

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 599 968**

(51) Int. Cl.:

**A61K 9/48** (2006.01)  
**A61K 47/38** (2006.01)  
**A61J 3/07** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.10.2009 PCT/KR2009/005870**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **17.03.2011 WO11030952**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.10.2009 E 09849269 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.07.2016 EP 2476439**

---

(54) Título: **Procedimiento de producción de cápsulas duras entéricas**

(30) Prioridad:

**11.09.2009 KR 20090085876**

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

**06.02.2017**

(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;  
LEE, SUNG WAN;  
SONG, MIN GYU;  
CHA, JAE UK y  
PARK, EUN HEE**

(74) Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 599 968 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 de producción de cápsulas duras entéricas

### Campo técnico

La presente invención se refiere a una composición acuosa para una cápsula dura entérica, a un procedimiento para la preparación de una cápsula dura entérica, y a una cápsula dura entérica preparada usando el procedimiento. Más en particular, la presente invención se refiere a una composición acuosa para una cápsula dura entérica que incluye un material de base entérica, un adyuvante de formación de cápsulas, y un agente neutralizante, a un procedimiento para la preparación de una cápsula dura entérica, y a una cápsula dura entérica preparada usando el procedimiento.

### Antecedentes

10 Las cápsulas para contener preparaciones farmacéuticas y alimentos funcionales se preparan generalmente usando gelatina e hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) como materiales de base.

Una cápsula de gelatina puede llevar a una productividad mejorada y a una competitividad de precios. Sin embargo, si la cápsula de gelatina contiene una humedad del 10 % en peso o inferior, la plasticidad y la resistencia al impacto de la misma pueden disminuir. Además, puesto que el uso de la gelatina está limitado debido a la enfermedad de las vacas locas o similares, se ha estado usando extensamente una cápsula de HPMC formada con un material vegetal sin el uso de gelatina.

En general, los procedimientos para la preparación de cápsulas duras se clasifican en dos tipos, gelificación por enfriamiento y gelificación térmica, según las propiedades de gelificación.

20 Una cápsula se puede preparar usando gelificación por enfriamiento que incluye: calentar una solución de gelatina que se ha gelificado a temperatura ambiente o una solución de HPMC que incluye carragenano, agar, alginato sódico, goma de gelano, y/o pectina que se ha gelificado a temperatura ambiente y mantener la solución a una alta temperatura para madurar la gelatina o la HPMC de la solución; sumergir una espiga de moldeo frío en la solución y revestir la espiga de moldeo con una cantidad predeterminada de la solución; y extraer la espiga de moldeo de la solución, aplicar inmediatamente aire frío con una temperatura de aproximadamente 20 °C al punzón de moldeo para gelificar la gelatina o la HPMC de la solución, y secar el gel. En la gelificación por enfriamiento, se usan extensamente como agente de gelificación el carragenano, el agar, el alginato sódico, la goma de gelano, la pectina, o similares, en la preparación de cápsulas, ya que se unen a iones de metales tales como potasio, calcio y sodio para aumentar la capacidad de gelificación. Sin embargo, cuando una cápsula que incluye impurezas tales como el carragenano se administra por vía oral, las impurezas reaccionan con las sales metálicas en el jugo gástrico o el jugo intestinal, de modo que aumenta la fuerza de unión entre los componentes de la cápsula, inhibiendo de este modo la desintegración de la cápsula.

30 También se puede preparar una cápsula mediante gelificación térmica usando las características de gelificación de la HPMC en una solución de HPMC a alta temperatura. Se introduce una espiga de moldeo a alta temperatura en una solución de HPMC mantenida a una temperatura igual o superior a la temperatura ambiente para gelificar térmicamente la HPMC o la solución de HPMC con la que se ha revestido la espiga de moldeo mediante el calor dla espiga de moldeo.

35 El documento US 4.138.013 A divulga una solución acuosa de ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCP), gelatina e hidróxido amónico en el Ejemplo 1. La formulación se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente y después se dispone en bateas de inmersión de 34 y 37 °C, las espigas de moldeo se sumergen en la solución y se extraen y se secan para formar cápsulas entéricas. El Ejemplo 2 de este documento divulga una solución acuosa de ftalato acetato de celulosa, HPMC e hidróxido amónico. Se forman las cápsulas entéricas según el procedimiento del Ejemplo 1.

40 El documento EP 0 056 825 A1 divulga una solución acuosa de HPMCP, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), hidróxido amónico, triacetina y emulsionante en el Ejemplo 1. La formulación se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. Las espigas de moldeo se calientan hasta 40 °C y se sumergen en la solución, que tiene una temperatura de 20 °C. Las espigas se extraen y se dejan escurrir durante 15 segundos y se secan a 40 °C para formar cápsulas entéricas.

45 El documento WO 2009/062356 A1 divulga una cápsula entérica preparada mediante la técnica de inmersión simple. La solución usada en la técnica de inmersión comprende HPMCP, HPMC y amoníaco.

50 El documento WO 2008/050209 A1 divulga un procedimiento para preparar cápsulas de HPMC, que comprende: a) proporcionar una composición acuosa de hidroxipropil metilcelulosa, (b) precalentar las espigas de inmersión de modo que se encuentren a 55-95 °C cuando se sumerjan en la composición acuosa, (c) sumergir las espigas de inmersión precalentadas en la composición acuosa mantenida a una temperatura de 100 °C a 1,00 °C por debajo de su temperatura de gelificación, (d) retirar las espigas de inmersión de la composición acuosa obteniendo una película sobre las espigas de inmersión y (e) secar la película sobre las espigas de inmersión a una temperatura por encima de

la temperatura de gelificación de la composición acuosa de modo que se obtienen cubiertas de cápsulas moldeadas sobre las espigas.

Sin embargo, puesto que la cápsula es administrada por vía oral, desintegrada por el jugo gástrico y absorbida en el cuerpo, no se puede usar en el caso de que los principios activos principales y los excipientes de preparaciones

5 farmacéuticas y alimentos funcionales cargados en la cápsula sean inestables en el ácido, irriten el estómago, o generen un olor que se puede regurgitar. En este caso, la superficie de la cápsula se reviste con un material de base entérica tras el llenado de la cápsula, de modo que la cápsula pueda tener propiedades entéricas.

Sin embargo, para el revestimiento de la cápsula con el material de base entérica, se requiere un procedimiento adicional de revestimiento y, por tanto, el coste de fabricación aumenta. Además, un disolvente orgánico contenido en

10 una solución de revestimiento puede permanecer sobre la superficie de la cápsula durante el revestimiento, un código de identificación de la cápsula puede no llegar a verse debido al revestimiento, o la calidad del aspecto de la cápsula se puede deteriorar tras el revestimiento.

Por tanto, se han efectuado muchas investigaciones para desarrollar una cápsula dura entérica. Sin embargo, no se ha comercializado aún una cápsula dura entérica de alta calidad y con gran productividad.

## 15 Descripción detallada de la invención

### Problema técnico

La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de una cápsula dura entérica de acuerdo con la reivindicación 1.

### Solución técnica

20 Se divulga una composición acuosa para una cápsula dura entérica que incluye un material de base entérica, un adyuvante de formación de cápsulas, y un agente neutralizante.

El material de base entérica puede incluir al menos un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCP) y succinato acetato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAS).

El adyuvante de formación de cápsulas puede incluir éter de celulosa.

25 El éter de celulosa puede incluir al menos un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) y metilcelulosa (MC).

El agente neutralizante puede ser un compuesto básico.

La cantidad del material de base entérica puede estar en el intervalo de aproximadamente un 8 a aproximadamente un 25 % basada en el peso total de la composición acuosa.

30 La cantidad del adyuvante de formación de cápsulas puede estar en el intervalo de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 12 % basada en el peso total de la composición acuosa.

La cantidad del agente neutralizante puede estar en el intervalo de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 5 % basada en el peso total de la composición acuosa.

35 La composición acuosa puede incluir adicionalmente un emulsionante que tiene una cantidad de un 1,0 % o inferior basada en el peso total de la composición acuosa.

La composición acuosa puede incluir adicionalmente un plastificante que tiene una cantidad de un 4,0 % o inferior basada en el peso total de la composición acuosa.

40 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de una cápsula dura entérica, comprendiendo el procedimiento: preparar una composición acuosa mediante disolución de un material de base entérica, un adyuvante de formación de cápsulas, y un agente neutralizante en agua y madurar la solución a temperatura ambiente; precalentar la composición acuosa hasta una primera temperatura que es inferior a la temperatura de gelificación para la composición acuosa; sumergir en la composición acuosa una espiga de moldeo calentada hasta una segunda temperatura que es superior a la temperatura de gelificación para la composición acuosa; extraer la espiga de moldeo de la composición acuosa para obtener una película formada sobre la espiga de moldeo; y preparar una cubierta de cápsula manteniendo la película a una tercera temperatura que es igual o superior a la temperatura de gelificación para la composición acuosa durante un primer periodo de tiempo para fijar la película sobre la espiga de moldeo y secar la película a una cuarta temperatura durante un segundo periodo de tiempo.

La primera temperatura es inferior a la temperatura de gelificación para la composición acuosa en de 4 a 12,0 °C.

La segunda temperatura es superior a la temperatura de gelificación para la composición acuosa en de 10 a 31 °C.

La tercera temperatura está en el intervalo de 60 a 80 °C, y el primer periodo de tiempo está en el intervalo de 1 a 15 minutos.

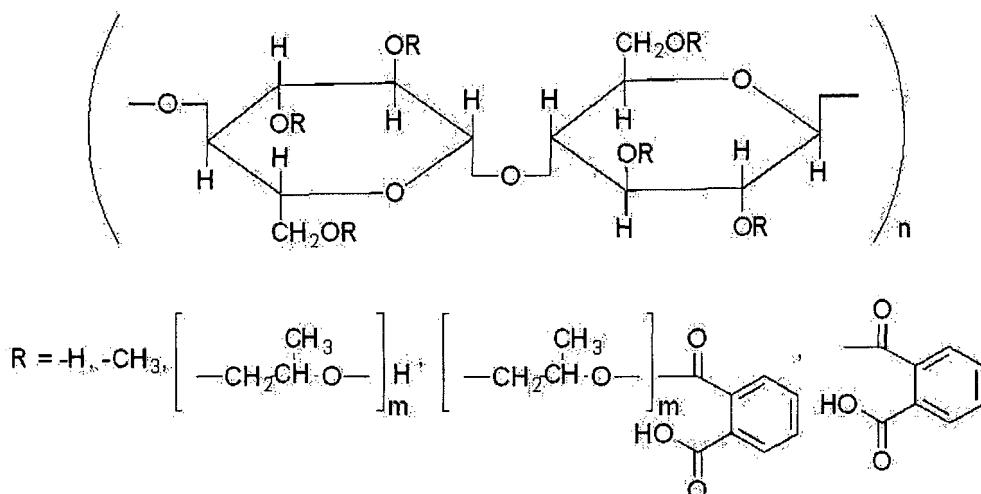
La cuarta temperatura puede estar en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 40 °C, y el segundo periodo de tiempo puede estar en el intervalo de aproximadamente 30 a aproximadamente 60 minutos.

## 5 Descripción de las figuras

En adelante en el presente documento, se describirá ahora con detalle una composición acuosa para una cápsula dura entérica.

La composición acuosa para una cápsula dura entérica incluye un material de base entérico, un adyuvante de formación de cápsulas, y un agente neutralizante. El término "composición acuosa" usado en el presente documento indica una composición en la que al menos el material de base entérico, el adyuvante de formación de cápsulas, y el agente neutralizante están disueltos en agua.

El material de base entérico que se gelifica en una solución acuosa a una temperatura elevada no se disuelve en el jugo gástrico que tiene un pH de aproximadamente 1,2 durante un periodo de 2 a 4 horas, sino que se disuelve rápidamente en el jugo del intestino delgado que tiene un pH de aproximadamente 6,8 en un periodo de aproximadamente 10 min. El material de base entérico puede incluir al menos un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCP) y succinato acetato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAS). El HPMCP puede ser HPMCP HP-55 (metoxi: de un 18 a un 22 %, hidroxipropoxi: de un 5 a un 9 %, ácido ftálico: de un 27 a un 35 %, Tipo 200731, viscosidad: de  $3,2 \cdot 10^{-5}$  a  $4,8 \cdot 10^{-5} \text{ m}^2/\text{s}$ ), HPMCP HP-55S (metoxi: de un 18 a un 22 %, hidroxipropoxi: de un 5 a un 9 %, ácido ftálico: de un 27 a un 35 %, Tipo 200731, viscosidad: de  $1,36 \cdot 10^{-4}$  a  $2,04 \cdot 10^{-4} \text{ m}^2/\text{s}$ ), y HPMCP HP-50 (metoxi: de un 20 a un 24 %, hidroxipropoxi: de un 6 a un 10 %, ácido ftálico: de un 21 a un 27 %, Tipo 220824, viscosidad: de  $4,4 \cdot 10^{-5}$  a  $6,6 \cdot 10^{-5} \text{ m}^2/\text{s}$ ), que son producidos por Samsung Fine Chemicals Co., Ltd. Las cantidades de metoxi u otros sustituyentes se refieren a las relaciones del peso atómico total de los elementos que constituyen cada uno de los sustituyentes con respecto al peso atómico total de los elementos que constituyen una unidad de repetición de celulosa tal y como se muestra en la fórmula siguiente.



25 En la fórmula anterior, m y n son cada uno independientemente un número entero igual o superior a 1.

La cantidad del material de base entérico puede estar en el intervalo de aproximadamente un 8 a aproximadamente un 25 %, por ejemplo de aproximadamente un 12 a aproximadamente un 21 %, del peso total de la composición acuosa. A este respecto, la viscosidad de la composición acuosa puede estar en el intervalo de aproximadamente 1000 a aproximadamente 3000 mPa.s a temperatura ambiente. Si la cantidad del material de base entérico es inferior a un 8 % basada en la cantidad del peso total de la composición acuosa, la viscosidad de la composición acuosa es tan baja que el espesor de la película de la cápsula preparada usando la composición acuosa es demasiado fino y las propiedades entéricas de la cápsula se pueden deteriorar. Por otro lado, si la cantidad del material de base entérico es superior al 25 % basada en la cantidad del peso total de la composición acuosa, la viscosidad de la composición acuosa es tan alta que el espesor de la película de la cápsula preparada usando la composición acuosa es demasiado grueso.

El adyuvante de formación de cápsulas, que mejora la elasticidad de la película frágil de la cápsula entérica para mejorar la capacidad de conformación de la cápsula, y que controla la temperatura de gelificación de la composición acuosa en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 70 °C, puede incluir un éter de celulosa. El éter de

celulosa puede incluir al menos un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) y metilcelulosa (MC). La HPMC puede incluir de aproximadamente un 4 a aproximadamente un 12 %, por ejemplo de aproximadamente un 4 a aproximadamente un 7,5 %, de hidroxipropoxi, y de aproximadamente un 19 a aproximadamente un 30 %, por ejemplo de aproximadamente un 27 a aproximadamente un 30 %, de metoxi. Además,

- 5 la viscosidad de una solución acuosa de HPMC al 2 % en peso puede estar en el intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 50 mPa.s, por ejemplo de aproximadamente 3 a aproximadamente 15 mPa.s. Adicionalmente, la cantidad del adyuvante de formación de cápsulas puede estar en el intervalo de aproximadamente un 1 a 10 aproximadamente un 12 %, por ejemplo de aproximadamente un 3 a aproximadamente un 10 %, basada en el peso total de la composición acuosa. Si la cantidad del adyuvante de formación de cápsulas es inferior a un 1 % basada en el peso total de la composición acuosa, la elasticidad de la cápsula puede disminuir. Por otro lado, si la cantidad del adyuvante de formación de cápsulas es superior al 12 %, las propiedades entéricas de la cápsula se pueden deteriorar.

El agente neutralizante que solubiliza el material de base entérico puede ser un material básico tal como hidróxido sódico, amoniaco acuoso, hidróxido potásico e hidróxido cálcico. Además, el agente neutralizante puede disminuir la 15 temperatura de gelificación de acuerdo con los tipos de sales. La cantidad del agente neutralizante puede estar en el intervalo de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 5 %, por ejemplo de aproximadamente un 2 a aproximadamente un 4 %, basada en el peso total de la composición acuosa. Si la cantidad del agente neutralizante es inferior a un 1 % basada en el peso total de la composición acuosa, es difícil solubilizar el material de base entérico. Por otro lado, si la cantidad de agente neutralizante es superior al 5 %, la solubilización se puede efectuar 20 rápidamente, pero la composición acuosa puede exhibir propiedades fuertemente básicas o las propiedades entéricas se pueden deteriorar.

La composición acuosa puede incluir adicionalmente un emulsionante para mejorar la capacidad de conformación de las cápsulas. El emulsionante puede ser lauril sulfato sódico (SLS), ésteres de sacarosa de ácidos grasos, y una mezcla de los mismos. En particular, el SLS tiene una excelente capacidad de conformación de las cápsulas. La 25 cantidad del emulsionante puede estar en el intervalo de aproximadamente un 0,01 a aproximadamente un 1,0 %, por ejemplo de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 0,5 %, basada en el peso total de la composición acuosa. Si la cantidad del emulsionante es inferior al 0,01 % basada en el peso total de la composición acuosa, la capacidad de conformación de las cápsulas se puede deteriorar ya que la solución con la que se ha revestido la espiga de moldeo se enrolla. Por otro lado, si la cantidad de emulsionante es superior al 1,0 % basada en el peso total de la 30 composición acuosa, la cápsula puede tener baja calidad y poca seguridad, por ejemplo, causando de este modo problemas gastroentéricos.

La composición acuosa puede incluir adicionalmente un plastificante para mejorar la resistencia de la película de la cápsula. El plastificante puede incluir al menos un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en monoglicérido diacetilado, citrato de trietilo (TEC), triacetina (TA), polietilenglicol (PEG), y propilenglicol (PG). En particular, el monoglicérido diacetilado tiene una excelente resistencia al ácido. Adicionalmente, la cantidad del plastificante puede estar en el intervalo de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 4,0 %, por ejemplo de 35 aproximadamente un 0,2 a aproximadamente un 2,0 %, basada en el peso total de la composición acuosa. Si la cantidad de plastificante es inferior a un 0,1 % basada en el peso total de la composición acuosa, la película de la cápsula puede no tener plasticidad. Por otro lado, si la cantidad de plastificante es superior al 4,0 %, la plasticidad de la 40 cápsula aumenta pero la transparencia de la cápsula disminuye.

La composición acuosa se debe preparar de acuerdo con el siguiente procedimiento.

Esto es, una composición acuosa se puede preparar mediante: la preparación de una solución acuosa disolviendo aditivos tales como un agente neutralizante y, opcionalmente, un emulsionante y un plastificante en agua, y la adición de un material de base entérico y un adyuvante de formación de cápsulas a la solución acuosa y la disolución de los 45 mismos.

En lo sucesivo en el presente documento se describirá un procedimiento para la preparación de una cápsula dura entérica usando la composición acuosa.

El procedimiento para la preparación de la cápsula dura entérica de acuerdo con una realización de la presente invención incluye las siguientes operaciones:

- 50 (1) preparar una composición acuosa disolviendo un material de base entérico, un adyuvante de formación de cápsulas, y un agente neutralizante en agua. La composición acuosa puede tener un pH que varía de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6,5 y una viscosidad que varía de aproximadamente 1000 a aproximadamente 3000 mPa.s, por ejemplo de aproximadamente 1500 a aproximadamente 2500 mPa.s, a temperatura ambiente. A pesar de que el material de base entérico se gelifica térmicamente a aproximadamente 75 °C, la temperatura de gelificación para la composición acuosa puede variar de acuerdo con el material de base entérico y el adyuvante de formación de cápsulas, y se puede controlar a una temperatura que varía de aproximadamente 55 50 a aproximadamente 60 °C. Asimismo, la composición acuosa puede incluir adicionalmente dióxido de titanio y/o colorantes tales como colorantes minerales, colorantes naturales, y colorantes de alquitrán; (2) precalentar la composición acuosa hasta una primera temperatura que es inferior a la temperatura de

gelificación para la composición acuosa;

(3) sumergir en la composición acuosa una espiga de moldeo calentada hasta una segunda temperatura que es superior a la temperatura de gelificación para la composición acuosa.

(4) extraer la espiga de moldeo de la composición acuosa para obtener una película formada sobre la espiga de moldeo;

(5) preparar una cubierta de cápsula manteniendo la película a una tercera temperatura que es igual o superior a la temperatura de gelificación para la composición acuosa durante un primer periodo de tiempo para fijar la película sobre la espiga de moldeo, y secar la película a una cuarta temperatura durante un segundo periodo de tiempo.

Especificamente, el procedimiento para la cápsula dura entérica 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 con la que se ha revestido la espiga de moldeo. La composición acuosa se mantiene a una temperatura (primera temperatura) que es inferior a la temperatura de gelificación para la misma en de 4 a 12 °C, por ejemplo, de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 °C. Si la primera temperatura es inferior a la temperatura de gelificación para la composición acuosa en menos de 4 °C, la fluidez de la composición acuosa se reduce ya que la

composición acuosa se fija en cuanto se extrae la espiga de moldeo de la composición acuosa, de modo que no se puede obtener una película apropiada. Por otro lado, si la primera temperatura es inferior a la temperatura de gelificación de la composición acuosa en más de 12 °C, es difícil formar la cápsula debido a una fluidez demasiado grande. El segundo factor es la temperatura dla espiga de moldeo. La temperatura dla espiga de moldeo precalentada es un importante factor para determinar el espesor de la película de la cápsula. El espesor de la película de la cápsula

puede disminuir a medida que disminuye la temperatura, y el espesor de la película de la cápsula puede aumentar a medida que aumenta la temperatura. La espiga de moldeo se mantiene a una temperatura (segunda temperatura) que es superior a la temperatura de gelificación para la composición acuosa en de 10 a 31 °C, a pesar de que la temperatura dla espiga de moldeo puede variar de acuerdo con el tamaño de la cápsula. Si la segunda temperatura es superior a la temperatura de gelificación para la composición acuosa en menos de 10 °C, el espesor de la película de

la cápsula es demasiado fino. Por otro lado, si la segunda temperatura es superior a la temperatura de gelificación de la composición acuosa en más de 31 °C, el espesor de la película de la cápsula es demasiado grueso. El tercer factor es la temperatura de secado. La temperatura de secado controla generalmente la fluidez de la composición acuosa con la que se ha revestido la espiga de moldeo. En general, la espiga de moldeo revestida con la composición acuosa se transfiere a un dispositivo de secado para ser secado. A este respecto, al principio del secado, la composición

acuosa se mantiene a una tercera temperatura durante un periodo de tiempo (primer periodo de tiempo) hasta que se fija por completo la composición acuosa sobre la espiga de moldeo a fin de evitar que la composición acuosa fluya. La tercera temperatura está en el intervalo de 60 a 80 °C, y el primer periodo de tiempo está en el intervalo de 1 a 15 minutos, por ejemplo es de aproximadamente 3 minutos. Si la tercera temperatura es inferior a 60 °C o el primer periodo de tiempo es inferior a 1 minuto, la composición acuosa con la que se ha revestido la espiga no se puede fijar

sobre la espiga de moldeo, sino que fluye, de modo que no se puede formar la cápsula. Por otro lado, si la tercera temperatura es superior a 80 °C o si el primer periodo de tiempo es superior a 15 minutos, la composición acuosa se seca excesivamente, de modo que la humedad de la película de la cápsula se reduce rápidamente y origina grietas en la cápsula. Por tanto, la espiga de moldeo se mantiene en un dispositivo de secado a la cuarta temperatura durante un segundo periodo de tiempo hasta que se seca completamente la cápsula. La cuarta temperatura puede estar en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 40 °C, y el segundo periodo de tiempo puede estar en el intervalo de aproximadamente 30 a aproximadamente 60 minutos. Si la cuarta temperatura es inferior a 20 °C o el segundo periodo de tiempo es inferior a 30 minutos, la composición acuosa con la que se ha revestido la espiga tiene tanta humedad que la cápsula se puede deformar fácilmente. Por otro lado, si la cuarta temperatura es superior a 40 °C o si el segundo periodo de tiempo es superior a 60 minutos, la composición acuosa con la que se ha revestido la

espiga se seca en exceso y hay menor humedad, de modo que la resistencia de la cápsula puede disminuir hasta originar grietas.

Combinando estos tres factores, se puede preparar una cápsula dura entérica de excelente calidad similar a la de las cápsulas actualmente disponibles en el mercado. La cápsula dura entérica de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente se puede aplicar para diversos usos, por ejemplo, para preparaciones farmacéuticas y alimentos funcionales.

En adelante en el presente, se describirán con detalle una o más realizaciones con referencia a los siguientes ejemplos. Sin embargo, estos ejemplos no pretenden limitar el fin ni el ámbito de la invención.

### **Ejemplos**

#### Ejemplos 1 a 16

Se prepararon composiciones acuosas con las composiciones enumeradas en la siguiente Tabla 1 de acuerdo con el procedimiento siguiente, y se prepararon cápsulas entéricas en las condiciones enumeradas en la siguiente Tabla 2. Después, cada una de las cápsulas preparadas se sumergió en una solución de ensayo que tenía un pH de 1,2, que es similar al del jugo gástrico, durante un máximo de 2 horas a fin de observar si se desintegraba o no, y después se sumergió en una solución de ensayo que tenía un pH de 6,8, que es similar al del jugo del intestino delgado, para medir el tiempo de desintegración.

Los resultados se muestran en la Tabla 2 a continuación.

Preparación de la composición acuosa

Se añadieron un agente neutralizante, un emulsionante, un plastificante y, opcionalmente, un colorante a agua, y después se añadieron a esta solución un material de base entérico y un adyuvante de formación de cápsulas, y se

5 disolvieron en la misma para preparar composiciones acuosas.

Preparación de cápsulas entéricas

La temperatura de cada una de las composiciones acuosas preparadas según se ha descrito previamente se controló para que fuera inferior a la temperatura de gelificación térmica para las composiciones acuosas en de 4 a 12 °C. A

10 continuación, se sumergió una espiga de moldeo (Technophar Equipment & Service Ltd., *pin*, #0), precalentada hasta una temperatura que es superior a la temperatura de gelificación térmica para la correspondiente composición acuosa en de 10 a 31 °C, en la composición acuosa a fin de revestir la espiga de moldeo con la composición acuosa. Después, la composición acuosa con la que se revistió la espiga se gelificó. La espiga de moldeo revestida con la composición acuosa se mantuvo a una temperatura que variaba entre 60 y 80 °C durante 3 minutos y secó a una temperatura que variaba entre 20 y 40 °C durante un periodo de 30 a 60 minutos.

15

Tabla 1

Ejemplo	Composición de la composición acuosa (% p/p) <sup>*1</sup>						Agente neutralizante				Emulsionante	Plastificante	Colorante
	material de base	adjuvante de formación de cápsulas			NaOH	NH <sub>4</sub> OH	KOH	Ca(OH) <sub>2</sub>	SiLS	TEC	Mivacet <sup>*8</sup>		
	HPMCP <sup>*2</sup>	HPMCAS <sup>*3</sup>	MC <sup>*4</sup>	HPMC2910 <sup>*5</sup>	HPMC2208 <sup>*6</sup>	HPMC2906 <sup>*7</sup>							
1	17,36	-	-	-	-	4,34	1,39	-	-	-	0,02	0,02	-
2	20,21	-	-	-	-	2,25	1,60	-	-	0,02	0,02	-	-
3	17,41	-	-	-	-	4,35	1,39	-	-	0,02	0,02	-	2,53
4	17,35	-	-	4,34	-	-	1,39	-	-	0,02	0,02	-	-
5	14,13	-	-	7,61	-	-	1,13	-	-	0,02	0,02	-	-
6	18,42	-	-	-	-	3,25	-	1,48	-	0,02	0,02	-	-
7	17,35	-	-	-	-	4,34	-	1,81	-	0,05	-	0,5	-
8	13,84	-	-	-	-	5,93	-	1,65	-	0,02	0,02	-	-
9	17,35	-	4,34	-	-	-	1,39	-	-	0,02	0,02	-	-
10	17,35	-	-	-	-	4,34	1,39	-	-	0,02	0,02	-	-
11	17,20	-	-	-	-	4,30	-	-	2,24	-	-	-	-
12	17,16	-	-	-	-	4,29	1,39	-	-	0,21	-	-	-
13	-	15,24	-	-	-	6,54	-	0,92	-	0,02	0,02	-	-
14	15,21	-	-	-	6,52	-	1,22	-	-	0,02	0,02	-	-
15	17,32	-	-	-	-	4,33	1,39	-	-	0,02	0,02	-	-
16	17,18	-	-	-	-	4,30	1,37	-	-	0,02	1,00	-	-

\* 1: El porcentaje en peso restante de agua se añadió a la composición acuosa.

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

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

\* 4: MC con una viscosidad de 8 mPa.s, 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.

\* 8: Mivacet 9-45K, calidad alimentaria, producido por Esterol Sdn.Bhd.(Malasia)

Tabla 2

Ejemplo	Condiciones para formar la cápsula* <sup>1</sup>			Rendimiento de las cápsulas				
	Temperatura de gelificación (°C)	Temperatura de la composición acuosa (°C)	Temperatura del punzón de moldeo (°C)	Transparencia	Fuerza de gelificación	Elasticidad de la película	pH 1,2	pH 6,8
1	57	48	73	◎	◎	◎	> 120	3,85
2	58	50	75	◎	○	◎	> 120	3,17
3	57	48	73	◎	◎	◎	> 120	3,15
4	59	52	75	Δ	○	○	> 120	1,82
5	55	45	75	○	○	△	> 120	3,52
6	57,5	49,5	75	○	○	○	> 120	4,03
7	57	49	73	○	○	○	> 120	3,81
8	56	46	75	Δ	○	○	> 120	3,38
9	44	40	75	Δ	○	○	> 120	4,04
10	57	48	73	◎	○	○	> 120	4,96
11	51	43	73	◎	○	○	> 120	4,43
12	48	40	62	○	○	○	> 120	2,01
13	55	47	75	Δ	○	○	> 120	3,30
14	61	53	73	○	○	○	> 120	3,70
15	57	47	73	◎	○	○	> 120	4,20
16	57	48	73	○	○	○	> 120	3,50

\* 1: El procedimiento de preparación de las cápsulas de acuerdo con los Ejemplos 1 a 16 es un procedimiento de espiga caliente, como una gelificación térmica.

\*2: Se evaluó el aspecto de las cápsulas de acuerdo con los siguientes patrones, y la desintegración se efectuó basándose en el ensayo de desintegración la Farmacopea coreana IX.

### Transparencia de las cápsulas

Las cápsulas secadas se iluminaron al trasluz usando una lámpara fluorescente, y se observó la turbidez de las cápsulas mediante inspección visual y se clasificaron en cuatro categorías tal y como se describe a continuación.

◎: transparentes

5 O: ligeramente no transparentes (superficie de la cápsula ligeramente rugosa o existencia de impurezas no disueltas)

Δ: turbias

X: con superficie muy rugosa u opaca

### Fuerza de gelificación

10 Se midieron el tiempo en el que se extrajo la espiga de moldeo de la composición acuosa y se dejó a temperatura ambiente ( $t = 0$ ), y el tiempo ( $t = t$ ) en el que la composición acuosa con la que se revistió la espiga comenzó a fluir, y se clasificaron en cuatro categorías tal y como se describe a continuación.

◎: La composición acuosa no fluye en un periodo de 60 segundos.

O: La composición acuosa comenzó a fluir en un periodo entre 30 y 60 segundos.

Δ: La composición acuosa comenzó a fluir en un periodo entre 20 y 30 segundos.

15 X: La composición acuosa comenzó a fluir en un periodo de menos de 20 segundos.

### Elasticidad

10 cápsulas secadas se comprimieron fuertemente con la mano 5 veces, y después se midió el número de cápsulas agrietadas y se clasificaron en cuatro categorías tal y como se describe a continuación.

◎: de 0 a 2

20 O: de 3 a 5

Δ: de 5 a 7

X: más de 7

25 Con referencia a la Tabla 2, las cápsulas preparadas de acuerdo con los Ejemplos 1 a 16 no se desintegraron durante un mínimo de 2 horas en las condiciones del jugo gástrico, sino que se desintegran en 5 minutos en las condiciones del jugo del intestino delgado. De este modo se identificó que las cápsulas tenían propiedades entéricas. Además, las cápsulas tenían una buena forma.

### Ejemplos Comparativos 1 y 2 y Ejemplo de Referencia 1

30 Se prepararon composiciones acuosas con las composiciones enumeradas en la siguiente Tabla 3 de acuerdo con el procedimiento siguiente, y se prepararon cápsulas entéricas en las condiciones enumeradas en la siguiente Tabla 4.

Después, cada una de las cápsulas preparadas se sumergió en una solución de ensayo que tenía un pH de 1,2, que es similar al del jugo gástrico, durante un máximo de 2 horas a fin de observar si se desintegraba o no, y después se sumergió en una solución de ensayo que tenía un pH de 6,8, que es similar al del jugo del intestino delgado, para medir el tiempo de desintegración.

Los resultados se muestran en la Tabla 4 a continuación.

### Preparación de la composición acuosa

35 Los componentes enumerados en la siguiente Tabla 3 se mezclaron en agua para preparar composiciones acuosas o para intentar preparar composiciones acuosas.

### Preparación de cápsulas entéricas

40 La temperatura de cada una de las composiciones acuosas preparadas según se ha descrito previamente se controló hasta 60 °C. A continuación, se sumergió una espiga de moldeo (Technophar Equipment & Service Ltd., *pin*, #0), enfriado hasta 25 °C en la composición acuosa correspondiente para revestir la espiga de moldeo con las composiciones acuosas. Después, la composición acuosa con la que se revistió la espiga se gelificó. A continuación, la espiga de moldeo revestida con la composición acuosa se secó a una temperatura que variaba entre 20 y 40 °C durante un periodo de 30 a 60 minutos.

Tabla 3

	Composición de la composición acuosa (% p/p)							
	Material de base entérico	Adyuvante de formación de cápsulas	Agente de gelificación	Agente neutralizante	Emulsionante	Plastificante	Otros	
	HPMCP	HPMC 2906	Agar	NH <sub>4</sub> OH	SLS	TEC	Glicerina	Estearato Ca
Ejemplo Comparativo 1	17,43	-	0,87	2,27	0,02	0,02	-	-
Ejemplo Comparativo 2	73,9	9,2	-	-	-	-	5,3	2,5
Ejemplo de Referencia 1	15,6	15,6	-	- 1,2	-	-	-	-

Tabla 4

Condiciones para formar la cápsula* <sup>1</sup>		Rendimiento de las cápsulas			
Temperatura de gelfificación (°C)	Temperatura de la composición acuosa (°C)	Temperatura dila espiga de moldeo (°C)	Transparencia	Forma de la cápsula* <sup>2</sup>	Tiempo de desintegración (min)
Ejemplo Comparativo 1	30	60	25	O	pH 1,2
Ejemplo Comparativo 2				O	pH 6,8
Ejemplo de Referencia 1	-	60	25	Imposible preparar una cápsula debido a una fuerza de gelfificación insuficiente	120
					25

Con referencia la Tabla 4, la cápsula preparada usando un agente de gelificación en lugar del adyuvante de formación de cápsulas de acuerdo con el Ejemplo Comparativo 1 (Solicitud de patente japonesa N.º 2006-16372 (Qualicaps, Inc.)) se desintegró en las condiciones del jugo gástrico en 2 horas y se desintegró en las condiciones del jugo del intestino delgado en 25 minutos. Por tanto, la cápsula preparada en el Ejemplo Comparativo 1 no tenía propiedades entéricas. Además, de acuerdo con el Ejemplo Comparativo 2 en el que no se usó un agente neutralizante, fue imposible preparar una composición acuosa. El Ejemplo Comparativo 2 se efectuó de acuerdo con el procedimiento divulgado en la patente de Estados Unidos N.º 4.655.840 (Warner-Lambert Company), intentado el procedimiento preparar cápsulas mediante moldeo por inyección usando un material de base entérico no disuelto sino fundido. Asimismo, de acuerdo con el Ejemplo de Referencia 1 en el que se preparó una composición acuosa usando un material de base entérico, un adyuvante de formación de cápsulas, y un agente neutralizante, y se intentó preparar después una cápsula usando gelificación por enfriamiento en lugar de gelificación térmica, fue imposible preparar una cápsula ya que la fuerza de gelificación no era suficiente.

De acuerdo con una realización de la presente invención, se puede preparar una cápsula dura entérica de excelente calidad usando la composición acuosa que incluye el material de base entérico, el adyuvante de formación de cápsulas, y el agente neutralizante y las características del material de base entérico. La cápsula dura entérica tiene funciones que son las mismas que las de una cápsula dura convencional. La cápsula dura entérica no se desintegra ni se disuelve en las condiciones del jugo gástrico (aproximadamente pH 1,2) durante un periodo de 2 a 4 horas, sino que se desintegra y se disuelve rápidamente en las condiciones del jugo del intestino delgado (aproximadamente pH 6,8) en un periodo de 10 minutos. Asimismo, puesto que la cápsula dura entérica se puede preparar usando un equipo convencional y puesto que la composición acuosa tiene propiedades físicas que se pueden aplicar directamente a la producción de la cápsula dura entérica, se puede fabricar comercialmente la cápsula dura entérica.

**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento para la preparación de una cápsula dura entérica, comprendiendo el procedimiento:
  - 5      preparar una composición acuosa mediante disolución de un material de base entérico, un adyuvante de formación de cápsulas, y un agente neutralizante en agua y madurar la solución a temperatura ambiente;
  - 10     precalentar la composición acuosa hasta una primera temperatura que es inferior a la temperatura de gelificación para la composición acuosa;  
sumergir en la composición acuosa una espiga de moldeo calentada hasta una segunda temperatura que es superior a la temperatura de gelificación para la composición acuosa;  
extraer la espiga de moldeo de la composición acuosa para obtener una película formada sobre la espiga de moldeo; y  
preparar una cubierta de cápsula manteniendo la película a una tercera temperatura que es igual o superior a la temperatura de gelificación para la composición acuosa durante un primer periodo de tiempo para fijar la película sobre la espiga de moldeo y secar la película a una cuarta temperatura durante un segundo periodo de tiempo, en el que  
15    la primera temperatura es inferior a la temperatura de gelificación para la composición acuosa en de 4 a 12,0 °C; y  
en el que la segunda temperatura es superior a la temperatura de gelificación para la composición acuosa en de 10 a 31 °C; y  
en el que la tercera temperatura está en el intervalo de 60 a 80 °C, y el primer periodo de tiempo está en el intervalo de 1 a 15 minutos.
  - 20    2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la cuarta temperatura está en el intervalo de 20 a 40 °C, y el segundo periodo de tiempo está en el intervalo de 30 a 60 minutos.