

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 654**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/36** (2006.01)

**A61K 47/30** (2006.01)

**A61K 9/48** (2006.01)

**A61J 3/07** (2006.01)

**C12N 11/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.04.2012 PCT/KR2012/002926**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.10.2012 WO2012144789**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2012 E 12774763 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016 EP 2700415**

54 Título: **Composición de la cubierta de cápsula blanda de origen no animal que tiene dureza de la cubierta y desintegración, mejoradas**

30 Prioridad:

**20.04.2011 KR 20110036823**

**16.03.2012 KR 20120026919**

**16.03.2012 KR 20120026920**

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

**19.06.2017**

73 Titular/es:

**SUHEUNG CO., LTD. (100.0%)**

**61 Osong-ro, Osong-eup**

**Cheongwon-gun, Chungbuk 363-951, KR**

72 Inventor/es:

**YANG, JOO-HWAN**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 617 654 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).

## Composición de la cubierta de cápsula blanda de origen no animal que tiene dureza de la cubierta y desintegración, mejoradas

### DESCRIPCIÓN

5

#### Campo de la técnica

La presente invención se refiere a una composición de cubierta de cápsula blanda no derivada de animal que tiene una disgregación y dureza de la cubierta mejoradas. Más específicamente, la presente invención se refiere a una composición de la cubierta de cápsula blanda no derivada de animal que comprende i) 15-30 % en peso de al menos un almidón seleccionado de (i) almidón crudo seleccionado de almidón de patata, almidón de boniato, almidón de tapioca y almidón de maíz ceroso, (ii) almidón modificado con ácido, (iii) almidón modificado hidroxipropilado, (iv) almidón  $\alpha$ -modificado (v) almidón modificado reticulado, (vi) hidrolizado de almidón y (vii) almidón mixto de almidón crudo y almidón modificado, ii) 1,0-10 % en peso de al menos una goma seleccionada entre goma arábica, goma tragacanto, goma karaya, goma de guar, goma de guar, goma de algarroba, goma de tara, konjac, algin, agar, carragenina, pululano, pectina, gellan, manano y/o goma de xantano; y iii) 1,0-20 % en peso de plastificante, 0,001-5 % en peso de agente tampón, 0,001-3 % en peso de agente disgregante, 0,001-2 % en peso de antioxidante y una cantidad adecuada de agua purificada, en la que dicho agente disgregante es, al menos, uno seleccionado entre glucoamilasa, amilasa maltogénica, alfa-amilasa, beta-amilasa, isoamilasa y pululanasa, en la que dicho antioxidante es, al menos, uno seleccionado entre extracto de romero, extracto de té verde, tocoferol y ácido gálico.

Además, la cubierta de cápsula blanda no derivada de animal de la presente solicitud muestra una estabilidad mejorada a la desintegración y dureza de la cubierta suprimiendo el aumento de la dureza de la cubierta causado por la retrogradación del almidón.

#### Antecedentes

Convencionalmente, la cápsula blanda de gelatina ha sido fabricada mediante una cubierta de cápsula de gelatina y componentes del núcleo, en los que al menos uno de los ingredientes farmacéuticamente activos o ingredientes fundamentales se han solubilizado o suspendido. Además, la composición de la cubierta de la cápsula de gelatina comprende gelatina como material de base, agua purificada y otros aditivos, tales como glicerina, sorbitol. Además, el agente colorante, el agente aromatizante, el conservante y/o el agente de recubrimiento se pueden añadir selectivamente a la composición de la cubierta de la cápsula de gelatina para mejorar la calidad y el aspecto.

La gelatina, un componente principal de la cubierta de la cápsula es una proteína hecha artificialmente mediante hidrólisis parcial del colágeno derivado de piel o tejido óseo un animal, tales como bovinos, cerdos o peces. Sin embargo, los vegetarianos o algunas personas religiosas evitan comer gelatina porque la gelatina está hecha de material de origen animal. Por lo tanto, se han requerido cubiertas de la cápsula blanda hecha con material de origen no animal de acuerdo con la tendencia del estilo vegetariano. Por consiguiente, se ha desarrollado y comercializado alguna cápsula dura o blanda derivada de origen no animal.

Se han llevado a cabo muchas investigaciones sobre cápsulas blandas derivadas de origen no animal para hacer una cápsula blanda utilizando derivados de almidón y gomas de acuerdo con la tendencia de consumo. En el documento WO 2001/03677 A1 'Composiciones formadoras de película que comprenden almidones modificados y iota-carragenina y métodos para la fabricación de cápsulas blandas usando las mismas' de RP Scherer Technologies, Inc., se ha divulgado una composición de película derivada de origen no animal para cápsulas blandas que comprende una mezcla de iota-carragenina y almidón modificado, plastificante y fosfato disódico.

En esta descripción, dicho almidón modificado se puede seleccionar de almidón de tapioca hidroxipropilado, almidón de maíz hidroxipropilado, almidón de maíz hidroxipropilado diluido en ácido, almidón de patata y/o almidones de maíz modificados pregelatinizados. Además, se ha descrito que dicho almidón modificado tiene una temperatura de hidratación por debajo de aproximadamente 90 °C y además es necesaria una relación en peso de almidón modificado y el iota-carragenina en el intervalo de 1,5:1 ~ 4,0:1 para producir una composición de película adecuada para cápsulas blandas.

Sin embargo, dicha composición de película divulgada en la presente divulgación de patente no se pudo comercializar debido a sus inconvenientes, tales como el retraso de la integración de la película o el aumento de la dureza de la cubierta de acuerdo con la retrogradación o gelatinización del almidón.

Una composición similar se divulga en el documento US2006099246 (Tanner et al.).

Generalmente, la composición de la película para cápsulas blandas que tienen almidón como ingrediente principal se ha producido mediante almidón o derivados de almidón, goma, plastificante, tampón de iones metálicos y/o agua purificada. Sin embargo, dicha composición de película tiene un inconveniente de que la solución de almidón viscoso se convierte en una estructura micelar al ser retrogradada o reordenada cuando la solución de almidón viscoso se

deja durante un largo período de tiempo.

En la patente de Estados Unidos n.º 6.214.376, se ha divulgado una composición de cápsula sin gelatina que comprende almidón, plastificante hidrosoluble y kappa-carragenina. Además, se han divulgado proteína y/o sales de potasio dispersables como otro ingrediente de la composición de la cápsula. Por otra parte, en el documento WO 2008/117682 A1 de la publicación internacional PCT, se ha divulgado una composición de cápsulas que comprende ramada-carragenina en lugar de kappa-carragenina. Además, en esta divulgación, se ha fabricado una composición de cápsula mezclando almidón, ramada-carragenina, sal metálica, dextrina, plastificante y agua purificada.

En la publicación de PCT internacional WO 2004/91530 A2 "Película de gel termorresistente, homogénea que contiene carragenina kappa-2 y cápsulas blandas hechas a partir de ella", se ha divulgado una composición de película de gel homogénea y termorresistente que comprende carragenina kappa-2, opcionalmente plastificante, segundo formador de película, agente formador de volumen y/o agente de control del pH. Además, se ha divulgado que se pueden seleccionar como segundo formador de película almidón, derivados del almidón, hidrolizado de almidón, goma de celulosa, carragenina kappa, iota-carragenina, alginato, alginato de propilenglicol, goma de polimanano, dextrano, pectina, goma gellan, pululano, éter de alquilcelulosa y/o éter de alquilcelulosa modificado.

Sin embargo, cualquier composición de cápsula blanda divulgada en la divulgación de la patente anterior tampoco pudo resolver los inconvenientes de una disgregación reducida de acuerdo con el aumento de la dureza de la cubierta.

De acuerdo con el requisito del ensayo de disgregación en la Farmacopea Coreana 9ª adición, la cápsula blanda tiene que disgregarse en 20 minutos. Esta guía de integración coreana es muy estricta en comparación con la guía de integración internacional de cápsulas blandas. Por lo tanto, solo unas pocas cápsulas blandas no derivadas de animales pueden satisfacer el requisito de integración coreano.

La mayor parte de la composición de película no derivada de animales para cápsulas blandas se ha fabricada con almidón o derivados de almidón, goma, plastificante, tampón de iones metálicos y/o agua purificada. Como se ha descrito anteriormente, el almidón puede retrogradarse fácilmente formando estructura de micelas después de un lapso de tiempo.

Por otra parte, el almidón también puede gelatinizarse formando un enlace de hidrógeno asociado con moléculas de agua a temperatura ambiente después de un lapso de tiempo. Dicho enlace de hidrógeno puede formarse entre 2 moléculas de almidón y una molécula de agua, o entre grupos hidroxilo en la molécula de almidón. En el punto de asociación de la molécula de almidón, las moléculas de almidón pueden solaparse. Al final, la estructura neta de la molécula de almidón puede resultar en el retraso de la disgregación y el aumento de la dureza.

Para evitar el retraso de la disgregación y el aumento de la dureza, se ha requerido el control de la retrogradación del almidón. La selección del tipo de almidón es también importante, porque el grado de retrogradación puede variar de acuerdo con los tipos de almidón. Generalmente, el almidón de maíz, trigo o cereal tiende a ser fácilmente retrogradable, mientras que el almidón de patata, boniato o tapioca tiende a ser retrogradado lentamente. El almidón preferido para la película de cápsula blanda puede ser almidón de maíz ceroso. Además, se puede preferir almidón modificado con ácido, almidón modificado hidroxipropilado o almidón modificado reticulado en lugar de almidón crudo.

El inventor de la presente solicitud ha investigado la composición de cubierta de cápsula blanda de origen no animal para mejorar la disgregación y suprimir la dureza de la cubierta. En el curso de la investigación de la composición de la cubierta de cápsula blanda, se ha seleccionado almidón de retrogradación lenta, además de usar antioxidantes y/o un potenciador de la disgregación para evitar la formación de la estructura neta de la molécula de almidón y/o la formación de la estructura micelar. Por último, el inventor de la presente solicitud ha completado una composición de la cubierta de cápsula blanda que tiene mejor disgregación y mejor dureza de la cubierta.

**Problema que se desea resolver**

El problema que se resuelve es desarrollar una composición de la cubierta de cápsula blanda para mejorar la disgregación y suprimir la dureza de la cubierta. Para solucionar el problema técnico, el almidón de retrogradación lenta se ha seleccionado como material de base. Además, se ha empleado agente antioxidante y/o disgregante para evitar la formación de la estructura neta de la molécula de almidón y/o la formación de la micela.

**Medios para resolver el problema**

El objeto de la presente invención es proporcionar una composición de la cubierta de cápsula blanda de origen no animal que tiene una disgregación y una dureza de la cubierta mejoradas, definiéndose la composición de la cubierta de la cápsula en la reivindicación 1.

Además, dicha composición de la cubierta de cápsula blanda de origen no animal comprende 18 ~ 25 % en peso de

almidón mixto que contiene almidón de tapioca hidroxipropilado/ almidón de patata reticulado/almidón de maíz hidroxipropilado en la proporción de 1/0,1 ~ 0,5/0,1 ~ 0,3; 3 ~ 6 en peso de iota-carragenina como agente gelificante; 5 ~ 20 % en peso de plastificante; 0,01 ~ 3 % en peso de agente tampón; 0,01 ~ 2 % en peso de agente disgregante, 0,01 ~ 1% en peso de antioxidante y 45 ~ 60 % en peso de agua purificada.

5 Además, la cantidad de dicha iota-carragenina está en el intervalo de 3,5 ~ 5,5 % en peso.

10 Por otra parte, dicha composición de la cubierta de cápsula blanda de origen no animal comprende de 18 ~ 25 % en peso de almidón de tapioca hidroxipropilado; 2 ~ 4 % en peso de iota-carragenina 0,5 ~ 1,5 % en peso de kappa-carragenina como agente gelificante; 5 ~ 20 % en peso de plastificante; 0,01 ~ 3 % en peso de agente tampón; 0,01 ~ 2 % en peso de agente disgregante, 0,01 ~ 1 % en peso de antioxidante y 45 ~ 60 % en peso de agua purificada.

15 Además, la cantidad de dicha iota-carragenina está en el intervalo de 2,5 ~ 3,5 % en peso y la cantidad de dicho kappa-carragenina está en el intervalo de 0,8 ~ 1,2 % en peso.

Además, dicho plastificante puede ser al menos uno seleccionado entre manitol, sorbitol cristalino o no cristalino, sorbitano, sacarosa, xilitol, eritritol, maltitol, oligoazúcar, iso-maltooligoazúcar, glicerina, diglicerol o triglicerol.

20 Además, dicho agente tampón puede ser al menos uno seleccionado entre sal organometálica, fosfato sódico dibásico o fosfato potásico dibásico.

Además, dicho agente disgregante puede ser al menos uno seleccionado entre glucoamilasa, amilasa maltogénica, alfa-amilasa, beta-amilasa, isoamilasa o pululanasa.

25 Además, dicho antioxidante puede ser al menos uno seleccionado entre extracto de romero, extracto de té verde, tocoferol o ácido gálico.

### **Efecto ventajoso**

30 El efecto sobresaliente ventajoso de la presente solicitud proporcionar una composición de la cubierta de cápsula blanda para mejorar la disgregación y suprimir la dureza de la cubierta. La composición de la cubierta de cápsula blanda ha adoptado almidón de retrogradación lenta como material de base, así como antioxidante y agente disgregante para evitar la formación de la estructura neta de la molécula de almidón y/o la formación de la micela. Adicionalmente, la adición de antioxidante y agente disgregante al material de base de almidón puede mejorar la disgregación de la cápsula blanda de origen no animal suprimiendo el aumento de la dureza de la cubierta resultante de la retrogradación del almidón.

### **Realización preferida de la invención**

40 La composición de la cubierta de cápsula blanda de origen no animal que tiene una disgregación y dureza de la cubierta mejoradas ha adoptado al menos un almidón seleccionado entre almidón crudo, almidón modificado con ácido, almidón modificado hidroxipropilado, almidón  $\alpha$ -modificado, almidón modificado reticulado, hidrolizado de almidón y/o almidón mixto de almidón crudo y almidón modificado como material base. La cantidad de dicho material base de almidón está en el intervalo de 15,0-30,0 % en peso de la cantidad de total de la cubierta.

45 La goma usada en la composición de la cubierta de cápsula blanda tiene una función de agente gelificante de almidón. Dicha goma puede ser al menos una goma seleccionada de goma arábiga, goma de tragacanto, goma de karaya, goma ghatti, goma guar, goma de algarroba, goma tara, konjac, algin, agar, carragenina, pululano, pectina, gellan, manano y/o goma de xantano. La cantidad de dicha goma está en el intervalo de 1,0 ~ 10,0 % en peso de la cantidad de total de la cubierta.

50 Además, la composición de la cubierta de cápsula blanda de origen no animal también puede comprender plastificante. Dicho plastificante puede ser al menos uno seleccionado entre manitol, sorbitol cristalino o no cristalino, sorbitano, sacarosa, xilitol, eritritol, maltitol, oligoazúcar, iso-maltooligoazúcar, glicerina, diglicerol o triglicerol. La cantidad de dicho plastificante está en el intervalo de 1,0 ~ 20,0 % en peso de la cantidad de total de la cubierta.

55 Además, la composición de la cubierta de cápsula blanda de origen no animal también puede comprender un agente tampón. Dicho agente tampón puede ser al menos uno seleccionado entre sal organometálica, fosfato sódico dibásico o fosfato potásico dibásico. La cantidad de dicho agente tampón está en el intervalo de 0,001 ~ 5,0 % en peso de la cantidad de total de la cubierta.

60 La composición de la cubierta de cápsula blanda de origen no animal comprende un agente disgregante. Dicho agente disgregante es al menos uno seleccionado entre glucoamilasa, amilasa maltogénica, alfa-amilasa, beta-amilasa, isoamilasa o pululanasa. La cantidad de dicho agente disgregante está en el intervalo de 0,001 ~ 3,0 % en peso de la cantidad de total de la cubierta. El agente disgregante preferido puede ser alfa-amilasa, porque tiene estabilidad térmica en el transcurso de una etapa de tratamiento térmico de 85 ~ 95 °C durante la fabricación de una

solución de película de la cápsula blanda.

Además, la composición de la cubierta de cápsula blanda de origen no animal comprende también un antioxidante seleccionado entre extracto de romero, extracto de té verde, tocoferol o ácido gálico. La cantidad de dicho antioxidante está en el intervalo de 0,001 ~ 2,0 % en peso de la cantidad de total de la cubierta. El antioxidante preferido puede ser ácido gálico, que puede retrasar la retrogradación del almidón.

Por otra parte, dicha composición de la cubierta de cápsula blanda de origen no animal también puede comprender una cantidad pequeña de agente colorante, agente aromatizante, así como una cantidad adecuada de agua purificada. Después de formar la película de cápsula blanda usando dicha composición, el ingrediente del núcleo se ha cargado usando una máquina de llenado automático giratoria.

Dicho ingrediente del núcleo puede ser al menos uno de ingrediente activo farmacéutico o ingrediente alimentario funcional. Por supuesto, se puede usar cualquier ingrediente del núcleo si puede hacerse mediante forma soluble o suspendida.

Como una realización preferida de la presente solicitud, puede explicarse la siguiente composición de la cubierta de cápsula blanda.

Como realización preferida, dicha composición de la cubierta de cápsula blanda de origen no animal comprende 18 ~ 25 % en peso de almidón mixto que contiene almidón de tapioca hidroxipropilado/ almidón de patata reticulado/almidón de maíz hidroxipropilado en la proporción de 1/0,1 ~ 0,5/0,1 ~ 0,3; 3 ~ 6 en peso de iota-carragenina como agente gelificante; 5 ~ 20 % en peso de plastificante; 0,01 ~ 3 % en peso de agente tampón; 0,01 ~ 2 % en peso de agente disgregante, 0,01 ~ 1% en peso de antioxidante y 45 ~ 60 % en peso de agua purificada.

En la composición preferida, se ha seleccionado almidón de tapioca debido a su elevado contenido de amilopectina así como a su buena textura masticable que tiene una elasticidad y viscosidad comparativamente blandas. Además, el almidón de tapioca se puede absorber fácilmente en el cuerpo humano con baja temperatura de gelatinización.

Se ha llevado a cabo una modificación hidroxipropilada del almidón de tapioca para disminuir la temperatura de gelatinización del almidón, mejorar la resistencia a la congelación, retrasar la retrogradación y mejorar la textura de masticabilidad. La modificación hidroxipropilada puede realizarse mediante la reacción entre almidón y óxido de propileno en presencia de un catalizador alcalino.

Por lo tanto, el almidón de tapioca hidroxipropilado se ha preparado tratando almidón de tapioca con óxido de propileno en presencia de un catalizador alcalino. Finalmente, las propiedades físicas del almidón de tapioca de origen se han modificado mediante tratamiento químico. Sin embargo, dicho almidón de tapioca hidroxipropilado no puede tener suficiente resistencia a la película, aunque tenga suficiente elasticidad y viscosidad para la película de cápsula blanda.

Para optimizar la propiedad física del almidón para una película de cápsula blanda, se ha desarrollado un almidón mixto que contiene almidón de tapioca hidroxipropilado/almidón de patata reticulado/almidón de maíz hidroxipropilado en una proporción de 1/0,1 ~ 0,5/0,1 ~ 0,3.

Por otra parte, se pueden utilizar diversos tipos de gomas como se ha descrito anteriormente como agente gelificante del almidón. Como realización preferida, se ha seleccionado carragenina, especialmente iota-carragenina como agente gelificante. La cantidad de iota-carragenina está, preferentemente, en el intervalo de 3,5 ~ 5,5 % en peso de la cantidad de total de la cubierta.

Como otra realización preferida de la presente solicitud, puede explicarse la siguiente composición de la cubierta de cápsula blanda.

Como realización preferida, dicha composición de la cubierta de cápsula blanda de origen no animal comprende de 18 ~ 25 % en peso de almidón de tapioca hidroxipropilado; 2 ~ 4 % en peso de iota-carragenina 0,5 ~ 1,5 % en peso de kappa-carragenina como agente gelificante; 5 ~ 20 % en peso de plastificante; 0,01 ~ 3 % en peso de agente tampón; 0,01 ~ 2 % en peso de agente disgregante, 0,01 ~ 1 % en peso de antioxidante y 45 ~ 60 % en peso de agua purificada.

El almidón de tapioca hidroxipropilado se ha adoptado como material base porque el almidón de tapioca hidroxipropilado tiene una buena estabilidad frente a la retrogradación y/o a la gelatinización de almidón. Otras propiedades físicas del almidón de tapioca hidroxipropilado pueden satisfacer los requisitos para la composición de película de cápsula blanda.

Por otra parte, se pueden utilizar diversos tipos de gomas como se ha descrito anteriormente como agente gelificante del almidón. Como realización preferida, puede seleccionarse carragenina como agente gelificante. Además, se ha seleccionado una mezcla de 2 ~ 4 % en peso de iota-carragenina y 0,5 ~ 1,5 % en peso de

carragenina kappa como agente gelificante.

La cantidad de iota-carragenina está, preferiblemente, en el intervalo de 2,5 ~ 3,5 % en peso, mientras que la cantidad de kappa-carragenina está, preferiblemente, en el intervalo de 0,8 ~ 1,2 % en peso de la composición de la cubierta total.

Para preparar la película de la cápsula blanda, a la composición descrita anteriormente se ha añadido una pequeña cantidad de agente colorante, agente aromatizante, además de una cantidad adecuada de agua purificada. Utilizando una máquina de llenado automático rotatoria, se ha cargado el ingrediente de núcleo en la cubierta de la cápsula blanda.

La presente solicitud se puede explicar más concretamente mediante los siguientes ejemplos de preparación y ejemplos. Sin embargo, el alcance de la presente solicitud no puede estar limitado por los siguientes Ejemplos.

Ejemplo de preparación 1. Preparación de la composición de la película de cápsula blanda de la presente solicitud.

La composición de la película de cápsula blanda de origen no animal de la presente solicitud consiste en cantidades e ingredientes como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1

	por 100 kg de solución
Almidón modificado	21,213
Poliglicerol	9,449
Solución de D-sorbitol	9,449
iota-carragenina	3,052
Kappa-carragenina	0,763
fosfato sódico dibásico	0,763
α-amilasa	0,020
Ácido gálico	0,100
Agua purificada	55,191
Total	100,000

Preparación de la composición de película de cápsula blanda de la presente solicitud

Se han preparado 100 kg de una solución de la película de cápsulas blandas de origen no animal mediante el método siguiente.

Se han añadido 21,213 kg de almidón modificado, 9,449 kg de poliglicerol, 9,449 kg de solución de D-sorbitol, 3,052 kg de iota-carragenina, 0,763 kg de kappa-carragenina, 0,763 kg de fosfato sódico, dibásico, 0,1 kg de ácido gálico y 55,191 kg de agua purificada y se mezclaron en el tanque de fusión. Durante el calentamiento de la mezcla a 85 - 95 °C durante 120 minutos, la mezcla se ha agitado en 40 ~ 45 rpm. Después de solubilizar la mezcla, se ha colocado a presión reducida de 600 ~ 760 mmHg. A continuación, la mezcla solubilizada se ha envejecido a 75 ~ 80 °C durante 1 - 2 horas. Finalmente, se ha preparado una solución de película blanda de origen no animal. Antes de formar la cápsula blanda, se añadieron 0,02 kg de α-amilasa y se homogeneizaron en el depósito de solución.

Formación de la cápsula blanda de origen no animal de la presente solicitud

Se ha usado aceite de semilla de borraja como ingrediente del núcleo. La cápsula blanda se ha fabricado utilizando moldes de forma ovalada en la máquina de carga automática rotatoria. El peso total de la cápsula blanda cargada con aceite de semilla de borraja es de 500 mg, incluyendo 250 mg de peso de la cubierta. A continuación, la cápsula blanda preparada se ha secado en un tambor durante 16 ~ 20 horas, además de secarse en bandeja. Finalmente, la muestra se ha preparado para el ensayo de estabilidad.

Ejemplo de preparación 2. Preparación de la composición de la película de cápsula blanda de la presente solicitud

La composición de la película de cápsula blanda de origen no animal de la presente solicitud consiste en cantidades e ingredientes como se muestra en la Tabla 2. Se han preparado 100 kg de una solución de película de cápsulas blandas de origen no animal mediante el método siguiente. El peso total de la cápsula blanda cargada con aceite de semilla de borraja es de 500 mg, incluyendo 250 mg de peso de la cubierta.

Se han añadido almidón de tapioca HP, almidón de patata reticulado, almidón de maíz HP, glicerina, solución de D-sorbitol, iota-carragenina, fosfato sódico dibásico, ácido gálico y agua purificada y se han mezclado en el tanque de fusión. Durante el calentamiento de la mezcla a 85 - 95 °C durante 120 minutos, la mezcla se ha agitado en 40 ~ 45

rpm. Después de solubilizar la mezcla, se ha colocado a presión reducida de 600 ~ 760 mmHg. A continuación, la mezcla solubilizada se ha envejecido a 75 ~ 80 °C durante 1 - 2 horas. Finalmente, se ha preparado una solución de película blanda de origen no animal. Antes de formar la cápsula blanda, se añadieron 0,02 kg de  $\alpha$ -amilasa y se homogeneizaron en el depósito de solución.

5 Ejemplo de preparación 3. Preparación de la composición de la película de cápsula blanda de la presente solicitud

10 La composición de la película de cápsula blanda de origen no animal de la presente solicitud consiste en cantidades e ingredientes como se muestra en la Tabla 2. Se han preparado 100 kg de una solución de película de cápsulas blandas de origen no animal mediante el método siguiente. El peso total de la cápsula blanda cargada con aceite de semilla de borraja es de 500 mg, incluyendo 250 mg de peso de la cubierta.

15 Se han añadido almidón de tapioca HP, glicerina, solución de D-sorbitol, iota-carragenina, fosfato sódico dibásico, ácido gálico y agua purificada y se han mezclado en el tanque de fusión. Durante el calentamiento de la mezcla a 85 - 95 °C durante 120 minutos, la mezcla se ha agitado en 40 ~ 45 rpm. Después de solubilizar la mezcla, se ha colocado a presión reducida de 600 ~ 760 mmHg. A continuación, la mezcla solubilizada se ha envejecido a 75 ~ 80 °C durante 1 - 2 horas. Finalmente, se ha preparado una solución de película blanda de origen no animal. Antes de formar la cápsula blanda, se añadieron 0,02 kg de  $\alpha$ -amilasa y se homogeneizaron en el depósito de solución.

20 Se ha usado aceite de semilla de borraja como ingrediente del núcleo. La cápsula blanda se ha fabricado utilizando moldes de forma ovalada en la máquina de carga automática rotatoria. El peso total de la cápsula blanda cargada con aceite de semilla de borraja es de 500 mg, incluyendo 250 mg de peso de la cubierta. A continuación, la cápsula blanda preparada se ha secado en un tambor durante 16 ~ 20 horas, además de secarse en bandeja. Finalmente, la muestra se ha preparado para el ensayo de estabilidad.

Tabla 2

	por 100 kg de solución	
	Ejemplo de preparación 2	Ejemplo de preparación 3
Almidón de tapioca HP	14,0	22,0
Almidón de patata reticulado	6,0	–
Almidón de maíz HP	2,5	–
iota-carragenina	4,0	3,0
Kappa-carragenina	–	1,0
Glicerina	8,5	8,5
Solución de D-sorbitol	8,0	8,0
fosfato sódico dibásico	0,7	0,7
$\alpha$ -amilasa	0,1	0,1
Agente colorante, agente aromatizante y antioxidante	0,8	0,8
Agua purificada	55,4	55,9
Total	100,0	100,0

50 (Ejemplo de preparación comparativo 1). Preparación de una composición de película de cápsula blanda que excluye agente disgregante y antioxidante

55 La composición de la película de cápsula blanda en el Ejemplo de preparación comparativo 1 se ha hecho de la misma manera que en el ejemplo de preparación 1 excepto que el agente disgregante y el antioxidante no se han incluido en la composición.

60 La composición de película de cápsula blanda del ejemplo de preparación comparativo 1 no ha incluido un agente disgregante seleccionado de entre extracto de romero, extracto de té verde, tocoferol o ácido gálico, ni antioxidante seleccionado de entre glucoamilasa, amilasa maltogénica, alfa-amilasa, beta-amilasa, isoamilasa o pululanasa.

65 La composición de la película de cápsula blanda del ejemplo de preparación comparativa 1 consiste en las cantidades e ingredientes que se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

	Peso por 100 kg de solución
Almidón modificado	21,213
Glicerina	9,449
Solución de D-sorbitol	9,449
iota-carragenina	3,052
Kappa-carragenina	0,763
fosfato sódico dibásico	0,763
Agua purificada	55,311
Total	100,000

(Ejemplo de preparación comparativo 2). Preparación de una composición de película de cápsula blanda cambiando la cantidad de almidón

15 La composición de la película de cápsula blanda en el ejemplo de preparación comparativo 2 se ha hecho de la misma manera que en el ejemplo de preparación 1 cambiando la cantidad de almidón. La composición de la película de cápsula blanda del ejemplo de preparación comparativa 2 consiste en las cantidades e ingredientes que se muestran en la Tabla 4.

20 Ejemplo de preparación comparativo 3. Preparación de una composición de película de cápsula blanda cambiando la cantidad de almidón

25 La composición de la película de cápsula blanda en el ejemplo de preparación comparativo 3 se ha hecho de la misma manera que en el ejemplo de preparación 1 cambiando la cantidad de almidón. La composición de la película de cápsula blanda del ejemplo de preparación comparativa 3 consiste en las cantidades e ingredientes que se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

	Peso por 100 kg de solución	
	Ejemplo de preparación 2	Ejemplo de preparación 3
Almidón de tapioca HP	8,0	14,0
Almidón de patata reticulado	4,0	–
Almidón de maíz HP	2,5	–
iota-carragenina	4,0	3,0
Kappa-carragenina	–	1,0
Glicerina	8,5	8,5
Solución de D-sorbitol	8,0	8,0
fosfato sódico dibásico	0,7	0,7
$\alpha$ -amilasa	0,1	0,1
Agente colorante, agente aromatizante y antioxidante	0,8	0,8
Agua purificada	63,4	63,9
Total	100,0	100,0

45 Se han preparado muestras de acuerdo con los métodos divulgados en los ejemplos de Preparación y ejemplos de preparación comparativos.

50 Ejemplo 1. Estabilidad de almacenamiento y prueba de estabilidad de la disgregación

55 La prueba de estabilidad durante el almacenamiento, que incluye prueba de aspecto y prueba de fugas, se ha llevado a cabo utilizando las muestras preparadas de acuerdo con los métodos divulgados en los ejemplos de preparación 1 ~ 3 y los ejemplos de preparación comparativos 1 ~ 3. la prueba de estabilidad durante el almacenamiento se ha realizado tras un lapso de tiempo en condiciones de almacenamiento de 25 °C, 60 % (HR) durante 24 meses, o 40 °C 75 % (HR) durante 6 meses. Las muestras se han insertado y sellado en botellas de HDPE para la prueba de estabilidad durante el almacenamiento. En la tabla 5 se muestran los resultados de la prueba de estabilidad durante el almacenamiento, incluida la prueba de aspecto y la prueba de fugas después de un lapso de tiempo, 1 mes, 3 meses y 6 meses respectivamente.

Tabla 5

Lapso de tiempo	Artículo	Ej. prep. 1	Ej. prep. 2	Ej. prep. 3	Ej. prep. comp. 1	Ej. prep. comp. 2	Ej. prep. comp. 3
1 meses	Fugas	0	0	0	0	0	0
	Aspecto		Bueno	Bueno	Bueno	Bueno	Bueno
3 meses	Fugas	0	0	0	0	0	0
	Aspecto	Bueno	Bueno	Bueno	Bueno	Bueno	Bueno
6 meses	fugas	0	0	0	0	0	1
	Aspecto	Bueno	Bueno	Bueno	Bueno	Bueno	Bueno
✱ El número de fugas de la cápsula se ha medido utilizando 100 cápsulas							

La prueba de estabilidad de la disgregación se ha llevado a cabo de acuerdo con el protocolo de la prueba de disgregación prescrito en Functional Food Guideline. En este protocolo de la prueba, las cápsulas blandas se disgregan con agua mediante movimiento ascendente y descendente durante 20 minutos. El tiempo de abertura significa el tiempo requerido para abrir la cápsula blanda en el agua, mientras que el tiempo de finalización significa el tiempo requerido para la disgregación completa de la cápsula blanda en el agua. En la tabla 6 se muestran los resultados de la prueba de estabilidad durante el almacenamiento después de un lapso de tiempo, 1 mes, 3 meses y 6 meses respectivamente.

Tabla 6

Lapso de tiempo	Artículo	Ej. prep. 1	Ej. prep. 2	Ej. prep. 3	Ej. prep. comp. 1	Ej. prep. comp. 2	Ej. prep. comp. 3
1 meses	Abertura	1 min.	1 min.	1 min.	2 min.	2 min.	1,5 min.
	Finalización	11 min.	11 min.	11 min.	15 min.	14 min.	15 min.
3 meses	Abertura	2 min.	2 min.	1 min, 50 s	3 min.	3,5 min.	2,5 min.
	Finalización	13 min.	13 min.	13 min.	20 min.	22 min.	17 min.
6 meses	Abertura	3 min.	3 min.	3 min.	7 min.	8 min.	5 min.
	Finalización	13 min.	11 min.	7 min.	insoluble	25 min.	20 min.

Como se muestra en la Tabla 6, las muestras preparadas de acuerdo con los ejemplos de preparación 1 ~ 3 pueden satisfacer el requisito de disgregación después de un lapso de tiempo durante 6 meses en condiciones aceleradas (40 °C, 75 % (HR)), mientras que la muestra preparada de acuerdo con el ejemplo de preparación comparativo 1 no puede cumplir el requisito de disgregación después de un lapso de tiempo durante 6 meses en condiciones aceleradas. Por lo tanto, la composición de la película de cápsula blanda de la presente solicitud muestra una mejor estabilidad de la disgregación en comparación con la composición de la película de cápsula blanda convencional preparada con almidón.

Ejemplo 2. Prueba de dureza y fragilidad de la cápsula blanda

La prueba de la dureza se ha realizado después de un lapso de tiempo de 1 mes a 24 meses en condiciones normales (25 °C, 60 % (HR)) con respecto a las muestras de cápsulas blandas preparadas de acuerdo con los ejemplos de preparación 1 ~ 3 y los ejemplos de preparación comparativos 1 ~ 3.

La dureza se ha medido presionando la muestra con cierta fuerza durante 20 segundos usando el medidor de dureza ERWEKA TBH 225 TD. La fuerza de presión se ha medido con la unidad de Newton (N). En la Tabla 7 se muestran los resultados de la dureza de las muestras después de un lapso de tiempo de 1, 3, 6, 12, 18, 24 meses, respectivamente, en condiciones normales (25 °C, 60 % (HR)).

Tabla 7

Lapso de tiempo	Ej. prep. 1	Ej. prep. 2	Ej. prep. 3	Ej. prep. comp. 1	Ej. prep. comp. 2	Ej. prep. comp. 3
1 meses	5N	5N	5N	5N	5N	5N
3 meses	5N	5N	5N	5N	5N	5N
6 meses	5N	5N	5N	5N	5N	5N
12 meses	5N	5N	5N	5N	5N	5N
18 meses	5N	5N	6N	5N	5N	6N
24 meses	5N	5N	7N	6N	6N	6N

La prueba de dureza se ha llevado a cabo transcurrido un lapso de tiempo de 1 mes a 24 meses en condiciones de refrigeración (4 °C) con respecto a las muestras de cápsulas blandas preparadas de acuerdo con los Ejemplos de Preparación 1 ~ 3 y los Ejemplos de preparación comparativos 1 ~ 3. La dureza se ha medido presionando la muestra con una cierta fuerza durante 20 segundos utilizando el medidor de dureza ERWEKA TBH 225 TD. La fuerza de presión se ha medido con la unidad de Newton (N). En la Tabla 8 se muestran los resultados de la dureza de las muestras después de un lapso de tiempo de 1, 3, 6, 12, 18, 24 meses, respectivamente, en condiciones de refrigeración (4 °C).

Tabla 8

Lapso de tiempo	Ej. prep. 1	Ej. prep. 2	Ej. prep. 3	Ej. prep. comp. 1	Ej. prep. comp. 2	Ej. prep. comp. 3
1 meses	6N	6N	6N	6N	6N	6N
3 meses	6N	6N	6N	6N	6N	6N
6 meses	6N	7N	7N	7N	7N	7N
12 meses	7N	7N	7N	8N	7N	8N
18 meses	7N	7N	7N	8N	8N	9N
24 meses	7N	7N	7N	9N	9N	9N

Como se muestra en las Tablas 7 y 8, la dureza de las muestras de cápsula blanda preparadas de acuerdo con los ejemplos de preparación 1 ~ 3 raramente aumenta después de un lapso de tiempo en condiciones normales y refrigeradas. Sin embargo, la dureza de la muestra de cápsula blanda preparada de acuerdo con el ejemplo de preparación comparativo 1 aumenta en 7N después de un lapso de 24 meses en condiciones normales, así como en 9N después de un lapso de 24 meses bajo condiciones enfriadas. Otras muestras preparadas de acuerdo con los ejemplos de preparación comparativos 2 ~ 3 muestran el aumento similar de la dureza como el ejemplo de preparación comparativo 1.

La prueba fragilidad se ha realizado dejando caer 30 g de espiga de plástico desde 30 cm de altura en el tambor. La fragilidad de la muestra de la cápsula blanda se ha medido después de un lapso de tiempo en condiciones normales (25 °C, 60 % (HR)). En la Tabla 9 se muestran los resultados de la fragilidad de las muestras después de un lapso de tiempo de 1, 3, 6, 12, 18, 24 meses, respectivamente.

Tabla 9

Lapso de tiempo	Ej. prep. 1	Ej. prep. 2	Ej. prep. 3	Ej. prep. comp. 1	Ej. prep. comp. 2	Comp. 1 Ej. prep. 3
1 meses	X	X	X	X	X	X
3 meses	X	X	X	X	X	X
6 meses	X	X	X	X	X	X
12 meses	X	X	X	X	X	X
18 meses	X	X	X	o	X	X
24 meses	X	X	X	o	o	o

La fragilidad de la muestra de la cápsula blanda se ha medido después de un lapso de tiempo en condiciones de refrigeración (4 °C)). En la Tabla 10 se muestran los resultados de la fragilidad de las muestras después de un lapso de tiempo de 1, 3, 6, 12, 18, 24 meses, respectivamente, en condiciones de refrigeración (4 °C).

Tabla 10

Lapso de tiempo	Ej. prep. 1	Ej. prep. 2	Ej. prep. 3	Ej. prep. comp. 1	Comp. 1 Ej. prep. 2	Ej. prep. comp. 3
1 meses	X	X	X	X	X	X
3 meses	X	X	X	X	X	X
6 meses	X	X	X	X	X	X
12 meses	X	X	X	o	X	X
18 meses	X	X	X	o	o	o
24 meses	X	X	X	o	o	o

Como se muestra en las Tablas 9 y 10, la fragilidad de las muestras de cápsula blanda preparadas de acuerdo con los ejemplos de preparación 1 ~ 3 no se ha producido después de un lapso de tiempo en condiciones normales y refrigeradas. Sin embargo, la fragilidad de la muestra de cápsula blanda preparada de acuerdo con el ejemplo de preparación comparativo 1 se ha producido después de un lapso de 18 meses en condiciones normales, así como 12 meses bajo condiciones de refrigeración. Otras muestras preparadas de acuerdo con los ejemplos de preparación comparativos 2 ~ 3 muestran la aparición similar de la misma fragilidad que el ejemplo de preparación comparativo 1. Por lo tanto, las muestras de cápsula blanda de la presente solicitud muestran estabildades mejoradas tanto en dureza como en fragilidad.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición de la cubierta de cápsula blanda de origen no animal que tiene dureza de la cubierta y desintegración mejoradas, que comprende
- 5
- i) 15–30 % en peso de al menos un almidón seleccionado de (i) almidón crudo seleccionado de almidón de patata, almidón de boniato, almidón de tapioca y almidón de maíz ceroso, (ii) almidón modificado con ácido, (iii) almidón modificado hidroxipropilado, (iv) almidón  $\alpha$ -modificado, (v) almidón modificado reticulado, (vi) hidrolizado de almidón y (vii) almidón mixto de almidón crudo y almidón modificado;
- 10
- ii) 1,0–10 % en peso de al menos una goma seleccionada de goma arábica, goma de tragacanto, goma de karaya, goma ghatti, goma guar, goma de algarroba, goma tara, konjac, algin, agar, carragenina, pululano, pectina, gellan, manano y/o goma de xantano; y
- 15
- iii) 1,0-20 % en peso de plastificante, 0,001-5 % en peso de agente tampón, 0,001-3 % en peso de agente disgregante, 0,001-2 % en peso de antioxidante y una cantidad adecuada de agua purificada, en la que dicho agente disgregante es al menos uno seleccionado entre glucoamilasa, amilasa maltogénica, alfa-amilasa, beta-amilasa, isoamilasa o pululanasa, en la que dicho antioxidante es al menos uno seleccionado entre extracto de romero, extracto de té verde, tocoferol y ácido gálico.
- 20
2. La composición de la cubierta de cápsula blanda de origen no animal de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha composición de la cubierta de cápsula blanda de origen no animal comprende 18~ 25 % en peso de almidón mixto que contiene almidón de tapioca hidroxipropilado/ almidón de patata reticulado/almidón de maíz hidroxipropilado en la proporción de 1/0,1–0,5/0,1–0,3; 3–6 % en peso de iota-carragenina como agente gelificante; 5–20 % en peso de plastificante; 0,01–3 % en peso de agente tampón; 0,01–2 % en peso de agente disgregante, 0,01–1 % en peso de antioxidante y 45–60 % en peso de agua purificada.
- 25
3. La composición de la cubierta de cápsula blanda de origen no animal de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la cantidad de dicha iota-carragenina está en el intervalo de 3,5-5,5 % en peso.
- 30
4. La composición de la cubierta de cápsula blanda de origen no animal de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha composición de la cubierta de cápsula blanda de origen no animal comprende de 18–25 % en peso de almidón de tapioca hidroxipropilado; 2–4 % en peso de iota-carragenina 0,5–1,5 % en peso de kappa-carragenina como agente gelificante; 5–20 % en peso de plastificante; 0,01–3% en peso de agente tampón; 0,01–2 % en peso de agente disgregante, 0,01–1 % en peso de antioxidante y 45–60 % en peso de agua purificada.
- 35
5. La composición de la cubierta de cápsula blanda de origen no animal de acuerdo con la reivindicación 4, en la que la cantidad de dicha iota-carragenina está en el intervalo 2,5–3,5 % en peso y la cantidad de dicho kappa-carragenina está en el intervalo de 0,8–1,2 % en peso.
- 40
6. La composición de la cubierta de cápsula blanda de origen no animal de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 4, en la que dicho plastificante es al menos uno seleccionado entre manitol, sorbitol cristalino o no cristalino, sorbitano, sacarosa, xilitol, eritritol, maltitol, oligoazúcar, iso-maltooligoazúcar, glicerina, diglicerol o triglicerol.
- 45
7. La composición de la cubierta de cápsula blanda de origen no animal de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 4, en la que dicho agente tampón es al menos uno seleccionado entre sal de organometálica, fosfato de sodio dibásico o fosfato de potasio dibásico.
- 50
- 55
- 60
- 65