

CUBIERTAS DE CÁPSULAS QUE COMPRENDEN UN ÉTER DE CELULOSA**ESTERIFICADO****CAMPO DE LA INVENCION**

5

Esta invención se refiere a cubiertas de cápsulas poliméricas que comprenden un éter de celulosa esterificado, un procedimiento para producir las cubiertas de cápsulas y cápsulas que comprenden dichas cubiertas de cápsulas.

10

INTRODUCCIÓN

Los ésteres de éteres de celulosa, sus usos y procedimientos para prepararlos son generalmente conocidos en la técnica. Los métodos conocidos para producir ésteres de éter de celulosa incluyen la reacción de un éter de celulosa con un anhídrido de ácido monocarboxílico alifático o un anhídrido de ácido dicarboxílico o una combinación de los mismos, por ejemplo como se describe en la patentes de E.U.A. Nos. 4,226,981 y 4,365,060.

Varios éteres de celulosa esterificados conocidos son útiles como polímeros entéricos para formas de dosificación farmacéutica, tales como ftalato de metilcelulosa (MCP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), succinato de metilcelulosa (MCS) o succinato de

acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS). Los éteres de celulosa esterificados se usan para revestir formas de dosificación, tales como tabletas, micropartículas o cápsulas. Los polímeros entéricos protegen el fármaco de la inactivación o degradación en el medio ácido o evitan la irritación del estómago por el fármaco, pero se disuelven en los canales intestinales para liberar el fármaco contenido en el mismo.

La patente de E.U.A. No. 4,365,060 describe cápsulas enterosolubles que se dice que tienen un excelente comportamiento de enterosolubilidad. Las cápsulas se preparan a partir de un éster mezclado de una alquil-, hidroxialquil- o hidroxialquil-alquil-celulosa esterificada con anhídrido de succinilo y un anhídrido de ácido monocarboxílico alifático. La patente de E.U.A. describe que el derivado de celulosa puede ser conformado en cápsulas no sólo por el método de inmersión convencional sino también por la deformación plástica a una temperatura elevada bajo presión tal como moldeo por compresión, formación al vacío, formación por moldeo similar y lo similar. La patente estadounidense afirma que las cápsulas enterosolubles tienen una excelente flexibilidad, incluso con la adición de una cantidad nula o muy pequeña de plastificante. Por desgracia, el método de inmersión requiere el uso de un solvente orgánico para disolver el éster mezclado de una alquil-, hidroxialquil- o

hidroxialquil-alquil-celulosa. Los solventes orgánicos a menudo no son deseables para usos farmacéuticos o nutricionales. Además, la manipulación de solventes orgánicos se añade a la complejidad del procedimiento para producir las
5 cápsulas. La formación de cápsulas por deformación plástica no es a menudo deseable ya sea debido a la importante tensión térmica y degradación térmica causada por el calor que se necesita para el termoformado o al complejo y costoso proceso de moldeo para la termoformación de cápsulas de película
10 delgada.

Para superar las desventajas mencionadas anteriormente, la publicación de solicitud de patente de E.U.A US 2012/0161364 describe una composición acuosa para cápsulas duras entéricas que comprende un material de base
15 entérica, tal como HPMCAS o HPMCP, un auxiliar de formación de cápsula, tal como un éter de celulosa, y un agente neutralizante, tal como hidróxido de sodio, amoníaco acuoso, hidróxido de potasio o hidróxido de calcio. El auxiliar de formación de cápsulas se utiliza en cantidades
20 significativas. De acuerdo con los ejemplos de trabajo, las cápsulas comprenden al menos 10 por ciento de un éter de celulosa como un auxiliar de formación de cápsula, basado en el peso total del polímero entérico y el auxiliar de formación de cápsula, cuando se usa HPMCP como polímero
25 entérico. Cuando HPMCAS se utiliza como polímero entérico,

las cápsulas comprenden incluso el 30 por ciento de un éter de celulosa como un auxiliar de formación de cápsula, basado en el peso total del polímero entérico y el auxiliar de formación de cápsula. Estos auxiliares de formación de película son polímeros no entéricos. Dichas grandes cantidades de éteres de celulosa como auxiliares de formación de película afectan las propiedades entéricas de las cápsulas. Aunque los tiempos de desintegración de más de 120 minutos se reporta a un pH de 1.2, es decir, en un entorno ácido como en el estómago, la liberación del fármaco contenido en la cápsula puede resultar antes de la desintegración completa. Además, las cápsulas basadas en HPMCAS son nebulosas en el documento US 2012/0161364.

La solicitud de patente internacional WO 2013/164121 enseña que muchas técnicas para preparar cápsulas todavía requieren la combinación de un polímero entérico (insoluble en ácido) y un polímero no entérico convencional, requieren sales o reguladores de pH que conducen a la sensibilidad o fragilidad del agua de las cubiertas de cápsula resultantes, requieren múltiples etapas de procesamiento, y/o necesitan ser procesados en medios no acuosos. Para resolver estos problemas, WO 2013/164121 describe una composición acuosa que comprende un polímero HPMCAS dispersado en agua, en donde el polímero se neutraliza parcialmente con al menos un material alcalino, tal como

amoníaco, hidróxido de sodio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, polímeros catiónicos y mezclas de los mismos. WO 2013/164121 muestra en los ejemplos que las cápsulas producidas a partir de estas dispersiones tienen una buena o
5 fina flexibilidad y una buena resistencia al agua desmineralizada, es decir, la cápsula se disuelve después de 2 horas. Desafortunadamente, estas dispersiones también comprenden una gran cantidad de triacetina plastificante, es decir, 10% en peso basado en el peso de HPMCAS. Dichas
10 cantidades grandes a menudo no son deseables en cápsulas para usos farmacéuticos o nutricionales. Además, WO 2013/164121 muestra también que las cápsulas comparativas preparadas a partir de dispersiones acuosas de HPMCAS que están completamente neutralizadas con NH_3 son frágiles y tienen una
15 pobre resistencia al agua desmineralizada y se disuelven en menos de 30 minutos. Las cápsulas comparativas son frágiles aunque comprenden aproximadamente 25% en peso de otros componentes que HPMCAS, específicamente el dispersante polimérico Tween 80, un agente formador de película HPMC, un
20 poloxámero de agente gelificante y/o triacetina plastificante.

Por consiguiente, todavía existe la necesidad urgente de proporcionar cubiertas de cápsulas poliméricas que muestren propiedades entéricas, particularmente cubiertas de
25 cápsulas duras, que no requieren el uso de una gran cantidad

de auxiliares poliméricos de formación de película o una gran cantidad de plastificantes no poliméricos. Es un objetivo de la presente invención proporcionar tales cubiertas de cápsulas poliméricas. Es otro objetivo de la presente invención producir tales cubiertas de cápsulas poliméricas de una manera eficiente, específicamente sin postratamiento de las cápsulas producidas con una o más capas adicionales para impartir propiedades entéricas.

Sorprendentemente, se ha encontrado que se pueden preparar cubiertas de cápsulas poliméricas de excelentes propiedades a partir de una composición acuosa que comprende un cierto éter de celulosa esterificado que está al menos parcialmente neutralizado con una sal específica, como se describe más adelante.

15

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Un aspecto de la presente invención es una cubierta de cápsula polimérica que comprende (A) al menos un éter de celulosa esterificado que comprende grupos acilo monovalentes alifáticos y grupos de la fórmula $-C(O)-R-COOH$, R que es un grupo hidrocarburo alifático o aromático divalente, en donde una parte de los grupos $-C(O)-R-COOH$ se neutraliza con una sal de amonio de ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético, y (B) de 0 a 7 por ciento en peso de un

plastificante no polimérico, basado en el peso del éter de celulosa esterificado, en donde el peso de dicho por lo menos un éter de celulosa esterificado es al menos 80 por ciento del peso total del polímero en la cubierta de la cápsula.

5 Otro aspecto de la presente invención es una cubierta de cápsula polimérica que se ha preparado a partir de una composición acuosa que comprende (A) al menos un éter de celulosa esterificado que comprende grupos acilo alifáticos monovalentes y grupos de la fórmula $-C(O)-R-COOH$,
10 R que es un grupo hidrocarburo alifático o aromático divalente, en donde al menos una parte de los grupos $-C(O)-R-COOH$ se neutralizan con una sal de amonio de ácido carbónico, ácido fórmico o Acético y (B) de 0 a 7 por ciento en peso de un plastificante no polimérico, basado en el peso del éter de
15 celulosa esterificado, en donde el peso de dicho por lo menos un éter de celulosa esterificado es al menos 80 por ciento del peso del polímero total en la composición acuosa.

Aún otro aspecto de la presente invención es una cápsula que comprende una cubierta de cápsula mencionada
20 anteriormente y comprende además un fármaco o un suplemento alimenticio o nutricional o una combinación de los mismos.

Aún otro aspecto de la presente invención es un proceso para producir cubiertas de cápsulas poliméricas que comprende las etapas de

25 proporcionar una composición acuosa que comprende

(A) al menos un éter de celulosa esterificado que comprende grupos de la fórmula $-C(O)-R-COOH$, R que es un grupo hidrocarburo alifático o aromático divalente, en donde al menos una parte de los grupos $-C(O)-R-COOH$ se neutralizan con una sal de amonio de ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético y (B) de 0 a 7 por ciento en peso de un plastificante no polimérico, basado en el peso del éter de celulosa esterificado, en donde el peso de dicho al menos un éter de celulosa esterificado es al menos 80 por ciento del peso total del polímero en la composición acuosa,

sumergir los pernos de moldeo en la composición acuosa,

formar una película sobre dichos pernos de moldeo al retirar dichos pernos de dicha composición acuosa, y

secar la película sobre los pernos de moldeo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 representa una fotografía de una cubierta de cápsula polimérica de la presente invención.

La figura 2 y 3 ilustran cada una la liberación de un fármaco desde una cápsula de la presente invención después de que el fármaco se ha llenado en una cubierta de cápsula de la presente invención y la cápsula llenada y sellada se coloca en una solución acuosa regulada de pH a un pH de 1.2 o

6.8, respectivamente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS MODALIDADES PREFERIDAS

5 Sorprendentemente, se ha encontrado que cápsulas
poliméricas y cubiertas de cápsulas de propiedades excelentes
pueden prepararse a partir de una composición acuosa que
comprende un cierto éter de celulosa esterificado que está
neutralizado al menos parcialmente con una sal de amonio de
10 ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético. Las cubiertas
de cápsula de excelente calidad se pueden producir en un
simple proceso de inmersión sin la necesidad de un solvente
orgánico y sin la necesidad de una gran cantidad de
auxiliares poliméricos de formación de película o una gran
15 cantidad de plastificantes no poliméricos.

 Uno o más éteres de celulosa esterificados
comprendidos en las cápsulas y cubiertas de cápsulas de la
presente invención tienen una cadena principal de celulosa
que tiene unidades repetitivas de D-glucopiranosas unidas
20 glicosídicamente β -1,4, designadas como unidades de
anhidroglucosa en el contexto de esta invención. El éter de
celulosa esterificado es preferiblemente una alquilcelulosa
esterificada, hidroxialquilcelulosa o
hidroxialquilalquilcelulosa. Esto significa que en el éter de
25 celulosa esterificado comprendido en las cápsulas y cubiertas

de cápsulas de la presente invención, al menos una parte de los grupos hidroxilo de las unidades de anhidroglucosa están sustituidas por grupos alcoxilo o grupos hidroxialcoxilo o una combinación de grupos alcoxilo e hidroxialcoxilo. Los

5 grupos hidroxialcoxilo son típicamente grupos hidroximetoxilo, hidroxietoxilo y/o hidroxipropoxilo. Los grupos hidroxietoxilo y/o hidroxipropoxilo se prefieren. Típicamente, uno o dos tipos de grupos hidroxialcoxilo están presentes en el éter de celulosa esterificado.

10 Preferiblemente está presente un único tipo de grupo hidroxialcoxilo, más preferiblemente hidroxipropoxilo. Los grupos alcoxilo son típicamente grupos metoxilo, etoxilo y/o propoxilo. Se prefieren los grupos metoxilo. Son ilustrativos de los éteres de celulosa esterificados anteriormente

15 definidos alquilcelulosas esterificadas, tales como metilcelulosas esterificadas, etilcelulosas y propilcelulosas; hidroxialquilcelulosas esterificadas, tales como hidroxietilcelulosas esterificadas, hidroxipropilcelulosas, e hidroxibutilcelulosas; e

20 hidroxialquilalquilcelulosas esterificadas, tales como hidroxietil metilcelulosas esterificadas, hidroximetil etilcelulosas, etil hidroxietilcelulosas, hidroxipropilmetilcelulosas, hidroxipropil etilcelulosas, hidroxibutilmetilcelulosas e hidroxibutil etilcelulosas; y

25 aquellos que tienen dos o más grupos hidroxialquilo, tales

como hidroxietilhidroxipropilmetilcelulosas esterificadas. Más preferiblemente, el éter de celulosa esterificado es una hidroxialquilmetilcelulosa esterificada, tal como una hidroxipropilmetilcelulosa esterificada.

5 El grado de sustitución de grupos hidroxilo de las unidades de anhidroglucosa por grupos hidroxialcoxilo se expresa mediante la sustitución molar de grupos hidroxialcoxilo, el MS (hidroxialcoxilo). El MS (hidroxialcoxilo) es el número promedio de moles de grupos
10 hidroxialcoxilo por unidad de anhidroglucosa en el éter de celulosa esterificado. Debe entenderse que durante la reacción de hidroxialquilación el grupo hidroxilo de un grupo hidroxialcoxilo unido a la cadena principal de celulosa puede ser además eterificar por un agente alquilante, por ejemplo,
15 un agente metilante, y/o un agente hidroxialquilante. Las múltiples reacciones subsiguientes de eterificación de hidroxialquilación con respecto a la misma posición de átomo de carbono de una unidad de anhidroglucosa producen una cadena lateral, en donde múltiples grupos hidroxialcoxilo
20 están unidos covalentemente entre sí por enlaces éter, formando cada cadena lateral como una formación completa de un sustituyente hidroxialcoxilo la cadena principal de celulosa.

El término "grupos hidroxialcoxilo" tiene que
25 interpretarse en el contexto de MS (hidroxialcoxilo) como

referencia a los grupos hidroxialcoxilo como las unidades constituyentes de sustituyentes hidroxialcoxilo, que comprenden un solo grupo hidroxialcoxilo o una cadena lateral como se ha indicado anteriormente, en donde dos o más unidades hidroxialcoxilo están unidas covalentemente entre sí por unión de éter. Dentro de esta definición no es importante si el grupo hidroxilo terminal de un sustituyente hidroxialcoxilo está alquilado adicionalmente o no; los sustituyentes hidroxialcoxilo alquilados y no alquilados se incluyen para la determinación de MS (hidroxialcoxilo). El éter de celulosa esterificado tiene generalmente una sustitución molar de grupos hidroxialcoxilo al menos 0.05, preferiblemente al menos 0.08, más preferiblemente al menos 0.12 y más preferiblemente al menos 0.15. El grado de sustitución molar no es generalmente mayor de 1.00, preferiblemente no mayor de 0.90, más preferiblemente no mayor de 0.70, y más preferiblemente no mayor de 0.50.

El número promedio de grupos hidroxilo sustituidos por grupos alcoxilo, tal como grupos metoxilo, por unidad de anhidroglucosa, se designa como el grado de sustitución de grupos alcoxilo, DS (alcoxilo). En la definición dada anteriormente de DS, el término "grupos hidroxilo sustituidos por grupos alcoxilo" debe ser interpretado dentro de la presente invención para incluir no sólo grupos hidroxilo alquilados unidos directamente a los átomos de carbono de la

cadena principal de celulosa, sino también grupos hidroxilo
alquilados De sustituyentes hidroxialcoxilo unidos a la
cadena principal celulósica. Los éteres de celulosa
esterificados tienen preferiblemente un DS(alcoxilo) de al
5 menos 1.0, más preferiblemente al menos 1.1, aún más
preferiblemente al menos 1.2, más preferiblemente al menos
1.4, y particularmente al menos 1.6. El DS (alcoxilo)
preferiblemente no es más de 2.5, más preferiblemente no más
de 2.4, aún más preferiblemente no más de 2.2, y la mayoría
10 no más de 2.05.

Más preferiblemente, el éter de celulosa
esterificado es una hidroxipropilmetilcelulosa esterificada
que tiene un DS(metoxilo) dentro de los intervalos indicados
anteriormente para DS(alcoxilo) y MS(hidroxipropoxilo) dentro
15 de los intervalos indicados anteriormente para
MS(hidroxialcoxilo).

El (los) éter(es) de celulosa esterificado(s)
comprendido(s) en las cápsulas y cubiertas de cápsulas de la
presente invención tiene/tienen grupos acilo monovalentes
20 alifáticos y grupos de la fórmula $-C(O)-R-COOH$, en donde R es
un grupo hidrocarburo alifático o aromático divalente y en
donde una parte de los grupos $-C(O)-R-COOH$ se neutralizan con
una sal de amonio de ácido carbónico, ácido fórmico o ácido
acético.

25 Los grupos acilo monovalentes alifáticos se

seleccionan preferiblemente del grupo que consiste de acetilo, propionilo y butirilo, tales como n-butirilo o i-butirilo.

Los grupos preferidos de la fórmula $-C(O)-R-COOH$ son

$-C(O)-CH_2-CH_2-COOH$, $-C(O)-CH=CH-COOH$ o $-C(O)-C_6H_4-COOH$. En los grupos de fórmula $-C(O)-C_6H_4-COOH$, el grupo carbonilo y el grupo carboxílico se disponen preferiblemente en posiciones orto.

Los éteres de celulosa esterificados preferidos son

i) HPMCXY, en donde HPMC es hidroxipropilmetilcelulosa, X es A (acetato) o X es B (butirato) o X es Pr (propionato) e Y es S (succinato), o Y es P (ftalato) o Y es M (maleato), tal como acetato ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAP), acetato maleato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAM) o acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), o

ii) acetato succinato de hidroxipropilcelulosa (HPCAS), propionato succinato de hidroxibutilmetilcelulosa (HBMCPPrS), propionato succinato de hidroxietil hidroxipropilcelulosa (HEHPCPrS); y acetato succinato de metilcelulosa (MCAS).

El acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS) es el éter de celulosa esterificado más preferido.

El éter o éteres de celulosa esterificados

comprendidos en las cápsulas y las cubiertas de cápsulas tiene/tienen generalmente un grado de sustitución de grupos acilo alifáticos monovalentes, tales como grupos acetilo, propionilo o butirilo, de al menos 0.05, más preferiblemente de al menos 0.10, y más preferiblemente al menos 0.20. El grado de sustitución de los grupos acilo alifáticos monovalentes es generalmente de hasta 1.75, preferiblemente hasta 1.50, más preferiblemente hasta 1.25, y más preferiblemente hasta 1.00, o incluso sólo hasta 0.65.

El (los) éter(es) de celulosa esterificado comprendido(s) en las cápsulas y cubiertas de cápsulas de la invención tiene/tienen generalmente un grado de sustitución de grupos parcialmente neutralizados de fórmula $-C(O)-R-COOH$, tal como succinilo parcialmente neutralizado, de al menos 0.05, preferiblemente al menos 0.10. El grado de sustitución de grupos parcialmente neutralizados de fórmula $-C(O)-R-COOH$ es generalmente hasta 1.6, preferiblemente hasta 1.30, más preferiblemente hasta 1.00, y más preferiblemente hasta 0.70 o incluso hasta 0.60.

La suma de i) el grado de sustitución de grupos acilo monovalentes alifáticos y ii) el grado de sustitución de grupos parcialmente neutralizados de fórmula $-C(O)-R-COOH$ es generalmente al menos 0.10, preferiblemente al menos 0.15, más preferiblemente al menos 0.20, lo más preferiblemente al menos 0.30, y particularmente al menos 0.40. La suma

mencionada no es generalmente mayor de 2.0, preferiblemente no más de 1.4, más preferiblemente no mayor de 1.15, más preferiblemente no mayor de 1.10 y particularmente no mayor de 1.00.

5 El término "grupos parcialmente neutralizados de fórmula $-C(O)-R-COOH$ " tal como se usa aquí significa una parte de los grupos $-C(O)-R-COOH$ se neutralizan con una sal de amonio de ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético. Las sales de amonio preferidas de ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético son carbonato de amonio, hidrogenocarbonato de amonio, formiato de amonio o acetato de amonio. El hidrogenocarbonato de amonio es el más preferido. Más preferiblemente, el éter de celulosa esterificado comprendido en las cápsulas y las cubiertas de cápsulas es acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa que se neutraliza parcialmente con carbonato de amonio o hidrogenocarbonato de amonio.

10

15

El contenido de los grupos acetato y éster succinato se determina de acuerdo con "Acetato succinato de hipromelosa", Farmacopea de Estados Unidos y Formulario Nacional, NF 29, pp. 1548-1550. Independientemente de si los grupos éster de succinato están presentes en el éter de celulosa esterificado en su forma ácida o neutralizada, el contenido de grupos éster de succinato se determina como grupos succinilo en su forma ácida ($-CO-CH_2-CH_2-COOH$).

20

25

Los valores indicados se corrigen para volátiles (determinados como se describe en la sección "pérdida por secado" en la monografía HPMCAS anterior). El método puede utilizarse de manera análoga para determinar el contenido de grupos propionilo, butirilo, ftalilo y otros ésteres.

El contenido de grupos éter en el éter de celulosa esterificado se determina de la misma manera que se ha descrito para "Hipromelosa", Farmacopea de Estados Unidos y Formulario Nacional, USP 35, pp. 3467-3469.

Los contenidos de grupos éter y éster obtenidos por los análisis anteriores se convierten en valores DS y MS de sustituyentes individuales de acuerdo con las fórmulas siguientes. Las fórmulas pueden usarse de manera análoga para determinar el DS y MS de sustituyentes de otros ésteres de éter de celulosa.

% de cadena principal de celulosa

$$\begin{aligned}
 &= 100 - \left(\%MeO * \frac{M(OCH_3) - M(OH)}{M(OCH_3)} \right) \\
 &\quad - \left(\%HPO * \frac{M(OCH_2CH(OH)CH_3) - M(OH)}{M(OCH_2CH(OH)CH_3)} \right) \\
 &\quad - \% \text{ acetil} * \frac{M(COCH_3) - M(H)}{M(COCH_3)} \\
 &\quad - \% \text{ succinoil} * \frac{M(COC_2H_4COOH) - M(H)}{M(COC_2H_4COOH)}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 DS(Me) &= \frac{\frac{\%MeO}{M(OCH_3)}}{\frac{\% \text{ de cadena principal de celulosa}}{M(AGU)}} & MS(HP) &= \frac{\frac{\%HPO}{M(HPO)}}{\frac{\% \text{ de cadena principal de celulosa}}{M(AGU)}} \\
 DS(Acetilo) &= \frac{\frac{\% \text{ de succinoilo}}{M(Acetilo)}}{\frac{\% \text{ de cadena principal de celulosa}}{M(AGU)}} & DS(Succinoilo) &= \frac{\frac{\% \text{ de succinoilo}}{M(Succinoilo)}}{\frac{\% \text{ de cadena principal de celulosa}}{M(AGU)}}
 \end{aligned}$$

5

$$\begin{aligned}
 M(MeO) &= M(OCH_3) = 31.03 \text{ Da} & M(HPO) &= M(OCH_2CH(OH)CH_3) = 75.09 \\
 DS(Acetilo) &= M(COCH_3) = 43.04 \text{ Da} & DS(Succinoilo) &= M(COC_2H_4COOH) = 101.04 \\
 M(AGU) &= 162.14 \text{ Da} & M(OH) &= 17.008 \text{ Da} & M(H) &= 1.008 \text{ Da}
 \end{aligned}$$

Por convención, el porcentaje en peso es un

10 porcentaje en peso promedio basado en el peso total de la

unidad de repetición de celulosa, incluyendo todos los

sustituyentes. El contenido del grupo metoxilo se reporta

basado en la masa del grupo metoxilo (es decir, $-OCH_3$). El

contenido del grupo hidroxialcoxilo se reporta basado en la

15 masa del grupo hidroxialcoxilo (es decir, $-O$ -alquilenol-OH);

tal como hidroxipropoxilo (es decir, $-O-CH_2CH(CH_3)-OH$). El

contenido de los grupos acilo alifáticos monovalentes se

reportan basado en la masa de $-C(O)-R_1$ en donde R_1 es un grupo

alifático monovalente, tal como acetilo ($-C(O)-CH_3$). El

20 contenido del grupo de fórmula $-C(O)-R-COOH$ se reporta basado

en la masa de este grupo, tal como la masa de grupos

succinilo (es decir, $-C(O)-CH_2-CH_2-COOH$).

El(los) éter(es) de celulosa esterificado(s)

comprendido(s) en las cápsulas y cubiertas de cápsula de la

25 presente invención generalmente tiene/tienen una viscosidad

de al menos 1.2 mPa·s, preferiblemente al menos 1.8 mPa·s, y más preferiblemente al menos 2.4 mPa·s, y generalmente no más de 200 mPa·s, preferiblemente no más de 100 mPa·s, más preferiblemente no más de 50 mPa·s, y más preferiblemente no más de 30 mPa·s, medida como una solución al 2.0 por ciento en peso del éter de celulosa esterificado en 0.43% en peso de NaOH acuosa a 20°C de acuerdo con "succinato de acetato de hipromelosa, Farmacopea de Estados Unidos y Formulacio nacional, NF 29, pp. 1548-1550".

La cubierta de cápsula polimérica de la presente invención puede comprender uno o más de los éteres de celulosa esterificados que tienen grupos de fórmula $-C(O)-R-COOH$ que son parcialmente neutralizados con una sal de amonio de ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético como se describe arriba. Sin embargo, es una gran ventaja de la presente invención que el peso total de estos éteres de celulosa esterificados en las cubiertas de cápsula de la presente invención es al menos 80 por ciento, preferiblemente por lo menos 85 por ciento, aún más preferiblemente por lo menos 90 por ciento, e incluso frecuentemente al menos 94 por ciento, basado en el peso total del polímero en la cubierta de la cápsula. La cantidad total de estos éteres de celulosa esterificados en las cubiertas de cápsula es hasta 100 por ciento o hasta 98 por ciento, o en algunos casos hasta 96 por

ciento, basado en el peso total del polímero en la cubierta de cápsula.

En una modalidad, la cubierta de cápsula polimérica de la presente invención comprende un auxiliar de formación de cápsula polimérica, típicamente sólo una pequeña cantidad, tal como 2 por ciento o más, o 4 por ciento o más, basado en el peso total de polímero en la cubierta de cápsula. Sin embargo, es una gran ventaja de la presente invención que la cubierta de cápsula sólo comprende hasta 20 por ciento, preferiblemente hasta 15 por ciento, más preferiblemente hasta 10 por ciento, y más preferiblemente sólo hasta 6 por ciento de un auxiliar de formación de cápsula polimérica, si lo hay, basado en el peso total del polímero en la cubierta de cápsula. La cantidad de auxiliar(es) de formación de cápsula polimérica es lo suficientemente pequeña para no afectar las propiedades entéricas de la cubierta de cápsula. Ejemplos de auxiliares de formación de cápsulas poliméricas son éteres de celulosa, tales como carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), por ejemplo, HPMC tipos 2910, 2906 y/o 2208 como se define en USP30-NF25; gelatina, pululano, derivados de almidón no entéricos, tales como almidón de hidroxipropilo; derivados de acetato de polivinilo (PVAP) y mezclas de los mismos. Ejemplares de otros auxiliares de formación de cápsulas poliméricas son los

agentes gelificantes. Los agentes gelificantes se usan típicamente en el "método de perno frío" para producir cápsulas, como se describe más adelante. Los agentes gelificantes típicos son carragenano, pectina o goma gelana.

5 La cantidad total de auxiliares de formación de cápsulas poliméricas que incluyen agentes gelificantes está dentro de los intervalos indicados anteriormente. Sorprendentemente, no se necesita un auxiliar de formación de cápsula polimérica para obtener cápsulas y cubiertas de cápsulas de la presente

10 invención de excelente calidad.

En otra modalidad, la cubierta de cápsula polimérica de la presente invención comprende hasta 7 por ciento, preferiblemente hasta 5 por ciento, más preferiblemente hasta 3 por ciento, y más preferiblemente

15 sólo hasta 2.5 por ciento de un plastificante no polimérico, basado en el peso del éter de celulosa esterificado. El límite inferior de plastificante es 0, 1.0 o 2.0 por ciento, basado en el peso del éter de celulosa esterificado. Sorprendentemente, no se necesita ningún plastificante para

20 obtener cápsulas y cubiertas de cápsulas de la presente invención de excelente calidad. Ejemplos de plastificantes no poliméricos son ésteres ftálicos, tales como dimetil-, dietil- y diisopropil-ftalato; ésteres cítricos, tales como trietil-, tributil-, acetiltriethyl- y acetiltributil citrato;

25 ésteres fosfóricos, tales como trietil-, tricresilo y

trifenilfosfato; Lactato de alquilo; ésteres de glicol; glicerol y ésteres de glicerol, tales como triacetato de glicerol también conocido como triacetina; ésteres de sacarosa; aceites y ésteres de ácidos grasos; estearato de butilo; sebacato de dibutilo; tartrato de dibutilo; adipato de diisobutilo, tributirina; propilenglicol; monoésteres de sorbitán; ésteres de ácidos grasos; ricinoleato de glicol; citrato de trietilo (TEC); acetil trialquil citrato; talco; y mezclas de los mismos.

La cubierta de cápsula polimérica de la presente invención puede comprender adyuvantes opcionales, tales como uno o más agentes gelificantes, agentes colorantes, pigmentos, opacificantes, saborizante y mejoradores del sabor, antioxidantes y cualquier combinación de los mismos.

Los aditivos opcionales son preferiblemente farmacéuticamente aceptables. La cantidad de los aditivos opcionales es típicamente de hasta 40 por ciento, más típicamente hasta 20 por ciento, y más típicamente hasta 10 por ciento, basado en el peso total de la cubierta de cápsula, siempre que el peso de una o más cantidades de éteres de celulosa esterificados descrito anteriormente a al menos 80 por ciento del peso total del polímero en la cubierta de cápsula y además proporciona que la cubierta de cápsula no comprenda más de 7 por ciento en peso de un plastificante no polimérico, basado en el peso del éter de celulosa esterificado.

La cubierta de cápsula polimérica de la presente invención se prepara a partir de una composición acuosa que comprende (A) al menos un éter de celulosa esterificado que comprende grupos acilo alifáticos monovalentes y grupos de la fórmula $-C(O)-R-COOH$ como se ha descrito más arriba, en donde al menos una parte de los grupos $-C(O)-R-COOH$ se neutralizan con una sal de amonio de ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético y (B) de 0 a 7 por ciento en peso de un plastificante no polimérico, basado en el peso del éter de celulosa esterificado, en donde el peso de dicho al menos un éter de celulosa esterificado es al menos 80 por ciento del peso total del polímero en la composición acuosa.

La composición acuosa comprende típicamente al menos 2 por ciento, preferiblemente al menos 5 por ciento, y más preferiblemente al menos 10 por ciento o incluso al menos 12 por ciento de éter(es) de celulosa esterificado(s), basado en el peso total de la composición acuosa. La composición acuosa comprende típicamente hasta 35 por ciento o hasta 30 por ciento, o más típicamente hasta 25 por ciento de éter(es) de celulosa esterificado(s), basado en el peso total de la composición acuosa. La composición acuosa de la presente invención puede comprender uno, dos o más tipos de éteres de celulosa esterificados anteriormente descritos, pero su cantidad total debe estar en los intervalos indicados anteriormente. Los aditivos opcionales, tales como los

auxiliares de formación de cápsulas, el(los) plastificante(s) no polimérico(s), otros aditivos opcionales y sus cantidades son los descritos anteriormente para las cubiertas de cápsulas. Sus intervalos de peso útiles se pueden calcular a partir de los intervalos descritos para las cubiertas de cápsulas y los porcentajes en peso de éter(es) de celulosa esterificado(s) y diluyente acuoso en la composición acuosa descrita aquí.

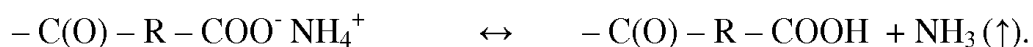
En la composición acuosa utilizada para preparar la cubierta de cápsula polimérica de la presente invención al menos una parte de los grupos $-C(O)-R-COOH$ en el(los) éter(es) de celulosa esterificado(s) se neutralizan con una sal de amonio de ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético, lo que significa que los grupos de la fórmula $-C(O)-R-COOH$ pueden neutralizarse parcialmente o totalmente con una sal de amonio de ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético. Preferiblemente, los grupos $-C(O)-R-COOH$ se neutralizan totalmente o parcialmente en tal grado con una sal de amonio de ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético que el éter de celulosa esterificado es soluble en la composición acuosa usada para preparar la cubierta de cápsula polimérica. El uso de una solución acuosa del éter de celulosa esterificado para preparar la cubierta de cápsula polimérica proporciona muchas ventajas. Por ejemplo, las soluciones acuosas son típicamente más fáciles de manipular

que las soluciones basadas en solventes orgánicos. Además, cuando el éter de celulosa esterificado es soluble en la composición acuosa, no hay necesidad de utilizar las altas cantidades de dispersante que se necesitan para las
5 dispersiones descritas en la solicitud de patente internacional WO 2013/164121. En la composición acuosa utilizada para preparar las cubiertas de cápsulas poliméricas de la presente invención el peso de dispersante típicamente no es más de 5 por ciento, más típicamente no más de 2 por
10 ciento, e incluso más típicamente no más de 1 por ciento, basado en el peso total del(los) éter(es) de celulosa esterificado(s). Más típicamente, la composición acuosa usada para preparar la cubierta de cápsula polimérica de la presente invención no comprende un dispersante.

15 En la composición acuosa utilizada para preparar la cubierta de cápsula polimérica de la presente invención preferiblemente al menos 50 por ciento en mol, más preferiblemente al menos 75 por ciento en mol, más preferiblemente al menos 85 por ciento en mol, y
20 particularmente al menos 87 por ciento en mol de los grupos de fórmula $-C(O)-R-COOH$ en el(los) éter(es) de celulosa esterificado(s) se neutralizan con una sal de amonio de ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético. Preferentemente, hasta 100 por ciento en mol, más preferiblemente hasta 95 por
25 ciento en mol, y más preferiblemente hasta 93 por ciento en

mol de los grupos de fórmula $-C(O)-R-COOH$ se neutralizan con una sal de amonio de ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético. Puede ser deseable incorporar una cantidad mayor de sal de amonio de ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético en la composición acuosa que la necesaria para lograr 100 por ciento de neutralización de los grupos de fórmula $-C(O)-R-COOH$. Preferiblemente, la sal de amonio de ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético se incorpora en dicha cantidad en la composición acuosa de modo que el pH resultante de la composición sea al menos 5.5, más preferiblemente al menos 5.8 y más preferiblemente al menos 6.3; y preferiblemente hasta 7.5, más preferentemente hasta 7.2, y más preferiblemente hasta 7.0, medido a 23°C. Para lograr dicho grado de neutralización, típicamente al menos 0.5 mmoles, preferiblemente al menos 0.8 mmoles, y más preferiblemente al menos 0.9 mmoles, y típicamente hasta 2.0 mmoles, preferiblemente hasta 1.5 mmoles, y más preferiblemente hasta 1.2 mmoles de sal de amonio del ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético se incorporan en la composición acuosa por mol de los grupos de fórmula $-C(O)-R-COOH$ que están comprendidos en la composición acuosa. Durante la producción de las cubiertas de cápsulas, particularmente durante su secado a temperatura elevada, algunos o casi todos los grupos neutralizados $-C(O)-R-COO-NH_4^+$ en el éter de celulosa esterificado se transforman nuevamente en su forma

ácida de manera que en la cubierta de cápsula polimérica
 producida sólo una parte, y algunas veces solamente un número
 pequeño, de los grupos $-C(O)-R-COOH$ en el éter de celulosa
 esterificado permanece neutralizada con una sal de amonio de
 5 ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético:



En las cápsulas y cubiertas de cápsulas de la
 presente invención, particularmente en las cápsulas y
 cubiertas de cápsulas secadas de la presente invención,
 10 típicamente 3 por ciento en mol o más, más típicamente 10 por
 ciento en mol o más, y más típicamente 20 por ciento en mol o
 más, pero típicamente no más de 55 por ciento en mol, más
 típicamente no más de 45 por ciento en mol, y más típicamente
 no más de 40 por ciento en mol de los grupos de fórmula -
 15 $C(O)-R-COOH$ en el(los) éter(es) de celulosa esterificado(s)
 son todavía neutralizados con una sal de amonio de ácido
 carbónico, ácido fórmico o ácido acético.

La composición acuosa que se usa para producir una
 cápsula de la presente invención comprende un diluyente
 20 acuoso. El diluyente acuoso es agua, opcionalmente mezclada
 con una cantidad menor de un solvente orgánico. El diluyente
 acuoso preferiblemente consiste de 50 a 100 por ciento en
 peso, más preferiblemente 65 a 100 por ciento en peso, y más
 preferiblemente 75 a 100 por ciento en peso de agua y
 25 preferiblemente 0 a 50 por ciento en peso, más

preferiblemente 0 a 35 por ciento en peso, y más preferiblemente 0 a 25 por ciento en peso de un solvente orgánico, basado en el peso total de agua y el solvente orgánico. Los solventes orgánicos útiles son solventes orgánicos polares que tienen uno o más heteroátomos, tales como oxígeno, nitrógeno o halógeno como el cloro. Los solventes orgánicos más preferidos son alcoholes, preferiblemente alcoholes monofuncionales, tales como metanol, etanol, isopropanol o n-propanol; éteres, tales como tetrahidrofurano, cetonas, tales como acetona; metil etil cetona, o metil isobutil cetona; acetatos, tales como acetato de etilo; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno; o nitrilos, tales como acetonitrilo. Preferiblemente, la composición acuosa de la presente invención comprende agua sola como diluyente acuoso. La cantidad del diluyente acuoso es típicamente al menos 60 por ciento, más típicamente al menos 70 por ciento, y más típicamente al menos 75 por ciento, basado en el peso total de la composición acuosa. La cantidad del diluyente acuoso es típicamente no más del 95 por ciento, más típicamente no más del 90 por ciento, y más típicamente no más del 87 por ciento, basado en el peso total de la composición acuosa.

La solicitud de patente UK GB 2 353 215 describe el uso de un agente regulador de pH con alta presión de vapor, tal como hidrogenocarbonato de amonio, para aumentar el pH

del agua a 7.8 y disolver los polímeros entéricos, tales como acetato ftalato de celulosa (CAP), hidroxipropilmetilcelulosa ftalato (HPMCP), acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS) o ésteres de ácido polimetacrílico. La solución se utiliza para revestir tabletas. Después del secado de la solución de revestimiento acuosa, el regulador de pH se evapora y cambia el polímero a su estado no ionizado. El uso de la solución para producir películas libres o para producir cápsulas no se describe en GB 2 353 215. Además, la solución de revestimiento comprende una gran cantidad del triacetina plastificante. Cuando HPMCAS se usa como polímero entérico, la cantidad de triacetina plastificante es tan alta como 20 por ciento, basado en el peso de HPMCAS.

En vista de la descripción de GB 2 353 215, es muy sorprendente que se puedan producir cápsulas de alta calidad a partir de una composición acuosa que comprende (A) al menos un éter de celulosa esterificado que comprende grupos de la fórmula $-C(O)-R-COOH$, en donde al menos una parte de los grupos $-C(O)-R-COOH$ se neutralizan con una sal de amonio de ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético y (B) de 0 a 7 por ciento en peso de un plastificante no polimérico, basado en el peso del éter de celulosa esterificado, en donde dicho al menos un éter de celulosa esterificado conforma al menos 80 por ciento del peso total del polímero en la composición

acuosa. Preferiblemente, se producen cubiertas de cápsulas para uso entérico, es decir cubiertas de cápsulas que se disuelven en los canales intestinales para liberar el ingrediente activo como un fármaco contenido en las cápsulas.

5 Preferiblemente, se producen cápsulas duras a partir de la composición acuosa descrita.

Es aún más sorprendente que se puedan producir cápsulas de alta calidad a partir de dicha composición acuosa en un simple proceso de inmersión. Por consiguiente, en otro
10 aspecto más de la invención tal composición acuosa se usa para la fabricación de cubiertas de cápsulas en un proceso que comprende los pasos de sumergir los pernos de moldeo en la composición acuosa, formar una película sobre dichos pernos de moldeo retirando dichos pernos de dicha composición
15 acuosa y secado de la película sobre los pernos de moldeo.

De acuerdo con una modalidad preferida el proceso para producir cubiertas de cápsulas comprende los pasos de proporcionar la composición acuosa como se ha descrito anteriormente, precalentar pernos de moldeo a una temperatura
20 superior a la composición acuosa, sumergir los pernos de moldeo precalentados en la composición acuosa, formar una película sobre dichos pernos de moldeo extrayendo dichos pernos de dicha composición acuosa, y secando la película sobre los pernos de moldeo. El método se conoce generalmente
25 como "método de perno caliente" y típicamente se caracteriza

por 3 factores principales. El primer factor es la temperatura de la composición acuosa. La temperatura de la composición acuosa determina la fluidez de la composición acuosa revestida sobre el perno de moldeo. La temperatura de la composición acuosa es típicamente al menos 5°C, más típicamente al menos 10°C, y típicamente hasta 30°C, más típicamente hasta 25°C. La composición acuosa se mantiene típicamente a una temperatura que es menor que la temperatura de gelificación de la misma de 2 a 12°C, por ejemplo, de 2 a 10°C. El segundo factor es la temperatura del perno de moldeo. La temperatura del perno de moldeo precalentado es un factor importante para determinar el grosor de película de la cápsula o cubierta de la cápsula, respectivamente. El grosor de película de la cápsula o cubierta de cápsula, respectivamente, puede disminuir a medida que la temperatura disminuye, y el grosor de la película de la cápsula o cubierta de la cápsula, respectivamente, puede aumentar a medida que la temperatura aumenta. El perno de moldeo se mantiene típicamente a una temperatura que es mayor que la temperatura de gelificación para la composición acuosa de 10 a 75°C, preferiblemente por 20 a 70°C, aunque la temperatura del perno de moldeo puede variar de acuerdo con el tamaño de la cápsula. La temperatura del perno de moldeo es típicamente al menos 40°C, más típicamente al menos 50°C, y típicamente hasta 95°C, más típicamente hasta 90°C. El tercer factor es

la temperatura de secado. La temperatura de secado controla generalmente la fluidez de la composición acuosa revestida sobre el perno de moldeo. En general, la composición acuosa que está recubierta sobre el perno de moldeo y que ha de secarse se transfiere a un dispositivo de secado. A este respecto, al comienzo del secado, la composición acuosa se mantiene a una temperatura que es igual o mayor que la temperatura de gelificación para la composición acuosa durante un periodo de tiempo predeterminado para fijar completamente la composición acuosa sobre el perno de moldeo para evitar que fluya la composición acuosa. Una temperatura de secado típica es 60°C o más, preferiblemente 65°C o más, y más preferiblemente 70°C o más. Las temperaturas de secado típicas son hasta 85°C, preferiblemente hasta 80°C, y más preferiblemente hasta 75°C. Un primer periodo de secado está generalmente en el intervalo de 1 a 240 minutos, por ejemplo 60 a 150 minutos. A continuación, el perno de moldeo se mantiene generalmente en un dispositivo de secado a una temperatura más baja, típicamente de 20 a 40°C, durante un segundo periodo de secado para secar completamente la cápsula, por ejemplo, durante 30 a 60 minutos.

Otro método para la fabricación de cápsulas es el "método de perno frío". En este método, la composición acuosa descrita anteriormente que comprende un éter de celulosa esterificado que se neutraliza al menos parcialmente con una

sal de amonio de ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético como se ha descrito anteriormente y adicionalmente un agente de gelificación tal como carragenano, pectina, goma de gelano, u otro agente secuestrante o auxiliar gelificante, tal como iones de potasio, magnesio, amonio o calcio. En el método de perno frío, la temperatura del perno de moldeo es típicamente al menos 15°C, más típicamente al menos 20°C, y típicamente hasta 22°C, más típicamente hasta 25°C. Más preferiblemente, los pernos de moldeo se mantienen a temperatura ambiente. Los pernos de moldeo se sumergen en la composición acuosa que se precalienta a una temperatura superior a los pernos de moldeo. La composición acuosa se mantiene generalmente a una temperatura por encima de su temperatura de gelificación. La temperatura de la composición acuosa es típicamente al menos 40°C, más típicamente al menos 45°C, y típicamente hasta 48°C, más típicamente hasta 50°C. Los pernos de inmersión se retiran de la composición acuosa y se obtiene una película sobre los pernos de inmersión, y la película se seca sobre los pernos de inmersión para obtener cubiertas de cápsula moldeadas en los pernos. Una temperatura de secado típica es de 30°C o más, preferiblemente de 35°C o más, y más preferiblemente de 40°C o más. Las temperaturas de secado típicas son hasta 80°C, preferiblemente hasta 70°C, y más preferiblemente hasta 65°C.

Las cubiertas de cápsula pueden adoptar la forma de

tapas y cuerpos, que después se retiran de los pernos. Las cápsulas se acoplan con cuerpos para formar cápsulas.

Sin pretender estar ligado a la teoría, el solicitante cree que el subproducto residual de la reacción de neutralización, tal como H_2CO_3 , actúa como plastificante asociándose con los grupos succínicos $-\text{C}(\text{O})-\text{R}-\text{COOH}$ cuando la composición acuosa se pone en contacto con pernos de moldeo precalentados que tienen una temperatura superior a la composición acuosa o cuando la composición acuosa se precalienta antes de que se ponga en contacto con pernos fríos y cuando la composición acuosa forma una película sobre los pernos de moldeo durante el proceso de inmersión. Cuando la composición acuosa se seca sobre los pernos de moldeo, la(s) sal(es) de amonio residual de ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético se descomponen típicamente a la temperatura de secado. Por ejemplo, el hidrogenocarbonato de amonio (NH_4HCO_3) se descompone en NH_3 , CO_2 y H_2O a aproximadamente 60°C o más a presión atmosférica. Sin pretender estar ligado a la teoría, el solicitante cree que la evaporación de NH_3 y CO_2 además de H_2O contribuye al ajuste de la película sobre los pernos de moldeo dando como resultado una película homogénea. Las cápsulas y cubiertas de cápsulas de secas no comprenden cantidades sustanciales de material alcalino residual. Esta es una gran ventaja en comparación con las cápsulas descritas en WO 2013/164121. Las

cápsulas descritas en WO 2013/164121 comprenden material alcalino que no se evapora al secar y/o que comprende una gran cantidad de plastificante no polimérico, tal como triacetina.

5 Además, durante el secado de las cubiertas de cápsulas sobre los pernos de moldeo a temperatura elevada, algunos o casi todos los grupos neutralizados $-C(O)-R-COO-NH_4^+$ en el éter de celulosa esterificado se transforman nuevamente en su forma ácida:



Los éteres de celulosa esterificados que comprenden grupos ácidos $-C(O)-R-COOH$ tienen propiedades entéricas, es decir, son sustancialmente insolubles en el fluido gástrico y se disuelven rápidamente en el fluido intestinal. Por
15 consiguiente, las cápsulas y cubiertas de cápsulas poliméricas de la presente invención son particularmente útiles para el uso entérico, es decir, las cubiertas de cápsulas que se disuelven en los canales intestinales para liberar el ingrediente activo como un fármaco contenido en
20 las cápsulas. Se prefieren las cubiertas de cápsulas duras.

Otro aspecto de la invención son cápsulas, particularmente cápsulas duras, que comprenden una cubierta de cápsula de la invención y que además comprenden uno o más fármacos y/o uno o más suplementos nutricionales o
25 alimenticios, tal como una o más vitaminas, hierbas o

suplementos minerales. El fármaco, suplemento alimenticio o nutricional está rodeado por el material de cubierta de la presente invención. Las cápsulas duras son preferiblemente cápsulas duras de dos piezas. Las cubiertas de cápsula en
 5 forma de tapas y cuerpos pueden prepararse como se ha descrito anteriormente. Uno o más fármacos y/o uno o más suplementos nutricionales o alimenticios se pueden colocar en cuerpos de cápsulas, las cápsulas se pueden acoplar con cuerpos para formar cápsulas y las cápsulas formadas se
 10 pueden sellar según métodos conocidos en la técnica.

Algunas modalidades de la invención se describirán ahora en detalle en los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

15

A menos que se indique lo contrario, todas las partes y porcentajes son en peso. En los ejemplos se utilizan los siguientes procedimientos de prueba.

20 Viscosidad de acetato succinato de
hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS)

Un 2.0% en peso de la solución de HPMCAS en 0.43% de NaOH acuoso se preparó como se describe en "Acetato succinato de hipromelosa, Farmacopea de Estados Unidos y
 25 Formulario nacional, NF 29, pp. 1548-1550, seguido de una

medición de viscosidad Ubbelohde a 20°C° de acuerdo con DIN 51562-1: 1999-01 (enero 1999).

Constante de disociación ácida (pKa) de HPMCAS

5 El pKa de HPMCAS se midió con el siguiente método de titulación. Aproximadamente 0.4 g de una muestra de HPMCAS se pesó con precisión en un vaso de precipitado de titulación de polietileno de 200 ml y se diluyó con aproximadamente 60 ml de agua ultra pura purificada mediante un proceso Milli-Q.

10 La solución se agitó a continuación sobre una placa de agitación magnética usando una barra de agitación de Teflon y se añadió NaOH 0.1 M hasta que el pH de la solución se aumentó a pH 7-8. La temperatura de la solución se mantuvo a 23°C. Después de la disolución, la muestra se tituló en un

15 Metrohm 904 Titrande usando HCl 0.1 M con agitación continua. Se generó una curva de titulación y pKa se determinó determinando el valor del pH a la mitad del volumen en el punto equivalente.

$$20 \quad pH - \log \left(\frac{[-CO - CH_2 - CH_2 - COO^-]}{[-CO - CH_2 - CH_2 - COOH]} \right) = pKa$$

Contenido de grupos éter y éster de HPMCAS

El contenido de grupos éter en HPMCAS se determinó de la misma manera que se ha descrito para "Hipromelosa", Farmacopea de Estados Unidos y Formulario Nacional, USP 35,

25 pp 3467-3469.

Se determinó la sustitución de éster con grupos acetilo ($-\text{CO}-\text{CH}_3$) y la sustitución de éster con grupos succinilo ($-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$) y grupos succinilo neutralizados de acuerdo con el acetato succinato de hipromelosa, Farmacopea de Estados Unidos y Formulario Nacional NF 29, Págs. 1548-1550". Los valores reportados para la sustitución de éster se corrigieron para volátiles (determinados como se describe en la sección "pérdida por secado" en la monografía de HPMCAS anterior). El $\text{DS}_{\text{succinilo}}$ se determina como grupos succinilo en su forma ácida ($-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$).

$$\text{DS}(\text{succinoilo}) = \text{DS}(-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COO}-) + \text{DS}(-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH})$$

Viscosidad aparente de la composición acuosa

La viscosidad aparente de la solución acuosa que comprende HPMCAS se midió a diversas temperaturas de acuerdo con un experimento de barrido de temperatura realizado con un reómetro Anton Paar MCR 301 con una geometría de vaso CC-27 y una geometría de paleta de 4 láminas ST26-4V-20 sobre un intervalo de temperatura de 10 a 50°C con una velocidad de calentamiento de 3°C/min y una velocidad constante de la geometría de la paleta de 40 rpm y una duración del punto de medición de 0.2721 min. Antes de esta prueba de barrido de temperatura, el material se trató con SpeedMixer® DAC 150.1 FV (FlackTek Inc.) a 2300 rpm durante 1 minuto para eliminar las burbujas de aire. Un volumen de muestra de 20 ml se usó

para estas mediciones. Las muestras se han almacenado a temperatura ambiente antes de la medición de viscosidad.

5 Grado de neutralización de los grupos succinilo en cubiertas de las cápsulas secas

El porcentaje en mol de grupos succinilo neutralizados, en base al número total de grupos succinilo, en las cubiertas de cápsulas secas se puede detectar como los moles residuales de NH_4^+ , que es equivalente a moles
10 residuales de N en la cubierta de cápsula. El análisis elemental de N en la cubierta de cápsula se realizó en un analizador elemental orgánico Flash 2000 (Thermo Fisher Scientific).

$$\frac{\text{N detectado en \% en peso} * \text{peso molecular de AGU en } \frac{g}{mol}}{\text{DS(succinoilo)} * 14 \text{ g/mol}}$$

15 = Porcentaje en mol de grupos succinilo neutralizados

20 Grado de neutralización de grupos succinilo en la solución acuosa utilizada para producir las cubiertas de cápsulas

El porcentaje en mol de grupos succinilo neutralizados, basado en el número total de grupos succinilo, en la solución acuosa se calculó a partir del valor de pH de la solución, medido a 23°C, y el pKa del HPMCAS de acuerdo
25 con la siguiente fórmula:

$100 \times \frac{10^{(pH-pKa)}}{1+10^{(pH-pKa)}} =$ porcentaje en mole de grupos succinilo neutralizados.

5 Resistencia de película del material de la cápsula

La resistencia y la distancia de la punción de la película se midieron en un analizador de textura (Modelo TA.XT2, Texture Technologies, Scarsdale, NY) equipado con una célula de carga de 25 kg. Para realizar la prueba se utilizó
 10 una sonda de 7 mm de diámetro y 45 mm de largo (modelo TA-57R) y un dispositivo de extensión de película (TA-108S5) con aberturas redondas de 9 mm (modificadas de las aberturas originales de 10 mm). El grosor de la película se registró antes de colocar cada muestra en el dispositivo. El
 15 dispositivo se alineó bajo la sonda, y las películas se comprimieron con 10 g de fuerza a una velocidad de 2.1 mm/s hasta el fallo. Se realizaron cinco corridas en cada muestra; se registró la resistencia media a la rotura de la película normalizada por el grosor de la película y la elongación a la
 20 rotura.

EJEMPLO 1

Preparación de cubiertas de cápsulas

25 Se preparó una solución acuosa a partir de 15% de

acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS),
1.1% de NH_4HCO_3 , y 83.9% de agua desionizada, basado en el
peso total de la composición acuosa. La composición acuosa
contiene 0.89 mmoles de NH_4HCO_3 añadido por mmol de grupos
5 succinilo ($-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$).

Se utilizó HPMCAS que tenía
23.5% de grupos metoxilo ($\text{DS}_{\text{metoxilo}} = 1.93$),
7.3% de grupos hidroxipropoxilo ($\text{MS}_{\text{hidroxipropoxilo}} =$
0.25),
10 9.8% de grupos acetilo ($\text{DS}_{\text{acetilo}} = 0.58$),
10.5% de grupos succinilo ($\text{DS}_{\text{succinilo}} = 0.26$),
un peso molecular de AGU (unidad anhidroglucosa) de
254 g/mol,
una pKa de 5.1, y
15 una viscosidad de 2.9 mPa·s, medida como una
solución al 2.0% en peso de HPMCAS en 0.43% en peso de NaOH
acuoso.

La solución acuosa se preparó dispersando
rápidamente el polvo de HPMCAS en un vaso de precipitados de
20 800 ml equipado con un eje de tres paletas que contiene agua
desionizada de aproximadamente 23°C. La velocidad de rotación
durante la adición de polvo se ajustó para mantener un
vórtice que atrajo continuamente el polvo al agua (>400 rpm).
Después de la adición de polvo de HPMCAS, la sal de NH_4HCO_3 se
25 añadió lentamente a la dispersión y se dejó agitar a 400 rpm

durante 3 horas a temperatura ambiente para alcanzar una solución acuosa transparente. Ni adyuvantes como auxiliares de formación de cápsulas, agentes gelificantes o plastificantes se añadieron. El pH final se midió para ser de aproximadamente 5.9. La viscosidad de la solución satisfizo los requisitos de fabricación de la cápsula estándar como se muestra en el cuadro 1 a continuación. El grado resultante de neutralización de los grupos succinilo en la solución fue 86% en mol, es decir, 86% en mol de los grupos $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ en las HPMCAS comprendidas en la solución acuosa se neutralizaron y presentaron como grupos $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COO}-\text{NH}_4^+$.

CUADRO 1

Temperatura	Viscosidad
10 °C	2730 mPa·s
15 °C	2740 mPa·s
20 °C	2545 mPa·s
25 °C	2300 mPa·s
30 °C	2040 mPa·s
35 °C	1800 mPa·s
40 °C	1635 mPa·s
45 °C	1655 mPa·s

Las cubiertas de cápsulas se prepararon precalentando pernos de moldeo a una temperatura de 80°C y sumergiéndolos en la solución acuosa transparente que se mantuvo a una temperatura de 20°C. Los pernos se retiraron entonces de la solución acuosa y se formó una película sobre

los pernos de moldeo. Las películas de los pernos de moldeo se secaron en una cámara de secado que tenía una humedad del 83% y una temperatura de 80°C durante 120 minutos. Se produjeron cuerpos de cápsulas y tapas. Las cubiertas de cápsulas tienen un grosor promedio en las puntas de 9 mil (0.23 mm) y un grosor promedio en las paredes laterales de 8 mil (0.20 mm). Los cuerpos de cápsula tienen un grosor promedio en las puntas de 8.5 mil (0.22 mm) y un grosor promedio en las paredes laterales de 8 mil (0.20 mm). Se obtuvieron cubiertas de cápsula de excelente claridad y calidad de película. La figura 1 representa una fotografía de una cápsula de cápsula polimérica producida de acuerdo con el Ejemplo 1.

El grado de neutralización resultante de los grupos succinilo fue de 29 por ciento en mol, es decir, 29 por ciento en mol de los grupos $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ en HPMCAS comprendidas en las cubiertas de cápsulas secas se neutralizaron y se presentaron como grupos $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COO}-\text{NH}_4^+$.

20

Preparación de cápsulas

Los cuerpos de la cápsula se llenaron con 150 mg del fármaco Metformina y 160 mg de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) que comprende 19-24% de grupos metoxilo y 7-12% en peso de grupos hidroxipropoxilo y que tienen una viscosidad

25

aparente de 3000-5600 mPa.s, medida como un 2% en peso de agua a 20°C. La HPMC está comercialmente disponible en The Dow Chemical Company bajo la marca registrada Methocel K4M.

Los cuerpos de cápsula se aparean con cubiertas de cápsula y se sellan herméticamente aplicando una capa delgada de una solución al 10 por ciento en peso del HPMCAS del Ejemplo 1 en acetona en la tapa e interfaz del cuerpo seguido de secado a 25°C durante la noche.

El comportamiento de disolución de las cápsulas así preparadas se midió de acuerdo con el método A de formas de dosificación de liberación retardada en US Pharmacopia (USP 37) Capítulo General 711. Las cápsulas selladas se sumergieron por primera vez en 750 ml de regulador de pH HCl 0.1 N de pH = 1.2 a $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ y se midió el % de liberación de Metformina. Incluso después de 120 minutos no se liberó ningún porcentaje medible del fármaco Metformina. El regulador de pH se ajustó después a un pH de 6.8 añadiendo 250 ml de fosfato de sodio tribásico 0.2 M que se ha equilibrado a $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$. El % de metformina liberada de las cápsulas selladas entonces se midió. El perfil de liberación de metformina a pH 1.2 y 6.8 se ilustra en la figura 2, que ilustra las propiedades entéricas de las cápsulas de la presente invención.

Otros cuerpos de cápsula se llenaron con 200 mg del fármaco acetaminofeno (APAP), los cuerpos de la cápsula se

acoplaron con cubiertas capsuladas y se sellaron como se ha descrito anteriormente. El comportamiento de la disolución de las cápsulas así preparadas se midió como se ha descrito anteriormente para las cápsulas rellenas con metformina. El
5 perfil de liberación de APAP a pH 1.2 y 6.8 se ilustra en la figura 3, que también ilustra las propiedades entéricas de las cápsulas de la presente invención.

Preparación de películas de posición libre para
10 determinar la resistencia de la película del material de
cápsula

Las películas de aproximadamente 8 pulgadas x 14 pulgadas (20 cm x 35 cm) se colaron sobre sustratos Teflon™ a temperatura ambiente usando una barra de colada de película
15 separada de 50 mil (1.27 mm). Las películas coladas se dejaron secar al aire a temperatura ambiente constante (22°C y 50% de humedad ambiente) durante dos días, se retiraron y recocieron durante un día adicional antes de que se midieran las propiedades de la película.

20 La resistencia de la película preparada a partir de la solución acuosa del Ejemplo 1 es 2332 g/mil (= 91827 g/mm).

Ejemplo Comparativo A

25 Se preparó una solución acuosa a partir de 14.7% de

ftalato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCP 50), 3.0% de NH_4HCO_3 , y 82.3% de agua desionizada, basado en el peso total de la composición acuosa. La cantidad mínima de NH_4HCO_3 se eligió para llevar la HPMCP a solución. El HPMCP estaba
5 comercialmente disponible en Cole-Parmer como HPMCP 50 que comprende 20-24% en peso de grupos metoxilo, 6-10% en peso de grupos hidroxipropoxilo, 21-27% en peso de grupos ftalilo; y una viscosidad de 44-66 mPa.s, medida como una solución al 10% en peso en un solvente mezclado de metanol y cloruro de
10 metileno (50/50 vol/vol) a 20°C (método USP/NF) de Acros Organics N.V.

La solución se preparó como se ha descrito anteriormente para el ejemplo 1. Se prepararon películas como se describió para el ejemplo 1 anterior. La resistencia de la
15 película de las películas es de 1318 g/mil (= 51875 g/mm).

La comparación entre el ejemplo 1 y el ejemplo comparativo A ilustra que el material de cápsula de la presente invención tiene una resistencia de película considerablemente mayor que la del ejemplo comparativo A.