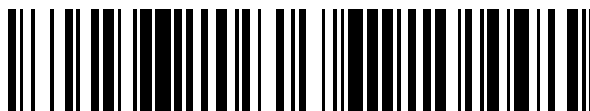


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 574 758**

51 Int. Cl.:

A61K 9/127 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/133 (2006.01)

A61J 3/07 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.02.2011** **E 11792597 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016** **EP 2579853**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de una cápsula dura entérica y cápsula dura entérica preparada mediante el mismo**

30 Prioridad:

11.06.2010 KR 20100055470

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

21.06.2016

73 Titular/es:

**LOTTE FINE CHEMICAL CO., LTD. (100.0%)
19, Yeocheon-ro 217beon-gil, Nam-gu
Ulsan, 44714, KR**

72 Inventor/es:

**SON, JIN RYUL;
BAEK, HYON HO;
PARK, EUN HEE;
LEE, SUNG WAN;
SONG, MIN GYU;
CHA, JA HYUN;
CHA, JAE UK y
KO, WON HWA**

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Luis Alfonso

ES 2 574 758 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

Procedimiento para la preparación de una cápsula dura entérica y cápsula dura entérica preparada mediante el mismo

Sector técnico

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente coreana nº 10-2010-0055470, presentada el 11 de junio de 2010, en la oficina coreana de propiedad intelectual, cuya divulgación se incorpora en el presente documento en su totalidad por referencia.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una cápsula dura entérica y a una cápsula dura entérica preparada mediante dicho procedimiento. Más en particular, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una cápsula dura entérica en el que se utiliza una composición acuosa que contiene un material de base entérico, un agente auxiliar para la formación de cápsulas y un agente de neutralización para preparar la cápsula dura entérica, y a una cápsula dura entérica preparada mediante dicho procedimiento.

Técnica anterior

El documento WO 2008/050209 A1 da a conocer un procedimiento de fabricación de cápsulas duras de hidroxipropil metil celulosa (HPMC).

Las cápsulas para preparaciones farmacéuticas y preparaciones nutracéuticas se preparan, en general, utilizando gelatina e hidroxipropil metil celulosa (HPMC) como materiales de base.

Las cápsulas de gelatina presentan una alta productividad industrial y una alta competitividad en precio. Sin embargo, si las cápsulas de gelatina contienen el 10% en peso de humedad o menos, pueden perder plasticidad y pueden mostrar un deterioro grave en la resistencia al impacto. La preocupación por las enfermedades de las vacas locas ha limitado la utilización de cápsulas de gelatina. Por estas razones, han llamado la atención las cápsulas de HPMC a base de plantas preparadas sin gelatina.

Según las propiedades de gelificación, los procedimientos para la preparación de cápsulas duras pueden clasificarse, en general, en dos procedimientos: gelificación en frío y gelificación térmica.

En primer lugar, la gelificación en frío implica: calentar una disolución que incluye una gelatina que puede gelificar a temperatura ambiente, o una solución de HPMC que contiene carragenano, agar, alginato de sodio, goma gellan y/o pectina, que puede gelificar a temperatura ambiente; mantener la solución a una temperatura elevada para su envejecimiento; sumergir una punta de molde fría en la solución, de manera que la punta de molde se recubre con una cantidad predeterminada de la solución; y extraer la punta de molde de la solución, aplicando inmediatamente aire frío a una temperatura de aproximadamente 20°C a la solución sobre la punta de molde para gelificar la gelatina o HPMC de la solución, y secar el gel. Los agentes gelificantes, tales como carragenano, alginato de sodio, goma gellan, pectina o similares, se utilizan ampliamente en la gelificación en frío para formar cápsulas porque presentan una mayor capacidad de gelificación debido a la unión a iones metálicos, tales como potasio, calcio y sodio. Sin embargo, cuando una cápsula que incluye sustancias extrañas, tales como carragenano, se administra por vía oral, las sustancias extrañas pueden reaccionar con las sales metálicas presentes en el jugo gástrico o el jugo intestinal, de manera que se puede incrementar la fuerza de unión entre los componentes de la cápsula, inhibiéndose de este modo la disgregación de la cápsula.

A continuación, la gelificación térmica se basa en las características de gelificación de la HPMC en una solución cuando se calienta a altas temperaturas. Se sumerge una punta de molde a alta temperatura en una solución de HPMC mantenida a una temperatura superior o igual a la temperatura ambiente a efectos de recubrirla con la solución de HPMC, y la HPMC de la solución de HPMC que recubre la punta de molde se gelifica mediante el calor de la punta de molde, preparándose de este modo cápsulas duras.

Sin embargo, si las cápsulas son disgregadas por el jugo gástrico, no pueden utilizarse como cápsulas para preparaciones farmacéuticas o nutracéuticas cuando los principales ingredientes y los excipientes de las preparaciones que rellenan la cápsula son inestables a ácido, o pueden causar irritación del estómago o regurgitación de un olor generado por los mismos. Para resolver los problemas anteriores, las superficies de las cápsulas que contienen ingredientes pueden recubrirse con un material de base entérico para proporcionarles propiedades entéricas.

Sin embargo, el procedimiento para el recubrimiento de las cápsulas con un material de base entérico puede requerir un procedimiento de recubrimiento adicional y aumentar los costes de producción. Además, es muy probable que un disolvente orgánico presente en la solución de recubrimiento se mantenga en la superficie de la cápsula después del recubrimiento, los códigos de identificación de la cápsula presentes en su superficie pueden no

ser visibles debido al recubrimiento, o las cápsulas pueden tener mal aspecto, en comparación con antes del recubrimiento.

5 Para hacer frente a estos inconvenientes, muchos investigadores han tratado de desarrollar diversos tipos de cápsulas entéricas. Sin embargo, aún no se han comercializado cápsulas duras entéricas con una alta calidad y una alta productividad industrial.

Descripción de la invención

10 Problema técnico

La presente invención da a conocer un procedimiento para la preparación de una cápsula dura entérica utilizando una composición acuosa que incluye un material de base entérico, un agente auxiliar para la formación de cápsulas y un agente de neutralización.

15 La presente invención da a conocer una cápsula dura entérica preparada mediante dicho procedimiento.

Solución al problema

20 Según un aspecto de la presente invención, se da a conocer un procedimiento para la preparación de una cápsula dura entérica, incluyendo el procedimiento: disolver un material de base entérico, un agente auxiliar para la formación de cápsulas y un agente de neutralización en agua a temperatura ambiente para preparar una composición acuosa; calentar la composición acuosa hasta una primera temperatura, que es superior a la temperatura de inicio de la gelificación de la composición acuosa; enfriar la composición acuosa calentada hasta una segunda temperatura, que es inferior a la temperatura de inicio de la gelificación; sumergir una punta de molde calentada hasta una tercera temperatura, que es superior a la temperatura de inicio de la gelificación, en la composición acuosa; extraer la punta de molde de la composición acuosa para obtener una punta de molde recubierta por una película; mantener la película sobre la punta de molde a una cuarta temperatura, que es superior a la temperatura de inicio de la gelificación, durante un primer período para fijar la película sobre la punta de molde; y secar la película fijada a una quinta temperatura durante un segundo período para obtener una cubierta de la cápsula.

La primera temperatura es superior a la temperatura de inicio de la gelificación en un valor comprendido entre aproximadamente 1°C y aproximadamente 20°C.

35 La segunda temperatura es inferior a la temperatura de inicio de la gelificación en un valor comprendido entre aproximadamente 15°C y aproximadamente 40°C.

La tercera temperatura es superior a la temperatura de inicio de la gelificación en un valor comprendido entre aproximadamente 10°C y aproximadamente 40°C.

40 La cuarta temperatura es de aproximadamente 60°C a aproximadamente 80°C, y el primer período es de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 15 minutos.

45 La quinta temperatura es de aproximadamente 20°C a aproximadamente 40°C, y el segundo período es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 60 minutos.

El material de base entérico incluye, como mínimo, un compuesto seleccionado del grupo que consiste en ftalato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCP) y acetato succinato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCAS).

50 El agente auxiliar para la formación de cápsulas incluye éter de celulosa.

El éter de celulosa incluye, como mínimo, un compuesto seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropil metil celulosa (HPMC) y metil celulosa (MC).

55 El agente de neutralización incluye un material alcalino.

La cantidad del material de base entérico puede ser de aproximadamente el 8% a aproximadamente el 25% en base al peso total de la composición acuosa.

60 La cantidad del agente auxiliar para la formación de cápsulas puede ser de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 12% en base al peso total de la composición acuosa.

La cantidad del agente de neutralización puede ser de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 5% en base al peso total de la composición acuosa.

65

La composición acuosa puede incluir además aproximadamente del 0,01% a aproximadamente el 1,0% de un emulsionante en base al peso total de la composición acuosa.

5 La composición acuosa puede incluir además aproximadamente del 0,1% a aproximadamente el 4,0% de un plastificante en base al peso total de la composición acuosa.

Efectos ventajosos de la invención

10 Según una o más realizaciones de la presente invención, se pueden preparar cápsulas duras entéricas de alta calidad a partir de una composición acuosa que contiene un material de base entérico, un agente auxiliar para la formación de cápsulas y un agente de neutralización. Las cápsulas duras entéricas preparadas a partir de la composición acuosa mediante un procedimiento, según una o más realizaciones de la presente invención, pueden tener características y funciones estándar similares a las preparadas mediante procedimientos convencionales, y pueden no disgregarse o disolverse en las condiciones de los jugos gástricos (a un pH de aproximadamente 1,2) durante 2 a 4 horas, pero pueden disgregarse y disolverse en las condiciones de los jugos del intestino delgado (a un pH de aproximadamente 6,8) en un corto período de 10 minutos. Las cápsulas duras entéricas, según una o más realizaciones de la presente invención, se pueden preparar utilizando un equipo convencional. La composición acuosa, según una o más realizaciones de la presente invención, puede tener características físicas y condiciones de procesamiento que son fácilmente aplicables en la producción comercial a gran escala.

Descripción breve de los dibujos

25 Las características y ventajas anteriores y otras características y ventajas de la presente invención se harán más evidentes mediante la descripción en detalle de realizaciones de ejemplo de la misma con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

30 La figura 1 es un gráfico que ilustra la relación entre las temperaturas y las viscosidades de una composición acuosa en diferentes etapas de preparación en un procedimiento para la preparación de cápsulas duras entéricas, según una realización de la presente invención;

la figura 2 es un gráfico que ilustra la relación entre las temperaturas y las viscosidades de una composición acuosa en diferentes etapas de preparación en un procedimiento para la preparación de cápsulas duras entéricas, según el ejemplo 1;

35 la figura 3 es un gráfico que ilustra la relación entre las temperaturas y las viscosidades de una composición acuosa en diferentes etapas de preparación en un procedimiento para la preparación de cápsulas duras entéricas, según el ejemplo 2; y

40 la figura 4 es un gráfico que ilustra la relación entre las temperaturas y las viscosidades de una composición acuosa en diferentes etapas de preparación en un procedimiento para la preparación de cápsulas duras entéricas, según el ejemplo comparativo 1.

Modo de llevar a cabo la invención

45 Según la presente realización, el procedimiento para la preparación de una cápsula dura entérica puede incluir las siguientes etapas.

50 Una primera etapa consiste en preparar una composición acuosa mediante la adición de un material de base entérico, un agente auxiliar para la formación de cápsulas, un agente de neutralización y similares, a agua a temperatura ambiente (por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C). Tal como se utiliza en el presente documento, el término "composición acuosa" indica una composición en la que, como mínimo, uno de entre un material de base entérico, un agente auxiliar para la formación de cápsulas y un agente de neutralización se disuelven, como mínimo parcialmente, en agua y/o, como mínimo, se gelifican parcialmente.

55 El material de base entérico no se disgrega a un pH del jugo gástrico (pH de aproximadamente 1,2), como mínimo, durante aproximadamente 2 a 4 horas, pero se disgrega rápidamente a un pH del jugo del intestino delgado (pH de aproximadamente 6,8) en 10 minutos o menos. El material de base entérico puede incluir, como mínimo, un compuesto seleccionado del grupo que consiste en ftalato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCP) y acetato succinato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCAS). Entre los ejemplos del HPMCP se incluyen HPMCP HP-55 (que contiene el 18-22% en peso de grupo metoxi, el 5-9% en peso de grupo hidroxipropoxi y el 27-35% en peso de grupo ftalilo; tipo 200731; y una viscosidad de 32 a 48 cSt (centistokes)), HPMCP HP-55S (que contiene el 18-22% en peso de metoxi, el 5-9% en peso de hidroxipropoxi y el 27-35% en peso de grupo ftalilo; tipo 200731; y una viscosidad de 136 a 204 cSt) y HPMCP HP-50 (que contiene el 20-24% en peso de metoxi, el 6-10% en peso de hidroxipropoxi y el 21-27% en peso de grupo ftalilo; tipo 220824; y una viscosidad de 44 a 66 cSt), fabricados por Samsung Fine Chemicals Co., Ltd. A lo largo de la memoria descriptiva, el término "viscosidad" indica la viscosidad medida utilizando un Anton-Paar MCR 301 (velocidad de calentamiento: 2°C/min, husillo nº: CC 27 8009, RPM

(velocidad de cizallamiento): 1/s; disponible a través de Anton Paar), y, específicamente, el término "viscosidad del HPMCP" indica la viscosidad de una solución acuosa al 20% en peso de HPMCP, medida tal como se ha descrito anteriormente. Las cantidades de grupo metoxi, grupo hidroxipropoxi y grupo ftalilo en porcentaje en peso se basan en el peso total de cada uno de HPMCP y HPMCAS, respectivamente. La cantidad del material de base entérico puede ser de aproximadamente el 8% a aproximadamente el 25% en base al peso total de la composición acuosa y, en algunas realizaciones, puede ser de aproximadamente el 12% a aproximadamente el 21%. En este sentido, la composición acuosa puede tener una viscosidad de aproximadamente 1.000 cps (centipoises) a aproximadamente 3.000 cps a temperatura ambiente. Cuando la cantidad de material de base entérico se encuentra dentro de estos intervalos, la composición acuosa puede tener una viscosidad apropiada para formar una película de cápsula con un grosor apropiado, y las cápsulas formadas a partir de la composición acuosa pueden tener buenas características entéricas.

El agente auxiliar para la formación de cápsulas puede mejorar la elasticidad de la película de la cápsula entérica frágil y la conformabilidad de la cápsula, y puede permitir el ajuste de la temperatura de inicio de la gelificación de la composición acuosa a un intervalo de temperaturas, por ejemplo, de aproximadamente 20°C a aproximadamente 70°C, aplicable en la producción comercial. El agente auxiliar para la formación de cápsulas puede incluir éter de celulosa. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "temperatura de inicio de la gelificación" indica la temperatura a la que la viscosidad de la composición acuosa, que ha disminuido con el aumento de la temperatura durante la medición de la viscosidad realizada con calentamiento, empieza a aumentar. El éter de celulosa puede incluir, como mínimo, un compuesto seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropil metil celulosa (HPMC) y metil celulosa (MC). La HPMC puede incluir de aproximadamente el 4% en peso a aproximadamente el 12% en peso, por ejemplo, de aproximadamente el 4% en peso a aproximadamente el 7,5% en peso, de grupo hidroxipropoxi, y de aproximadamente el 19% a aproximadamente el 30% en peso, por ejemplo, de aproximadamente el 27% en peso a aproximadamente el 30% en peso, de grupo metoxi. Las cantidades del grupo hidroxipropoxi y el grupo metoxi en porcentaje en peso se basan en el peso total de la HPMC. La viscosidad de una solución acuosa al 2% en peso de la HPMC puede ser de aproximadamente 3 cps a aproximadamente 50 cps, por ejemplo, de aproximadamente 3 cps a aproximadamente 15 cps. La cantidad del agente auxiliar para la formación de cápsulas puede ser de aproximadamente el 1% en peso a aproximadamente el 12%, por ejemplo, de aproximadamente el 3% en peso a aproximadamente el 10% en peso, en base al peso total de la composición acuosa. Cuando la cantidad del agente auxiliar para la formación de cápsulas se encuentra dentro de estos intervalos, la conformabilidad de la cápsula puede ser buena y las cápsulas resultantes pueden tener una buena elasticidad y buenas características entéricas.

El agente de neutralización puede solubilizar el material de base entérico y puede ser un material alcalino, tal como hidróxido de sodio, amoníaco acuoso, hidróxido de potasio e hidróxido de calcio. El agente de neutralización puede afectar a la temperatura de inicio de la gelificación. La cantidad de agente de neutralización puede ser de aproximadamente el 0,5% en peso a aproximadamente el 5% en peso, por ejemplo, de aproximadamente el 1% en peso a aproximadamente el 2,5% en peso, en base al peso total de la composición acuosa. Cuando la cantidad del agente de neutralización se encuentra dentro de estos intervalos, el material de base entérico se puede solubilizar fácilmente, la composición acuosa puede tener un pH apropiado y las cápsulas resultantes pueden tener buenas características entéricas.

La composición acuosa puede incluir además un emulsionante para mejorar la conformabilidad de la cápsula. Entre los ejemplos del emulsionante se incluyen lauril sulfato de sodio (SLS), éster de azúcar (SE) y una mezcla de los mismos. En particular, el SLS puede mejorar ampliamente la conformabilidad de las cápsulas. La cantidad del emulsionante puede ser de aproximadamente el 0,01% en peso a aproximadamente el 1,0% en peso, por ejemplo, de aproximadamente el 0,05% en peso a aproximadamente el 0,5% en peso, en base al peso total de la composición acuosa. Cuando la cantidad del emulsionante se encuentra dentro de estos intervalos, la composición acuosa puede ser menos propensa a enrollarse cuando recubre una punta de molde y, de este modo, puede tener una buena conformabilidad de películas. Las cápsulas resultantes también pueden tener buena calidad y una buena seguridad con respecto a trastornos gastrointestinales cuando se dosifican.

La composición acuosa puede incluir además un plastificante para mejorar la resistencia de película de la cápsula. El plastificante puede incluir, como mínimo, un compuesto seleccionado del grupo que consiste en glicerina, jarabe de maíz hidrogenado, citrato de trietilo (TEC), triacetina (TA), polietilenglicol (PEG) y propilenglicol (PG). La cantidad del plastificante puede ser de aproximadamente el 0,1% en peso a aproximadamente el 4,0% en peso, por ejemplo, de aproximadamente el 0,2% en peso a aproximadamente el 2,0% en peso, en base al peso total de la composición acuosa. Cuando la cantidad del plastificante se encuentra dentro de estos intervalos, la película de la cápsula puede tener una plasticidad adecuada y una buena transparencia y resistencia.

La composición acuosa preparada tal como se ha descrito anteriormente puede tener un pH de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6,5 y una viscosidad de aproximadamente 1.000 cps a aproximadamente 3.000 cps, por ejemplo, de aproximadamente 1.500 cps a aproximadamente 2.500 cps, a temperatura ambiente. La temperatura de inicio de la gelificación de la composición acuosa puede variar dependiendo de la proporción de mezcla del material de base entérico, el agente auxiliar para la formación de cápsulas y el agente de neutralización. Por ejemplo, la temperatura de inicio de la gelificación de la composición acuosa puede ajustarse para que sea de aproximadamente 40°C a aproximadamente 60°C.

La composición acuosa puede incluir además, como mínimo, un colorante entre dióxido de titanio y otros colorantes, tales como un pigmento mineral, un pigmento natural o un pigmento de alquitrán.

5 Una segunda etapa consiste en calentar la composición acuosa hasta una primera temperatura (es decir, una temperatura de gelificación) que es superior a la temperatura de inicio de la gelificación de la misma.

Una tercera etapa consiste en enfriar la composición acuosa calentada hasta una segunda temperatura (es decir, una temperatura de inmersión) que es inferior a la temperatura de inicio de la gelificación de la composición acuosa.

10 Una cuarta etapa consiste en sumergir una punta de molde calentada hasta una tercera temperatura que es superior a la temperatura de inicio de la gelificación en la composición acuosa.

15 Una quinta etapa consiste en extraer la punta de molde de la composición acuosa para obtener una película que recubre la punta de molde.

Una sexta etapa consiste en mantener la película a una cuarta temperatura que es superior a la temperatura de inicio de la gelificación durante un primer período para fijar la película sobre la punta de molde.

20 Una séptima etapa consiste en secar la película fijada a una quinta temperatura durante un segundo período para obtener una cubierta de la cápsula.

De manera específica, el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de cápsulas duras entéricas se caracteriza por los siguientes cuatro factores principales.

25 El primer factor es la temperatura de gelificación (es decir, la primera temperatura). La temperatura de gelificación de la composición acuosa de la presente solicitud es superior a la temperatura de inicio de la gelificación de la misma. En particular, la composición acuosa preparada a temperatura ambiente se gelifica, como mínimo parcialmente, al calentarse hasta la temperatura de gelificación. La gelificación de la composición acuosa puede influir ampliamente en la fluidez de la composición acuosa sobre la punta de molde y puede estabilizar la conformabilidad de la película. La temperatura de gelificación de la composición acuosa puede ser superior a la temperatura de inicio de la gelificación de la misma en un valor comprendido entre aproximadamente 1°C y aproximadamente 20°C, por ejemplo, entre aproximadamente 5°C y aproximadamente 10°C. Cuando la temperatura de gelificación (la primera temperatura) de la composición acuosa se encuentra dentro de estos intervalos, se puede obtener una película de cápsula que tiene un grosor apropiado en un período relativamente corto sin un consumo excesivo de energía calorífica.

El segundo factor es la temperatura de inmersión (es decir, la segunda temperatura). Tal como se utiliza en el presente documento, el término "temperatura de inmersión" indica la temperatura de la composición acuosa que puede formar una película uniforme de la cápsula que tiene un grosor apropiado (por ejemplo, de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 0,15 mm) sobre la punta de molde sumergida en la misma. La temperatura de inmersión de la composición acuosa puede ser inferior a la temperatura de inicio de la gelificación de la misma en un valor comprendido entre aproximadamente 15°C y aproximadamente 40°C, por ejemplo, entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 35°C. Cuando la temperatura de inmersión (la segunda temperatura) se encuentra dentro de estos intervalos, se puede obtener una película uniforme de la cápsula que tiene un grosor apropiado. En particular, cuando una punta de molde se sumerge en la composición acuosa que ha alcanzado la temperatura de inmersión, la punta de molde puede tener una película uniforme de cápsula sobre la misma con un grosor apropiado. Esto se atribuye a que la composición acuosa tiene una viscosidad apropiada a la temperatura de inmersión. La viscosidad de la composición acuosa se puede ajustar de manera apropiada mediante la adición de agua a la composición acuosa, mientras se mantiene la temperatura de inmersión, ajustando de este modo de manera apropiada el grosor de la película de la cápsula. Mientras se enfría de la primera temperatura a la segunda temperatura, la viscosidad de la composición acuosa puede alcanzar un valor máximo cerca de la temperatura de gelificación y la viscosidad puede disminuir más claramente más cerca de la segunda temperatura. En la figura. 1, la viscosidad máxima y la temperatura de la composición acuosa a la viscosidad máxima se indican como "el punto más alto". En referencia a la figura. 1, un punto en el gráfico correspondiente a una viscosidad mínima que puede tener la composición acuosa cuando se enfría desde el punto más alto, y la temperatura de la composición acuosa a la viscosidad mínima, se indican como "el punto más bajo". Tal como se utiliza en el presente documento, el término "temperatura de inmersión" indica un intervalo de temperaturas en el que la composición acuosa puede tener una viscosidad de aproximadamente 3.000 mPa·s o menos a una viscosidad en el punto más bajo.

60 El tercer factor es la temperatura de la punta de molde. La temperatura de la punta de molde, calentada antes de sumergirse en la composición acuosa, es un factor importante para determinar el grosor de la película de la cápsula. El grosor de la película de la cápsula se puede ajustar mediante la variación de la temperatura de la punta de molde. Es decir, el grosor de la película de la cápsula puede hacerse más delgado al disminuir la temperatura de la punta de molde, y viceversa. La temperatura de la punta de molde depende del tamaño de la cápsula. Sin embargo, la temperatura de la punta de molde puede mantenerse a una temperatura (la tercera temperatura) que es superior a la temperatura de inicio de la gelificación de la composición acuosa en un valor comprendido entre aproximadamente

10°C y aproximadamente 40°C. Cuando la tercera temperatura se encuentra dentro de este intervalo, se puede obtener una cápsula que tiene un grosor de película apropiado.

El cuarto factor es la temperatura de secado. La temperatura de secado puede controlar la fluidez de la composición acuosa que recubre la punta de molde. De manera convencional, la composición acuosa que recubre la punta de molde se transfiere a un dispositivo de secado y se somete a un procedimiento de secado. Al inicio del procedimiento de secado, la temperatura de secado se mantiene a una temperatura (la cuarta temperatura) que es superior o igual a la temperatura de inicio de la gelificación durante un período predeterminado (el primer período) para fijar completamente la composición acuosa sobre la punta de molde, de manera que la composición acuosa no se desprende. La cuarta temperatura puede ser de aproximadamente 60°C a aproximadamente 80°C. El primer período puede ser de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 15 minutos, por ejemplo, aproximadamente 8 minutos. Cuando la cuarta temperatura y el primer período se encuentran dentro de estos intervalos respectivos, se puede obtener una cápsula sin grietas. A continuación, se deja la punta de molde con la composición acuosa fijada en un dispositivo de secado a la quinta temperatura durante el segundo período para secar la cápsula (es decir, la composición acuosa fijada). La quinta temperatura puede ser de aproximadamente 20°C a aproximadamente 40°C, y el segundo período puede ser de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 60 minutos. Cuando la quinta temperatura y el segundo período se encuentran dentro de estos intervalos respectivos, se puede obtener una cápsula con una excelente resistencia y sin deformaciones o grietas.

Mediante el ajuste apropiado de estos cuatro factores, se pueden preparar cápsulas duras entéricas que tienen una calidad similar a otras cápsulas disponibles comercialmente. Las cápsulas duras entéricas preparadas mediante el procedimiento descrito anteriormente pueden utilizarse en diversas aplicaciones, por ejemplo, como cápsulas para preparaciones farmacéuticas o nutracéuticas y similares.

En lo sucesivo, se describirán en detalle una o más realizaciones con referencia a los ejemplos siguientes. Estos ejemplos son sólo para fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplos 1-2 y ejemplo comparativo 1

(Preparación de composiciones acuosas y certificación de la relación entre la temperatura y la viscosidad de cada composición acuosa)

Para preparar una composición acuosa se mezclaron el 13,77% en peso de HPMCP (HPMCP HP-55, disponible a través de Samsung Fine Chemicals Co., Ltd.), el 5,7% en peso de HPMC 2906 (AnyCoat-C BN4, disponible a través de Samsung Fine Chemicals Co., Ltd.), el 1,17% en peso de NaOH y el 79,36% en peso de agua. La composición acuosa se mantuvo a una temperatura de 20°C. A continuación, la composición acuosa se envejeció a temperatura ambiente (las temperaturas de envejecimiento para los respectivos ejemplos se muestran en la tabla 1 a continuación) durante aproximadamente 12 horas y, a continuación, se calentó hasta una temperatura de gelificación o de pregelificación (diferentes temperaturas de gelificación para los ejemplos 1-2 y temperatura de pregelificación para el ejemplo comparativo 1, véase la tabla 1 a continuación) que es superior o inferior a la temperatura de inicio de la gelificación (49°C) de la composición acuosa. A continuación, dicha composición acuosa, como mínimo, parcialmente gelificada o no gelificada se enfrió hasta una temperatura de 20°C. La viscosidad de la composición acuosa se midió después de cada una de las etapas y las relaciones entre la temperatura y la viscosidad de los materiales respectivos a formar de los ejemplos 1-2 y el ejemplo comparativo 1 se muestran en las figuras 2 a 4. Las temperaturas y viscosidades de los materiales a formar únicamente en los puntos más bajo y más alto en las figuras 2 a 4 se muestran en la tabla 1 a continuación. En las figuras 2 a 4, las flechas indican la dirección de calentamiento de los materiales a formar a diferentes temperaturas. La viscosidad se midió utilizando un Anton Paar-MCR 301 (velocidad de calentamiento: 2°C/min, husillo n°: CC 27 8009, RPM (velocidad de cizallamiento): 1/s; disponible a través de Anton Paar).

Tabla 1

	Temperatura de envejecimiento (°C)	Temperatura de gelificación o pregelificación (°C)	El punto más bajo		El punto más alto		Temperatura de inmersión ² (°C)
			Temperatura ¹ (°C)	Viscosidad (mPa·s)	Temperatura ¹ (°C)	Viscosidad (mPa·s)	
Ejemplo 1	28	51	28	1.550	41	5.390	28 ~ 38
Ejemplo 2	26	60	26	1.580	47	11.700	26 ~ 33
Ejemplo comparativo 1	25	47	25	1.620	25	1.620	25

*1: La temperatura de la composición acuosa en el punto más bajo fue la misma que la temperatura de envejecimiento.

*2: La temperatura de inmersión indica la temperatura de la composición acuosa que tiene una viscosidad de aproximadamente 3.000 mPa·s o menos a una viscosidad en el punto más bajo.

En referencia a las figuras 2 a 4, en ambos materiales a formar de los ejemplos 1 y 2, se puede dibujar un bucle cerrado a lo largo de las viscosidades a diferentes temperaturas. Sin embargo, se puede dibujar una línea casi recta a lo largo de las viscosidades de la composición acuosa del ejemplo comparativo 1 a diferentes temperaturas.

En referencia a la tabla 1, los materiales a formar de los ejemplos 1 y 2 presentan intervalos de temperatura de inmersión, mientras que la composición de la cápsula del ejemplo comparativo 1 tiene solamente temperatura de inmersión en un punto. En los ejemplos 1 y 2, cuanto mayor es la temperatura de gelificación, menor es la temperatura de inmersión, lo que indica que la temperatura de inmersión se puede variar mediante el ajuste de la temperatura de gelificación.

Cuando las cápsulas se preparan utilizando la composición acuosa según las condiciones de los ejemplos 1 y 2, es decir, mediante el calentamiento de la composición acuosa hasta una temperatura superior a la temperatura de inicio de la gelificación para gelificar, como mínimo parcialmente, la composición acuosa, el enfriamiento de dicha composición acuosa gelificada, como mínimo parcialmente, hasta la temperatura de inmersión para licuar dicha composición acuosa gelificada, como mínimo parcialmente, y la inmersión de una punta de molde en dicha composición acuosa licuada gelificada, como mínimo parcialmente, las cápsulas pueden tener una película uniforme con un grosor apropiado, tal como se confirma por los ejemplos 3 a 14, descritos a continuación. Sin embargo, cuando se preparan cápsulas según el ejemplo comparativo 1, es decir, mediante el calentamiento de la composición acuosa hasta una temperatura inferior a la temperatura de inicio de la gelificación, el enfriamiento de la composición acuosa hasta la temperatura de inmersión y la inmersión de una punta de molde en la composición acuosa, las películas de la cápsula resultantes no son uniformes y son demasiado delgadas para formar cápsulas enteras, tal como se confirma por el ejemplo comparativo 2, descrito a continuación.

Ejemplos 3-14 y ejemplo comparativo 2

Las composiciones acuosas indicadas en la tabla 2 a continuación se prepararon según el siguiente procedimiento, y las cápsulas entéricas se prepararon en las condiciones indicadas en la tabla 3 a continuación. A continuación, cada una de las cápsulas preparadas se sumergió en una solución de prueba a un pH de 1,2, que es similar al pH del jugo gástrico, durante aproximadamente 2 horas, como máximo, para observar si cada cápsula se disgregaba o no y, a continuación, se sumergieron en una solución de prueba a un pH de 6,8, que es similar al pH del jugo del intestino delgado, para medir el tiempo de disgregación.

Los resultados se muestran en la tabla 3 a continuación.

(Preparación de composiciones acuosas)

Se añadieron a agua un agente de neutralización, un emulsionante y un plastificante y, de manera opcional, un colorante, y a los mismos se añadieron un material de base entérico y un agente auxiliar para la formación de cápsulas, se disolvieron y, a continuación, se envejecieron a temperatura ambiente (temperatura de envejecimiento) durante aproximadamente 12 horas para preparar las composiciones acuosas indicadas en la tabla 2 a continuación.

(Preparación de cápsulas entéricas)

Cada una de las composiciones acuosas se calentó hasta una temperatura de gelificación (ejemplos 3-14) o una temperatura pregelificación (ejemplo comparativo 2). A continuación, la composición acuosa se enfrió hasta una temperatura (temperatura de envejecimiento) inferior a la temperatura de inicio de la gelificación de la composición acuosa. A continuación, una punta de molde (Technophar Equipment & Service Ltd., pin, #0), precalentada hasta una temperatura (temperatura de la punta de molde) que es superior a la temperatura de inicio de la gelificación de la composición acuosa correspondiente, se sumergió en la composición acuosa (en el presente documento, la composición acuosa), de manera que la punta de molde se recubrió con la composición acuosa. Durante esta etapa, la composición acuosa que recubría la punta de molde estaba gelificada, como mínimo, parcialmente. A continuación, se extrajo la punta de molde de la composición acuosa. Posteriormente, la punta de molde se mantuvo a una temperatura de 70°C durante aproximadamente 5 minutos y, a continuación, se secó a una temperatura de 30°C durante aproximadamente 45 minutos.

Tabla 2

	Composición de la composición acuosa (% en peso) ^{*1}											
	Material de base entérico		Agente auxiliar para la formación de cápsulas				Agente de neutralización				Emulsionante	
	HPM CP ²	HPM CAS ³	MC ⁴	HPMC 2910 ⁵	HPMC 2208 ⁶	HPMC 2906 ⁷	Na OH	NH ₄ OH	KOH	Ca (OH) ₂	TEC	PG
Ejemplo 3	15,71	-	-	3,93	-	-	1,34	-	-	-	0,39	-
Ejemplo 4	13,81	-	-	5,92	-	-	1,17	-	-	-	0,37	-
Ejemplo 5	15,60	-	-	-	-	3,90	-	-	2,03	-	0,39	-
Ejemplo 6	15,71	-	-	-	-	3,93	1,34	-	-	-	-	0,39
Ejemplo 7	15,60	-	-	-	-	3,90	-	2,03	-	-	-	0,39
Ejemplo 8	15,74	-	-	-	-	3,94	0,94	-	-	0,16	-	0,39
Ejemplo 9	13,80	-	-	-	-	5,91	0,83	-	-	0,14	-	0,39
Ejemplo 10	13,69	-	-	-	5,87	-	1,16	-	-	-	-	0,98
Ejemplo 11	15,68	-	-	-	3,92	-	1,33	-	-	-	-	0,59
Ejemplo 12	9,87	-	-	-	-	9,87	0,83	-	-	-	-	-
Ejemplo 13	13,69	-	-	-	-	5,87	1,16	-	-	-	-	0,59
Ejemplo 14	15,71	-	3,93	-	-	-	1,34	-	-	-	0,39	-
Ejemplo 15	-	15,24	-	-	-	6,54	1,50	-	-	-	-	-
Ejemplo comparativo 2	15,71	-	-	3,93	-	-	1,34	-	-	16	0,39	-

*1: El resto de cada composición acuosa de la tabla 2 estaba constituido por agua.

*2: HPMCP HP-55, producido por Samsung Fine Chemicals Co., Ltd.

*3: HPMCAS AS-LF, producido por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.

*4: MC 8cp, producido por Samsung Fine Chemicals Co., Ltd.

*5: AnyCoat-C AN4, producido por Samsung Fine Chemicals Co., Ltd.

*6: AnyCoat-C CN4, producido por Samsung Fine Chemicals Co., Ltd.

*7: AnyCoat-C BN4, producido por Samsung Fine Chemicals Co., Ltd.

Tabla 3

	Condiciones para la formación de la cápsula ^{*1}				Evaluación del rendimiento de la cápsula				
	Temperatura de envejecimiento (°C)	Temperatura de inicio de la gelificación (°C)	Temperatura de gelificación ^{*2} o temperatura de pregelificación ³ (°C)	Temperatura de la punta de molde (°C)	Transparencia	Resistencia a la gelificación mientras se forma	Elasticidad de la película	Tiempo de disgregación (min)	
Ejemplo 3	26,0	48,0	61,0	80	O	⊙	O	> 120	3,15
Ejemplo 4	26,0	46,0	61,0	76	O	⊙	O	> 120	3,25
Ejemplo 5	30,0	50,0	60,0	86	O	⊙	⊙	> 120	3,45
Ejemplo 6	28,0	50,0	60,0	85	O	⊙	⊙	> 120	3,05
Ejemplo 7	26,0	63,0	80,0	85	O	O	⊙	> 120	4,10
Ejemplo 8	24,0	46,0	60,0	70	⊙	⊙	⊙	> 120	3,22
Ejemplo 9	30,0	50,0	60,0	72	⊙	⊙	⊙	> 120	3,52
Ejemplo 10	26,0	54,0	74,0	82	⊙	O	O	> 120	4,15
Ejemplo 11	26,0	58,0	75,0	85	⊙	O	O	> 120	3,84
Ejemplo 12	25,0	45,0	60,0	78	⊙	⊙	⊙	> 120	4,46
Ejemplo 13	28,0	50,0	60,0	85	-	⊙	⊙	> 120	2,56
Ejemplo 14	27,0	51,0	60,0	80	O	⊙	O	> 120	4,51
Ejemplo 15	28,0	49,0	60,0	82	O	O	⊙	> 120	4,35
Ejemplo comparativo 2	26,0	48,0	47,0	80	⊙	Δ	Δ	> 120	4,12

*1: En los ejemplos 3-15, las cápsulas se prepararon utilizando un procedimiento "hot-pin", que es un tipo de gelificación térmica.

*2: Las composiciones acuosas de los ejemplos 3-15 se calentaron hasta una temperatura de gelificación.

*3: La composición acuosa del ejemplo comparativo 2 se calentó hasta una temperatura de pregelificación.

*4: Las características de las cápsulas se evaluaron según los siguientes procedimientos y se realizó una prueba de disgregación según Korean Pharmacopoeia IX (9ª ed.).

<Transparencia de las cápsulas>

5 Mientras cada cápsula secada al aire se mantenía frente a una luz fluorescente, se clasificó la turbidez de la cápsula mediante inspección visual según una de las tres categorías siguientes.

⊙ : clara

10 O: ligeramente turbia (si la superficie de la cápsula aparece ligeramente rugosa o si se observan impurezas no disueltas)

Δ: turbia

<Resistencia a la gelificación mientras se forma>

15 La resistencia a la gelificación de cada cápsula se clasificó según una de las tres categorías siguientes, mediante la medición del tiempo ($t = t$) en el que la composición acuosa recubierta empezó a fluir desde el tiempo ($t = 0$) en el que la punta de molde recubierta con la composición acuosa se extrajo de la composición acuosa y se colocó a temperatura ambiente ($t = 0$).

20 ⊙ : La composición acuosa no fluyó durante 60 segundos o más.

O: La composición acuosa empezó a fluir al cabo de entre 30 y 60 segundos.

25 Δ: La composición acuosa empezó a fluir en menos de 30 segundos.

<Elasticidad>

30 Diez cápsulas secadas al aire de cada ejemplo se presionaron fuertemente 5 veces con la mano (25°C, 60% de HR), y, a continuación, se contó el número de cápsulas agrietadas para clasificar la elasticidad de las cápsulas de cada ejemplo en una de las tres categorías siguientes.

⊙: Se agrietaron de cero a dos cápsulas

35 O: Se agrietaron de tres a cinco cápsulas

Δ: Se agrietaron más de cinco cápsulas

40 En referencia a la tabla 3, las cápsulas preparadas según los ejemplos 1-15 no se disgregaron, como mínimo, durante 2 horas en las condiciones del jugo gástrico, pero se disgregaron en 5 minutos en las condiciones del jugo del intestino delgado. Esto indica que las cápsulas de los ejemplos 1-15 presentan características entéricas. Además, las cápsulas de los ejemplos 1-15 parecen tener buenas características con respecto a la transparencia, la resistencia a la gelificación y la elasticidad de la película. Sin embargo, a pesar de tener una buena transparencia, las cápsulas del ejemplo comparativo 2 parecen tener una fuerza de gelificación y una elasticidad de la película

45 bajas.

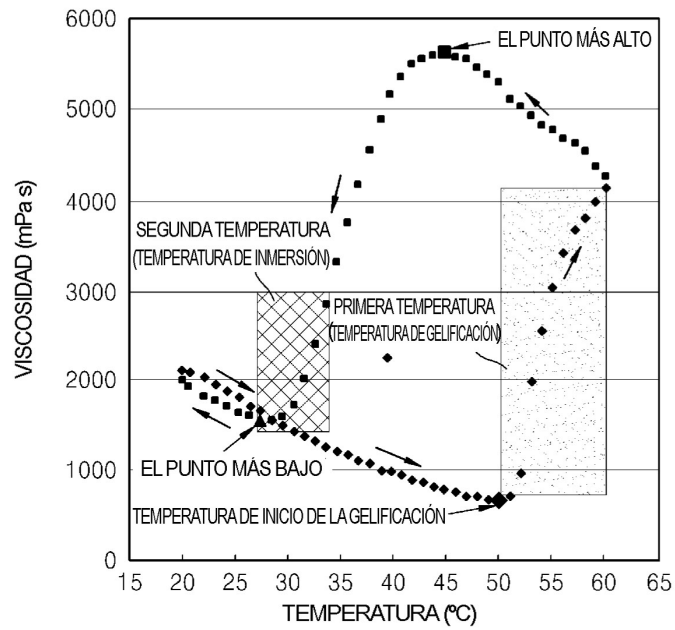
Aunque la presente invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencia a los dibujos adjuntos y las realizaciones ejemplares de la misma, los expertos en la materia entenderán que se pueden realizar diversos cambios en la misma en la forma y detalles sin apartarse del alcance de la presente invención, tal como se define en

50 las siguientes reivindicaciones.

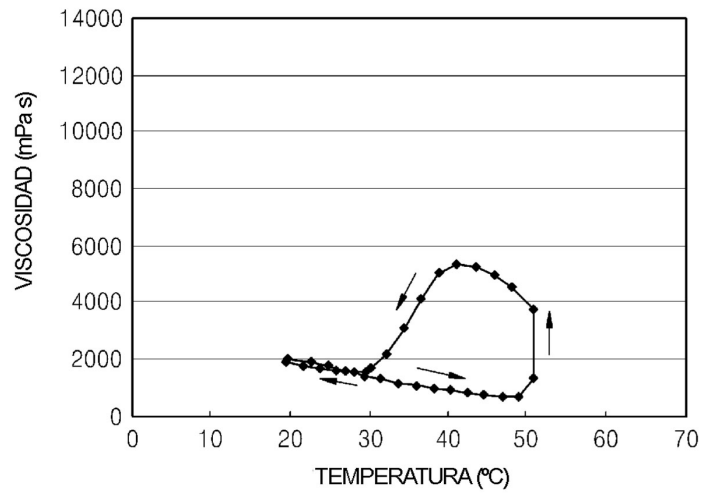
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de una cápsula dura entérica, comprendiendo el procedimiento:
 5 disolver un material de base entérico, un agente auxiliar para la formación de cápsulas y un agente de neutralización en agua a temperatura ambiente para preparar una composición acuosa; en el que el material de base entérico comprende, como mínimo, un compuesto seleccionado del grupo que consiste en ftalato de hidroxipropil metil
 10 celulosa (HPMCP) y acetato succinato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCAS), el agente auxiliar para la formación de cápsulas comprende éter de celulosa, el éter de celulosa comprende, como mínimo, un compuesto seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropil metil celulosa (HPMC) y metil celulosa (MC), y el agente de neutralización
 15 comprende un material alcalino;
 calentar la composición acuosa hasta una primera temperatura, que es superior a la temperatura de inicio de la gelificación de la composición acuosa en un valor comprendido entre 1°C y 20°C;
 enfriar la composición acuosa calentada hasta una segunda temperatura, que es inferior a la temperatura de inicio de la gelificación en un valor comprendido entre 15°C y 40°C;
 20 sumergir una punta de molde calentada hasta una tercera temperatura, que es superior a la temperatura de inicio de la gelificación en un valor comprendido entre 10°C y 40°C, en la composición acuosa;
 extraer la punta de molde de la composición acuosa para obtener una punta de molde recubierta por una película;
 mantener la película sobre la punta de molde a una cuarta temperatura, que es superior a la temperatura de inicio de la gelificación, durante un primer período, para fijar la película sobre la punta de molde, en el que la cuarta
 25 temperatura es de 60°C a 80°C, y el primer período es de 1 minuto a 15 minutos; y
 secar la película fijada a una quinta temperatura durante un segundo período para obtener una cubierta de la cápsula, en el que la quinta temperatura es de 20°C a 40°C, y el segundo período es de 30 minutos a 60 minutos.
2. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la cantidad del material de base entérico es del 8% al 25% en
 30 base al peso total de la composición acuosa.
3. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la cantidad del agente auxiliar para la formación de cápsulas es del 1% al 12% en base al peso total de la composición acuosa.
4. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la cantidad del agente de neutralización es del 0,5% al 5% en
 35 base al peso total de la composición acuosa.
5. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la preparación de la composición acuosa comprende además añadir al agua del 0,01% al 1,0% de un emulsionante en base al peso total de la composición acuosa.
6. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la preparación de la composición acuosa comprende además añadir al agua del 0,1% al 4,0% de un plastificante en base al peso total de la composición acuosa.

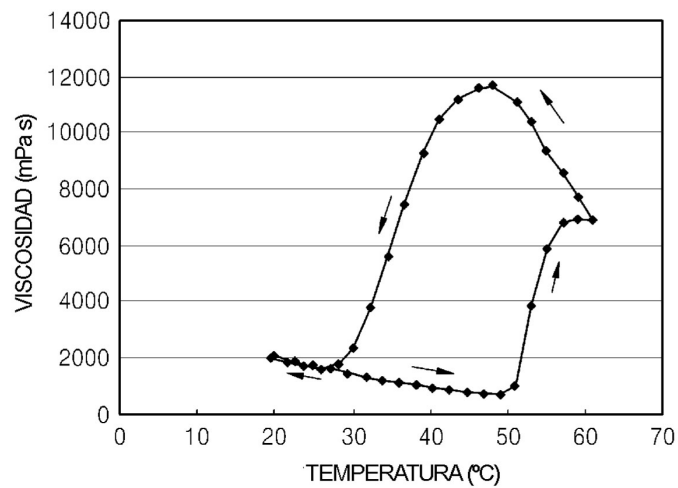
[Fig. 1]



[Fig. 2]



[Fig. 3]



[Fig. 4]

