longitud de la parte cilíndrica) = 6,32 mm, diámetro exterior = 6,91 mm

#### Figura 3/4

La figura 3/4 se refiere al ejemplo comparativo C4, donde los cuerpos y capuchones se recubrieron por pulverización por separado con un polímero. La figura 3/4 muestra las imágenes microscópicas del lado abierto, respectivamente de la línea de reborde de diez cuerpos elegidos aleatoriamente del proceso de recubrimiento por pulverización, numerados de B1 a B10. Las imágenes se registraron y redujeron a imágenes en blanco y negro para dar una reproducción clara. Como se muestra en las fotos B1 a B10, el proceso de recubrimiento separado de los cuerpos da lugar a diferentes tipos de deformación en los rebordes originalmente redondeados.

#### Figura 4/4

La figura 4/4 se refiere al ejemplo comparativo C4, donde los cuerpos y capuchones se recubrieron por pulverización por separado con un polímero. La figura 3/4 muestra las imágenes microscópicas del lado abierto, respectivamente de la línea de reborde de diez capuchones elegidos aleatoriamente del proceso de recubrimiento por pulverización, numerados de C1 a C10. Las imágenes se registraron y redujeron a imágenes en blanco y negro para dar una reproducción clara. Como se muestra en las fotos C1 a C10, el proceso de recubrimiento separado de los capuchones da lugar a diferentes tipos de deformación en los rebordes originalmente redondeados.

### **Sumario de la invención**

La invención se refiere a un proceso para preparar una cápsula de cubierta dura recubierta como polímero, adecuada como recipiente para ingredientes farmacéuticos o nutracéuticos biológicamente activos, en donde la cápsula de cubierta dura comprende un cuerpo y un capuchón, en donde, en el estado cerrado, el capuchón se superpone al cuerpo en un estado prebloqueado o en un estado bloqueado final, en donde la cápsula de cubierta dura que tiene un hueco de 10 a 100  $\mu\text{m}$  (micrómetros) se proporciona en un estado prebloqueado y se recubre por pulverización con una solución o dispersión de recubrimiento que comprende un polímero o una mezcla de polímeros para crear una capa de recubrimiento que cubre la superficie exterior de la cápsula de cubierta dura en el estado prebloqueado, en donde la capa de recubrimiento se aplica en una cantidad de aproximadamente 0,7 a 5,5  $\text{mg}/\text{cm}^2$ , en donde el polímero o una mezcla de polímeros se selecciona del grupo de polímeros aniónicos, polímeros catiónicos o polímeros neutros, el polímero aniónico es un copolímero aniónico de (met)acrilato, el polímero catiónico es un copolímero catiónico de (met)acrilato y el polímero neutro es un copolímero neutro de (met)acrilato, en donde el grosor de la capa de recubrimiento es menor que el hueco entre el cuerpo sin recubrir y el capuchón. La invención también se refiere a una cápsula de cubierta dura recubierta con polímero obtenida del proceso como se describe y a una forma de dosificación farmacéutica o nutracéutica que comprende la cápsula de cubierta dura recubierta con polímero en el estado

bloqueado final que contiene un relleno que comprende un ingrediente farmacéutico o nutracéutico biológicamente activo.

Huyghebaert *et al.*, European Journal of Pharmaceutical Sciences 21 (2004) 617-623, describe el recubrimiento separado de cuerpos y capuchones de cápsulas de cubierta dura con determinados polímeros. Los cuerpos y capuchones pueden rellenarse con un ingrediente activo y no mostrar filtraciones en ensayos de liberación. Además no hay necesidad de precinto adicional. Una desventaja de este método, sin embargo, es que los cuerpos y capuchones recubiertos con polímero por separado deben rellenarse posteriormente y cerrarse manualmente. Como los cuerpos y los capuchones a menudo tienen tolerancias, los cuerpos y capuchones coincidentes tienen que seleccionarse manualmente. Además, la forma previa de los cuerpos y capuchones sin recubrir puede verse afectada por el proceso de recubrimiento porque su forma redondeada puede distorsionarse. Por tanto, el porcentaje de partes fuera de las especificaciones habitualmente está aumentado; lo que significa que los capuchones y cuerpos recubiertos por separado no se adaptan fácilmente entre sí. Por lo tanto, el ajuste de los capuchones y cuerpos tiene que seleccionarse manualmente, lo que requiere múltiple repetición y no es un proceso correcto a la primera. La necesidad de procesamiento manual limita la aplicación industrial a gran escala.

Las máquinas convencionales de rellenado de cápsulas están diseñadas para procesar cápsulas no recubiertas en estado prebloqueado al abrirlas, rellenarlas con un ingrediente activo o composición que contiene ingrediente activo y cerrar en estado bloqueado final. Sin embargo, parece que no existen máquinas convencionales que pudieran procesar por separado cuerpos y capuchones recubiertos con polímero. Por tanto, tendrían que diseñarse y construirse máquinas diseñadas específicas. Estas máquinas además tendría que afrontar el problema de porcentaje aumentado de redondez distorsionada de los cuerpos y capuchones recubiertos por separado, lo que podría provocar esfuerzos técnicos a alto nivel.

Por tanto, hay una necesidad de un proceso de recubrimiento con polímero para cápsulas de cubierta dura que evite la necesidad de precinto adicional de las cápsulas cerradas y que produzca cápsulas fuertemente cerradas sin filtraciones indeseadas de ingrediente activo. El problema de la redondez distorsionada de los cuerpos y capuchones por un proceso de recubrimiento con polímero que puede producirse cuando los cuerpos y capuchones se recubren con polímero por separado debe evitarse. El proceso debe ser adecuado para implicar máquinas convencionales de rellenado de cápsulas.

En comparación con el recubrimiento separado como se describe en Huyghebaert *et al.*, European Journal of Pharmaceutical Sciences 21 (2004) 617-623, el proceso descrito tiene la ventaja de que solamente es necesario un proceso de recubrimiento. No se pulveriza material de recubrimiento dentro de las mitades de cápsula. Por tanto, la pérdida de solución o dispersión de recubrimiento cara es significativamente menor. Se descubrió que, cuando las cápsulas se usan en el estado prebloqueado hay nada o casi nada de distorsión de la redondez del cuerpo y el capuchón. Esta estabilidad de forma de cápsula modificada puede estar relacionada con el efecto estabilizante de las dos mitades de cápsula en la zona superpuesta en el estado prebloqueado. Por tanto, el estado prebloqueado proporciona suficiente estabilidad mecánica durante el proceso de recubrimiento y secado en un equipo convencional de recubrimiento como recubridor de lecho fluido y recubridor de tambor. Además, no tiene que hacerse selección de cuerpos y capuchones coincidentes ya que las partes de cápsula aportadas prebloqueadas, el cuerpo y el capuchón, ya coinciden entre sí. Como consecuencia de las mejoras, las cápsulas recubiertas con polímero en el estado prebloqueado pueden procesarse adicionalmente por máquinas convencionales de rellenado de cápsulas. Por tanto, las cápsulas recubiertas prebloqueadas son adecuadas como parte de producción industrial a gran escala, por ejemplo, abertura de cápsulas recubiertas en estado prebloqueado, rellenado con un ingrediente activo o composición que contiene ingrediente activo y cierre en el estado bloqueado final, de formas de dosificación farmacéuticas o nutracéuticas que comprenden una cápsula de cubierta dura recubierta con polímero en el estado bloqueado final que contiene un relleno que comprende un ingrediente farmacéutico o nutracéutico biológicamente activo.

Se descubrió sorprendentemente que las cápsulas de cubierta dura recubiertas en el proceso de la invención se cierran fuertemente y no muestran filtración, aunque solamente una parte de la zona superpuesta entre el cuerpo y el capuchón se sella mediante un recubrimiento. El proceso descrito es especialmente útil para proporcionar cápsulas de cubierta dura recubiertas con polímero en estado bloqueado final fuertemente para formas de dosificación farmacéuticas o nutracéuticas con resistencia gástrica y una rápida liberación pretendida en el intestino delgado. El proceso descrito también es útil para proporcionar cápsulas de cubierta dura recubiertas con polímero y formas de dosificación farmacéuticas o nutracéuticas basadas en estos tipos de cápsulas con propiedades mejoradas de protección contra la humedad, especialmente con captación disminuida de la humedad durante el almacenamiento.

La expresión un polímero o una mezcla de polímeros debe entenderse como un polímero o una mezcla de dos o más polímeros, por ejemplo, una mezcla de dos o tres polímeros. También es posible que la capa de recubrimiento pueda comprender o consistir en varias capas individuales, quizá dos capas que contienen cada una un polímero o una mezcla de polímeros, que puede comprender el mismo o diferentes polímeros en las dos o más capas. Preferiblemente, la capa de recubrimiento comprende o consiste en solamente una capa de recubrimiento, con preferiblemente solamente un polímero o una mezcla de dos polímeros. Un polímero significará solamente un polímero o solamente un polímero principal con la adición de cantidades insignificantes de polímeros adicionales (un 5 o 2 o 1 o menos % en peso calculado sobre el peso del polímero principal) que no influye esencialmente en la función del

polímero principal. Pueden añadirse cantidades insignificantes de polímeros adicionales para funciones de excipiente tales como mejorar la adhesión de la capa de recubrimiento sobre el material de cápsula.

## Detalles de la invención

### Cápsulas de cubierta dura

Las cápsulas de cubierta dura con propósitos farmacéuticos o nutracéuticos son bien conocidas por un experto en la materia. Una cápsula de cubierta dura es una cápsula de encapsulación de dos piezas que comprende las dos mitades de cápsula, denominadas el cuerpo y el capuchón. La material del cuerpo y capuchón de cápsula habitualmente se hace de un material duro y a veces quebradizo. La cápsula de cubierta dura comprende un cuerpo y un capuchón. El cuerpo y el capuchón habitualmente son de una forma cilíndrica abierta en el extremo con extremos hemisféricos redondeados cerrados en el extremo opuesto. La forma y tamaño del capuchón y el cuerpo son tales que el cuerpo puede empujarse telescópicamente con su extremo abierto en el extremo abierto del capuchón.

El cuerpo y el capuchón comprenden una posible zona de coincidencia superpuesta (zona superpuesta) fuera del cuerpo y dentro del capuchón que se superpone parcialmente cuando la cápsula se cierra en el estado prebloqueado y se superpone totalmente en el estado bloqueado final. Cuando el capuchón se desliza parcialmente sobre la zona coincidente superpuesta del cuerpo, la cápsula está en el estado prebloqueado. Cuando el capuchón está totalmente deslizado sobre la zona coincidente superpuesta del cuerpo, la cápsula está en el estado bloqueado final. El mantenimiento del estado prebloqueado o del estado bloqueado final habitualmente se sostiene por mecanismos de bloqueo a presión del cuerpo y el capuchón tal como haciendo coincidir muescas envolventes u hoyuelos, preferiblemente hoyuelos alargados.

Habitualmente el cuerpo es más largo que el capuchón. La zona superpuesta externa del cuerpo puede cubrirse por el capuchón para cerrar o bloquear la cápsula. En el estado cerrado, el capuchón cubre la zona superpuesta externa del cuerpo en un estado prebloqueado o en un estado bloqueado final. En el estado bloqueado final, el capuchón cubre la zona superpuesta externa del cuerpo en total, en el estado prebloqueado el capuchón se superpone a la zona superpuesta externa del cuerpo solo parcialmente. El capuchón puede deslizar sobre el cuerpo para fijarse habitualmente en una de dos posiciones diferentes en que la cápsula se cierra en un estado prebloqueado o en un estado bloqueado final.

Las cápsulas de cubierta dura están disponibles en el mercado en diferentes tamaños. Las cápsulas de cubierta dura habitualmente se suministran como recipientes vacíos con el cuerpo y el capuchón ya colocados en el estado prebloqueado y a demanda como mitades de cápsulas separadas, cuerpos y capuchones. Las cápsulas de cubierta dura prebloqueadas pueden proporcionarse a una máquina de rellenado de cápsulas, que realiza la abertura, rellenado y cierre de la cápsula en el estado bloqueado final. Habitualmente las cápsulas de cubierta dura se rellenan con materiales secos, por ejemplo, con polvos o gránulos que comprenden un ingrediente biológicamente activo.

El capuchón y el cuerpo se proporcionan con un medio de cierre que es ventajoso para el prebloqueo (temporal) y/o bloqueo final de la cápsula.

Por lo tanto, pueden proporcionarse puntas elevadas en la pared interna del capuchón y se proporcionan puntas con hendiduras algo más grandes en la pared externa del cuerpo, que están dispuestos de modo que, cuando la cápsula se cierre, las elevaciones se ajusten en las hendiduras. Como alternativa, las elevaciones pueden formarse en la pared externa del cuerpo y las hendiduras en la pared interna del capuchón. En disposiciones las elevaciones o las hendiduras se disponen en un anillo o espiral alrededor de la pared. En lugar de la configuración similar a puntas de las elevaciones y hendiduras, estas pueden envolver la pared del capuchón o el cuerpo en una configuración anular, aunque ventajosamente se proporcionan rebajes y aberturas que posibilitan el intercambio de gases dentro y fuera del interior de la cápsula.

Puede proporcionarse una o más elevaciones en una disposición anular alrededor de la pared interna del capuchón y la pared externa del cuerpo de modo que, en la posición bloqueada final de la cápsula, una elevación en el capuchón esté ubicada adyacente a una elevación en el cuerpo. A veces, las elevaciones se forman en el exterior del cuerpo cerca del extremo abierto y las hendiduras se forman en el capuchón cerca del extremo abierto de modo que las elevaciones en el cuerpo se enganchen a las hendiduras en el capuchón en la posición bloqueada final de la cápsula. Las elevaciones pueden ser tales que el capuchón puede abrirse en el estado prebloqueado en cualquier momento sin daños a la cápsula o, como alternativa, de modo que una vez se haya cerrado la cápsula no pueda abrirse de nuevo sin destruirla.

Se prefieren cápsulas con uno o más de dichos mecanismos de enganche (enganches) (por ejemplo dos surcos envolventes). Son más preferidas cápsulas con al menos dos de dichos medios de enganche que fijan las dos partes de la cápsula en diferentes grados. En una parte de este tipo, un primer medio de enganche (hoyuelos o muescas envolventes) puede estar formado cerca de las aberturas en el capuchón de la cápsula y el cuerpo de la cápsula y un segundo enganche (muescas envolventes) puede estar desplazado algo más hacia el extremo cerrado de las partes de cápsula. El primer medio de enganche fija las dos parte de cápsula menos fuertemente que el segundo. Esta

variante tiene la ventaja de que, después de la producción de las cápsulas vacías, el capuchón de cápsula y el cuerpo de cápsula pueden inicialmente unirse prebloqueados conjuntamente usando el primer mecanismo de enganche. Para rellenar la cápsula, las dos partes de cápsula entonces se separan de nuevo. Después del rellenado, las dos partes de cápsula se empujan conjuntamente hasta que el segundo conjunto de enganches fijan firmemente las partes de cápsula en un estado bloqueado final.

Preferiblemente, el cuerpo y el capuchón de la cápsula de cubierta dura comprenden cada uno muestras envolventes y/u hoyuelos en la zona, donde el capuchón puede deslizarse sobre el cuerpo. Las muestras envolventes del cuerpo y los hoyuelos del capuchón coinciden entre sí para proporcionar un mecanismo a presión o a presión en su sitio. Los hoyuelos puede ser circulares o alargados (ovalados) en la dirección longitudinal.

Las muestras envolventes del cuerpo y las muescas envolventes del capuchón (anillos estrechamente coincidentes) también coinciden entre sí para proporcionar un mecanismo a presión o a presión en su sitio. Esto permite que la cápsula se cierre por un mecanismo a presión en su sitio en un estado prebloqueado o en un estado bloqueado final.

Preferiblemente, las muescas envolventes coincidentes del cuerpo y los hoyuelos alargados del capuchón se usan para fijar el cuerpo y el capuchón entre sí en el estado prebloqueado. Las muestras envolventes coincidentes del cuerpo y el capuchón se usan preferiblemente para fijar o bloquear el cuerpo y el capuchón entre sí en el estado bloqueado final.

La zona, donde el capuchón puede deslizarse sobre el cuerpo puede denominarse la zona superpuesta del cuerpo y el capuchón o la zona superpuesta para abreviar. Si el capuchón se superpone al cuerpo solo parcialmente, quizá hasta un 20 a un 90 o hasta un 60 a un 85 % de la zona superpuesta, la cápsula de cubierta dura está solo parcialmente cerrada (prebloqueada). Preferiblemente, en presencia de un mecanismo de bloqueo, como la coincidencia de muestras envolventes y/u hoyuelos en el cuerpo y el capuchón, la cápsula parcialmente cerrada puede denominarse prebloqueada. Cuando la cápsula se recubre con polímero en el estado prebloqueado, el recubrimiento cubrirá la superficie externa completamente, incluyendo esa parte de la zona superpuesta del cuerpo y el capuchón no está superpuesta por el capuchón en este estado prebloqueado. Cuando la cápsula se recubre con polímero en el estado prebloqueado y después se cierra hasta el estado bloqueado final, el recubrimiento de esa parte de la zona superpuesta del cuerpo y el capuchón que no estaba superpuesta por el capuchón en el estado prebloqueado entonces quedará cubierta por el capuchón. La presencia de esa parte del recubrimiento que entonces se encierra en el estado bloqueado final entre el cuerpo y el capuchón es suficiente para que la cápsula de cubierta dura se selle fuertemente. Esto no pudo preverse de ningún modo.

Si el capuchón se superpone al cuerpo en la zona superpuesta total del cuerpo, la cápsula de cubierta dura se cierra finalmente o en el estado bloqueado final. Preferiblemente, en presencia de un mecanismo de bloqueo, como la coincidencia de muestras envolventes y/u hoyuelos en el cuerpo y el capuchón, la cápsula finalmente cerrada puede denominarse bloqueada final.

Habitualmente se prefieren hoyuelos para la fijación del cuerpo y el capuchón en el estado prebloqueado. Como norma no vinculante, la zona coincidente de los hoyuelos es más pequeña que la zona coincidente de las muestras envolventes. Por tanto, los hoyuelos ajustados a presión pueden liberarse de la presión de nuevo aplicando menos fuerzas que las serían necesarias para liberar de la presión una fijación a presión por muestras envolventes coincidentes.

Los hoyuelos del cuerpo y el capuchón están ubicados en la zona, donde el capuchón puede deslizarse sobre el cuerpo para coincidir entre sí en el estado prebloqueado por un mecanismo a presión o a presión en su sitio. Puede haber, por ejemplo, 2, 4 o preferiblemente 6 muescas u hoyuelos ubicados distribuidos de forma circular alrededor del capuchón. Habitualmente, los hoyuelos del capuchón y las muescas envolventes del cuerpo están en la zona, donde el capuchón puede deslizarse sobre el cuerpo para coincidir entre sí, de modo que permitan que la cápsula se cierre por un mecanismo a presión en su sitio en el estado prebloqueado. En el estado prebloqueado, la cápsula de cubierta dura puede volver a abrirse manualmente o por una máquina sin daños, porque las fuerzas necesarias para abrirla son comparativamente bajas. De modo que, el "estado prebloqueado" a veces se indica también como "tapado de forma suelta". Habitualmente, las muescas envolventes o anillos de bloqueo coincidentes del cuerpo y el capuchón en la zona, donde el capuchón puede deslizarse sobre el cuerpo para coincidir entre sí, de modo que permiten que la cápsula se cierre por un mecanismo a presión en su sitio en el estado bloqueado final. En el estado bloqueado final, la cápsula de cubierta dura no puede o apenas puede volver a abrirse manualmente o por una máquina sin daños, porque las fuerzas necesarias para abrirla son comparativamente altas.

Habitualmente los hoyuelos y las muescas envolventes se forman en el cuerpo de cápsula o el capuchón de cápsula. Cuando las partes de cápsula provistas con estas elevaciones y hendiduras se ajustan entre sí, se forman huecos uniformes definidos de 10 micrómetros a 100 micrómetros, más particularmente de 20 micrómetros a 100 micrómetros, a lo largo de la superficie de contacto entre el cuerpo de cápsula y el capuchón de cápsula colocado sobre el mismo. Preferiblemente, el cuerpo de la cápsula de cubierta dura comprende un reborde ahusado. El reborde ahusado evita que los rebordes del cuerpo y el capuchón choquen y queden dañados cuando la cápsula se cierra manualmente o por una máquina.

En contraste con una cápsula de cubierta dura, una cápsula de cubierta blanda es una cápsula de encapsulación de una pieza soldada. Una cápsula de gel blanda a menudo se hace a partir de sustancias gelificantes blandas moldeadas por soplado y habitualmente se rellena con líquidos que comprenden un ingrediente biológicamente activo por inyección. La invención no se refiere a cápsulas de encapsulación de una pieza de cubierta blanda soldadas.

#### **Tamaños de cápsulas de cubierta dura**

Una cápsula de cubierta dura cerrada, bloqueada final puede tener una longitud total en el intervalo de aproximadamente 5 a 40 mm. El diámetro del capuchón puede estar en el intervalo de aproximadamente 4 a 12 mm. El diámetro del cuerpo puede estar en el intervalo de aproximadamente 2 a 11 mm. La longitud del capuchón puede estar en el intervalo de aproximadamente 4 a 20 mm y la del cuerpo en el intervalo de 8 a 30 mm. El volumen de relleno puede ser entre aproximadamente 0,1 y 2 ml. La diferencia entre la longitud prebloqueada y la longitud bloqueada final puede ser de aproximadamente 1 a 5 mm.

Las cápsulas pueden dividirse en tamaños normalizados, por ejemplo, de tamaños 000 a 5. Una cápsula cerrada de tamaño 000 tiene, por ejemplo, una longitud total de aproximadamente 28 mm con un diámetro externo del capuchón de aproximadamente 9,9 mm y un diámetro externo del cuerpo de aproximadamente 9,5 mm. La longitud del capuchón es de aproximadamente 14 mm, la del cuerpo de aproximadamente 22 mm. El volumen de relleno es aproximadamente 1,4 ml.

Una cápsula cerrada de tamaño 5 tiene, por ejemplo, una longitud total de aproximadamente 10 mm y un diámetro externo del capuchón de aproximadamente 4,8 mm y un diámetro externo del cuerpo de aproximadamente 4,6 mm. La longitud del capuchón es de aproximadamente 5,6 mm, la del cuerpo de aproximadamente 9,4 mm. El volumen de relleno es aproximadamente 0,13 ml.

Una cápsula de tamaño 0 puede mostrar una longitud de aproximadamente 23 a 24 mm en el estado prebloqueado y de aproximadamente 20,5 a 21,5 mm en el estado bloqueado final. Por tanto, la diferencia entre la longitud prebloqueada y la longitud bloqueada final puede ser de aproximadamente 2 a 3 mm.

#### **Cápsula de cubierta dura recubierta**

La invención se refiere a una cápsula de cubierta dura recubierta con polímero, obtenida del proceso como se describe en este documento.

#### **Material del cuerpo y el capuchón**

El material del cuerpo y el capuchón puede seleccionarse de hidroxipropil metil celulosa, almidón, gelatina, pululano y un copolímero de éster alquílico C1 a C4 de ácido (met)acrílico y ácido (met)acrílico. Se prefieren cápsulas de cubierta dura donde el cuerpo y el capuchón comprenden o consisten en HPMC o gelatina, muy preferiblemente es HPMC debido a sus buenas propiedades de adhesión para el recubrimiento polimérico.

#### **Polímero o mezcla de polímeros comprendida en la capa de recubrimiento**

El polímero o la mezcla de polímeros comprendida en la capa de recubrimiento es preferiblemente polímeros formadores de película y se selecciona de los grupos de polímeros aniónicos, polímeros catiónicos y polímeros neutros o cualquier mezcla de los mismos, en donde el polímero aniónico es un copolímero aniónico de (met)acrilato, el polímero catiónico es un copolímero catiónico de (met)acrilato y el polímero neutro es un copolímero neutro de (met)acrilato.

#### **Polímero aniónicos - recubrimiento entérico y resistencia gástrica**

El proceso descrito es especialmente útil para proporcionar cápsulas de cubierta dura recubiertas con polímero cerradas fuertemente para formas de dosificación farmacéuticas o nutraceuticas con resistencia gástrica y una rápida liberación pretendida en el intestino delgado (recubrimiento entérico) o intestino grueso (dirección al colon).

Los polímeros aniónicos mencionados anteriormente también se denominan "polímeros entéricos". En la capa de recubrimiento dichos polímeros pueden proporcionar protección entérica a la cápsula.

Protección entérica significará, cuando la cápsula está en el estado cerrado final y comprende un relleno que comprende un ingrediente farmacéutico o nutraceutico biológicamente activo, menos de un 10 % del ingrediente biológicamente activo comprendido se liberará después de 120 min en 0,1 HCl, pH 1,2. Mucho más preferido, después de 120 min en 0,1 HCl pH 1,2 y posterior cambio a un medio tamponado de pH 6,8, aproximadamente un 80 % o más del ingrediente biológicamente activo comprendido se liberará después de un tiempo total de 165 min o 180 min.

Dirección al colon significará, cuando la cápsula está en el estado cerrado final y comprende un relleno que comprende un ingrediente farmacéutico o nutracéutico biológicamente activo, menos de un 10 % del ingrediente biológicamente activo comprendido se liberará después de 120 min en 0,1 HCl, pH 1,2. Preferido, después de 120 min en 0,1 HCl pH 1,2 y posterior cambio a un medio tamponado de pH 6,8, aproximadamente un 80 % o más del ingrediente biológicamente activo comprendido se liberará después de un tiempo total de 165 min. Mucho más preferido, después de 120 min en 0,1 HCl pH 1,2 y 60 min a un cambio intermedio posterior a un medio tamponado de pH 6,5 o 6,8 y posterior cambio final a un medio tamponado de pH 7,2 o pH 7,4, aproximadamente un 80 % o más del ingrediente biológicamente activo comprendido se liberará después de un tiempo total de 225 min o 240 min.

El ensayo de disolución se realiza de acuerdo con la Farmacopea Estadounidense 40 (USP) capítulo <711> utilizando el aparato USP II con una velocidad de pala de 75 rpm. La temperatura del medio de ensayo se ajustará hasta  $37 \pm 0,5$  °C. Se tomarán muestras en puntos temporales apropiados.

#### **Copolímeros aniónicos de (met)acrilato**

Preferiblemente, el copolímero aniónico de (met)acrilato comprende de un 25 a un 95, preferiblemente de un 40 a un 95, en particular de un 60 a un 40 % en peso de ésteres alquílicos C1 a C12 polimerizados por radicales libres, preferiblemente ésteres alquílicos C1 a C4 de ácido acrílico o metacrílico y de un 75 a un 5, preferiblemente de un 60 a un 5, en particular de un 40 a un 60 % en peso de monómeros de (met)acrilato que tiene un grupo aniónico. Las proporciones mencionadas normalmente suman hasta un 100 % en peso. Sin embargo, también es posible además, sin que esto dé lugar a una perturbación o alteración de las propiedades esenciales, que estén presentes pequeñas cantidades en la región de un 0 a un 10, por ejemplo, de un 1 a un 5 % en peso de monómeros adicionales con capacidad de copolimerización vinílica, tales como, por ejemplo, metacrilato de hidroxietilo o acrilato de hidroxietilo. Se prefiere que no estén presentes monómeros adicionales con capacidad de copolimerización vinílica.

Ésteres alquílicos C1 a C4 de ácido acrílico o metacrílico son en particular metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de butilo, acrilato de metilo, acrilato de etilo y acrilato de butilo.

Un monómero de (met)acrilato que tiene un grupo aniónico es, por ejemplo, ácido acrílico, con preferencia por ácido metacrílico.

Copolímeros aniónicos de (met)acrilato adecuados son los polimerizados de un 40 a un 60 % en peso de ácido metacrílico y de un 60 a un 40 % en peso de metacrilato de metilo o de un 60 a un 40 % en peso de acrilato de etilo (EUDRAGIT® L o EUDRAGIT® L tipos 100 55).

EUDRAGIT® L es un copolímero polimerizado de un 50 % en peso de metacrilato de metilo y un 50 % en peso de ácido metacrílico. El pH del inicio de la liberación del ingrediente activo específico en jugo intestinal o líquido intestinal simulado puede establecerse en aproximadamente pH 6,0.

EUDRAGIT® L 100-55 es un copolímero polimerizado de un 50 % en peso de acrilato de etilo y un 50 % en peso de ácido metacrílico. EUDRAGIT® L 30 D-55 es una dispersión que comprende un 30 % en peso de EUDRAGIT® L 100-55. El pH del inicio de la liberación del ingrediente activo específico en jugo intestinal o líquido intestinal simulado puede establecerse en aproximadamente pH 5,5.

Asimismo, son adecuados copolímeros aniónicos de (met)acrilato polimerizados de un 20 a un 40 % en peso de ácido metacrílico y de un 80 a un 60 % en peso de metacrilato de metilo (EUDRAGIT® tipo S). El pH del inicio de la liberación del ingrediente activo específico en jugo intestinal o líquido intestinal simulado puede establecerse en aproximadamente pH 7,0.

Copolímeros de (met)acrilato adecuados se polimerizan de un 10 a un 30 % en peso de metacrilato de metilo, de un 50 a un 70 % en peso de acrilato de metilo y de un 5 a un 15 % en peso de ácido metacrílico (EUDRAGIT® tipo FS). El pH al inicio de la liberación del ingrediente activo específico en jugo intestinal o líquido intestinal simulado puede establecerse en aproximadamente pH 7,0.

EUDRAGIT® FS es un copolímero polimerizado de un 25 % en peso de metacrilato de metilo, un 65 % en peso de acrilato de metilo y un 10 % en peso de ácido metacrílico. EUDRAGIT® FS 30 D es una dispersión que comprende un 30 % en peso de EUDRAGIT® FS.

Es adecuado un copolímero compuesto de

un 20 a un 34 % en peso de ácido metacrílico y/o ácido acrílico,

de un 20 a un 69 % en peso de acrilato de metilo y

de un 0 a un 40 % en peso de acrilato de etilo y/o según lo apropiado



de un 0 a un 10 % en peso de monómeros adicionales con capacidad de copolimerización vinílica,

con la condición de que la temperatura de transición vítrea del copolímero de acuerdo con ISO 11357 2, subsección 3.3.3, no sea mayor de 60 °C. Este copolímero de (met)acrilato es particularmente adecuado, a causa de sus buenas propiedades de alargamiento a rotura, para comprimir gránulos en comprimidos.

Es adecuado un copolímero polimerizado de

un 20 a un 33 % en peso de ácido metacrílico y/o ácido acrílico,

un 5 a un 30 % en peso de acrilato de metilo y

un 20 a un 40 % en peso de acrilato de etilo y

más de un 10 a un 30 % en peso de metacrilato de butilo y según lo apropiado

de un 0 a un 10 % en peso de monómeros adicionales con capacidad de copolimerización vinílica,

donde las proporciones de los monómeros suman hasta un 100 % en peso,

con la condición de que la temperatura de transición vítrea del copolímero de acuerdo con ISO 11357 2, subsección 3.3.3 (temperatura de punto medio T<sub>mg</sub>), sea de 55 a 70 °C. Los copolímeros de este tipo son particularmente adecuados, a causa de sus buenas propiedades mecánicas, para comprimir gránulos en comprimidos.

El copolímero preferiblemente consiste de esencialmente a exclusivamente un 90, 95 o 99 a un 100 % en peso de los monómeros ácido metacrílico, acrilato de metilo, acrilato de etilo y metacrilato de butilo en los intervalos de cantidades indicados anteriormente. Sin embargo, es posible que estén adicionalmente presentes, sin que esto dé lugar necesariamente a una perturbación o alteración de las propiedades esenciales, pequeñas cantidades en el intervalo de un 0 a un 10, por ejemplo, de un 1 a un 5 % en peso de monómeros adicionales con capacidad de copolimerización vinílica, tales como, por ejemplo, metacrilato de metilo, acrilato de butilo, metacrilato de hidroxietilo, vinilpirrolidona, ácido vinil-malónico, estireno, alcohol vinílico, acetato de vinilo y/o derivados de los mismos.

Copolímeros aniónicos de (met)acrilato adecuados adicionales pueden ser los denominados polímeros de núcleo/cubierta como se describe en el documento WO 2012/171575A2 o 2012/171576A1. Un polímero de núcleo y cubierta adecuado es un copolímero de un proceso de polimerización por emulsión en dos fases con un núcleo de un 75 % en peso que comprende unidades polimerizadas de un 30 % en peso de acrilato de etilo y un 70 % en peso de metacrilato de metilo y una cubierta de unidades polimerizadas que comprende un 25 % en peso de polimerizados de un 50 % en peso de acrilato de etilo y un 50 % en peso de ácido metacrílico.

Un polímero de núcleo-cubierta adecuado puede ser un copolímero de un proceso de polimerización por emulsión en dos fases con un núcleo con un 70 a un 80 % en peso, que comprende unidades polimerizadas de un 65 a 75 % en peso de acrilato de etilo y de un 25 a un 35 % en peso de metacrilato de metilo, y una cubierta con un 20 a un 30 % en peso, que comprende unidades polimerizadas de un 45 a un 55 % en peso de acrilato de etilo y de un 45 a un 55 % en peso de ácido metacrílico.

#### **Polímero catiónicos - protección contra la humedad**

El proceso descrito es especialmente útil para proporcionar cápsulas de cubierta dura recubiertas con polímero y formas de dosificación farmacéuticas o nutraceuticas basadas en estos tipos de cápsulas con propiedades mejoradas de protección contra la humedad, por ejemplo, con captación disminuida de la humedad durante el almacenamiento. Para este propósito, se sugiere un recubrimiento con un copolímero catiónico de (met)acrilato. Un copolímero catiónico de (met)acrilato adecuado comprendido en la capa de recubrimiento puede polimerizarse a partir de monómeros que comprenden ésteres alquílicos C1 a C4 de ácido acrílico o metacrílico y un éster alquílico de ácido acrílico o metacrílico con un grupo de amonio terciario o cuaternario en el grupo alquilo. El copolímero catiónico de (met)acrilato soluble en agua puede polimerizarse parcial o completamente a partir de acrilatos de alquilo y/o metacrilatos de alquilo que tienen un grupo amino terciario en el radical alquilo. Un recubrimiento que comprende estos tipos de polímeros puede tener la ventaja de proporcionar protección contra la humedad a la cápsula de cubierta dura. La protección contra la humedad debe entenderse como una captación reducida de humedad o agua durante el almacenamiento de las cápsulas ya rellenas y en estado bloqueado final.

Un copolímero catiónico de (met)acrilato adecuado puede polimerizarse de un 30 a un 80 % en peso de ésteres alquílicos C1 a C4 de ácido acrílico o metacrílico, y de un 70 a un 20 % en peso de monómeros de (met)acrilato de alquilo que tienen un grupo amino terciario en el radical alquilo.

El copolímero catiónico de (met)acrilato preferido puede polimerizarse de un 20 - 30 % en peso de metacrilato de metilo, un 20 - 30 % en peso de metacrilato de butilo y un 60 - 40 % en peso de metacrilato de dimetilaminoetilo (EUDRAGIT® polímero de tipo E).

5 Un copolímero de (met)acrilato comercial específicamente adecuado con grupos amino terciarios se polimeriza de un 25 % en peso de metacrilato de metilo, un 25 % en peso de metacrilato de butilo y un 50 % en peso de metacrilato de dimetilaminoetilo (EUDRAGIT® E100 o EUDRAGIT® E PO (forma de polvo)). EUDRAGIT® E 100 y EUDRAGIT® E PO son solubles en agua por debajo de aprox. pH 5,0 y, por tanto, también son solubles en los jugos gástricos.

10 Un copolímero de (met)acrilato adecuado puede estar compuesto de un 85 a un 98 % en peso de ésteres alquílicos C1 a C4 de ácido acrílico o metacrílico polimerizados por radicales libres y de un 15 a un 2 % en peso de monómeros de (met)acrilato con un grupo amino cuaternario en el radical alquilo.

15 Ésteres alquílico C1 a C4 alquilo de ácido acrílico o metacrílico preferidos con acrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilato de butilo, metacrilato de butilo y metacrilato de metilo.

Polímeros catiónicos de (met)acrilato adecuados adicionales pueden contener unidades monoméricas polimerizadas de cloruro de metacrilato de 2 trimetilamonio-etilo o cloruro de metacrilato de trimetilamonio-propilo.

20 Un copolímero apropiado puede polimerizarse de un 50 - 70 % en peso de metacrilato de metilo, un 20 - 40 % en peso de acrilato de etilo y un 7 - 2 % en peso de cloruro de metacrilato de 2 trimetilamonioetilo.

25 Un copolímero específicamente adecuado se polimeriza de un 65 % en peso de metacrilato de metilo, un 30 % en peso de acrilato de etilo y un 5 % en peso de cloruro de metacrilato de 2 trimetilamonioetilo (EUDRAGIT® RS).

Un copolímero de (met)acrilato adecuado adicional puede polimerizarse de un 85 a menos de un 93 % en peso de ésteres alquílicos C1 a C4 de ácido acrílico o metacrílico y más de un 7 a un 15 % en peso de monómeros de (met)acrilato con un grupo amino cuaternario en el radical alquilo. Dichos monómeros de (met)acrilato están disponibles en el mercado y se han usado desde hace tiempo para recubrimientos de liberación lenta.

30 Un copolímero específicamente adecuado se polimeriza de un 60 % en peso de metacrilato de metilo, un 30 % en peso de acrilato de etilo y un 10 % en peso de cloruro de metacrilato de 2 trimetilamonioetilo (EUDRAGIT® RL).

### Polímeros neutros

35 Los polímeros neutros se definen como polímeros que se polimerizan a partir de monómeros neutros y menos de un 5, preferiblemente menos de un 2 % en peso o muy preferido no todos los monómeros con grupos iónicos.

40 Polímeros neutros adecuados para el recubrimiento de la cápsula de cubierta dura son copolímeros de metacrilato, preferiblemente copolímeros de acrilato de etilo y metacrilato de metilo como EUDRAGIT® NE o EUDRAGIT® NM, celulosas neutras, tales como éteres de metilo, etilo o propilo de celulosa, por ejemplo, hidroxipropil celulosa, polivinilpirrolidona, acetato de polivinilo o poli(alcohol vinílico).

45 Los copolímeros de metacrilato neutros a menudo son útiles en mezcla con copolímeros aniónicos de (met)acrilato.

Los copolímeros neutros de metacrilato se polimerizan a partir de al menos hasta un grado de más de un 95 % en peso, en particular hasta un grado de al menos un 98 % en peso, preferiblemente hasta un grado de al menos un 99 % en peso, en particular hasta un grado de al menos un 99 % en peso, más preferiblemente hasta un grado de un 100 % en peso, de monómeros de (met)acrilato con radicales neutros, especialmente radicales alquilo C1 a C4.

50 Monómeros de (met)acrilato adecuados con radicales neutros son, por ejemplo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de butilo, acrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilato de butilo. Se da preferencia a metacrilato de metilo, acrilato de etilo y acrilato de metilo.

55 Los monómeros de metacrilato con radicales aniónicos, por ejemplo, ácido acrílico y/o ácido metacrílico, pueden estar presentes en cantidades pequeñas de menos de un 5 % en peso, preferiblemente no más de un 2 % en peso, más preferiblemente no más de un 1 o de un 0,05 a un 1 % en peso.

60 Ejemplos adecuados son copolímeros de (met)acrilato neutros o prácticamente neutros polimerizados de un 20 a un 40 % en peso de acrilato de etilo, de un 60 a un 80 % en peso de metacrilato de metilo y de un 0 a menos de un 5 % en peso, preferiblemente de un 0 a un 2 o de un 0,05 a un 1 % en peso de ácido metacrílico o ácido acrílico.

65 Ejemplos adecuados son copolímero de (met)acrilato neutros o prácticamente neutros polimerizados de un 20 a un 40 % de metacrilato de metilo en peso, de un 60 a un 80 % en peso de acrilato de etilo y de un 0 a menos de un 5 % en peso, preferiblemente de un 0 a un 2 o de un 0,05 a un 1 % en peso de ácido metacrílico o ácido acrílico. (EUDRAGIT® NE o EUDRAGIT® de tipo NM).

EUDRAGIT® NE y EUDRAGIT® NM son copolímeros que comprenden unidades polimerizadas por radicales libres de un 28 a un 32 % en peso de metacrilato de metilo y de un 68 a un 72 % en peso de acrilato de etilo.

5 Se da preferencia a copolímeros de acrilato de metilo neutros o esencialmente neutros que, de acuerdo con el documento WO 01/68767, se han preparado como dispersiones usando un 1 - 10 % en peso de un emulsionante no iónico que tiene un valor de HLB de 15,2 a 17,3. Lo último ofrece la ventaja de que no hay separación de fases con formación de estructuras cristalinas por el emulsionante (EUDRAGIT® de tipo NM).

10 De acuerdo con el documento EP 1 571 164 A2, los copolímeros correspondientes de (met)acrilato prácticamente neutros con pequeñas proporciones de un 0,05 a un 1 % en peso de ácidos carboxílicos C3-C8 monoolefinicamente insaturados, sin embargo, también pueden prepararse por polimerización por emulsión en presencia de cantidades comparativamente pequeñas de emulsionantes aniónicos, por ejemplo, de un 0,001 a un 1 % en peso.

## 15 **Capa de recubrimiento**

La cápsula de cubierta dura se recubre con una capa de recubrimiento que comprende el polímero o mezclas de polímeros como se divulga y opcionalmente excipientes, preferiblemente excipientes aceptables farmacéuticos o nutracéuticos.

20 La capa de recubrimiento puede comprender un 10 % o más, un 20 % o más, un 30 % o más, un 40 % o más, un 50 % o más, un 60 % o más, un 70 % o más, un 80 % o más, un 90 % o más en peso o un 100 % en peso del polímero o mezcla de polímeros como se divulga en este documento. La capa de recubrimiento puede comprender un 10-100, 10-90, 12-80, 15-70, 18-60 o 20-50 % en peso del polímero como se divulga en este documento.

25 La capa de recubrimiento puede comprender opcionalmente hasta un 10, hasta un 20, hasta un 30, hasta un 40, hasta un 50, hasta un 60, hasta un 70, hasta un 80, hasta un 90 % en peso de excipientes, preferiblemente excipientes farmacéuticos y/o nutracéuticos (excipientes farmacéutica o nutracéuticamente aceptables). La capa de recubrimiento puede comprender un 0-100, 10-90, 20-88, 30-85, 40-82 o 50-80 % en peso de excipientes, preferiblemente excipientes farmacéuticos y/o nutracéuticos. El polímero o mezcla de polímeros y los excipientes farmacéuticos y/o nutracéuticos opcionalmente comprendidos pueden sumar hasta un 100 %.

## **Cantidad y grosor de la capa de recubrimiento**

35 La cantidad de la capa de recubrimiento (= aumento de peso total de la capa de recubrimiento) aplicada debe ser suficiente para permitir el llenado del capilar entre la zona superpuesta externa del cuerpo cubierto por el capuchón. Si la cantidad de capa de recubrimiento aplicada es demasiado baja, esto puede provocar ausencia de unión o que la unión sea demasiado baja. Puede no haber suficiente cantidad de capa de recubrimiento entre el cuerpo y el capuchón cuando la cápsula está cerrada en el estado bloqueado final, lo que puede provocar insuficiente estanqueidad y filtraciones de la cápsula.

40 Para cápsulas de cubierta dura, la cantidad de la capa de recubrimiento no debe ser demasiado alta. Si la cantidad de capa de recubrimiento aplicada es demasiado alta, puede provocar dificultades para procesar las cápsulas de cubierta dura prebloqueadas recubiertas con polímero posteriormente en una máquina de llenado de cápsulas. Si la cantidad de capa de recubrimiento es de menos de 8 mg/cm<sup>2</sup>, por ejemplo, de 1 a 8 mg/cm<sup>2</sup> o de 1 a 5 mg/cm<sup>2</sup> o de 1 a 4 mg/cm<sup>2</sup> habitualmente no se producirán problemas con máquinas convencionales de llenado de cápsulas sin modificación. En el intervalo de 4 hasta aproximadamente 8 mg/cm<sup>2</sup>, aún puede usarse máquinas de llenado de cápsulas, sin embargo, las formas para los cuerpos y los capuchones deben ajustarse para ser algo más anchas. Dicho ajuste puede realizarse fácilmente por un ingeniero mecánico. Por tanto, las máquinas de llenado de cápsulas pueden usarse ventajosamente dentro de un intervalo de una cantidad de capa de recubrimiento de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 mg/cm<sup>2</sup>.

55 Para una cápsula de cubierta dura de tamaño n.<sup>o</sup> 0, la cantidad de la capa de recubrimiento no debe ser demasiado alta. Si la cantidad de capa de recubrimiento aplicada es demasiado alta, puede provocar dificultades para procesar las cápsulas de cubierta dura prebloqueadas recubiertas con polímero posteriormente en una máquina de llenado de cápsulas. Si la cantidad de capa de recubrimiento es de menos de 5 mg/cm<sup>2</sup>, por ejemplo, de 1 a 4 mg/cm<sup>2</sup> habitualmente no se producirán problemas con máquinas convencionales de llenado de cápsulas sin modificación. En el intervalo de 4 hasta aproximadamente 8 mg/cm<sup>2</sup>, aún puede usarse máquinas de llenado de cápsulas, sin embargo, las formas para los cuerpos y los capuchones deben ajustarse para ser algo más anchas. Dicho ajuste puede realizarse fácilmente por un ingeniero mecánico. Por tanto, las máquinas de llenado de cápsulas pueden usarse ventajosamente dentro de un intervalo de una cantidad de capa de recubrimiento de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 mg/cm<sup>2</sup>.

65 Para una cápsula de cubierta dura de tamaño n.<sup>o</sup> 1, la cantidad de la capa de recubrimiento no debe ser demasiado alta. Si la cantidad de capa de recubrimiento aplicada es demasiado alta, puede provocar dificultades para procesar las cápsulas de cubierta dura prebloqueadas recubiertas con polímero posteriormente en una máquina de llenado

de cápsulas. Si la cantidad de capa de recubrimiento es de menos de 4 mg/cm<sup>2</sup>, por ejemplo, de 1 a 3,5 mg/cm<sup>2</sup> habitualmente no se producirán problemas con máquinas convencionales de rellenado de cápsulas sin modificación. En el intervalo de 3,5 hasta aproximadamente 8 mg/cm<sup>2</sup>, aún puede usarse máquinas de rellenado de cápsulas, sin embargo, las formas para los cuerpos y los capuchones deben ajustarse para ser algo más anchas. Dicho ajuste puede realizarse fácilmente por un ingeniero mecánico. Por tanto, las máquinas de rellenado de cápsulas pueden usarse ventajosamente dentro de un intervalo de una cantidad de capa de recubrimiento de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 mg/cm<sup>2</sup>.

Para una cápsula de cubierta dura de tamaño n.º 3, la cantidad de la capa de recubrimiento no debe ser demasiado alta. Si la cantidad de capa de recubrimiento aplicada es demasiado alta, puede provocar dificultades para procesar las cápsulas de cubierta dura prebloqueadas recubiertas con polímero posteriormente en una máquina de rellenado de cápsulas. Si la cantidad de capa de recubrimiento es de menos de 3 mg/cm<sup>2</sup>, por ejemplo, de 1 a 2,5 mg/cm<sup>2</sup> habitualmente no se producirán problemas con máquinas convencionales de rellenado de cápsulas sin modificación. En el intervalo de 2,5 hasta aproximadamente 6 mg/cm<sup>2</sup>, aún puede usarse máquinas de rellenado de cápsulas, sin embargo, las formas para los cuerpos y los capuchones deben ajustarse para ser algo más anchas. Dicho ajuste puede realizarse fácilmente por un ingeniero mecánico. Por tanto, las máquinas de rellenado de cápsulas pueden usarse ventajosamente dentro de un intervalo de una cantidad de capa de recubrimiento de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 mg/cm<sup>2</sup>.

Por encima de 8 mg/cm<sup>2</sup> y hasta aproximadamente 20 mg/cm<sup>2</sup>, aún puede ser posible la abertura manual cuidadosa de la cápsula de cubierta dura recubierta con polímeros, el rellenado y el cierre al estado prebloqueado sin provocar daños al recubrimiento polimérico. Si la capa de recubrimiento es más gruesa que el hueco entre el cuerpo y el capuchón no recubiertos, las cápsulas prebloqueadas recubiertas no pueden cerrarse sin dañar el recubrimiento aplicado ya que el capuchón apenas puede ya deslizar sobre el cuerpo hasta el estado bloqueado final. El límite superior para el cierre manual de cápsulas de cubierta dura prebloqueadas recubiertas al estado bloqueado final sin provocar daños, puede ser hasta una cantidad de la capa de recubrimiento de aproximadamente 20 mg/cm<sup>2</sup>. Por encima de 20 mg/cm<sup>2</sup>, incluso un cierre manual muy preciso y cuidadoso de la cápsula puede ya no ser posible sin provocar daños.

Si la cantidad de capa de recubrimiento aplicada es demasiado grande, habrá también un ensamblaje de demasiada capa de recubrimiento en el reborde del capuchón donde el hueco entre el cuerpo y el capuchón está en el estado prebloqueado. Esto puede provocar, después del secado, fisuras de la capa de recubrimiento cuando la cápsula de cubierta dura prebloqueada recubierta se abra manualmente o en una máquina. Las fisuras pueden provocar filtración posterior de la cápsula. Finalmente, un recubrimiento demasiado grueso puede provocar dificultades o hacer imposible cerrar la cápsula de cubierta dura recubierta abierta al estado bloqueado final ya que la capa de recubrimiento es más gruesa que el hueco en la zona superpuesta entre el cuerpo y el capuchón.

De acuerdo con la invención, la capa de recubrimiento sobre la cápsula de cubierta dura se aplica en una cantidad (= un aumento de peso total) de 0,7 a 5,5 mg/cm<sup>2</sup>.

Como norma aproximada, la capa de recubrimiento sobre la cápsula de cubierta dura puede tener un grosor promedio de aproximadamente 5 a 100, de 10 a 50, de 15 a 75 µm. De acuerdo con la invención, el grosor de la capa de recubrimiento es menor que el hueco entre el cuerpo no recubierto y el capuchón.

Como norma aproximada, la capa de recubrimiento sobre la cápsula de cubierta dura puede aplicarse en una cantidad de un 5 a un 50, preferiblemente un 8-40 % en peso seco con respecto al peso de la cápsula prebloqueada.

Dentro de estas directrices, un experto en la materia podrá ajustar las cantidades de la capa de recubrimiento en un intervalo entre demasiado bajo y demasiado alto.

#### Realizaciones preferidas

Una primera realización preferida divulga un

proceso para preparar una cápsula de cubierta dura recubierta con polímero, adecuada como recipiente para ingredientes farmacéuticos o nutracéuticos biológicamente activos, en donde la cápsula de cubierta dura comprende un cuerpo y un capuchón, en donde, en el estado cerrado, el capuchón se superpone al cuerpo en un estado prebloqueado o en un estado bloqueado final, en donde la cápsula de cubierta dura que tiene un hueco de 10 a 100 micrómetros se proporciona en el estado prebloqueado y se recubre por pulverización con una solución o dispersión de recubrimiento que comprende un polímero o una mezcla de polímeros para crear una capa de recubrimiento que cubre la superficie externa de la cápsula de cubierta dura en el estado prebloqueado,

en donde la capa de recubrimiento comprende

de un 60 a un 90, preferiblemente de un 70 a un 85 % en peso de una mezcla de polímeros y de un 10 a un 40, preferiblemente de un 15 a un 30 % en peso de excipientes aceptables farmacéuticos o nutracéuticos, que comprenden al menos un plastificante y un emulsionante, preferiblemente monoestearato de glicerol (GMS), citrato de trietilo (TEC) y monooleato de polioxietilen(20)-sorbitano (polisorbato 80),

en donde la mezcla de polímeros y los excipientes aceptables farmacéuticos o nutracéuticos suman hasta un 100 %, en donde la mezcla de polímeros comprende de un 60 a un 90, preferiblemente de un 70 a un 85 % en peso de un copolímero de (met)acrilato polimerizado de un 10 a un 30 % en peso de metacrilato de metilo, de un 50 a un 70 % en peso de acrilato de metilo y de un 5 a un 15 % en peso de ácido metacrílico (EUDRAGIT® de tipo FS) y de un 10 a un 40, preferiblemente de un 15 a un 30 % en peso de un copolímero de (met)acrilato polimerizado de un 40 a un 60 % en peso de ácido metacrílico y de un 60 a un 40 % en peso de acrilato de etilo (EUDRAGIT® L de tipo 100 55) y

en donde la cantidad de la capa de recubrimiento (aumento de peso total) es de 1 a 4 mg/cm<sup>2</sup>.

La cápsula de cubierta dura recubierta con polímero de la primera realización puede combinarse ventajosamente con un relleno de los ingredientes farmacéuticos activos mesalamina o cafeína.

Una segunda realización preferida divulga un

proceso para preparar una cápsula de cubierta dura recubierta con polímero, adecuada como recipiente para ingredientes farmacéuticos o nutracéuticos biológicamente activos, en donde la cápsula de cubierta dura comprende un cuerpo y un capuchón, en donde, en el estado cerrado, el capuchón se superpone al cuerpo en un estado prebloqueado o en un estado bloqueado final, en donde la cápsula de cubierta dura que tiene un hueco de 10 a 100 micrómetros se proporciona en el estado prebloqueado y se recubre por pulverización

con una solución o dispersión de recubrimiento que comprende un polímero o una mezcla de polímeros para crear una capa de recubrimiento que cubre la superficie externa de la cápsula de cubierta dura en el estado prebloqueado, en donde la capa de recubrimiento comprende

de un 60 a un 85, preferiblemente de un 70 a un 80 % en peso de un polímero y

de un 15 a un 40, preferiblemente de un 20 a un 30 % en peso de excipientes aceptables farmacéuticos o nutracéuticos, que comprenden al menos un plastificante y un emulsionante, preferiblemente monoestearato de glicerol, citrato de trietilo y polisorbato 80,

en donde el polímero y los excipientes aceptables farmacéuticos o nutracéuticos suman hasta un 100 %, en donde el polímero es un copolímero de (met)acrilato polimerizado de un 40 a un 60 % en peso de ácido metacrílico y de un 60 a un 40 % en peso de acrilato de etilo (EUDRAGIT® L de tipo 100 55) y en donde la cantidad de la capa de recubrimiento (aumento de peso total) es de 1 a 4 mg/cm<sup>2</sup>.

La cápsula de cubierta dura recubierta con polímero de la segunda realización puede combinarse ventajosamente con un relleno de los ingredientes activos farmacéuticos metoprolol u omeprazol.

Una tercera realización preferida divulga un

proceso para preparar una cápsula de cubierta dura recubierta con polímero, adecuada como recipiente para ingredientes farmacéuticos o nutracéuticos biológicamente activos, en donde la cápsula de cubierta dura comprende un cuerpo y un capuchón, en donde, en el estado cerrado, el capuchón se superpone al cuerpo en un estado prebloqueado o en un estado bloqueado final, en donde la cápsula de cubierta dura que tiene un hueco de 10 a 100 micrómetros se proporciona en el estado prebloqueado y se recubre por pulverización

con una solución o dispersión de recubrimiento que comprende un polímero o una mezcla de polímeros para crear una capa de recubrimiento que cubre la superficie externa de la cápsula de cubierta dura en el estado prebloqueado, en donde la capa de recubrimiento comprende

de un 60 a un 85, preferiblemente de un 70 a un 80 % en peso de un polímero y

de un 15 a un 40, preferiblemente de un 20 a un 30 % en peso de excipientes aceptables farmacéuticos o nutracéuticos, que comprenden al menos un plastificante y un emulsionante, preferiblemente monoestearato de glicerol, citrato de trietilo y polisorbato 80,

en donde el polímero y los excipientes aceptables farmacéuticos o nutracéuticos suman hasta un 100 %, en donde el polímero es un copolímero de (met)acrilato polimerizado de un 10 a un 30 % en peso de metacrilato de metilo, de un 50 a un 70 % en peso de acrilato de metilo y de un 5 a un 15 % en peso de ácido metacrílico (EUDRAGIT® de tipo FS) y

en donde la cantidad de la capa de recubrimiento es de 1 a 4 mg/cm<sup>2</sup>.

La cápsula de cubierta dura recubierta con polímero de la tercera realización puede combinarse ventajosamente con un relleno de los ingredientes farmacéuticos activos mesalamina o metoprolol.

#### **Ingrediente biológicamente activo**

El ingrediente biológicamente activo es preferiblemente un ingrediente farmacéutico activo y/o un ingrediente nutracéutico activo.

#### **Ingredientes farmacéuticos o nutracéuticos activos**

La invención es preferiblemente útil para formas de dosificación farmacéuticas o nutracéuticas formuladas de liberación inmediata, entérica o mantenida con un relleno de ingredientes farmacéuticos o nutracéuticos activos.

Las clases terapéuticas o químicas adecuadas de ingredientes farmacéuticos activos cuyos miembros pueden usarse como relleno para las cápsulas de cubierta dura recubiertas con polímero descritas son, por ejemplo: analgésicos, antibióticos o antinfeciosos, anticuerpos, antiepilépticos, antígenos de plantas, antirreumáticos, derivados de bencimidazol, beta-bloqueantes, fármacos cardiovasculares, quimioterápicos, fármacos del SNC, glucósidos de digitalis, fármacos gastrointestinales, por ejemplo, inhibidores de la bomba de protones, enzimas, hormonas, extractos naturales líquidos o sólidos, oligonucleótidos, proteínas de hormonas peptídicas, bacterias terapéuticas, péptidos, sal (metálica) de proteínas, es decir, aspartatos, cloruros, ortatos, fármacos urológicos, vacunas.

Ejemplos adicionales de fármacos que pueden usarse como relleno para las cápsulas de cubierta dura recubiertas con polímero descritas son, por ejemplo, acamprosat, aescina, amilasa, ácido acetilsalicílico, adrenalina, ácido 5-amino salicílico, aureomicina, bacitracina, balsalazina, beta caroteno, bicalutamida, bisacodilo, bromelaína, bromelaína, budesonida, calcitonina, carbamapicina, carboplatino, cefalosporinas, cetorelix, claritromicina, cloromicetina, cimetidina, cisaprida, cladribina, clorazepato, cromalina, 1-desaminocisteína-8-D-arginina-vasopresina, deramciclano, detirelix, dexlansoprazol, diclofenaco, didanosina, digitoxina y otros glucósidos de digitalis, dihidroestreptomicina, dimeticona, divalproex, drospirenona, duloxetine, enzimas, eritromicina, esomeprazol, estrógenos, etopósido, famotidina, fluoruros, aceite gálico, glucagón, factor estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF), heparina, hidrocortisona, hormona de crecimiento humano (hGH), ibuprofeno, ilaprazol, insulina, interferón, interleucina, intrón A, ketoprofeno, lansoprazol, leuprolidacetat lipasa, ácido lipoico, litio, cinina, memantina, mesalazina, metenamina, milamelina, minerales, minoprazol, naproxeno, natamicina, nitrofurantoína, novobiocina, olsalazina, omeprazol, orotatos, pancreatina, pantoprazol, hormona paratiroidea, paroxetina, penicilina, perprazol, pindolol, polimixina, potasio, pravastatina, prednisona, preglumetacina progabida, pro-somatostatina, proteasa, quinapril, rabeprazol, ranitidina, ranolazina, reboxetina, rutosid, somatostatina estreptomicina, subtilina, sulfasalazina, sulfanilamida, tamsulosina, tenatoprazol, tripsina, ácido valproico, vasopresina, vitaminas, cinc, incluyendo sus sales, derivados, polimorfos, isomorfos o cualquier tipo de mezclas o combinaciones de los mismos.

Es evidente para un experto en la materia que hay un amplio solapamiento entre las expresiones ingredientes farmacéuticos y nutracéuticos activos, excipientes y composiciones, respectivamente una forma de dosificación farmacéutica o nutracéutica. También pueden usarse muchas sustancias enumeradas como nutracéuticos como ingredientes farmacéuticos activos. Dependiendo de la aplicación específica y la legislación de las autoridades locales y la clasificación, la misma sustancia puede enumerarse como ingrediente farmacéutico o nutracéutico activo, respectivamente una composición farmacéutica o nutracéutica o incluso ambas.

Los nutracéuticos son bien conocidos por los expertos. Los nutracéuticos a menudo se definen como extractos de alimentos reivindicados por tener efectos médicos sobre la salud humana. Por tanto, los ingredientes nutracéuticos activos puede presentar actividades farmacéuticas también. Ejemplos de ingredientes nutracéuticos activos pueden ser resveratrol de productos de uva como antioxidante, productos de fibra alimentaria solubles, tales como cáscara de psilio para reducir la hipercolesterolemia, brécol (sulfano) como conservante contra el cáncer, y soja o trébol (isoflavonoides) para mejorar la salud arterial. Por tanto, está claro que también pueden usarse muchas sustancias enumeradas como nutracéuticos como ingredientes farmacéuticos activos.

Nutracéuticos o ingredientes nutracéuticos activos típicos que pueden usarse como relleno para las cápsulas de cubierta dura recubiertas con polímero descritas también pueden incluir probióticos y prebióticos. Los probióticos son microorganismos vivos que se cree que mantienen la salud humana o animal cuando se consumen. Los prebióticos son nutracéuticos o ingredientes nutracéuticos activos que inducen o promueven el crecimiento o actividad de microorganismos beneficiosos en el intestino humano o animal.

Ejemplos de nutracéuticos son resveratrol de productos de uva, ácidos grasos omega-3 o pro-antocianinas de arándanos como antioxidantes, productos de fibra alimentaria solubles, tales como cáscara de psilio para reducir la hipercolesterolemia, brécol (sulfano) como conservante contra el cáncer, y soja o trébol (isoflavonoides) para mejorar la salud arterial. Otros ejemplos de nutracéuticos son flavonoides, antioxidantes, ácido alfa-linoleico de semillas de

lino, beta-caroteno de pétalos de caléndula o antocianinas de bayas. A veces, el término neutracéuticos o nutracéuticos se usan como sinónimos de nutracéuticos.

Ingredientes biológicamente activos preferidos son metoprolol, mesalamina y omeprazol.

## Excipientes

Los excipientes son bien conocidos por los expertos en la materia y a menudo se formulan junto con el ingrediente biológicamente activo contenido en la cápsula de cubierta dura recubierta y/o con el recubrimiento polimérico de la cápsula de cubierta dura como se divulga y reivindica en este documento. Todos los excipientes usados deben ser toxicológicamente seguros y usarse en los productos farmacéuticos o nutracéuticos sin riesgo para los pacientes o los consumidores.

La forma de dosificación puede comprender excipientes, preferiblemente excipientes aceptables farmacéuticos o nutracéuticos, seleccionados del grupo de antioxidantes, blanqueantes, aglutinantes, aromatizantes, auxiliares de flujo, fragancias, lubricantes, agentes promotores de la penetración, pigmentos, plastificantes, emulsionantes, agentes formadores de poros o estabilizantes o combinaciones de los mismos. Los excipientes farmacéuticos o nutracéuticos aceptables pueden estar comprendidos en el núcleo y/o en la capa de recubrimiento que comprende el polímero como se divulga. Un excipiente farmacéutico o nutracéutico aceptable es un excipiente que está permitido para usarse para su aplicación en el campo farmacéutico o nutracéutico.

La capa de recubrimiento puede comprender hasta un 90, hasta un 80, hasta un 70, hasta un 50, hasta un 60, hasta un 50, hasta un 40, hasta un 30, hasta un 20, hasta un 10 % en peso o ningún (0 %) excipiente en absoluto, respectivamente excipientes farmacéuticos o nutracéuticos aceptables. Preferiblemente, excepto para el polímero o mezcla de polímeros de la capa de recubrimiento, no están presentes polímeros adicionales (excipientes) en la capa de recubrimiento.

## Plastificantes

El recubrimiento polimérico de la cápsula de cubierta dura puede comprender uno o más plastificantes. Los plastificantes consiguen, mediante interacción física con un polímero, una reducción en la temperatura de transición vítrea y promueven la formación de película, dependiendo de la cantidad añadida. Sustancias adecuadas habitualmente tienen un peso molecular entre 100 y 20 000 y comprenden uno o más grupos hidrófilos en la molécula, por ejemplo, grupos hidroxilo, éster o amino.

Ejemplos de plastificantes adecuados son citratos de alquilo, ésteres de glicerol, ftalatos de alquilo, sebacatos de alquilo, ésteres de sacarosa, ésteres de sorbitano, sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo, propilenglicol y polietilenglicoles 200 a 12 000. Plastificantes preferidos son citrato de trietilo (TEC), citrato de acetil trietilo (ATEC), sebacato de dietilo y sebacato de dibutilo (DBS). Adicionalmente debe hacerse mención de ésteres que son habitualmente líquidos a temperatura ambiente, tales como citratos, ftalatos, sebacatos o aceite de ricino. Se usan preferiblemente ésteres de ácido cítrico y ácido sebacínico. El monoestearato de glicerol (GMS) tiene propiedades plastificantes. En el sentido de esta divulgación, el monoestearato de glicerol (GMS), aunque tiene algunas propiedades lubricantes también y a veces se denomina como lubricante, se considera en este documento un plastificante.

La adición de los plastificantes a la formulación puede realizarse de una manera conocida, directamente, en solución acuosa o después de pretratamiento térmico de la mezcla. También es posible emplear mezclas de plastificantes. Sin embargo, como el polímero como se divulga en este documento muestra una temperatura formadora de película mínima (MFFT) de 35 °C o menor, es posible aplicar el recubrimiento polimérico, por ejemplo, desde una dispersión acuosa de polímero, sin la adición de un plastificante. El recubrimiento polimérico de la cápsula de cubierta dura puede comprender uno o más plastificantes, preferiblemente hasta un 60, hasta un 30, hasta un 25, hasta un 20, hasta un 15, hasta un 10, hasta un 5, hasta un 5 % en peso, calculado sobre el polímero o mezcla de polímeros, de un plastificante o puede comprender nada (0 %) de plastificante en absoluto. Muy preferido, puede estar comprendido de un 20 a un 30 en peso de mezcla de monoestearato de glicerol (GMS) y citrato de trietilo, calculado sobre el polímero o mezcla de polímeros, en la capa de recubrimiento.

## Rellenos

Habitualmente se añaden rellenos convencionales a la formulación de la invención durante el procesamiento para el recubrimiento y agentes aglutinantes. Las cantidades introducidas y el uso de rellenos convencionales en los recubrimientos farmacéuticos o sobre capas es familiar para los expertos en la materia. Ejemplos de rellenos convencionales son agentes de liberación, pigmentos, estabilizantes, antioxidantes, agentes formadores de poros, agentes promotores de la penetración, blanqueantes, fragancias o aromatizantes. Se usan como adyuvantes de procesamiento y se pretende que garanticen un proceso de preparación fiable y reproducible, así como buena estabilidad de almacenamiento a largo plazo, o consiguen propiedades ventajosas adicionales en la forma

farmacéutica. Se añaden a las formulaciones poliméricas antes del procesamiento y pueden influir en la permeabilidad de los recubrimientos. Esta propiedad puede usarse, de ser necesario, como parámetro de control adicional.

#### **Lubricantes (agentes de liberación):**

Los lubricantes o agentes de liberación habitualmente tienen propiedades lipófilas y habitualmente se añaden a suspensiones de pulverización. Evitan la aglomeración de los núcleos durante la formación de película. Lubricantes adecuados son talco, estearato de Mg o Ca, sílice molida, caolín o emulsionantes no iónicos con un valor de HLB entre 2 y 8. Proporciones convencionales para el uso de agentes de liberación en el recubrimiento de la invención y agentes aglutinantes varían entre un 0,5 y un 100 % en peso con respecto al polímero.

En una realización particularmente ventajosa, el lubricante o agente de liberación se añade en forma concentrada como la capa externa. La aplicación tiene lugar en forma de polvo o por pulverización a partir de suspensión acuosa con un 5 a un 30 % (peso/peso (p/p)) de contenido de sólidos. La concentración necesaria es menor que para la incorporación en la capa polimérica y asciende hasta un 0,1 a un 2 % en peso con respecto al peso de la forma farmacéutica.

La capa de recubrimiento de la forma de dosificación puede comprender, por ejemplo, un 20-80, preferiblemente un 30-70 % en peso del polímero de la invención como se divulga y un 20-80, 30-70 % en peso de talco. El polímero de la invención y el talco pueden sumar hasta un 100 % en peso.

#### **Pigmentos**

Solo se añade infrecuentemente un pigmento en forma soluble. Como norma, se usan pigmentos, tales como pigmentos de óxido de aluminio u óxido de hierro en forma dispersada. Se usan dióxido de titanio como pigmento blanqueante. Proporciones convencionales para el uso de pigmentos son entre un 10-200, 20-200 % en peso con respecto al polímero o mezcla de polímeros en la capa de recubrimiento. Pueden procesarse fácilmente proporciones de hasta un 200 % en peso calculadas sobre el polímero o mezcla de polímeros.

En una realización particularmente ventajosa, el pigmento se usa directamente en forma concentrada como una capa externa adicional denominada capa superior. La aplicación tiene lugar en forma de polvo o por pulverización a partir de suspensión acuosa con un 5 a un 35 % (p/p) de contenido de sólidos. La concentración necesaria es menor que para la incorporación en la capa polimérica y asciende hasta un 0,1 a un 2 % en peso con respecto al peso de la forma farmacéutica.

#### **Recubrimientos superiores y recubrimientos inferiores opcionales**

Opcionalmente, la cápsula de cubierta dura puede recubrirse adicionalmente con un recubrimiento inferior o recubrimiento superior o ambos.

Un recubrimiento inferior puede estar localizado entre la cápsula y la capa de recubrimiento, que comprende el polímero o mezcla de polímeros como se divulga. Un recubrimiento inferior esencialmente no tiene influencia sobre las características de liberación del ingrediente activo, pero puede mejorar, por ejemplo, la adhesión de la capa de recubrimiento polimérico. Un recubrimiento inferior preferiblemente es esencialmente soluble en agua, por ejemplo, puede consistir en sustancias como HPMC como formador de película. El grosor promedio de una capa de recubrimiento inferior es habitualmente muy delgado, por ejemplo, no más de 15 µm, preferiblemente no más de 10 µm (0,1-0,6 mg/cm<sup>2</sup>). Un recubrimiento inferior o un recubrimiento superior no tiene que aplicarse necesariamente sobre la cápsula de cubierta dura en el estado prebloqueado.

Un recubrimiento superior puede estar localizado sobre la capa de recubrimiento, que comprende el polímero o mezcla de polímeros como se divulga. Un recubrimiento superior es preferiblemente también soluble en agua o esencialmente soluble en agua. Un recubrimiento superior puede tener la función de colorear la forma farmacéutica o nutracéutica o protegerla de influencias ambientales, por ejemplo, de la humedad durante almacenamiento. El recubrimiento superior puede consistir en un aglutinante, por ejemplo, un polímero soluble en agua como un polisacárido o HPMC, o un compuesto glucídico como sacarosa. El recubrimiento superior puede contener además excipientes farmacéuticos o nutracéuticos aceptables como pigmentos o lubricantes en altas cantidades. El recubrimiento superior esencialmente no tiene influencia sobre las características de liberación. Un recubrimiento superior puede aplicarse sobre la parte superior de la forma de dosificación farmacéutica o nutracéutica que comprende la cápsula de cubierta dura recubierta con polímero en el estado bloqueado final como se describe en este documento. El grosor promedio de una capa de recubrimiento superior es habitualmente muy delgado, por ejemplo, no más de 15 µm, preferiblemente no más de 10 µm (0,1-0,6 mg/cm<sup>2</sup>).

#### **Proceso para preparar una cápsula de cubierta dura recubierta**

Se describe un proceso para preparar una cápsula de cubierta dura recubierta con polímero, adecuada como recipiente para ingredientes farmacéuticos o nutracéuticos biológicamente activos, en donde la cápsula de cubierta



dura comprende un cuerpo y un capuchón, en donde, en el estado cerrado, el capuchón se superpone al cuerpo en un estado prebloqueado o en un estado bloqueado final, en donde la cápsula de cubierta dura se proporciona en el estado prebloqueado y se recubre por pulverización con una solución, suspensión o dispersión de recubrimiento que comprende un polímero o una mezcla de polímeros para crear una capa de recubrimiento que cubre la superficie externa de la cápsula de cubierta dura en el estado prebloqueado.

En una etapa adicional del proceso, la cápsula de cubierta dura prebloqueada puede proporcionarse con un relleno que comprende un ingrediente farmacéutico o nutracéutico biológicamente activo y se cierra al estado bloqueado final.

En dicha etapa adicional del proceso, la cápsula de cubierta dura recubierta con polímero en el estado prebloqueado puede abrirse, rellenarse con un relleno que comprende un ingrediente farmacéutico o nutracéutico biológicamente activo, y se cierra en el estado bloqueado final. Esta etapa adicional del proceso se realiza preferiblemente de modo que la cápsula de cubierta dura recubierta en el estado prebloqueado se proporciona a una máquina de llenado de cápsulas, que realiza la abertura, llenado con un relleno que comprende un ingrediente farmacéutico o nutracéutico biológicamente activo y cierre de la cápsula de cubierta dura recubierta con polímero al estado bloqueado final.

Esta etapa adicional del proceso produce una cápsula de cubierta dura recubierta con polímero en estado bloqueado final, que es un recipiente para un ingrediente farmacéutico o nutracéutico biológicamente activo. La cápsula de cubierta dura recubierta con polímero en estado bloqueado final, como recipiente para un ingrediente farmacéutico o nutracéutico biológicamente activo es una forma de dosificación farmacéutica o nutracéutica.

La forma de dosificación farmacéutica o nutracéutica comprende una cápsula de cubierta dura recubierta con polímero en el estado bloqueado final que contiene un relleno que comprende un ingrediente farmacéutico o nutracéutico biológicamente activo, en donde la cápsula de cubierta dura recubierta con polímero comprende una capa de recubrimiento que comprende un polímero o una mezcla de polímeros, donde la capa de recubrimiento cubre el área superficial externa de la cápsula en el estado prebloqueado, pero no la zona superpuesta donde el capuchón cubre el cuerpo en el estado prebloqueado.

Una solución de recubrimiento que comprende el polímero o mezcla de polímeros y excipientes opcionales puede ser la solución del polímero en un disolvente orgánico, por ejemplo, acetona, isopropanol o etanol. La concentración del material en peso seco en el disolvente orgánico puede ser de aproximadamente un 5 a un 50 % en peso de polímero. Una concentración de pulverización adecuada puede ser de aproximadamente un 5 a un 25 % en peso seco.

Una dispersión de recubrimiento puede ser la dispersión del polímero o mezcla de polímeros y excipientes opcionales en un medio acuoso, por ejemplo, agua o una mezcla de un 80 % en peso o más de agua y un 20 % o menos en peso de disolventes solubles en agua, tal como acetona o isopropanol. Una concentración adecuada de material en peso seco en el medio acuoso puede ser de aproximadamente un 5 a un 50 % en peso. Una concentración de pulverización adecuada puede ser de aproximadamente un 5 a un 25 % en peso seco.

El recubrimiento por pulverización se realiza preferiblemente pulverizando la solución o dispersión de recubrimiento sobre las cápsulas prebloqueadas en un recubridor de tambor o en un equipo de recubrimiento de lecho fluido.

#### **Proceso para preparar un relleno para la forma de dosificación**

Los procesos adecuados para preparar el relleno para la forma de dosificación farmacéutica o nutracéutica son bien conocidos para los expertos. Un proceso adecuado para preparar el relleno para la forma de dosificación farmacéutica o nutracéutica como se divulga en este documento puede ser formando un núcleo que comprende el ingrediente biológicamente activo en forma de gránulos por compresión directa, compresión de gránulos secos, húmedos o sinterizados, por extrusión y posterior redondeo, por granulación en húmedo o seco, por granulación directa o por unión de polvos sobre microesferas sin ingrediente activo o núcleos neutros o partículas o gránulos que contienen ingrediente activo y opcionalmente aplicando capas de recubrimiento en forma de dispersiones acuosas o soluciones orgánicas en procesos de pulverización o por ganulación por pulverización en lecho fluido.

#### **Uso/método de uso/etapas del método**

El proceso para preparar una cápsula de cubierta dura recubierta con polímero adecuada como se describe en este documento puede entenderse como un método de uso de una cápsula de cubierta dura que comprende un cuerpo y un capuchón, en donde, en el estado cerrado, el capuchón se superpone al cuerpo en un estado prebloqueado o en un estado bloqueado final, para preparar una cápsula de cubierta dura recubierta con polímero, adecuada como recipiente para ingredientes farmacéuticos o nutracéuticos biológicamente activos, que comprende las etapas de

a) proporcionar la cápsula de cubierta dura proporcionada en el estado prebloqueado y

b) recubrir por pulverización con una solución, suspensión o dispersión de recubrimiento que comprende un polímero o una mezcla de polímeros para crear una capa de recubrimiento que cubra la superficie externa de la cápsula de cubierta dura en el estado prebloqueado.

El recubrimiento por pulverización puede aplicarse preferiblemente usando un equipo recubridor de tambor o un equipo de recubrimiento de lecho fluido. Una temperatura de producto adecuada durante el proceso de recubrimiento por pulverización puede estar en el intervalo de aproximadamente 15 a 40, preferiblemente de aproximadamente 20 a 35 °C. Una tasa de pulverización adecuada puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,3 a 4,0, preferiblemente de 0,5 a 3,9 [g/min/kg]. Después del recubrimiento por pulverización, se incluye una etapa de secado.

La cápsula de cubierta dura recubierta con polímero en el estado prebloqueado puede abrirse en una etapa c), rellenarse con un relleno que comprende un ingrediente farmacéutico o nutracéutico biológicamente activo en una etapa d), y después cerrarse en una etapa e) al estado bloqueado final.

Las etapas c) a e) pueden realizarse manualmente o preferiblemente con ayuda de un equipo adecuado, por ejemplo, una máquina de rellenado de cápsulas. Preferiblemente, la cápsula de cubierta dura recubierta en el estado prebloqueado se proporciona a una máquina de rellenado de cápsulas, que realiza la etapa de abertura c), el rellenado con un relleno que comprende un ingrediente farmacéutico o nutracéutico biológicamente activo en la etapa d) y el cierre de la cápsula al estado bloqueado final en la etapa e).

### Forma de dosificación farmacéutica o nutracéutica

Se divulga una forma de dosificación farmacéutica o nutracéutica que comprende una cápsula de cubierta dura recubierta con polímero en el estado bloqueado final que contiene un relleno que comprende un ingrediente farmacéutico o nutracéutico biológicamente activo, en donde la cápsula de cubierta dura recubierta con polímero comprende una capa de recubrimiento que comprende un polímero o una mezcla de polímeros, donde la capa de recubrimiento cubre el área superficial externa de la cápsula en el estado prebloqueado. Como el área superficial externa de la cápsula en el estado prebloqueado es más grande que el área superficial externa de la cápsula en el estado bloqueado final, una parte de la capa de recubrimiento polimérica se oculta o encierra entre el cuerpo y el capuchón de la cápsula de cubierta dura, que proporciona un sellado eficaz.

### Ejemplos

Polímeros usados en los ejemplos:

EUDRAGIT® FS es un copolímero polimerizado de un 25 % en peso de metacrilato de metilo, un 65 % en peso de acrilato de metilo y un 10 % en peso de ácido metacrílico. EUDRAGIT® FS 30 D es una dispersión acuosa que comprende un 30 % en peso de EUDRAGIT® FS.

EUDRAGIT® L 100-55 es un copolímero polimerizado de un 50 % en peso de acrilato de etilo y un 50 % en peso de ácido metacrílico. EUDRAGIT® L 30 D-55 es una dispersión acuosa que comprende acuosa de 30 % en peso de EUDRAGIT® L 100-55.

EUDRAGIT® NE es un copolímero que comprende unidades polimerizadas por radicales libres de un 30 % en peso de metacrilato de metilo y un 70 % en peso de acrilato de etilo. EUDRAGIT® NE 30 D es una dispersión acuosa que comprende un 30 % en peso de EUDRAGIT® NE.

EUDRAGIT® E PO es un copolímero en forma de polvo polimerizado de un 25 % en peso de metacrilato de metilo, un 25 % en peso de metacrilato de butilo y un 50 % en peso de metacrilato de dimetilaminoetilo.

### Ejemplo 1

Dimensiones y tolerancias de diferentes cápsulas disponibles en el mercado con respecto a la diferencia media entre la longitud prebloqueada y bloqueada.

Tabla 1: Dimensiones de cápsula de cubierta dura (1/2)

Fabricante	Capsugel			Capsugel			Capsugel		
Color	Transparente			Blanca			Transparente		
Tamaño	n.º 0 Vcaps® plus			n.º 0 Vcaps® plus			n.º 1 Vcaps® plus		
Estado de bloqueo	No bloqueada	Prebloqueada	Bloqueada final	No bloqueada	Prebloqueada	Bloqueada final	No bloqueada	Prebloqueada	Bloqueada final
Longitud [mm]	29,16	23,65	21,38	29,16	23,76	20,91	26,39	21,19	19,03
SD [mm]		0,19	0,2		0,16	0,17		0,15	0,07

Fabricante	Capsugel			Capsugel			Capsugel		
Color	Transparente			Blanca			Transparente		
Tamaño	n.º 0 Vcaps® plus			n.º 0 Vcaps® plus			n.º 1 Vcaps® plus		
Mínimo [mm]		23,25	21		23,43	20,67		20,95	18,9
Máximo [mm]		23,95	21,7		23,99	21,31		21,4	19,15
Longitud superpuesta [mm]		5,51	2,27		5,4	2,85		5,2	2,16
Longitud superpuesta total [mm]		7,78			8,25			7,36	
Nivel de superposición		71 %	100 %		65 %	100 %		71 %	100 %

Tabla 2: Dimensiones de cápsula de cubierta dura (2/2)

Fabricante	Capsugel			ACG			ACG		
Color	Transparente			Transparente			Blanca		
Tamaño	n.º 3 Vcaps® plus			n.º 0 Naturecaps			n.º 0EL Naturecaps		
Estado de bloqueo	No bloqueada	Prebloqueada	Bloqueada final	No bloqueada	Prebloqueada	Bloqueada final	No bloqueada	Prebloqueada	Bloqueada final
Longitud [mm]	21,67	17,69	15,74	29,2	23,04	20,92	32	25,17	22,87
SD [mm]		0,16	0,17		0,12	0,16		0,07	0,17
Mínimo [mm]		17,39	15,23		22,65	20,68		25,01	22,59
Máximo [mm]		17,94	15,98		23,21	21,22		25,29	23,1
Longitud superpuesta [mm]		3,98	1,95		6,16	2,12		6,83	2,3
Superposición total [mm]		5,93			8,28			9,13	
Nivel de superposición		67 %	100 %		74 %	100 %		75 %	100 %

## 5 Ejemplo 2 - Cálculo de área superficial y recubrimiento con dirección al colon de cápsulas prebloqueadas en recubridor de tambor

Como se requiere un determinado grosor de capa de recubrimiento para conseguir la funcionalidad de película deseada, la cantidad requerida de material de recubrimiento depende del área superficial del sustrato. Por este motivo, las cantidades de recubrimiento se expresan como mg de sustancia seca total por cm<sup>2</sup> de área superficial del sustrato. A continuación se describe la ecuación del área superficial de cápsulas prebloqueadas, considerando la diferencia media entre el estado prebloqueado y la longitud acumulada de las mitades de cápsula separadas, el cuerpo y el capuchón.

$$A_{\frac{1}{2}esfera} = 2 \left( \frac{d}{2} \right)^2 \pi$$

$$A_{\text{cilindro, cuerpo}} = 2\pi \left(\frac{d}{2}\right) (h - h_{\text{superpos}})$$

$$A_{\text{cilindro, capuch.}} = 2\pi \left(\frac{d}{2}\right) h$$

$$A_{\text{cápsula-segmento}} = A_{\frac{1}{2}\text{sfera}} + A_{\text{cilindro}}$$

$$A_{\text{cápsula prebloqueada}} = A_{\text{cuerpo}} + A_{\text{cilindro}}$$

Cálculo de una formulación de recubrimiento para un recubrimiento entérico funcional de cápsulas prebloqueadas.

Sustancia seca polimérica [g]

$$= \text{aumento peso polímero} \left[ \frac{mg}{100 * cm^2} \right] A_{\text{cápsula prebloqueada}} [mm^2] \left( \frac{\text{Tamaño de lote [g]}}{W_{\text{cápsula prebloqueada}} [mg]} \right)$$

Además, una formulación de recubrimiento puede incluir además del polímero, excipientes adecuados adicionales como plastificante, agente antiadherente, etc. Para calcular las cantidades de excipiente adecuadas [E<sub>i</sub>], tiene que calcularse la cantidad de cada excipiente respectivo basada en la sustancia polimérica seca en %. Para calcular el aumento de peso total, el aumento de peso de peso del polímero tiene que multiplicarse con el factor [E].

$$E = \frac{100 \% + E_1 + E_2 + \dots + E_n}{100 \%}$$

Sustancia seca total [g]

$$= \text{aumento peso polímero} \left[ \frac{mg}{100 * cm^2} \right] A_{\text{cápsula prebloqueada}} [mm^2] \left( \frac{\text{Tamaño de lote [g]}}{W_{\text{cápsula prebloqueada}} [mg]} \right) E$$

**Cálculo de ejemplo 2 para el cálculo de la superficie de cápsula externa en el estado prebloqueado.**

Tabla 3: Especificaciones de cápsula Vcaps® Plus:

Tamaño	00el	00	0el	0	1	1el	2	3	4
<b>Peso</b>									
Peso [mg]	130	122	107	96	76	81	61	47	38
Tolerancia [mg]	± 10	± 7	± 7	± 6	± 5	± 5	± 4	± 3	± 3
<b>Longitud de las mitades de las cápsulas (cuerpo y capuchón)</b>									
Cuerpo [mm]	22,20	20,22	20,19	18,44	16,61	17,70	15,27	13,59	12,19
Tolerancia [mm]	±0,46	±0,46	±0,46	±0,46	± 0,46	± 0,46	± 0,46	±0,46	±0,46
Capuchón [mm]	12,95	11,74	11,68	10,72	9,78	10,49	8,94	8,08	7,21
Tolerancia [mm]	±0,46	±0,46	±0,46	±0,46	± 0,46	± 0,46	± 0,46	±0,46	±0,46
<b>Diámetro externo</b>									
Cuerpo [mm]	8,18	8,18	7,34	7,34	6,63	6,63	6,07	5,57	5,05
Capuchón [mm]	8,53	8,53	7,65	7,64	6,91	6,91	6,35	5,82	5,32
<b>Longitud global en el estado bloqueado final</b>									
Longitud [mm]	25,3	23,30	23,5	21,70	19,40	20,40	18,00	15,90	14,30
Tolerancia [mm]	±0,30	±0,30	±0,30	±0,30	±0,30	±0,30	±0,30	±0,30	±0,30

La figura 2/4 muestra un dibujo esquemático del cuerpo (izquierda) y el capuchón (derecha) de una cápsula de cubierta dura Vcaps® Plus tamaño n.º 1 con las dimensiones pertinentes en mm. Las dimensiones se usan en el cálculo de ejemplo 2 para el cálculo de la superficie de cápsula exterior en el estado prebloqueado. Las dimensiones son:

Cuerpo: longitud = 16,61 mm, cilindro (longitud de la parte cilíndrica) = 13,29 mm, diámetro exterior = 6,63 mm

Capuchón: longitud = 9,78 mm, cilindro (longitud de la parte cilíndrica) = 6,32 mm, diámetro exterior = 6,91 mm

$$A_{\frac{1}{2}\text{esfera, cuerpo}} = 2 \left( \frac{6,63}{2} \right)^2 \pi = 69,05 [\text{mm}^2]$$

$$A_{\text{cilindro, cuerpo}} = 2\pi \left( \frac{6,63}{2} \right) (13,29 - 5,2) = 168,50 [\text{mm}^2]$$

$$A_{\frac{1}{2}\text{esfera, capuch.}} = 2 \left( \frac{6,91}{2} \right)^2 \pi = 75,00 [\text{mm}^2]$$

$$A_{\text{cilindro, capuch.}} = 2\pi \left( \frac{6,91}{2} \right) 6,32 = 137,20 [\text{mm}^2]$$

$$A_{\text{cápsula-cuerpo}} = 69,05 + 168,50 = 237,55 [\text{mm}^2]$$

$$A_{\text{cápsula-capuch.}} = 75,00 + 137,20 = 212,20 [\text{mm}^2]$$

$$A_{\text{cápsula prebloqueada}} = 237,55 + 212,20 = 449,75 [\text{mm}^2]$$

Tabla 4: Área superficial de las cápsulas

Parámetro	Cuerpo	Capuchón
A <sub>1/2 esfera</sub> [mm <sup>2</sup> ]	69,05	75,00
A cilindro [mm <sup>2</sup> ]	168,50	137,20
A segmento [mm <sup>2</sup> ]	237,55	212,20
A cápsula prebloqueada [mm <sup>2</sup> ]	449,75	

#### Cantidad de polímero, sustancia polimérica seca:

$$\text{Sustancia seca polimérica} [g] = 5 \left[ \frac{\text{mg}}{100 * \text{cm}^2} \right] 449,75 [\text{mm}^2] \left( \frac{300 [g]}{76 [\text{mg}]} \right) = 88,77 [g]$$

#### Cantidad de sustancia seca total:

$$E = \frac{100 \% + 17 \% + 10 \% + 2,5 \%}{100 \%} = 1,295$$

$$\text{Sustancia seca total} [g] = 5 \left[ \frac{\text{mg}}{100 * \text{cm}^2} \right] 449,75 [\text{mm}^2] \left( \frac{300 [g]}{76 [\text{mg}]} \right) 1,295 = 114,96 [g]$$

#### Formulación de ejemplo 2 para dirección al colon con Vcaps® plus tamaño 1

EUDRAGIT® FS 30 D y EUDRAGIT® L 30 D-55 son dispersiones acuosas de polímero con un 30 % en peso de contenido de polímero cada una. Las dispersiones de polímero EUDRAGIT® FS 30 D y EUDRAGIT® L 30 D-55 se mezclaron en un recipiente. Los excipientes se añadieron al agua mientras se agitaba suavemente. La suspensión de excipiente se añadió a la mezcla de dispersión de polímero. La suspensión de pulverización se agitó suavemente durante el proceso de recubrimiento.

Se recubrieron cápsulas Vcaps® plus tamaño 1 en el estado prebloqueado utilizando un recubridor de tambor. Después de ello, las cápsulas se rellenaron manualmente con 200 mg de cafeína y se cerraron al estado bloqueado final.

Tabla 5: Formulación de ejemplo 2 - Vcaps® Plus tamaño 1 (tamaño de lote de 300 g)

Material	Composición	Cantidades	Sustancia seca	Porcentaje de composición sólida
EUDRAGIT® FS 30 D	4,0 mg/cm <sup>2</sup>	295,89 g	88,77 g	77,21 %
EUDRAGIT® L 30 D-55	1,0 mg/cm <sup>2</sup>			
Monoestearato de glicerilo (40-55 %)	8,5 % en ds*	7,55 g	7,55 g	6,57 %
Polisorbato 80 (33 % ac.)	10,3 % en ds*	27,81 g	9,18 g	7,99 %
Citrato de trietilo	10,7 % en ds*	9,46 g	9,46 g	8,23 %
Agua desmineralizada	A demanda	425,34 g	n/a	n/a
Total	n/a	766,35 g	114,95 g	
Contenido sólido	15 % p/p			
Aumento de peso sólido total	6,5 mg/cm <sup>2</sup>			
*Cantidad basada en la sustancia polimérica seca [%]				

Tabla 6: Parámetros del proceso de ejemplo 2

Parámetro	Valor
Máquina	Lödige LHC
Calibre de boquilla [mm]	1,0
Diámetro interno del tubo [mm]	1,0
Sistema de suministro	Bomba peristáltica Verder Lab
Presión de atomización [bar]	0,4
Presión de patrón plano [bar]	0,4
Velocidad de la cubeta [rpm]	20 - 22
Volumen de aire de entrada [m <sup>3</sup> /h]	90 - 92
Parámetro	Valor
Temperatura de aire de entrada [°C]	29 - 39
Temperatura de aire de descarga [°C]	26 - 30
Temperatura del producto [°C]	26 - 30
Tasa de pulverización [g/min/kg]	0,8 - 2,7
Humedad de aire de descarga [% de h.r.]	30,0 - 37,5

5 **LOD**

Cápsula	recubrimiento previo	4,1 %
Cápsula	muestra intermedia 2,5 mg/cm <sup>2</sup>	4,7 %
Cápsula	muestra final 5 mg/cm <sup>2</sup>	4,6 %

10 **Método de ensayo de disolución:**

Aparato:	Aparato de palas ERWEKA DT 700 (USP II)
Método de detección:	UV en línea
Temperatura:	37,5 °C
Medio I:	700 ml de HCl 0,1 N ajustado a pH 1,20 (usando NaOH 2 N y HCl 2 N)

Medio II:	Después de 2 horas en medio I, se añadieron 194 ml de solución de $\text{Na}_3\text{PO}_4$ 0,2 N para aumentar el pH hasta 6,5 (ajuste fino del pH usando NaOH 2 N y HCl 2 N)
Medio III:	Después de una hora adicional en medio II, se añadieron 67 ml de solución de $\text{Na}_3\text{PO}_4$ 0,2 N para aumentar el pH hasta 7,2 (de nuevo ajuste fino del pH usando NaOH 2 N y HCl 2 N).
Velocidad de palas:	75 rpm

Tabla 7: Resultados de disolución de ejemplo 2

Medio	Tiempo [min]	Muestra 1 6,5 mg/cm <sup>2</sup> [% liberado]	Muestra 2 6,5 mg/cm <sup>2</sup> [% liberado]	Muestra 3 6,5 mg/cm <sup>2</sup> [% liberado]	Muestra 1 5,2 mg/cm <sup>2</sup> [% liberado]	Muestra 2 5,2 mg/cm <sup>2</sup> [% liberado]	Muestra 3 5,2 mg/cm <sup>2</sup> [% liberado]
HCl 0,1 N	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HCl 0,1 N	60	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HCl 0,1 N	120	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
pH 6,5	135	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
pH 6,5	150	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
pH 6,5	165	0,41	0,11	0,13	0,00	0,00	0,00
pH 6,5	180	1,00	0,62	0,77	0,47	0,24	0,11
pH 7,4	185	1,47	1,10	1,37	0,87	0,49	0,32
pH 7,4	190	2,05	2,87	2,11	3,16	0,92	1,03
pH 7,4	195	17,67	7,70	2,98	19,66	24,48	22,23
pH 7,4	210	92,26	45,15	63,04	96,67	99,78	90,81
pH 7,4	225	99,92	99,79	99,93	99,88	99,88	99,83
pH 7,4	240	99,88	99,86	99,86	99,93	99,92	99,92
pH 7,4	255	99,95	99,92	99,91	99,95	99,94	99,92
pH 7,4	270	99,96	99,94	99,93	99,96	99,96	99,92
pH 7,4	300	100,01	100,00	99,97	99,99	99,97	99,97

- 5 Otro ejemplo utilizando una mezcla de polímero para dirección al colon. Los resultados muestran bien una evaluación *in vitro* satisfactoria con resistencia en el estómago (pH 1,2) y el intestino delgado superior (pH 6,5) y liberación en la válvula ileocólica/colónica pH 7,4. El proceso de recubrimiento se estableció bien evitando captación significativa de agua de la cubierta de la cápsula.

#### 10 Ejemplo 3 - Recubrimiento entérico de cápsulas prebloqueadas en recubridor de tambor

- 15 EUDRAGIT® L 30 D-55 se proporcionó como un 30 % en peso de dispersión acuosa de polímero. Los excipientes adicionales se añadieron al agua mientras se agitaba suavemente. La suspensión de excipiente se añadió a la dispersión de polímero. La suspensión de pulverización se agitó suavemente durante el proceso de recubrimiento. Las cápsulas se recubrieron en el estado prebloqueado utilizando un recubridor de tambor. Después de ello, las cápsulas se rellenaron manualmente con 200 mg de cafeína y se cerraron al estado bloqueado final.

Tabla 8: Formulación de ejemplo 3 - Vcaps® Plus tamaño 1 (tamaño de lote: 300 g)

Material	Composición	Porcentaje de composición sólida
EUDRAGIT® L 30 D-55	5,5 mg/cm <sup>2</sup>	77,77 %
Monoestearato de glicerilo (40-55 %)	7,5 % en ds*	5,83 %
Polisorbato® 80	3,0 % en ds*	2,33 %
Citrato de trietilo	18,1 % en ds*	14,07 %
Agua desmineralizada	A demanda	n/a
Contenido sólido	16 % p/p	
Aumento de peso sólido total	7,1 mg/cm <sup>2</sup>	
*Cantidad basada en la sustancia polimérica seca [%]		

Tabla 9: Parámetros del proceso de ejemplo 3

Parámetro	Valor
Máquina	Lödige LHC
Tamaño de lote [g]	91
Calibre de boquilla [mm]	1,2
Diámetro interno del tubo [mm]	1,0
Bomba peristáltica	Verder lab
Presión de atomización [bar]	0,4
Presión de patrón plano [bar]	0,4
Temperatura ambiente [°C]	22,8-24,1
Humedad ambiental [% de h.r.]	36,6-38,7
Velocidad de la cubeta [rpm]	22
Volumen de aire de entrada [m <sup>3</sup> /h]	74 - 76
Temperatura de aire de entrada [°C]	28,6-33,5
Temperatura de aire de descarga [°C]	26,6-29,5
Temperatura del producto [°C]	25,8-27,4
Tasa de pulverización [g/min/kg]	0,9-4,6
Humedad de aire de descarga [% de h.r.]	31,8-38,0
Tiempo de proceso [min]	68

5

**Ensayo de disolución**

10

Las cápsulas prebloqueadas recubiertas con polímero se rellenaron manualmente con 200 mg de cafeína, se cerraron al estado bloqueado final y se ensayaron en un ensayo de disolución.

**Método:**

Aparato:	Aparato de palas ERWEKA DT 700 (USP II)
Método de detección:	UV en línea
Temperatura:	37,5 °C
Medio I:	700 ml de HCl 0,1 N ajustado a pH 1,2 (usando NaOH 2 N y HCl 2 N)
Medio II:	Después de 2 horas en medio I, se añadieron 214 ml de solución de Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> 0,2 N para aumentar el pH hasta 6,8 (ajuste fino del pH usando NaOH 2 N y HCl 2 N)
Velocidad de palas:	75 rpm



Tabla 10: Resultados de disolución - Ejemplo 3

Medio	Tiempo [min]	Muestra 1 7,1 mg/cm <sup>2</sup> liberado] [%]	Muestra 2 7,1 mg/cm <sup>2</sup> liberado] [%]	Muestra 3 7,1 mg/cm <sup>2</sup> liberado] [%]	Muestra 1 5,1 mg/cm <sup>2</sup> liberado] [%]	Muestra 2 5,1 mg/cm <sup>2</sup> liberado] [%]	Muestra 3 5,1 mg/cm <sup>2</sup> liberado] [%]
HCl 0,1 N	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HCl 0,1 N	30	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HCl 0,1 N	60	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HCl 0,1 N	90	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HCl 0,1 N	120	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
pH 6,8	130	0,28	0,13	0,08	0,18	0,10	-0,03
pH 6,8	140	73,21	43,84	45,92	54,60	50,76	64,65
pH 6,8	150	99,83	87,28	97,74	92,97	85,50	95,25
pH 6,8	165	100,07	99,87	100,36	99,46	99,70	99,93
pH 6,8	180	100,07	99,99	100,07	99,79	100,32	99,86
pH 6,8	210	100,14	99,93	100,26	99,81	100,18	99,98
pH 6,8	240	100,10	99,98	100,37	99,83	100,48	100,35

5 **Ejemplo C4 (ejemplo comparativo) - Recubrimiento en lecho fluido de mitades de cápsula separadas (cuerpo y capuchón)**

EUDRAGIT® FS 30 D se proporcionó como un 30 % en peso de dispersión acuosa de polímero. Los excipientes se añadieron al agua mientras se agitaba suavemente. La suspensión de excipiente se añadió a la dispersión de polímero. La suspensión de pulverización se agitó suavemente durante el proceso de recubrimiento.

Las cápsulas se recubrieron en el estado prebloqueado utilizando un recubridor de lecho fluido. Después de ello, las cápsulas se rellenaron manualmente con 200 mg de cafeína.

15 Tabla 11: Formulación de ejemplo C4 - Vcaps® Plus tamaño 0

Material	Composición	Composición	Porcentaje de composición sólida
Segmento de cápsula	cuerpos	capuchones	
Tamaño de lote (peso de inicio de cápsula)	36 g	35 g	
EUDRAGIT® FS 30 D	6,0 mg/cm <sup>2</sup>	6,0 mg/cm <sup>2</sup>	83,67 %
Monoestearato de glicerilo (40-55 %)	8,5 % en ds*	8,5 % en ds*	7,11 %
Polisorbato® 80	0,34 % en ds*	0,34 % en ds*	0,28 %
Citrato de trietilo	10,66 % en ds*	10,66 % en ds*	8,92 %
Agua desmineralizada	A demanda	A demanda	n/a
Contenido sólido	10 % p/p <sup>2</sup>	10 % p/p <sup>2</sup>	
Aumento de peso sólido total	7,2 mg/cm <sup>2</sup>	7,2 mg/cm <sup>2</sup>	
*Cantidad basada en la sustancia polimérica seca [%]			

Tabla 12: Parámetros del proceso de ejemplo C4

Parámetro	Valor	Valor
Máquina	Bosch Hüttlin Mycrolab con recipiente de producto pequeño	
Tamaño de lote [g]	36	35
Calibre de boquilla [mm]	0,8	0,8
Diámetro interno del tubo [mm]	1,0	1,0
Bomba peristáltica	Flocon perfilo 1003	
Presión de atomización [bar]	1,0	1,0
Microambiente [bar]	0,2 - 0,4	0,2
Temperatura ambiente [°C]	23,4 - 23,6	22,4 - 22,9
Humedad ambiental [% de h.r.]	35,1 - 38,5	35,5 - 37,0
Volumen de aire de entrada [m <sup>3</sup> /h]	19,9 - 23,0	19,0 - 22,0
Temperatura de aire de entrada [°C]	25,0 - 27,1	24,9 - 28,0
Temperatura de aire de descarga [°C]	19,4 - 21,5	18,9 - 21,5
Temperatura del producto [°C]	22,5 - 25,2	21,0 - 23,6
Tasa de pulverización [g/min]	1,6 - 2,8	1,6 - 2,6
Humedad de aire de descarga [% de h.r.]	33,1 - 46,9	34,4 - 48,2
Tiempo de proceso [min]	99	73

## 5 Investigación de la redondez de la cápsula de los cuerpos y los capuchones

### Equipo:

Microscopio óptico ZEISS AXIO Zoom.V16

Objetivo ZEISS PlanNeoFluar Z 1x/0,25 FWD 56 mm

Fuente de luz SCHOTT MC 1500

Luz incidente- luz anular SCHOTT S80-55

Cámara ZEISS Axiocam 503 color

Programa informático AxioVision SE64

Programa informático para análisis de imágenes Olympus Soft Imaging Solutions GmbH

### Preparación de muestra:

Se analizaron por separado las mitades de cápsula, el capuchón y el cuerpo. Para cada investigación se investigaron n = 10 muestras por mitad. Por lo tanto, las mitades de cápsula se pusieron en un portamuestras con el extremo abierto en dirección vertical hacia arriba. Después de ello, las muestras se analizaron con el equipo enumerado anteriormente.

### Investigación de la muestra:

El microscopio se configuró a un aumento de 10 veces, el área focal disminuye en la cubierta de cápsula según se observa desde la dirección vertical hacia abajo. La posición de las cápsulas se ajustó para evitar y oscurecer lo relacionado con una posición no vertical. En cuanto al área focal pertinente, la intensidad de la luz y el contraste tienen que ajustarse apropiadamente.

### Formación de imágenes y tabla de resultados:

Las imágenes se registraron como imágenes en blanco y negro (cuerpos de cápsula figura 3/4 y capuchones figura 4/4) y se transfirieron a la base de datos Scandium. La circunferencia de la cubierta de cápsula investigada desde la posición vertical hacia abajo se seleccionó utilizando el recuadro de herramientas del programa informático. Para esa circunferencia, se detectó y calculó el área [mm<sup>2</sup>], el diámetro de Feret y la longitud de la circunferencia. El diámetro

de Feret es una medida del tamaño del objeto a lo largo de una dirección especificada. En general, puede definirse como la distancia entre los dos planos paralelos que restringen el objeto perpendicular a esa dirección. Por lo tanto, también se denomina diámetro de calibre, que se refiere a la medición del tamaño del objeto con un calibre. Los resultados se presentan en la tabla a continuación que resume el mínimo, máximo, promedio y la desviación típica para el área de circunferencia [mm<sup>2</sup>], el diámetro de Feret y la longitud. La medición se repitió para cada muestra de capuchón y cuerpo de cápsula en total 20 veces. El factor de forma utilizado es la relación dimensional, una función del diámetro más grande y el diámetro más pequeño ortogonal al mismo:

$$\text{Relación dimensional} = \frac{d_{\text{mín}}}{d_{\text{máx}}}$$

La relación dimensional normalizada varía de aproximadamente 1 para una cápsula no recubierta sin deformación y a valores crecientes dependiendo del grado de deformación.

Tabla 13: Resultados de redondez de cápsula

Cuerpo					Capuchón				
N.º de imagen [objeto 2D]	Área	Promedio de Feret	Longitud	Relación dimensional	N.º de imagen [objeto 2D]	Área	Promedio de Feret	Longitud	Relación dimensional
	[mm <sup>2</sup> ]	[mm]	[mm]			[mm <sup>2</sup> ]	[mm]	[mm]	
B1	39,1	7,39	26,33	1,51	C1	44,7	7,69	26,77	1,28
B2	40,6	7,37	28,31	1,17	C2	42,6	7,61	28,63	1,42
B3	41,7	7,43	25,06	1,15	C3	45,2	7,69	30,36	1,20
B4	42,3	7,43	24,77	1,22	C4	44,7	7,64	28,76	1,20
B5	41,6	7,34	24,51	1,09	C5	45,1	7,61	26,22	1,02
B6	39,6	7,33	24,75	1,32	C6	43,8	7,56	28,26	1,12
B7	38,6	7,29	24,44	1,48	C7	44,5	7,64	26,33	1,22
B8	38,9	7,33	24,57	1,45	C8	43,4	7,59	27,37	1,29
B9	42,0	7,44	24,69	1,29	C9	44,2	7,64	27,19	1,28
B10	41,3	7,32	24,34	1,08	C10	44,1	7,60	26,53	1,25
<b>Min.</b>	<b>38,6</b>	<b>7,29</b>	<b>24,34</b>	<b>1,08</b>	<b>Min.</b>	<b>42,6</b>	<b>7,56</b>	<b>26,22</b>	<b>1,02</b>
<b>Promedio</b>	<b>40,6</b>	<b>7,37</b>	<b>25,18</b>	<b>1,28</b>	<b>Promedio</b>	<b>44,2</b>	<b>7,63</b>	<b>27,64</b>	<b>1,23</b>
<b>Máx.</b>	<b>42,3</b>	<b>7,44</b>	<b>28,31</b>	<b>1,51</b>	<b>Máx.</b>	<b>45,2</b>	<b>7,69</b>	<b>30,36</b>	<b>1,42</b>

### Análisis SEM

La investigación SEM de mitades de cápsulas recubiertas separadas, los cuerpos y los capuchones, ha demostrado que se formaban fisuras alrededor del reborde ahusado. Además, se observó en imágenes macroscópicas y de microscopio de barrido que los capuchones y cuerpos recubiertos por separado mostraban tendencias significativas de deformación durante el proceso de recubrimiento, lo que parece no ser reversible. Dicha deformación da lugar a dificultades durante el proceso de encapsulación manual, que permite la suposición de que un proceso de encapsulación automático no es factible ya que únicamente los capuchones y cuerpos seleccionados se ajustan entre sí. Por lo tanto, un recubrimiento en lecho fluido de cápsulas separadas no es un proceso adecuado para producir cápsulas que permitan rellenado automático de las cápsulas.

La encapsulación manual de la formulación y proceso descritos dio lugar a una tasa de rechazo considerando una encapsulación correcta a la primera de un 85 %. El ensayo de disolución a continuación se realizó con cápsulas que se rellenaron bien a la primera. Bien a la primera significa que las cápsulas se rellenaron y después se cerraron en una primera iteración.

### Ensayo de disolución

La cápsula se rellenó manualmente con 200 mg de cafeína

### Método:

Aparato: Aparato de palas ERWEKA DT 700 (USP II)

# ES 3 006 512 T3

Método de detección:	UV en línea
Temperatura:	37,5 °C
Medio I:	700 ml de HCl 0,1 N ajustado a pH 1,20 (usando NaOH 2 N y HCl 2 N)
Medio II:	Después de 2 horas en medio I, se añadieron 214 ml de solución de Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> 0,2 N para aumentar el pH hasta 6,8 (ajuste fino del pH usando NaOH 2 N y HCl 2 N)
Medio III:	Después de una hora adicional en medio II, se añadieron 46 ml de solución de Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> 0,2 N para aumentar el pH hasta 7,4 (de nuevo ajuste fino del pH usando NaOH 2 N y HCl 2 N).
Velocidad de palas:	75 rpm

Tabla 14: Resultados de disolución de ejemplo C4

Medio	Tiempo [min]	Muestra 1 mg/cm <sup>2</sup> liberado]	7,2 [%]	Muestra 2 mg/cm <sup>2</sup> liberado]	7,2 [%]	Muestra 3 mg/cm <sup>2</sup> liberado]	7,2 [%]	Muestra 1 mg/cm <sup>2</sup> liberado]	6 [%]	Muestra 2 mg/cm <sup>2</sup> liberado]	6 [%]	Muestra 3 mg/cm <sup>2</sup> liberado]	6 [%]
HCl 0,1 N	0	0,00		0,00		0,00		0,00		0,08		0,00	
HCl 0,1 N	15	0,00		0,00		0,00		0,00		0,06		0,00	
HCl 0,1 N	30	0,00		0,00		0,00		0,00		0,11		0,00	
HCl 0,1 N	60	0,00		0,00		0,00		0,00		0,15		0,24	
HCl 0,1 N	120	0,00		0,00		0,00		0,00		0,31		1,12	
pH 6,8	135	0,00		0,00		0,00		0,00		0,34		1,96	
pH 6,8	150	0,00		0,00		0,00		0,00		0,43		2,28	
pH 6,8	165	0,00		0,00		0,00		0,00		0,50		2,52	
pH 6,8	180	0,00		0,00		0,00		0,00		0,46		5,50	
pH 7,4	185	0,00		0,00		0,00		0,00		0,39		6,20	
pH 7,4	190	0,00		0,00		0,00		0,00		0,51		5,84	
pH 7,4	195	0,00		0,00		0,00		0,00		2,14		5,95	
pH 7,4	210	77,00		0,78		79,88		75,40		99,76		100,56	
pH 7,4	225	99,69		99,58		99,44		99,64		99,86		99,30	
pH 7,4	240	99,76		99,86		99,92		99,85		100,13		99,16	
pH 7,4	255	99,81		99,94		100,07		99,91		100,15		99,59	
pH 7,4	270	99,83		100,07		99,91		100,10		100,14		100,37	
pH 7,4	285	99,94		99,95		99,93		99,93		100,12		100,27	
pH 7,4	300	99,82		99,95		99,96		99,96		100,18		101,53	

**Ejemplo 5 - Recubrimiento entérico de cápsulas prebloqueadas en recubridor de tambor y relleno automático de cápsulas**

- 5 Para calcular el aumento de peso máximo adecuado para un proceso de encapsulación, se predijo el grosor de capa máximo que fuera igual a la anchura del hueco entre el capuchón y el cuerpo de la cápsula de cápsulas prebloqueadas o bloqueadas finales. En el ejemplo 11, el hueco promedio de las cápsulas Vcaps® Plus se calculó en 50 µm. Además, la densidad absoluta de un recubrimiento se predijo en aprox. 1 mg/cm<sup>3</sup>, el valor se verificó por investigaciones de microscopio electrónico de barrido de las muestras.

10

$$\text{Grosor de capa } [\mu\text{m}] = \text{aumento peso total} \left[ \frac{\text{mg} \cdot 10000}{\text{cm}^2} \right] / \text{densidad absoluta} \left[ \frac{\text{g} \cdot 1000}{\text{cm}^3} \right]$$

Tabla 15: Grosor de capa predicho

Aumento de peso total	Grosor de capa predicho
2,6 mg/cm <sup>2</sup>	26 µm
3,9 mg/cm <sup>2</sup>	39 µm
5,1 mg/cm <sup>2</sup>	51 µm

15

Se mezcló el o los polímeros EUDRAGIT® en un recipiente del tamaño adecuado. Los excipientes adicionales se añadieron al agua mientras se agitaba suavemente. Después de un tiempo posterior a la agitación adecuado, la suspensión de excipiente se añadió a la dispersión de polímero. La suspensión de pulverización se agitó suavemente durante el proceso de recubrimiento. Las cápsulas se recubrieron en el estado prebloqueado utilizando un recubridor de tambor.

20

Tabla 16: Formulación de ejemplo 5 - Vcaps® Plus tamaño 0 (tamaño de lote de 300 g)

Material	Composición	Porcentaje de composición sólida
EUDRAGIT® L 30 D-55	4 mg/cm <sup>2</sup>	77,77 %
Monoestearato de glicerilo (40-55 %)	7,5 % en ds*	5,83 %
Polisorbato® 80	3,0 % en ds*	2,33 %
Citrato de trietilo	18,1 % en ds*	14,07 %
Agua desmineralizada	A demanda	n/a
Contenido sólido	16 % p/p	
Aumento de peso sólido total	5,1 mg/cm <sup>2</sup>	
*Cantidad basada en la sustancia polimérica seca [%]		

Tabla 17: Parámetros del proceso de ejemplo 5

Parámetro	Valor
Máquina	Lödige LHC
Tamaño de lote [g]	300
Calibre de boquilla [mm]	1,0
Diámetro interno del tubo [mm]	1,0
Bomba peristáltica	Verder lab
Presión de atomización [bar]	0,5
Presión de patrón plano [bar]	0,5
Temperatura ambiente [°C]	22,6 - 23,1
Humedad ambiental [% de h.r.]	39,6 - 47,0
Velocidad de la cubeta [rpm]	15
Volumen de aire de entrada [m <sup>3</sup> /h]	90 - 92
Temperatura de aire de entrada [°C]	35,0 - 42,7
Temperatura de aire de descarga [°C]	24,7 - 28,4

Parámetro	Valor
Temperatura del producto [°C]	/
Tasa de pulverización [g/min/kg]	3,5 - 10,5
Humedad de aire de descarga [% de h.r.]	37,1 - 53,2
Tiempo de proceso [min]	81

### Parámetro de encapsulación

5 Se rellenaron 400 mg de una mezcla 50:50 de MCC y cafeína en las cápsulas prebloqueadas recubiertas con polímero usando un equipo de rellenado automático de cápsulas MG2 Labby Capsule con una conjugación de rellenado de polvo usando la herramienta de formato convencional de tamaño 0 para abrir, transportar, rellenar y cerrar las cápsulas. La salida de la máquina se estableció a 2000 cps/hora.

10 Las cápsulas ensayadas en la máquina de rellenado automático de cápsulas de 2,6 y 3,9 mg/cm<sup>2</sup> de aumento de peso sólido total fueron factibles para procesarlas automáticamente. A 5,1 mg/cm<sup>2</sup> de aumento de peso sólido total, la limitación fue la herramienta convencional que no podía funcionar con las cápsulas prebloqueadas debido al grosor de capa aumentado. Para investigar si podían observarse aumentos de peso de polímero por encima de 4 mg/cm<sup>2</sup> para esa formulación particular se requeriría herramienta modificada considerando el diámetro de cápsula aumentado.

### Descripción del análisis SEM de cuerpos y capuchones

20 El recubrimiento de las cápsulas prebloqueadas permite un rellenado superior de las cápsulas en comparación con las cápsulas separadas recubiertas en lecho fluido. La ventaja es que las cápsulas prebloqueadas proporcionan más estabilidad mecánica en comparación con las piezas de cápsula separadas. Además, las cápsulas prebloqueadas recubiertas garantizan que, durante el proceso, las dos piezas de cápsula ajusten entre sí. Además, el reborde ahusado está intacto y soporta el deslizamiento de los capuchones sobre el cuerpo hasta que la cápsulas está en estado bloqueado final. Se demuestra que los comprimidos recubiertos prebloqueados podían separarse en una máquina de rellenado de cápsulas también cuando ambas piezas están ligeramente unidas.

### Ensayo de disolución

#### Método:

Aparato:	Aparato de palas ERWEKA DT 700 (USP II)
Método de detección:	UV en línea
Temperatura:	37,5 °C
Medio I:	700 ml de HCl 0,1 N ajustado a pH 1,20 (usando NaOH 2 N y HCl 2 N)
Medio II:	Después de 2 horas en medio I, se añadieron 214 ml de solución de Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> 0,2 N para aumentar el pH hasta 6,8 (ajuste fino del pH usando NaOH 2 N y HCl 2 N)
Velocidad de palas:	75 rpm

Tabla 18: Resultados de disolución de ejemplo 5

Medio	Tiempo [min]	Muestra 1 2,6 mg/cm <sup>2</sup> [% liberado]	Muestra 2 2,6 mg/cm <sup>2</sup> [% liberado]	Muestra 3 2,6 mg/cm <sup>2</sup> [% liberado]	Muestra 1 3,9 mg/cm <sup>2</sup> [% liberado]	Muestra 2 3,9 mg/cm <sup>2</sup> [% liberado]	Muestra 3 3,9 mg/cm <sup>2</sup> [% liberado]
HCl 0,1 N	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HCl 0,1 N	30	0,06	0,03	0,00	0,09	0,11	0,04
HCl 0,1 N	60	0,05	0,08	0,04	0,11	0,15	0,05
HCl 0,1 N	90	0,07	0,09	0,05	0,12	0,17	0,07

Medio	Tiempo [min]	Muestra 1 mg/cm <sup>2</sup> liberado]	2,6 [%]	Muestra 2 mg/cm <sup>2</sup> liberado]	2,6 [%]	Muestra 3 mg/cm <sup>2</sup> liberado]	2,6 [%]	Muestra 1 mg/cm <sup>2</sup> liberado]	3,9 [%]	Muestra 2 mg/cm <sup>2</sup> liberado]	3,9 [%]	Muestra 3 mg/cm <sup>2</sup> liberado]	3,9 [%]
HCl 0,1 N	120	0,12		0,12		0,06		0,11		0,17		0,05	
pH 6,8	125	0,23		0,26		0,17		0,19		0,30		0,16	
pH 6,8	130	95,59		87,88		73,04		16,93		49,07		29,61	
pH 6,8	135	99,36		99,46		96,27		96,96		78,31		89,08	
pH 6,8	140	99,72		100,00		98,18		99,62		94,18		98,65	
pH 6,8	150	99,86		99,96		100,18		99,77		99,73		100,00	
Medio	Tiempo [min]	Muestra 1 mg/cm <sup>2</sup> liberado]	2,6 [%]	Muestra 2 mg/cm <sup>2</sup> liberado]	2,6 [%]	Muestra 3 mg/cm <sup>2</sup> liberado]	2,6 [%]	Muestra 1 mg/cm <sup>2</sup> liberado]	3,9 [%]	Muestra 2 mg/cm <sup>2</sup> liberado]	3,9 [%]	Muestra 3 mg/cm <sup>2</sup> liberado]	3,9 [%]
pH 6,8	165	99,96		100,05		100,20		99,91		100,19		99,98	
pH 6,8	180	100,29		100,06		100,38		99,90		99,81		100,01	

#### Ejemplos 6-9 - Recubrimiento entérico y dirección al colon de cápsulas prebloqueadas en recubridor de lecho fluido

5

#### Ejemplos de recubrimiento en lecho fluido y rellenado manual de cápsulas

Se mezcló el o los polímeros EUDRAGIT® en un recipiente. Los excipientes adicionales se añadieron al agua mientras se agitaba suavemente. Después de un tiempo posterior a la agitación adecuado, la suspensión de excipiente se añadió a la dispersión de polímero. La suspensión de pulverización se agitó suavemente durante el proceso de recubrimiento. Las cápsulas se recubrieron en el estado prebloqueado utilizando un recubridor de lecho fluido. Después de ello, las cápsulas se rellenaron manualmente con 200 mg de cafeína y después se cerraron al estado bloqueado final.

10

15 Tabla 19: Formulación de ejemplo 6-9 - Diversos tipos de cápsula

N.º de ejemplo	Tamaño de cápsula	Cubierta de cápsula	Fórmula	API	% de aumento de peso sólido total [mg/cm <sup>2</sup> ]	% de liberación de fármaco de las especificaciones <10 % después de 2 h de HCl 0,1 N**	% de liberación de las especificaciones de liberación después de 45 min en pH 6,8/7,4***
6	Tamaño 0	HPMC prebloqueada	EUDRAGIT® L 30 D-55 / EUDRAGIT® NM 30 D (relación de mezcla de 9:1)	Metoprolol	5% (0,9)	Sí	99 %
			+10 % de TEC en ds*		10% (1,8)	Sí	97 %
			Contenido de sólidos de agua diluyente 10 % p/p		15% (2,7)	Sí	96 %
7	Tamaño 0	HPMC prebloqueada	EUDRAGIT® L 30 D-55 / EUDRAGIT® NM 30 D (relación de mezcla de 7:3)	Metoprolol	10% (1,8)	Sí	97 %**
			+10 % de TEC en ds*		15% (2,7)	Sí	92 %**
			Contenido de sólidos de agua diluyente 10 % p/p				

N.º de ejemplo	Tamaño de cápsula	Cubierta de cápsula	Fórmula	API	% de aumento de peso sólido total [mg/cm²]	% de liberación de fármaco de las especificaciones	
						<10 % después de 2 h de HCl 0,1 N**	% liberación después de 45 min en pH 6,8/7,4***
8	Tamaño 0	HPMC prebloqueada	EUDRAGIT® L 30 D-55	Metoprolol	5% (0,9)	Sí	96 %
			50 % de TEC en ds*		8% (1,5)	Sí	96 %
			Contenido de sólidos de agua diluyente 10 % p/p				
9	Tamaño 3	HPMC prebloqueada	EUDRAGIT® L 30 D-55	Metoprolol	5% (0,9)	Sí	98 %
			50 % de TEC en ds*		8% (1,2)	Sí	96 %
			Contenido de sólidos de agua diluyente 10 % p/p	Omeprazol	8% (1,2)	Sí	86 %**

\*Cantidad basada en la sustancia polimérica seca [%]

\*\*En caso de FS 30D, liberación de fármaco de las especificaciones por debajo del 10 % después de 2 horas en HCl 0,1 N seguido de 1 hora en pH 6,8

\*\*\*En caso de FS 30D, liberación de fármaco después de 1 hora en tampón a pH 7,4

#### Ejemplo 10 - Protección contra la humedad

5 Tabla 20: Formulación de ejemplo 10 - Vcaps® Plus tamaño 0

Material	Composición	Porcentaje de composición sólida
EUDRAGIT® E PO	11,1 mg/cm²	57,15 %
Laurilsulfato de sodio	10 % en ds*	5,71 %
Ácido esteárico	15 % en ds*	8,57 %
Talco	50 % en ds*	28,57 %
Agua desmineralizada	A demanda	n/a
Contenido sólido	10 % p/p²	
Aumento de peso sólido total	19,4 mg/cm²	
*Cantidad basada en la sustancia polimérica seca [%]		

10 Se agitan laurilsulfato de sodio, ácido esteárico y EUDRAGIT® E PO sucesivamente en el agua, usando una placa disolvente, hasta que se obtiene una solución turbia clara amarillenta que dura aproximadamente 1-1,5 h. Se añade talco a la solución de polímero y se homogeneiza con una placa disolvente durante 15 minutos.

#### Parámetro del proceso

15 Se recogieron aproximadamente 70-100 gramos de cápsulas de HPMC prebloqueadas y se cargaron en un recubridor de lecho fluido (Pam Glatt GPCG 1.1) con ensamblaje Wuster.

Tabla 21: Parámetros del proceso de ejemplo 10

Parámetro	Valor
Calibre de boquilla [mm]	0,8
Altura de columna Wuster [mm]	45
Temperatura del producto [°C]	25-30
Temperatura de aire de entrada [°C]	35-40



Parámetro	Valor
Tasa de pulverización [g/min]	1-3
Flujo de aire [CFM]	25-40
Presión de aire de atomización [bar]	1,0-1,2

**Disolución:**5 **Método:**

Aparato:	Aparato de palas ERWEKA DT 700 (USP II)
Método de detección:	UV en línea
Temperatura:	37,5 °C
Medio I:	700 ml de HCl 0,1 N ajustado a pH 1,20 (usando NaOH 2 N y HCl 2 N)
Medio II:	700 ml de tampón fosfato ajustado a pH 4,5 (usando NaOH 2 N y HCl 2 N)
Medio III:	700 ml de tampón fosfato ajustado a pH 6,8 (usando NaOH 2 N y HCl 2 N)
Velocidad de palas:	75 rpm

- 10 La cápsula para el ensayo de disolución se recubrió con 7,2 mg/cm<sup>2</sup> de aumento de peso sólido total y se rellenó manualmente con 200 mg de cafeína y se ensayó.

Tabla 22: Resultados de disolución de ejemplo 10

Tiempo	HCl 0,1 N		Tampón fosfato pH 4,5		Tampón fosfato pH 6,8	
min	% de liberación	SD	% de liberación	SD	% de liberación	SD
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
15	40,9	9,9	29,1	12,8	0,2	0,0
30	83,5	10,7	82,5	9,1	17,0	12,7
45	95,6	1,5	98,4	4,2	58,7	18,0
60	97,5	0,3	101,3	2,3	85,5	12,3
90	97,6	0,5	101,2	2,3	98,8	1,5
120	97,8	0,4	101,3	2,3	100,6	0,7

- 15 **Estudio de captación de humedad**
- Cápsulas de HPMC recubiertas con EPO rellenas con y sin sílice se almacenaron a  $20 \pm 2$  °C/ $84 \pm 5$  % HR en un desecador con solución supersaturada de cloruro de potasio.

- 20 Tabla 23: Datos de captación de humedad de cápsulas recubiertas y no recubiertas rellenas con sílice.

Días	Sílice en solitario	Cápsula de HPMC sin sílice	Cápsula de HPMC con sílice	3 mg/cm <sup>2</sup>	6,6 mg/cm <sup>2</sup>	9,8 mg/cm <sup>2</sup>	13,9 mg/cm <sup>2</sup>	16,7 mg/cm <sup>2</sup>	19,4 mg/cm <sup>2</sup>
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	20,31	8,06	7,93	5,06	4,36	3,46	2,09	1,65	1,42
2	30,86	9,68	17,05	10,14	7,90	6,02	4,54	3,77	3,25
3	33,59	11,29	22,72	14,02	11,44	8,28	6,17	5,36	5,07
4	33,59	11,29	26,49	17,90	14,09	10,83	8,08	6,95	6,11
7	33,59	11,29	30,27	25,96	21,16	16,50	12,44	10,66	9,76
8	33,59	11,29	30,27	27,75	23,23	18,20	14,07	12,24	10,81
9	33,59	11,29	30,27	28,34	25,00	19,90	15,16	13,30	11,85
10	33,59	11,29	30,27	28,34	25,88	21,04	16,52	14,36	12,89

Días	Sílice en solitario	Cápsula de HPMC sin sílice	Cápsula de HPMC con sílice	3 mg/cm <sup>2</sup>	6,6 mg/cm <sup>2</sup>	9,8 mg/cm <sup>2</sup>	13,9 mg/cm <sup>2</sup>	16,7 mg/cm <sup>2</sup>	19,4 mg/cm <sup>2</sup>
11	33,59	11,29	30,27	28,34	26,18	22,17	17,34	15,16	13,67
14	33,59	11,29	30,27	28,34	27,94	25,29	20,33	17,80	16,28
15	33,59	11,29	30,27	28,64	28,24	25,57	21,42	18,60	16,80
17	33,59	11,29	30,27	28,94	28,53	26,99	23,05	20,45	18,63
18	33,59	11,29	30,27	28,94	28,53	27,27	23,60	20,98	19,67

Tabla 24: Datos de captación de humedad de cápsulas recubiertas y no recubiertas sin sílice.

Días	Cápsula de HPMC sin sílice	3 mg/cm <sup>2</sup>	6,6 mg/cm <sup>2</sup>	9,8 mg/cm <sup>2</sup>	13,9 mg/cm <sup>2</sup>	16,7 mg/cm <sup>2</sup>	19,4 mg/cm <sup>2</sup>
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	8,06	8,22	7,14	5,26	4,55	4,24	3,97
2	9,68	9,59	9,52	6,32	5,45	5,08	4,76
5	11,29	9,59	9,52	7,37	7,27	6,78	6,35
6	11,29	9,59	9,52	7,37	7,27	6,78	6,35
8	11,29	9,59	9,52	7,37	7,27	6,78	6,35
9	11,29	9,59	9,52	7,37	7,27	6,78	6,35

- 5 El ejemplo demuestra las capacidad del concepto de formulación también para recubrimientos protectores contra la humedad. Las cápsulas rellenas de sílice y bloqueadas muestran disminución significativa de la absorción de agua cuando se almacenan en un desecador. Este ejemplo demuestra las capacidad del concepto especialmente para formulaciones sensibles a la humedad.

#### 10 Ejemplo 11 - Anchura de hueco promedio de cápsula de cubierta dura Vcaps® Plus

- Como ejemplo, para la cápsula de cubierta dura Vcaps® Plus completa de intervalo de tamaño se calculó la anchura de hueco entre el cuerpo de cápsula y el capuchón en el estado prebloqueado o bloqueado final en función de un valor de 100 µm de grosor de la pared del capuchón de la cápsula como se describe en Capsugel Product Brochure [Dominique Cadé; Vcaps® Plus Capsules - A New HPMC Capsule for Optimum Formulation]. El grosor de la pared del capuchón de la cápsula se restó del diámetro externo del capuchón de la cápsula obteniendo el diámetro interno del capuchón de la cápsula. En la siguiente etapa, el diámetro interno del capuchón de la cápsula se restó del diámetro externo del cuerpo de la cápsula y dio como resultado la anchura promedio del hueco entre el cuerpo y el capuchón de la cápsula en el estado prebloqueado o bloqueado final. La anchura del hueco varía entre 25 µm para Vcaps® Plus tamaño 3 y 75 µm para Vcaps® Plus tamaño 00.

Tabla 25: Anchura de hueco promedio de cápsula de cubierta dura Vcaps® Plus

Tamaño	00el	00	0el	0el	0	1	1el	2	3	4
Grosor promedio de pared del capuchón [µm]*	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Diámetro externo										
Cuerpo [mm]	8,18	8,18	7,34	7,36	7,34	6,63	6,63	6,07	5,57	5,05
Capuchón [mm]	8,53	8,53	7,65	7,66	7,64	6,91	6,91	6,35	5,82	5,32
Anchura de hueco [µm]	75	75	55	50	50	40	40	40	25	35

\*Valor del Capsugel Brochure

## REIVINDICACIONES

1. Proceso para preparar una cápsula de cubierta dura recubierta con polímero, adecuada como recipiente para ingredientes farmacéuticos o nutracéuticos biológicamente activos, en donde la cápsula de cubierta dura comprende un cuerpo y un capuchón, en donde, en el estado cerrado, el capuchón se superpone al cuerpo en un estado prebloqueado o en un estado bloqueado final,  
 5 en donde la cápsula de cubierta dura que tiene un hueco de 10 a 100 micrómetros se proporciona en el estado prebloqueado,  
 y  
 10 se recubre por pulverización con una solución, suspensión o dispersión de recubrimiento que comprende un polímero o una mezcla de polímeros para crear una capa de recubrimiento que cubra la superficie externa de la cápsula de cubierta dura en el estado prebloqueado,  
 en donde la capa de recubrimiento se aplica en una cantidad de aproximadamente 0,7 a 5,5 mg/cm<sup>2</sup>,  
 en donde el polímero o una mezcla de polímeros se selecciona del grupo de polímeros aniónicos, polímeros catiónicos  
 15 o polímeros neutros,  
 el polímero aniónico es un copolímero aniónico de (met)acrilato, el polímero catiónico es un copolímero catiónico de (met)acrilato y el polímero neutro es un copolímero neutro de (met)acrilato,  
 en donde el grosor de la capa de recubrimiento es menor que el hueco entre el cuerpo no recubierto y el capuchón.
2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la cápsula de cubierta dura recubierta con polímero en el estado prebloqueado se abre, se rellena con un relleno que comprende un ingrediente farmacéutico o nutracéutico biológicamente activo, y se cierra en el estado bloqueado final.
3. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde la cápsula de cubierta dura recubierta con polímero en el estado prebloqueado se proporciona a una máquina de rellenado de cápsulas, que realiza la  
 25 abertura, rellenado con un relleno que comprende un ingrediente farmacéutico o nutracéutico biológicamente activo y cierre al estado bloqueado final.
4. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el material del cuerpo y el capuchón se selecciona de hidroxipropil metil celulosa, almidón, gelatina, pululano y un copolímero de un éster alquílico C1 a C4 de ácido (met)acrílico y ácido (met)acrílico.
5. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el polímero aniónico comprendido en la capa de recubrimiento es un copolímero polimerizado de un 25 a un 95 % en peso de ésteres alquílicos C1 a C12 de ácido acrílico o de ácido metacrílico y de un 75 a un 5 % en peso de monómeros de (met)acrilato con un grupo aniónico.
- 35 6. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el copolímero catiónico de (met)acrilato se polimeriza a partir de monómeros que comprenden ésteres alquílicos C1 a C4 de ácido acrílico o metacrílico y un éster alquílico de ácido acrílico o metacrílico con un grupo amonio terciario o cuaternario en el grupo alquilo.
7. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el cuerpo y el capuchón comprenden muescas envolventes u hoyuelos en la zona donde el capuchón se superpone al cuerpo, lo que permite que la cápsula se cierre por un mecanismo a presión en su sitio en el estado prebloqueado o en el estado bloqueado final.
- 40 8. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el cuerpo comprende un reborde ahusado.
9. Cápsula de cubierta dura recubierta con polímero, obtenida de un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
- 50

Figura 1/4

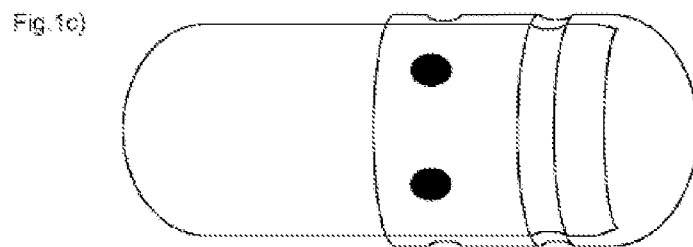
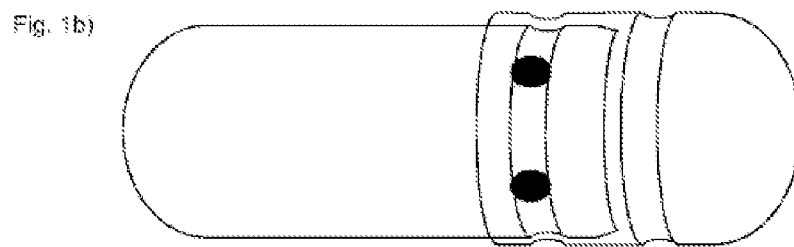
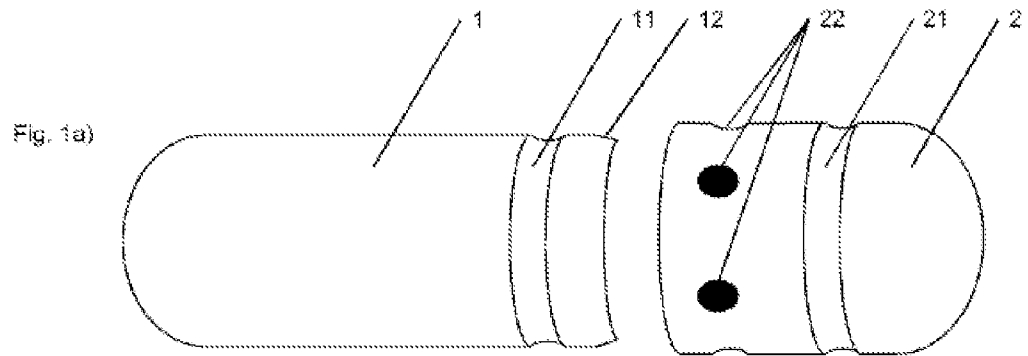


Figura 2/4

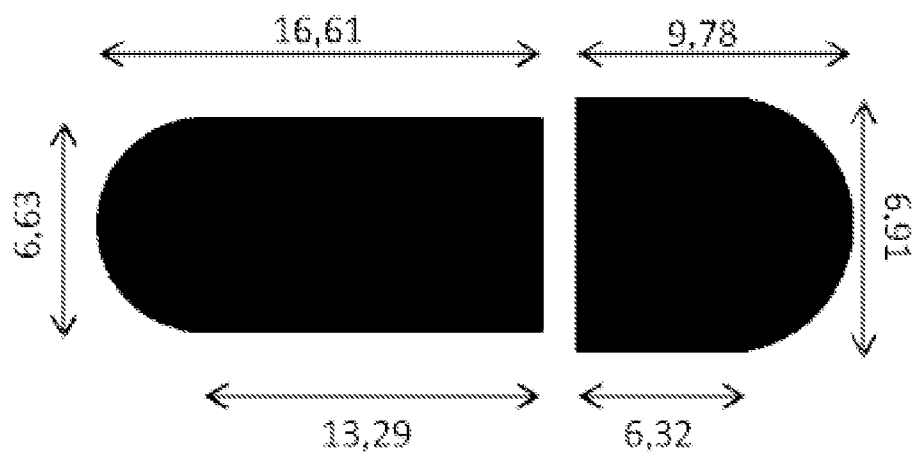


Figure 3/4

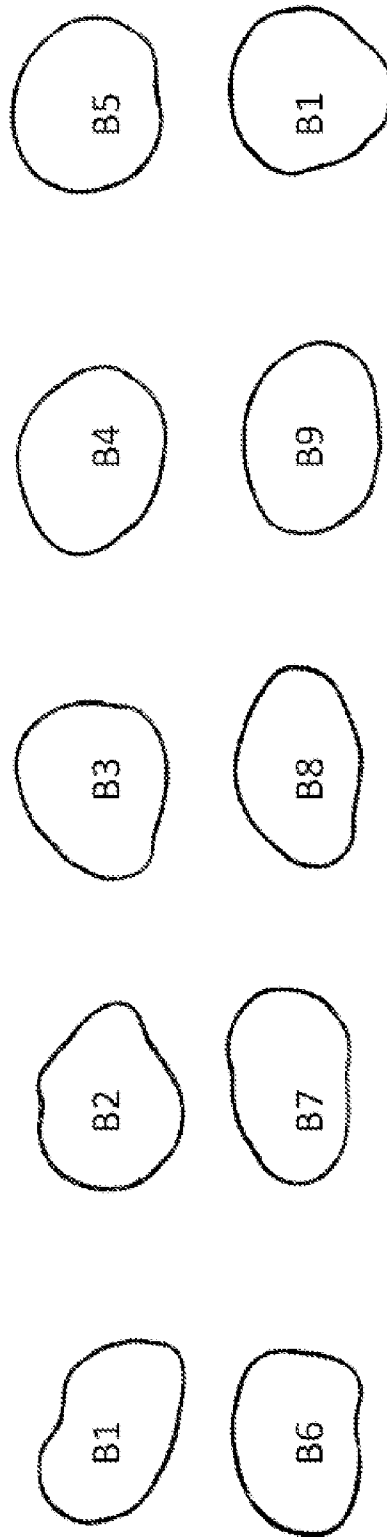


Figure 4/4

