

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 734 582**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.07.2014 PCT/KR2014/006993**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.07.2015 WO15102197**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2014 E 14877461 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2019 EP 3090736**

54 Título: **Composición acuosa para cápsula dura, y cápsula dura producida utilizando la misma**

30 Prioridad:

31.12.2013 KR 20130168262

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

10.12.2019

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;
CHUN, JEONG HEE y
JEONG, JI SEON**

74 Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

ES 2 734 582 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

Composición acuosa para cápsula dura, y cápsula dura producida utilizando la misma

5 [Sector técnico]

La presente invención se refiere a una composición acuosa para una cápsula dura, un procedimiento para preparar la misma, y a una cápsula dura producida utilizando la composición acuosa. Más particularmente, la presente invención se refiere a una composición acuosa para una cápsula dura que incluye un agente de gelificación y un agente auxiliar de gelificación cuyas concentraciones se reducen a niveles apropiados, mejorando de este modo la velocidad de disolución de una cápsula dura, y a una cápsula dura producida utilizando la composición acuosa.

[Antecedentes técnicos]

15 Las cápsulas utilizadas para suministros médicos y alimentos funcionales saludables se producen generalmente utilizando gelatina o éteres de celulosa como base.

Las cápsulas de gelatina tienen ventajas tales como la elevada productividad industrial y competitividad de precios, pero también tienen un inconveniente en que la plasticidad puede perderse y la resistencia al impacto puede deteriorarse significativamente cuando la concentración de humedad es menor o igual al 10% en peso. Además, dado que la utilización actual de la gelatina se ha limitado debido a problemas, tales como la encefalopatía esponjiforme bovina, se han convertido en el centro de atención las cápsulas producidas utilizando un material vegetal, tal como los éteres de celulosa en lugar de la gelatina.

25 En general, los procedimientos para producir una cápsula dura se pueden dividir principalmente en dos procedimientos, tales como un procedimiento de punzón caliente o "hot pin" y un procedimiento de punzón frío o "cold pin", dependiendo de las características del gel.

En primer lugar, el procedimiento de punzón caliente utiliza una propiedad de una solución de éter de celulosa que se gelifica cuando la solución de éter de celulosa se calienta a elevada temperatura y, de este modo, es un procedimiento de inmersión de un punzón de moldeo a temperatura elevada en una solución de éter de celulosa mantenida a una temperatura superior a la temperatura ambiente y gelificación térmica de la solución de revestimiento sobre el punzón mediante el calor del punzón para producir una cápsula dura.

30 Como procedimiento convencional de ese tipo, el documento de patente 1 (patente de EE. UU. registrada No. 2.526.683) da a conocer un procedimiento para producir una cápsula de metilcelulosa medicinal utilizando un procedimiento de recubrimiento por inmersión. Este procedimiento incluye sumergir un punzón de moldeo, que ha sido precalentado a una temperatura de 40 a 85°C, en una composición de metilcelulosa mantenida a una temperatura inferior a la temperatura a la que comienza a producirse la gelificación, recuperar el punzón, colocar el punzón en un horno a una temperatura más elevada que un punto de gelificación, y secar de la película resultante. Cuando el punzón a temperatura elevada se sumerge en la composición, la composición gelifica sobre una superficie del punzón. Cuando el punzón se recupera, se forma una película producida por un líquido gelificado y que tiene un espesor predeterminado en el punzón. Posteriormente, el punzón se gira generalmente en un ángulo de 180° respecto a una posición vertical y, normalmente, se coloca en un horno para secarse. Posteriormente, la cápsula seca se despega, se corta en trozos de un tamaño determinado, y se equipa con una tapa y una carcasa. Sin embargo, la metilcelulosa es insoluble en agua que tiene una temperatura menor de 37°C.

A continuación, el procedimiento de punzón frío incluye calentar una solución preparada a partir de gelatina que gelifica a temperatura ambiente, o una solución de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) que incluye un compuesto, tal como el carragenano, que gelifica a temperatura ambiente (un agente de gelificación), seguido de envejecer la solución a una temperatura elevada constante, sumergir un punzón de moldeo en frío en la solución para cubrir el punzón de moldeo con una cantidad predeterminada de la solución, retirar el punzón de moldeo de la solución, exponer inmediatamente la solución revestida en el punzón de moldeo a aire soplado frío que tiene una temperatura de, aproximadamente, 20°C para formar un gel, y secar el gel para producir una cápsula. El agente de gelificación, utilizado en el procedimiento de punzón frío, se ha utilizado generalmente para producir cápsulas con iones metálicos, tales como potasio, calcio y sodio para mejorar la capacidad de formación de gel del agente de gelificación. Sin embargo, cuando una cápsula a la que se añade un agente de gelificación, tal como el carragenano, se administra por vía oral, el agente de gelificación tiene un problema debido a que reacciona de nuevo con las sales metálicas presentes en los jugos gástricos o intestinales para mejorar la fuerza de unión entre los componentes de la cápsula, lo que hace que sea imposible disgregar la cápsula. Es decir, se muestra que una velocidad de disolución inicial de la cápsula dura es baja, debido a una característica iónica del agente de gelificación, y la cápsula dura puede mostrar diversas características de disolución, dependiendo de cada medio.

65 Para resolver estos problemas, como un plan para reducir las concentraciones del agente de gelificación y un agente auxiliar de gelificación, el documento de patente 2 (patente de EE. UU. registrada No. 5.756.123) da a conocer una

composición de película para cápsula que incluye de 18 a 28 partes en peso de HPMC, de 0,01 a 0,1 partes en peso de carragenano como agente de gelificación y de 0,05 a 0,6 partes en peso de iones de potasio o calcio como agentes auxiliares de la gelificación. Sin embargo, aunque se mejora parcialmente la velocidad de disolución con dicho procedimiento, el procedimiento tiene el inconveniente de que la calidad de una cápsula puede disminuir debido al deterioro de la capacidad de moldeo de la cápsula dura. El documento de patente 3 (CN 101167705 A) da a conocer en el resumen una composición acuosa para preparar una cápsula dura que comprende un coagulador (2-10), agente de carga (40-60), plastificante (1-20), etanol (2-15) y agua (10-100). El coagulador es carragenano. El agente de carga es hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa, tilosa o hidroxietilcelulosa. El plastificante es glicerina. La realización 6 da a conocer una composición compuesta por 0,16 kg de cloruro de calcio (un agente auxiliar de gelificación, 0,3%), 2,4 kg de plastificante (glicerol, 4,54%), 19,2 kg de agua, sorbitol (1 kg), carragenano- τ (un agente de gelificación, 2 kg, 3,8%), HPMC (25 kg, 47,4%), etanol 3 kg (5,7%). Todos los compuestos se calientan a 95°C, posteriormente la mezcla se enfría a 53°C.

[Documentos de la técnica anterior]

[Documentos de patente]

(Documento de Patente 1) US2526683 B

(Documento de Patente 2) US5756123 B

(Documento de Patente 3) CN101167705 A

[Divulgación]

[Problema técnico]

Por lo tanto, la presente invención está diseñada para resolver los problemas de la técnica anterior y, por lo tanto, es un objetivo de la presente invención dar a conocer una composición acuosa para una cápsula dura capaz de producir una cápsula dura con unas características de disolución excelentes cuando las concentraciones de un agente de gelificación y un agente auxiliar de gelificación se reducen a niveles apropiados.

Otro objetivo de la presente invención es dar a conocer una cápsula dura producida utilizando la composición acuosa para una cápsula dura.

[Solución técnica]

Para resolver los problemas anteriores, según un aspecto de la presente invención, se da a conocer una composición acuosa para una cápsula dura que incluye un éter de celulosa soluble en agua, un alcohol y agua, en la que la composición acuosa para una cápsula dura incluye además un agente de gelificación a más de 0 partes en peso y no más de 0,5 partes en peso, y un agente auxiliar de gelificación a de 0,3 a 0,6 partes en peso, basándose en 100 partes en peso de la composición acuosa para una cápsula dura.

Se utiliza como agente de gelificación, como mínimo, una goma soluble en agua seleccionada entre el grupo que comprende carragenano, goma gelana, goma xantana y pectina y, se utilizan como agente auxiliar de la gelificación, como mínimo, uno seleccionado entre el grupo que comprende cloruro de potasio, acetato de potasio y cloruro de calcio.

Preferentemente, una concentración del éter de celulosa soluble en agua puede estar en un intervalo del 10 al 25% en peso, y una concentración del alcohol puede estar en un intervalo del 5 al 30% en peso, basándose en el 100% en peso de la composición acuosa para una cápsula dura.

Según otro aspecto de la presente invención, se da a conocer una cápsula dura producida utilizando la composición acuosa para una cápsula dura.

[Efectos ventajosos]

Según la presente invención, cuando se reducen a niveles apropiados las cantidades de un agente de gelificación y un agente auxiliar de gelificación añadidas a una composición acuosa para una cápsula dura, puede mejorarse una velocidad de disolución inicial de una cápsula dura producida a partir de la composición acuosa para una cápsula dura, y se puede resolver el problema de que la cápsula dura muestre diversas características de disolución en función de cada medio.

Además, según la presente invención, cuando se incluye un alcohol en la composición acuosa, se puede mejorar la solubilidad del éter de celulosa soluble en agua y, de este modo, se puede proporcionar una composición acuosa

para una cápsula dura en la que la capacidad de moldeo de una cápsula dura no se deteriora incluso cuando se reducen las concentraciones del agente de gelificación y el agente auxiliar de gelificación.

[Descripción de los dibujos]

5 La figura 1 es un gráfico que ilustra las velocidades de disolución de las cápsulas duras producidas en los ejemplos 1 a 5 y ejemplos comparativos 1 y 3 en agua a lo largo del tiempo.

10 La figura 2 es un gráfico que ilustra las velocidades de disolución de las cápsulas duras producidas en los ejemplos 1 a 5 y ejemplos comparativos 1 y 3 en jugo gástrico (pH 1,2) a lo largo del tiempo.

[Mejor modo]

15 La presente invención se refiere a una composición acuosa para una cápsula dura que incluye un éter de celulosa soluble en agua, un alcohol y agua. En la presente memoria descriptiva, la composición acuosa para una cápsula dura incluye además un agente de gelificación a más de 0 partes en peso y no más de 0,5 partes en peso, y un agente auxiliar de gelificación a de 0,3 a 0,6 partes en peso, basándose en 100 partes en peso de la composición acuosa para una cápsula dura.

20 Una concentración del agente de gelificación es mayor que 0 partes en peso y no más de 0,5 partes, preferentemente, de 0,3 a 0,5 partes en peso, basándose en 100 partes en peso de la composición acuosa para una cápsula dura. En este caso, la concentración del agente de gelificación se refiere a una concentración (exclusiva) del agente de gelificación, basándose en el peso total de la composición acuosa. Cuando la concentración del agente de gelificación es superior a 5 partes en peso, la velocidad de disolución de una cápsula dura puede disminuir y, por lo tanto, puede aumentar excesivamente una viscosidad de la composición acuosa para una cápsula dura, lo que dificulta la producción de cápsulas. Además, la cápsula dura producida utilizando la composición acuosa puede romperse fácilmente debido al bajo alargamiento en la rotura y la elevada fragilidad y, de este modo, las cualidades de la cápsula pueden estar deterioradas. Se utiliza como agente de gelificación una goma soluble en agua seleccionada entre el grupo que comprende carragenano, goma gelana, goma xantana y pectina.

30 Una concentración del agente auxiliar de gelificación está en un intervalo de 0,3 a 0,6 partes en peso, basándose en 100 partes en peso de la composición acuosa para una cápsula dura. En este caso, la concentración del agente auxiliar de gelificación se refiere a una concentración (exclusiva) del agente de gelificación, basándose en el peso total de la composición acuosa. Cuando la concentración del agente auxiliar de gelificación es inferior a 0,3 partes en peso, la concentración del agente auxiliar de gelificación es insuficiente para mejorar la capacidad de gelificación del agente de gelificación, lo que hace imposible obtener una composición acuosa para una cápsula dura que tenga una excelente capacidad de moldeo. Por otro lado, cuando la concentración del agente auxiliar de gelificación es superior a 0,6 partes en peso, la facilidad de trabajo y las cualidades del producto pueden degradarse debido a un aumento de la viscosidad de la composición acuosa para una cápsula dura. Se utiliza como agente auxiliar de gelificación, como mínimo, uno seleccionado entre el grupo que comprende cloruro de potasio, acetato de potasio y cloruro de calcio.

45 Mientras tanto, el éter de celulosa soluble en agua es un componente principal de la composición acuosa para una cápsula. Dicho éter de celulosa soluble en agua se deriva de celulosa, que es un material vegetal y, de este modo, tiene una ventaja en que es inofensivo para los seres humanos. En la presente memoria descriptiva, la expresión "éter de celulosa" se refiere a un derivado de celulosa obtenido eterificando un grupo hidroxilo de celulosa utilizando un agente eterificante.

50 Una concentración del éter de celulosa soluble en agua puede estar, preferentemente, en un intervalo del 10 al 25% en peso, basándose en el peso de la composición acuosa para una cápsula dura. Cuando la concentración del éter de celulosa soluble en agua está en este intervalo, las burbujas pueden eliminarse fácilmente dado que la composición de resina puede tener una viscosidad adecuada y, de este modo, puede obtenerse una cápsula que tenga un espesor adecuado. Se pueden utilizar como éter de celulosa soluble en agua, como mínimo, uno seleccionado entre el grupo que comprende hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilmetilcelulosa (HEMC) y metilcelulosa (MC).

60 El alcohol sirve para ayudar a licuar (es decir, disolver) el éter de celulosa soluble en agua en la composición acuosa para una cápsula dura. Específicamente, cuando el éter de celulosa soluble en agua se añade al agua que tiene una baja temperatura (20 a 30°C), solo se disuelve la parte del éter de celulosa soluble en agua que entra en contacto directo con el agua, pero la otra parte que no entra en contacto directo con el agua se agrega para formar aglomerados. Por otra parte, cuando el éter de celulosa soluble en agua se añade al agua que tiene una temperatura elevada (40 a 70°C), incluso una parte del éter de celulosa soluble en agua que entra en contacto directo con el agua tiende a no disolverse fácilmente. Sin embargo, el alcohol se mezcla con agua para formar una solución hidroalcohólica, y el éter de celulosa soluble en agua se disuelve fácilmente en una solución hidroalcohólica

que tiene una baja temperatura (20 a 30°C), así como en una solución hidroalcohólica que tiene una temperatura elevada (40 a 70°C).

Preferentemente, una concentración del alcohol puede estar en un intervalo del 5 al 30% en peso, basándose en el peso de la composición acuosa para una cápsula dura. Cuando la concentración del alcohol está en este intervalo, puede mejorarse la solubilidad del éter de celulosa, y una velocidad de evaporación del alcohol durante la producción de la cápsula puede ser la apropiada y, de este modo, se puede obtener una película de cápsula lisa que no tiene arrugas. Se puede utilizar como alcohol, como mínimo, uno seleccionado entre el grupo que comprende etanol, metanol, isopropanol y butanol.

La composición acuosa para una cápsula dura, según una realización de ejemplo de la presente invención, puede incluir además un plastificante a de 0,05 a 5,0 partes en peso, ambas exclusivas, basándose en 100 partes en peso de la composición acuosa. Cuando la concentración del plastificante está en este intervalo, se puede obtener una cápsula dura que tiene un alargamiento en la rotura elevado. Se puede utilizar como plastificante, como mínimo, uno seleccionado entre el grupo que comprende glicerol, sorbitol, propilenglicol y polietilenglicol.

Además, en la preparación de la composición acuosa, se puede añadir adicionalmente un agente emulsionante al agua para preparar la composición acuosa, para mejorar la capacidad de moldeo de la cápsula. Se puede utilizar como agente emulsionante, como mínimo, uno seleccionado entre el grupo que comprende lauril sulfato de sodio (SLS) y un éster de azúcar (SE). En particular, SLS puede mejorar significativamente la capacidad de formación de una cápsula. Una concentración del agente emulsionante puede estar en un intervalo de 0,01 a 1,0 partes en peso, y preferentemente, de 0,05 a 0,5 partes en peso, ambas exclusivas, basándose en 100 partes en peso de la composición acuosa. Cuando la concentración del agente emulsionante está en este intervalo, se puede conseguir una reducción en la propiedad de secado de la composición acuosa revestida sobre un punzón de moldeo y, de este modo, se puede obtener una cápsula que tiene excelente capacidad de moldeo y buena calidad y que muestra una elevada estabilidad, con la que se suprime la aparición de problemas gastrointestinales al tomar el medicamento.

A continuación, se describirá en detalle un ejemplo del procedimiento para preparar una composición acuosa para una cápsula dura.

El procedimiento para preparar una composición acuosa, según una realización de ejemplo de la presente invención, puede incluir mezclar agua y un alcohol para preparar una solución hidroalcohólica (S1), calentar la solución hidroalcohólica (S2), añadir éter de celulosa a la solución hidroalcohólica calentada para preparar una solución de éter de celulosa (S3), envejecer la solución de éter de celulosa (S4) y añadir un agente de gelificación y un agente auxiliar de gelificación a la solución resultante (S5).

En la etapa S2, el calentamiento de la solución hidroalcohólica se puede realizar a una temperatura que oscila entre temperatura ambiente (20 a 30°C) y una temperatura de 40 a 70°C. Esta etapa S2 se realiza para dispersar fácilmente el éter de celulosa soluble en agua en la solución hidroalcohólica, de modo que el éter de celulosa soluble en agua se disuelve fácilmente en la solución hidroalcohólica sin agregación en la etapa S3. Cuando la temperatura de calentamiento está en este intervalo, puede obtenerse una composición acuosa para una cápsula dura que tiene una elevada capacidad de moldeo de la cápsula y que muestra un aumento mínimo en el coste de energía, provocado por el calentamiento inevitable, sin solidificar un agente de gelificación y un agente auxiliar de gelificación que se describirá a continuación.

La etapa S3 se puede realizar añadiendo lentamente el éter de celulosa soluble en agua a la solución hidroalcohólica calentada mientras se agita (por ejemplo, a 300 rpm).

El envejecimiento de la solución de éter de celulosa (S4) se puede realizar a una temperatura de 40 a 70°C durante de 2 a 12 horas. Cuando el éter de celulosa soluble en agua se disuelve completamente por el envejecimiento, la composición acuosa tiene las siguientes ventajas: en primer lugar, tiene un tiempo de producción más corto; en segundo lugar, muestra una homogeneidad elevada y viscosidad uniforme, y no tiene separación de fases de la solución, incluso cuando se almacena durante un largo período de tiempo; en tercer lugar, tiene una viscosidad constante mantenida para todas las unidades de producción; en cuarto lugar, tiene una elevada capacidad de moldeo de la cápsula ya que no existen productos insolubles (por ejemplo, éter de celulosa) que suprimen las funciones de un agente de gelificación y un agente auxiliar de gelificación; en quinto lugar, tiene elevada miscibilidad entre el éter de celulosa y el agente de gelificación (y el agente auxiliar de gelificación), lo que da como resultado una disminución en la cantidad añadida del agente de gelificación y del agente auxiliar de gelificación y, en sexto lugar, tiene una elevada eficiencia de filtración en un procedimiento de filtración posterior para eliminar materia extraña de la composición acuosa para una cápsula dura.

En la etapa S5, se puede añadir adicionalmente el plastificante a la solución resultante además del agente de gelificación y el agente auxiliar de gelificación.

Como mínimo, una de las etapas S1 a S5 se puede realizar mientras se agita.

Después de la etapa S5, el procedimiento puede incluir además eliminar las burbujas de la composición acuosa para una cápsula dura.

5 Las funciones, tipos y concentraciones del alcohol, el éter de celulosa soluble en agua, el agente de gelificación, el agente auxiliar de gelificación y el plastificante son tal como se han descrito anteriormente y, de este modo, se omite la descripción detallada de los mismos.

10 Sin embargo, el procedimiento para preparar una composición acuosa para cápsula dura, según una realización de ejemplo de la presente invención, no queda limitado por la misma, y puede ser ampliamente modificado por los expertos en la materia relacionada. Por ejemplo, la solución de éter de celulosa preparada mediante las etapas S1 a S3 se puede preparar también mediante las siguientes etapas M1 a M3 o etapa N1.

15 Es decir, la solución de éter de celulosa se puede preparar mezclando agua y un alcohol para preparar una solución hidroalcohólica (M1), añadiendo éter de celulosa a la solución hidroalcohólica para preparar una solución de éter de celulosa (M2) y calentando la solución de éter de celulosa a de 40 a 70°C (M3).

20 Además, la solución de éter de celulosa se puede preparar mezclando toda el agua, un éter de celulosa soluble en agua y un alcohol, cada uno de los cuales se calienta a de 40 a 70°C, para preparar una solución de éter de celulosa (N1).

25 Según la presente invención, se da a conocer una cápsula dura producida utilizando la composición acuosa para una cápsula dura. Por ejemplo, la cápsula dura puede producirse sumergiendo un punzón de moldeo mantenido a temperatura ambiente (de 20 a 30°C) en la composición acuosa para una cápsula dura calentada a temperatura elevada (40 a 70°C), retirando el punzón de moldeo de la composición acuosa, y posteriormente secando la composición acuosa sobre el punzón de moldeo (este procedimiento se denomina 'procedimiento de punzón frío').

30 A continuación, la presente invención se describirá con más detalle con referencia a ejemplos de la misma. Sin embargo, debe entenderse que la descripción propuesta en la presente memoria descriptiva no pretende limitar el alcance de la presente invención. El alcance está definido por las reivindicaciones.

Ejemplo 1

35 Se mezclaron 15 partes en peso de etanol y 65 partes en peso de agua purificada para preparar una solución hidroetanólica. Posteriormente, la solución hidroetanólica se calentó a 60°C y, posteriormente, se añadieron 20 partes en peso de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (Samsung Fine Chemicals Co., Ltd., AW4) a la solución hidroetanólica, se disolvió en la misma, y se envejeció durante 4 horas para preparar una solución de éter de celulosa. A continuación, se añadieron 0,5 partes en peso (exclusiva) de carragenano K, como agente de gelificación, y 0,5 partes en peso (exclusiva) de cloruro de potasio como agente auxiliar de gelificación, basándose en 100 partes en peso de la solución de éter de celulosa, para preparar una composición acuosa para una cápsula dura. Un punzón de moldeo de ensayo de tamaño No. 0 (disponible en el mercado de Technophar Equipment and Service Ltd.) se sumergió en la composición acuosa para una cápsula dura para producir una cápsula dura.

Ejemplos 2 a 5 y ejemplos comparativos 1 y 2

45 Se produjeron cápsulas duras de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque se ajustaron las concentraciones de carragenano K y cloruro de potasio, tal como se indica en la tabla 1 siguiente.

Ejemplo comparativo 3

50 Se calentaron 80 partes en peso de agua purificada a 80°C y se dispersaron 20 partes en peso de HPMC (Samsung Fine Chemicals Co., Ltd., AW4) y, posteriormente, se enfriaron a 50°C. A continuación, la dispersión resultante se calentó nuevamente a 60°C durante 2 horas para preparar una solución y, posteriormente, la solución se envejeció durante 12 horas para preparar una solución de éter de celulosa. Posteriormente, se añadió 1,0 parte en peso (exclusiva) de carragenano K como agente de gelificación, y 0,5 partes en peso (exclusiva) de cloruro de potasio como agente auxiliar de gelificación, basándose en 100 partes en peso de la solución de éter de celulosa, para preparar una composición acuosa para una cápsula dura. Un punzón de moldeo de ensayo de tamaño No. 0 (disponible en el mercado de Technophar Equipment and Service Ltd.) se sumergió en la composición para una cápsula dura para producir una cápsula dura.

60 <Ejemplo experimental 1: ensayo de disolución>

65 Cada una de las cápsulas duras preparadas en los ejemplos 1 a 5 y los ejemplos comparativos 1 a 3 se rellenaron con 300 mg de metformina, y se realizó un ensayo utilizando un sistema de ensayo de disolución (Nombre del modelo: DT 1420, fabricante: ERWEKA GmbH]. Las condiciones del ensayo de disolución fueron las siguientes: una

temperatura de 37°C, una condición de rotación de 50 rpm, un procedimiento de ensayo, tal como el procedimiento de la paleta y 900 ml de un medio (agua, jugo gástrico artificial (pH 1,2) o jugo intestinal artificial (pH 6,8)). Los resultados se enumeran en la tabla 1. Además, en las figuras 1 y 2 se muestran los gráficos que ilustran las velocidades de disolución de las cápsulas duras en el agua y los jugos gástricos o intestinales artificiales a lo largo del tiempo.

5

[Tabla 1]

	Concentración (partes en peso)*		Velocidad de disolución (%)		
	Carragenano K	Cloruro de potasio	Agua (5 minutos)	pH 1,2 ¹⁾ (5 minutos)	pH 6,8 ²⁾ (10 minutos)
Ejemplo 1	0,5	0,5	57,2	32,8	54,0
Ejemplo 2	0,4	0,5	61,2	45,6	63,7
Ejemplo 3	0,3	0,5	90,9	45,6	96,3
Ejemplo 4	0,4	0,4	71,2	56,1	64,4
Ejemplo 5	0,5	0,4	67,7	41,0	92,5
Ejemplo comparativo 1	1,5	0,0	0,2	7,5	2,6
Ejemplo comparativo 2	1,5	0,5	0,2	7,1	2,2
Ejemplo comparativo 3	1,0	0,5	41,3	5,0	1,9

1) El jugo gástrico artificial (pH 1,2) se preparó añadiendo 7,0 ml de ácido clorhídrico y agua a 2,0 g de cloruro de sodio y ajustando a 1.000 ml, según un procedimiento de preparación de un jugo gástrico artificial (pH 1,2) descrito en la farmacopea coreana (KP).

10

2) El jugo intestinal artificial (pH 6,8) se preparó añadiendo 118 ml de un reactivo de hidróxido de sodio a 0,2 mol/l y agua y ajustando a 1.000 ml, según un procedimiento de preparación de un jugo intestinal artificial (pH 6,8) descrito en la farmacopea coreana

15

Con referencia a la tabla 1, se descubrió que las cápsulas duras producidas, según la presente invención, tenían una velocidad de disolución superior en agua o a un pH de 1,2 o 6,8, en comparación con las cápsulas duras de los ejemplos comparativos 1 a 3 que incluían una cantidad excesiva del agente de gelificación.

20

Además, se puede observar que las cápsulas duras de los ejemplos 1 a 5 producidas, según la presente invención, tenían una velocidad de disolución inicial significativamente mejorada en agua o a pH 1,2, en comparación con las cápsulas duras de los ejemplos comparativos 1 y 3, tal como se muestra en las figuras 1 y 2.

Si bien la presente invención se ha descrito con referencia a realizaciones de ejemplo ilustradas en los dibujos adjuntos, estas deben considerarse solamente en un sentido descriptivo, y los expertos en la materia entenderán que se pueden realizar diversas alteraciones y otras realizaciones equivalentes. Por lo tanto, el alcance de la presente invención está definido por las reivindicaciones adjuntas.

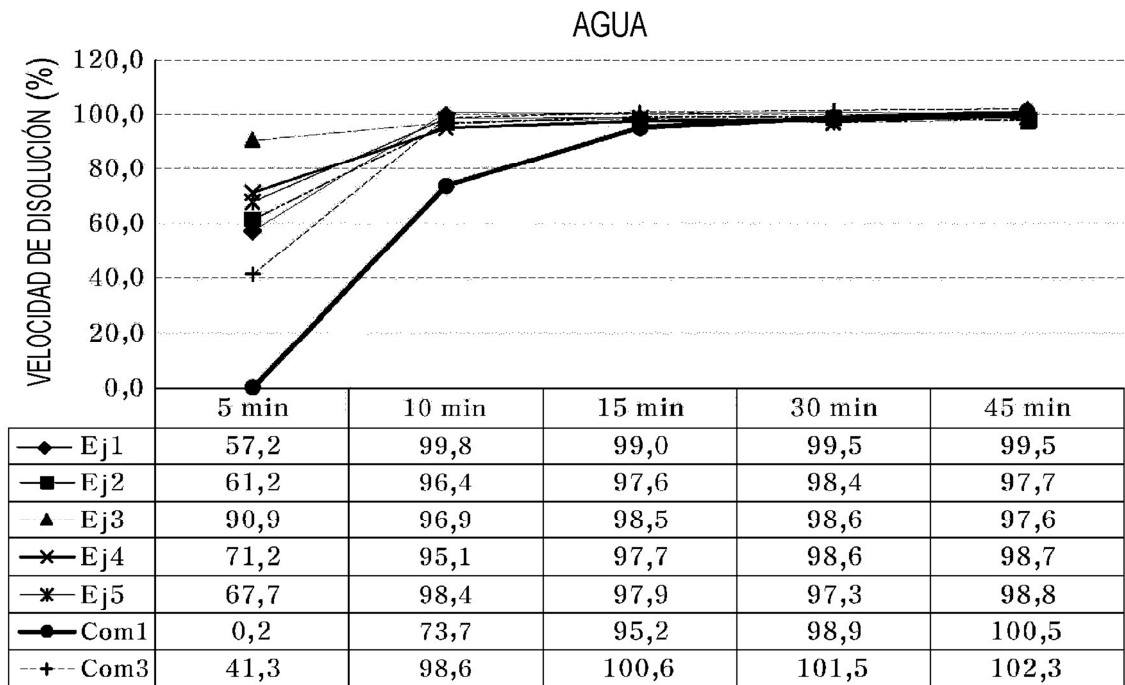
25

30

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición acuosa para una cápsula dura que comprende un éter de celulosa soluble en agua, un alcohol y agua, en la que la composición acuosa para una cápsula dura comprende además un agente de gelificación a más de 0 partes en peso y no más de 0,5 partes en peso, y un agente auxiliar de gelificación a de 0,3 a 0,6 partes en peso, basándose en 100 partes en peso de la composición acuosa para una cápsula dura,
- 10 en la que el agente de gelificación comprende, como mínimo, una goma soluble en agua seleccionada entre el grupo que comprende carragenano, goma gelana, goma xantana y pectina, y
- 15 en la que el agente auxiliar de gelificación comprende, como mínimo, uno seleccionado entre el grupo que comprende cloruro de potasio, acetato de potasio y cloruro de calcio.
2. Composición acuosa para una cápsula dura, según la reivindicación 1, en la que una concentración del agente de gelificación está en un intervalo del 0,3 al 0,5% en peso, basándose en 100 partes en peso de la composición acuosa para una cápsula dura.
- 20 3. Composición acuosa para una cápsula dura, según la reivindicación 1, en la que una concentración del éter de celulosa soluble en agua está en un intervalo del 10 al 25% en peso, basándose en el 100% en peso de la composición acuosa para una cápsula dura.
- 25 4. Composición acuosa para una cápsula dura, según la reivindicación 1, en la que una concentración del alcohol está en un intervalo del 5 al 30% en peso, basándose en el 100% en peso de la composición acuosa para una cápsula dura.
- 30 5. Composición acuosa para una cápsula dura, según la reivindicación 1, en la que el éter de celulosa soluble en agua comprende, como mínimo, uno seleccionado entre el grupo que comprende hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilmetilcelulosa (HEMC) y metilcelulosa (MC).
- 35 6. Composición acuosa para una cápsula dura, según la reivindicación 1, en la que el alcohol comprende, como mínimo, uno seleccionado entre el grupo que comprende etanol, metanol, isopropanol y butanol.
7. Composición acuosa para una cápsula dura, según la reivindicación 1, que comprende además un plastificante a de 0,05 a 5,0 partes en peso, basándose en 100 partes en peso de la composición acuosa para una cápsula dura.
- 40 8. Composición acuosa para una cápsula dura, según la reivindicación 7, en la que el plastificante comprende, como mínimo, uno seleccionado entre el grupo que comprende glicerol, sorbitol, propilenglicol y polietilenglicol.
9. Cápsula dura producida utilizando la composición acuosa para una cápsula dura definida, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

【Figura 1】



【Figura 2】

