

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-171903- -00002-0000

Fecha: 2012-12-17 16:30:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 26

AS. 122.243

Señor Director

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

RESPUESTA A OFICIO 19785 DEL 30 DE OCTUBRE DE 2012

REF: Expediente No. 12 171.903 - Solicitud de Patente Entrada en Fase Nacional
Corresp. a la Solicitud Internacional PCT/KR2011/001118
a favor de **SAMSUNG FINE CHEMICALS CO., LTD.**

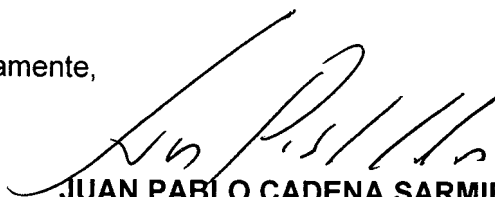
Titulada: MÉTODO DE PREPARAR UNA CÁPSULA DURA ENTÉRICA Y
CÁPSULA DURA ENTÉRICA PREPARADA POR EL MISMO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, vecino de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No. 57492, obrando como apoderado de la sociedad **SAMSUNG FINE CHEMICALS CO., LTD.**, según lo acredita el documento de poder presentado en esa Dirección, para dar cumplimiento al requerimiento notificado por fijación en lista el 30 de octubre de 2012, de acuerdo con los Artículos 38 y 39 de la Decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina me permito allegar:

1. Nuevo capítulo descriptivo y reivindicatorio con unidades expresadas en el Sistema Internacional (SI).
2. Nuevo resumen de la invención:

La presente invención proporciona un método de preparar una cápsula dura entérica así como la cápsula obtenida con dicho método. En una modalidad preferida el método se caracteriza por las etapas de i) disolver un material base entérico, un auxiliar de formación de cápsulas y un agente neutralizante en agua, ii) calentar la composición resultante, iii) sumergir un punzón de moldeo en la composición para obtener una película, iv) mantener la película sobre el punzón de moldeo y vi) secar la película fijada. El método y las capsulas resultantes del mismo son útiles en el campo de las formulaciones farmacéuticas, particularmente en la administración de compuestos activos.

Del señor Director atentamente,


JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
C.C. No. 80.410.337 de Usaqué
Calle 70A No. 4-41

Bogotá, 13 de diciembre de 2012
JPC/jpg
Folios: 26

Descripción

Título de la Invención: MÉTODO DE PREPARAR UNA CÁPSULA DURA ENTÉRICA Y CÁPSULA DURA ENTÉRICA PREPARADA MEDIANTE EL MISMO

Campo Técnico

- [1] Esta solicitud reclama el beneficio de la Solicitud de Patente Coreana No. 10-2010-0055470, presentada el 11 de junio de 2010, en la Oficina de Propiedad Intelectual de Corea, cuya divulgación se incorpora en esta especificación por referencia en su totalidad.
- [2] La presente invención se refiere a un método de preparar una cápsula dura entérica, y a una cápsula dura entérica preparada por el método. Más particularmente, la presente invención se relaciona con un método de preparar una cápsula dura entérica, en el cual una composición acuosa, que contiene un material base entérico, un auxiliar de formación de cápsulas y un agente neutralizante, se emplea para preparar la cápsula dura entérica, y a una cápsula dura entérica preparada por el método.

Arte Previo

- [3] Las cápsulas para preparados farmacéuticos y preparados nutracéuticos se preparan generalmente empleando gelatina e hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) como materiales base.
- [4] Las cápsulas de gelatina tienen una alta productividad industrial y una elevada competitividad de precios. No obstante, si las cápsulas de gelatina contienen 10 % en peso de humedad o menos, pueden perder plasticidad y pueden evidenciar un serio deterioro en la resistencia a los impactos. La preocupación suscitada por la encefalopatía espongiforme bovina ha limitado el empleo de las cápsulas de gelatina. Por estas razones, las cápsulas de HPMC a base de plantas, preparadas sin gelatina, han atraído la atención.
- [5] De acuerdo con las propiedades de gelificación, los métodos para la preparación de cápsulas duras pueden clasificarse a grandes rasgos en

dos métodos: gelificación en frío y gelificación térmica.

- [6] En primer lugar, la gelificación en frío implica: calentar una solución, que incluye una gelatina que puede gelificarse a temperatura ambiente, o una solución de HPMC, que contiene carragenina, agar, alginato de sodio, goma gelana y/o pectina, que pueden gelificarse a temperatura ambiente; mantener la solución a una temperatura elevada para añejarla; sumergir un punzón de moldeo frío en la solución, de manera que el punzón de moldeo se impregne con una cantidad predeterminada de la solución; y retirar el punzón de moldeo de la solución, aplicar inmediatamente aire frío a una temperatura de alrededor de 293,15 K a la solución sobre el punzón de moldeo para gelificar la gelatina o la HPMC de la solución, y secar el gel. Agentes de gelificación tales como carragenina, alginato de sodio, goma gelana, pectina, o similares se emplean ampliamente en la gelificación en frío para formar cápsulas porque tienen una capacidad incrementada de gelificación, debido a la unión a iones de metal, tales como potasio, calcio y sodio. Sin embargo, cuando una cápsula, que incluye sustancias extrañas, tales como carragenina, se administra oralmente, las sustancias extrañas pueden reaccionar con las sales de metal en el jugo gástrico o el jugo intestinal, de manera que puede aumentarse la fuerza de unión entre los componentes de la cápsula, inhibiendo en esa forma la desagregación de la cápsula.
- [7] Por otro lado, la gelificación térmica se basa en las características de gelificación de la HPMC en una solución cuando se calienta a altas temperaturas. Un punzón de moldeo a alta temperatura se sumerge en una solución de HPMC mantenida a una temperatura mayor que o igual a la temperatura ambiente, de manera que se impregne con la solución de HPMC, y la HPMC de la solución de HPMC impregnada en el punzón de moldeo se gelifica por el calor del punzón de moldeo, preparando en esa forma cápsulas duras.
- [8] No obstante, si las cápsulas se desagregan por el jugo gástrico, no pueden usarse como cápsulas para preparados farmacéuticos o nutracéuticos cuando los principales ingredientes y excipientes de los preparados envasados en la cápsula son inestables al ácido, o pueden causar irritación estomacal o un olor generado de ésta al vomitar. Para resolver

los problemas ya indicados, las superficies de las cápsulas que contienen los ingredientes pueden recubrirse con un material base entérico para impartirles propiedades entéricas.

- [9] No obstante, el método de recubrir cápsulas con un material base entérico puede requerir un proceso de recubrimiento adicional y aumentar los costos de producción. Por lo demás, es altamente probable que un disolvente orgánico en una solución de recubrimiento permanezca en la superficie de la cápsula después del recubrimiento, puedan no ser visibles los códigos de identificación de la cápsula en las superficies debido al recubrimiento, o las cápsulas puedan tener una apariencia deficiente, comparadas con su aspecto antes del recubrimiento.
- [10] Para abordar estas desventajas, muchos investigadores han tratado de desarrollar varias clases de cápsulas entéricas. Sin embargo, no se han comercializado todavía cápsulas duras entéricas con alta calidad y elevada productividad industrial.

Divulgación de la Invención

Problema Técnico

- [11] La presente invención proporciona un método de preparar una cápsula dura entérica usando una composición acuosa que incluye un material base entérico, un auxiliar de formación de cápsulas y un agente neutralizante.
- [12] La presente invención provee una cápsula dura entérica preparada por el método.

Solución al Problema

- [13] De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se provee un método de preparar una cápsula dura entérica, método que incluye: disolver un material base entérico, un auxiliar de formación de cápsulas y un agente neutralizante en agua a temperatura ambiente para preparar una composición acuosa; calentar la composición acuosa a una primera temperatura que es más alta que una temperatura de iniciación de

gelificación de la composición acuosa; enfriar la composición acuosa calentada a una segunda temperatura que es más baja que la temperatura de iniciación de gelificación; sumergir un punzón de moldeo, calentado a una tercera temperatura que es más alta que la temperatura de iniciación de gelificación, en la composición acuosa; retirar el punzón de moldeo de la composición acuosa para obtener una película impregnada en el punzón de moldeo; mantener la película sobre el punzón de moldeo a una cuarta temperatura que es más alta que la temperatura de iniciación de gelificación durante un primer período de tiempo para fijar la película sobre el punzón de moldeo; y secar la película fijada a una quinta temperatura durante un segundo período de tiempo para obtener una cubierta de cápsula.

- [14] La primera temperatura puede ser más alta que la temperatura de iniciación de gelificación en alrededor de 273,15 K a alrededor de 293,15 K.
- [15] La segunda temperatura puede ser más baja que la temperatura de iniciación de gelificación en alrededor de 288,15 K a alrededor de 313,15 K.
- [16] La tercera temperatura puede ser más alta que la temperatura de iniciación de gelificación en alrededor de 283,15 K a alrededor de 313,15 K.
- [17] La cuarta temperatura puede ser desde alrededor de 333,15 K a alrededor de 353,15 K, y el primer período de tiempo puede ser desde alrededor de 1 minuto a alrededor de 15 minutos.
- [18] La quinta temperatura puede ser desde alrededor de 293,15 K a alrededor de 313,15 K, y el segundo período de tiempo puede ser desde alrededor de 30 minutos a alrededor de 60 minutos.
- [19] El material base entérico puede incluir por lo menos un compuesto seleccionado del grupo conformado por ftalato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCP) y acetato succinato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCAS).

- [20] El auxiliar de formación de cápsulas puede incluir éter de celulosa.
- [21] El éter de celulosa puede incluir por lo menos un compuesto seleccionado del grupo conformado por hidroxipropil metil celulosa (HPMC) y metilcelulosa (MC).
- [22] El agente neutralizante puede incluir un material alcalino.
- [23] Una cantidad del material base entérico puede ser desde alrededor de 8 % a alrededor de 25 %, basado en el peso total de la composición acuosa.
- [24] Una cantidad del auxiliar de formación de cápsulas puede ser desde alrededor de 1% a alrededor de 12 %, basado en el peso total de la composición acuosa.
- [25] Una cantidad del agente neutralizante puede ser desde alrededor de 0,5% a alrededor de 5%, basado en el peso total de la composición acuosa.
- [26] La composición acuosa puede incluir además alrededor de 0,01 % a alrededor de 1,0 % de un emulsionante, basado en el peso total de la composición acuosa.
- [27] La composición acuosa puede incluir además alrededor de 0,1 % a alrededor de 4,0 % de un plastificante, basado en el peso total de la composición acuosa.
- [28] De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se provee una cápsula dura entérica preparada por cualquiera de los métodos descritos anteriormente.

Efectos Ventajosos de la Invención

- [29] De acuerdo con la una o más modalidades de la presente invención, cápsulas duras entéricas de alta calidad pueden prepararse a partir de una composición acuosa que contiene un material base entérico, un auxiliar de formación de cápsulas y un agente neutralizante. Las cápsulas duras

entéricas preparadas de la composición acuosa por un método de acuerdo con la una o más modalidades de la presente invención pueden tener características y funciones estándar similares a las preparadas por métodos convencionales, y pueden no desagregarse o disolverse en las condiciones del jugo gástrico (con un pH de alrededor de 1,2) durante 2 a 4 horas, pero pueden desagregarse y disolverse en las condiciones del jugo del intestino delgado (con un pH de alrededor de 6,8) dentro de un corto período de tiempo de 10 minutos. Las cápsulas duras entéricas de acuerdo con la una o más modalidades de la presente invención pueden prepararse empleando equipo convencional. La composición acuosa de acuerdo con la una o más modalidades de la presente invención puede tener características físicas y condiciones de procesamiento que son fácilmente aplicables en la producción comercial a una gran escala.

Breve Descripción de los Dibujos

- [30] Las anteriores y otras características y ventajas de la presente invención se harán más evidentes al describir en detalle modalidades ejemplares de la misma con referencia a los dibujos adjuntos en los cuales:
- [31] FIG. 1 es un gráfico que ilustra la relación entre temperaturas y viscosidades de una composición acuosa en diferentes pasos de preparación en un método de preparar cápsulas duras entéricas de acuerdo con una modalidad de la presente invención;
- [32] FIG. 2 es un gráfico que ilustra la relación entre temperaturas y viscosidades de una composición acuosa en diferentes pasos de preparación en un método de preparar cápsulas duras entéricas de acuerdo con el Ejemplo 1;
- [33] FIG. 3 es un gráfico que ilustra la relación entre temperaturas y viscosidades de una composición acuosa en diferentes pasos de preparación en un método de preparar cápsulas duras entéricas de acuerdo con el Ejemplo 2; y
- [34] FIG. 4 es un gráfico que ilustra la relación entre temperaturas y viscosidades de una composición acuosa en diferentes pasos de

preparación en a método de preparar cápsulas duras entéricas de acuerdo con el Ejemplo Comparativo 1.

Modo para la Invención

- [35] De acuerdo con la modalidad actual, el método de preparar una cápsula dura entérica puede incluir los siguientes pasos.
- [36] Un primer paso es preparar una composición acuosa agregando un material base entérico, un auxiliar de formación de cápsulas, un agente neutralizante y similares a agua a una temperatura ambiente (por ejemplo, a una temperatura de alrededor de 293,15 K a alrededor de 303,15 K). Tal como se emplea en esta especificación, el término "composición acuosa" indica una composición en la cual por lo menos uno de un material base entérico, un auxiliar de formación de cápsulas y un agente neutralizante se disuelven por lo menos parcialmente en agua y/o se gelifican por lo menos parcialmente.
- [37] El material base entérico no se desagrega con un pH del jugo gástrico (pH de alrededor de 1,2) durante por lo menos alrededor de 2 a 4 horas, pero se desagrega rápidamente con un pH del jugo del intestino delgado (pH de alrededor de 6,8) en un término de 10 minutos. El material base entérico puede incluir por lo menos un compuesto seleccionado del grupo conformado por ftalato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCP) y acetato succinato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCAS). Ejemplos del HPMCP incluyen HPMCP HP-55 (que contiene 18-22 % en peso del grupo metoxi, 5-9 % en peso del grupo hidroxipropoxi, y 27-35 % en peso del grupo ftalilo; Tipo 200731; y una viscosidad de 0,32 a 0,48 cm²/s (centistokes)), HPMCP HP-55S (que contiene 18-22 % en peso del grupo metoxi, 5-9 % en peso del grupo hidroxipropoxi, y 27-35 % en peso del grupo ftalilo; Tipo 200731; y una viscosidad de 1,36 a 2,04 cm²/s), y HPMCP HP-50 (que contiene 20-24 % en peso del grupo metoxi, 6-10 % en peso del grupo hidroxipropoxi, y 21-27 % en peso del grupo ftalilo; Tipo 220824; y una viscosidad de 0,44 a 0,66 cm²/s), los cuales se producen por Samsung Fine Chemicals Co., Ltd. De principio a fin de la especificación, el término "viscosidad" indica la viscosidad medida empleando un Anton-Paar MCR 301 (velocidad de calentamiento: 2 K/min, Husillo No.: CC 27 8009, RPM

(velocidad de corte): 1/s; disponible de Anton Paar) y, específicamente, el término "viscosidad del HPMCP" indica la viscosidad de la solución acuosa al 20% en peso del HPMCP, medida como se describe anteriormente. Las cantidades del grupo metoxi, el grupo hidroxipropoxi y el grupo ftalilo en porcentaje en peso se basan en el peso total de cada uno del HPMCP y el HPMCAS, respectivamente. La cantidad del material base entérico puede ser desde alrededor de 8 % a alrededor de 25 %, basado en el peso total de la composición acuosa y, en algunas modalidades, puede ser desde alrededor de 12 % a alrededor de 21 %. A este respecto, la composición acuosa puede tener una viscosidad de alrededor de 1 Pa*s a alrededor de 3 Pa*s a temperatura ambiente. Cuando la cantidad del material base entérico se encuentra dentro de estos rangos, la composición acuosa puede tener una viscosidad que es apropiada para formar una película de una cápsula con un espesor apropiado, y cápsulas formadas a partir de la composición acuosa pueden tener excelentes características entéricas.

- [38] El auxiliar de formación de cápsulas puede mejorar la elasticidad de la película de la cápsula entérica frágil y la conformabilidad de la cápsula, y puede permitir ajustar la temperatura de iniciación de gelificación de la composición acuosa a un rango de temperatura de, por ejemplo, alrededor de 293,15 K a alrededor de 343,15 K, aplicable en la producción comercial. El auxiliar de formación de cápsulas puede incluir éter de celulosa. Tal como se emplea en esta especificación, el término "temperatura de iniciación de gelificación" indica la temperatura a la cual la viscosidad de la composición acuosa, que ha caído con temperaturas crecientes durante la medición de viscosidad realizada mientras el calentamiento, comienza a aumentar. El éter de celulosa puede incluir por lo menos un compuesto seleccionado del grupo conformado por hidroxipropil metil celulosa (HPMC) y metil celulosa (MC). La HPMC puede incluir alrededor de 4 % en peso a alrededor de 12% en peso, por ejemplo, alrededor de 4 % en peso a alrededor de 7,5 % en peso, del grupo hidroxipropoxi, y alrededor de 19 a alrededor de 30 % en peso, por ejemplo, alrededor de 27 % en peso a alrededor de 30 % en peso, del grupo metoxi. Las cantidades del grupo hidroxipropoxi y el grupo metoxi en porcentaje en peso se basan en el peso total de la HPMC. La viscosidad de la solución acuosa al 2% en peso de la HPMC puede ser desde alrededor de 0.003 Pa*s a alrededor de 0.05

Pa*s, por ejemplo, desde alrededor de 0.003 Pa*s a alrededor de 0.015 Pa*s. La cantidad del auxiliar de formación de cápsulas puede ser desde alrededor de 1 % en peso a alrededor de 12 %, por ejemplo, desde alrededor de 3 % en peso a alrededor de 10 % en peso, basado en el peso total de la composición acuosa. Cuando la cantidad del auxiliar de formación de cápsulas está dentro de estos rangos, la conformabilidad de la cápsula puede ser excelente, y las cápsulas resultantes pueden tener excelente elasticidad y excelentes características entéricas.

- [39] El agente neutralizante puede solubilizar el material base entérico, y puede ser un material alcalino tal como hidróxido de sodio, amoníaco acuoso, hidróxido de potasio e hidróxido de calcio. El agente neutralizante puede afectar la temperatura de iniciación de gelificación. La cantidad del agente neutralizante puede ser desde alrededor de 0.5 % en peso a alrededor de 5 % en peso, por ejemplo, alrededor de 1 % en peso a alrededor de 2,5 % en peso, basado en el peso total de la composición acuosa. Cuando la cantidad del agente neutralizante se encuentra dentro de estos rangos, el material base entérico puede solubilizarse fácilmente, la composición acuosa puede tener un pH apropiado, y las cápsulas resultantes pueden tener excelentes características entéricas.
- [40] La composición acuosa puede incluir además un emulsionante para mejorar la conformabilidad de la cápsula. Ejemplos del emulsionante incluyen laurilsulfato de sodio (SLS - *sodium lauryl sulfate*), éster de azúcar (SE - *sugar ester*) y una mezcla de los anteriores. En particular, el SLS puede mejorar en gran medida la conformabilidad de la cápsula. La cantidad del emulsionante puede ser desde alrededor de 0,01 % en peso a alrededor de 1,0 % en peso, por ejemplo, desde alrededor de 0,05 % en peso a alrededor de 0,5 % en peso, basado en el peso total de la composición acuosa. Cuando la cantidad del emulsionante está dentro de estos rangos, puede haber menos probabilidad de que la composición acuosa se enrolle cuando se está impregnando en un punzón de moldeo y, por consiguiente, puede tener una excelente conformabilidad de película. Las cápsulas resultantes pueden tener asimismo una excelente calidad y una excelente seguridad con respecto a trastornos gastroentéricos cuando se administran.

- [41] La composición acuosa puede incluir además un plastificante para mejorar la resistencia de la película de la cápsula. El plastificante puede incluir por lo menos un compuesto seleccionado del grupo conformado por glicerina, jarabe de maíz hidrogenado, citrato de trietilo (TEC - *triethyl citrate*), triacetina (TA), polietilenglicol (PEG - *polyethylene glycol*) y propilenglicol (PG - *propylene glycol*). La cantidad del plastificante puede ser desde alrededor de 0,1 % en peso a alrededor de 4,0 % en peso, por ejemplo, desde alrededor de 0,2 % en peso a alrededor de 2,0 % en peso, basado en el peso total de la composición acuosa. Cuando la cantidad del plastificante está dentro de estos rangos, la película de la cápsula puede tener una plasticidad apropiada y excelente transparencia y resistencia.
- [42] La composición acuosa preparada como se describe anteriormente puede tener un pH de desde alrededor de 4,5 a alrededor de 6,5, y una viscosidad de desde alrededor de 1 Pa*s a alrededor de 3 Pa*s, por ejemplo, desde alrededor de 1,5 Pa*s a alrededor de 2,5 Pa*s, a temperatura ambiente. La temperatura de iniciación de gelificación de la composición acuosa puede variar dependiendo de la relación de mezcla del material base entérico, el auxiliar de formación de cápsulas y el agente neutralizante. Por ejemplo, la temperatura de iniciación de gelificación de la composición acuosa puede ajustarse para que sea desde alrededor de 313,15 K a alrededor de 333,15 K.
- [43] La composición acuosa puede incluir además por lo menos uno de dióxido de titanio y otros colorantes, tales como un pigmento mineral, un pigmento natural, o un pigmento de alquitrán.
- [44] Un segundo paso es calentar la composición acuosa a una primera temperatura (es decir, una temperatura de gelificación) que es más alta que la temperatura de iniciación de gelificación de la misma.
- [45] Un tercer paso es enfriar la composición acuosa calentada a una segunda temperatura (es decir, una temperatura de inmersión) que es más baja que la temperatura de iniciación de gelificación de la composición acuosa.
- [46] Un cuarto paso es sumergir un punzón de moldeo, calentado a una tercera temperatura que es más alta que la temperatura de iniciación de

gelificación, en la composición acuosa.

- [47] Un quinto paso es retirar el punzón de moldeo de la composición acuosa para obtener una película impregnada sobre el punzón de moldeo.
- [48] Un sexto paso es mantener la película a una cuarta temperatura que es más alta que la temperatura de iniciación de gelificación durante un primer período de tiempo para fijar la película sobre el punzón de moldeo.
- [49] Un séptimo paso es secar a una quinta temperatura durante un segundo período de tiempo para obtener una cubierta de una cápsula.
- [50] Específicamente, el método ya descrito de preparar cápsulas duras entéricas se caracteriza por los siguientes cuatro factores principales.
- [51] El primer factor es la temperatura de gelificación (es decir, la primera temperatura). La temperatura de gelificación de la composición acuosa de la presente solicitud es más alta que la temperatura de iniciación de gelificación de la misma. En particular, la composición acuosa preparada a temperatura ambiente se gelifica por lo menos parcialmente calentándose a la temperatura de gelificación. La gelificación de la composición acuosa puede influenciar en gran medida la fluidez de la composición acuosa sobre el punzón de moldeo y puede estabilizar la conformabilidad de la película. La temperatura de gelificación de la composición acuosa puede ser más alta que la temperatura de iniciación de gelificación de la misma en alrededor de 274,15 K a alrededor de 293,15 K, por ejemplo, en alrededor de 278,15 K a alrededor de 273,15 K. Cuando la temperatura de gelificación (la primera temperatura) de la composición acuosa está dentro de estos rangos, puede obtenerse una película de una cápsula que tiene un espesor apropiado en un período de tiempo relativamente corto, sin un consumo de energía térmica en exceso.
- [52] El segundo factor es la temperatura de inmersión (es decir, la segunda temperatura). Tal como se emplea en esta especificación, el término "temperatura de inmersión" indica la temperatura de la composición acuosa que puede formar una película de cápsula uniforme que tiene un espesor apropiado (por ejemplo, alrededor de 0,1 mm a alrededor de 0,15

mm) sobre el punzón de moldeo sumergido en ella. La temperatura de inmersión de la composición acuosa puede ser más baja que la temperatura de iniciación de gelificación de la misma en alrededor de 288,15 K a alrededor de 313,15 K, por ejemplo, en alrededor de 293,15 K a alrededor de 308,15 K. Cuando la temperatura de inmersión (la segunda temperatura) está dentro de estos rangos, puede obtenerse una película de cápsula uniforme que tiene un espesor apropiado. En particular, cuando un punzón de moldeo se sumerge en la composición acuosa que ha alcanzado la temperatura de inmersión, el punzón de moldeo puede tener sobre él una película de cápsula uniforme con un espesor apropiado. Esto se atribuye a que la composición acuosa tiene una viscosidad apropiada a la temperatura de inmersión. La viscosidad de la composición acuosa puede ajustarse apropiadamente agregando agua a la composición acuosa, manteniendo al mismo tiempo la temperatura de inmersión, ajustando así apropiadamente el espesor de la película de la cápsula. Mientras se está enfriando desde la primera temperatura a la segunda temperatura, una viscosidad de la composición acuosa puede alcanzar un valor máximo cerca de la temperatura de gelificación, y la viscosidad puede disminuir más drásticamente más cerca de la segunda temperatura. En FIG. 1, la viscosidad máxima y la temperatura de la composición acuosa con la viscosidad máxima se denotan como "el punto máximo". Con referencia a FIG. 1, un punto en el gráfico correspondiente a una viscosidad mínima que la composición acuosa puede tener cuando se enfría desde el punto máximo, y la temperatura de la composición acuosa con la viscosidad mínima se denotan como "el punto mínimo". Tal como se emplea en esta especificación, el término "temperatura de inmersión" indica un rango de temperatura en el cual la composición acuosa puede tener una viscosidad de desde alrededor de 3000 mpa.s o menos a una viscosidad en el punto mínimo.

- [53] El tercer factor es la temperatura del punzón de moldeo. La temperatura del punzón de moldeo pre-calentado antes de sumergirse en la composición acuosa es un factor importante para determinar el espesor de la película de la cápsula. El espesor de la película de la cápsula puede ajustarse variando la temperatura del punzón de moldeo. Es decir, el espesor de la película de la cápsula puede hacerse más delgado con la temperatura decreciente del punzón de moldeo, y viceversa. La

temperatura del punzón de moldeo depende del tamaño de la cápsula. No obstante, la temperatura del punzón de moldeo puede mantenerse a una temperatura (la tercera temperatura) que es más alta que la temperatura de iniciación de gelificación de la composición acuosa en alrededor de 283,15 K a alrededor de 313,15 K. Cuando la tercera temperatura se encuentra dentro de este rango, puede obtenerse una cápsula que tiene un espesor de película apropiado.

- [54] El cuarto factor es la temperatura de secamiento. La temperatura de secamiento puede controlar la fluidez de la composición acuosa impregnada sobre el punzón de moldeo. Tradicionalmente, la composición acuosa impregnada sobre el punzón de moldeo se transfiere a un dispositivo de secamiento y experimenta un proceso de secamiento. En el comienzo del proceso de secamiento, la temperatura de secamiento se mantiene a una temperatura (la cuarta temperatura) que es más alta que o igual a la temperatura de iniciación de gelificación durante un período de tiempo predeterminado (el primer período de tiempo) para fijar completamente la composición acuosa sobre el punzón de moldeo, de manera que la composición acuosa no se escurra. La cuarta temperatura puede ser desde alrededor de 333,15 K a alrededor de 353,15 K. El primer período de tiempo puede ser desde alrededor de 1 minuto a alrededor de 15 minutos, por ejemplo, alrededor de 8 minutos. Cuando la cuarta temperatura y el primer período de tiempo se encuentran dentro de estos respectivos rangos, puede obtenerse una cápsula sin fisuras. A continuación, el punzón de moldeo con la composición acuosa fijada se deja en un dispositivo de secamiento a la quinta temperatura durante el segundo período de tiempo para secar la cápsula (es decir, la composición acuosa fijada). La quinta temperatura puede ser desde alrededor de 293,15 K a alrededor de 313,15 K, y el segundo período de tiempo puede ser desde alrededor de 30 minutos a alrededor de 60 minutos. Cuando la quinta temperatura y el segundo período de tiempo se encuentran dentro de estos respectivos rangos, puede obtenerse una cápsula con una resistencia excelente y sin deformaciones o fisuras.
- [55] Ajustando apropiadamente estos cuatro factores, pueden prepararse cápsulas duras entéricas que tienen una calidad similar a otras cápsulas disponibles en el comercio. Las cápsulas duras entéricas preparadas por

el método descrito anteriormente pueden usarse en varias aplicaciones, por ejemplo, como cápsulas para preparados farmacéuticos o preparados nutracéuticos y similares.

[56] A partir de ahora, se describirán en detalle una o más modalidades con referencia a los siguientes ejemplos. Estos ejemplos son con fines ilustrativos únicamente y no pretenden limitar el ámbito de la invención.

[57]

[58] Ejemplos

[59] Ejemplos 1-2 & Ejemplo Comparativo 1

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

[61] 13,77 % en peso de HPMCP (HPMCP HP-55, disponible de Samsung Fine Chemicals Co., Ltd.), 5,7 % en peso de HPMC 2906 (AnyCoat-C BN4, disponible de Samsung Fine Chemicals Co., Ltd.), 1,17 % en peso de NaOH y 79,36 % en peso de agua se mezclaron para o preparar una composición acuosa. La composición acuosa se mantuvo a una temperatura de 293,15 K. En seguida, la composición acuosa se añejó a temperatura ambiente (las temperaturas de envejecimiento para los Ejemplos respectivos se muestran en la siguiente Tabla 1) durante alrededor de 12 horas, y se calentó luego a una temperatura de gelificación o pre-gelificación (en relación con las diferentes temperaturas de gelificación para los Ejemplos 1-2 y la temperatura de pre-gelificación para el Ejemplo Comparativo 1, véase la siguiente Tabla 1), que es más alta o más baja que la temperatura de iniciación de gelificación (322,15 K) de la composición acuosa. La composición acuosa gelificada por lo menos parcialmente o no gelificada se enfrió entonces a una temperatura de 293,15 K. La viscosidad de la composición acuosa se midió después de cada uno de los pasos, y las relaciones entre temperatura y viscosidad de los materiales respectivos a formarse de los Ejemplos 1-2 y el Ejemplo Comparativo 1 se muestran en FIGS. 2 a 4. Las temperaturas y viscosidades de los materiales a formarse únicamente con los puntos mínimo y máximo en FIGS. 2 a 4

se muestran en la siguiente Tabla 1. En FIGS. 2 a 4, las flechas indican la dirección de calentar los materiales a formarse a diferentes temperaturas. La viscosidad se midió usando un Anton-Paar MCR 301 (velocidad de calentamiento: 2 K/min, Husillo No.: CC 27 8009, RPM (velocidad de corte): 1/s; disponible de Anton Paar).

[62] Tabla 1

[63]

	Temperatura de añejamiento (K)	Temperatura de gelificación o pre-gelificación (K)	El Punto Mínimo		El Punto Máximo		Temperatura de inmersión*2 (K)
			Temperatura*1 (K)	Viscosidad (mpa•s)	Temperatura (K)	Viscosidad (mpa•s)	
Ejemplo 1	301,15	324,15	301,15	1550	314,15	5390	301,15-311,15
Ejemplo 2	299,15	333,15	299,15	1580	320,15	11700	299,15-306,15
Ejemplo Comparativo 1	298,15	320,15	298,15	1620	298,15	1620	298,15

[64] * 1: La temperatura de la composición acuosa en el punto mínimo fue la misma que la temperatura de añejamiento.

[65] * 2: La temperatura de inmersión indica la temperatura de la composición acuosa que tiene una viscosidad de desde alrededor de 3000 mpa.s o menos a una viscosidad en el punto mínimo.

[66]

[67] Con referencia a FIGS. 2 a 4, en ambas los materiales a formarse de los Ejemplos 1 y 2, puede trazarse un bucle cerrado a través de las viscosidades a diferentes temperaturas. Sin embargo, puede trazarse una línea casi recta a través de las viscosidades de la composición acuosa del Ejemplo Comparativo 1 a diferentes temperaturas.

[68] Con referencia a la Tabla 1, los materiales a formarse de los Ejemplos 1 y 2 tienen rangos de temperatura de inmersión, mientras que la

composición de la cápsula del Ejemplo Comparativo 1 tiene únicamente temperatura de inmersión en un punto. En los Ejemplos 1 y 2, entre más elevada la temperatura de gelificación, menor es la temperatura de inmersión, lo cual indica que la temperatura de inmersión puede variarse ajustando la temperatura de gelificación.

[69] Cuando se preparan cápsulas utilizando la composición acuosa de acuerdo con las condiciones de los Ejemplos 1 y 2, es decir, calentando la composición acuosa a una temperatura más alta que la temperatura de iniciación de gelificación para gelificar por lo menos parcialmente la composición acuosa, enfriando la composición acuosa gelificada por lo menos parcialmente a la temperatura de inmersión para licuar la composición acuosa gelificada por lo menos parcialmente, y sumergiendo un punzón de moldeo en la composición acuosa gelificada por lo menos parcialmente, licuada, las cápsulas pueden tener una película uniforme con un espesor apropiado, como se confirmó por los Ejemplos 3 a 14 descritos a continuación. Sin embargo, cuando se preparan cápsulas de acuerdo con el Ejemplo Comparativo 1, es decir, calentando la composición acuosa a una temperatura menor que la temperatura de iniciación de gelificación, enfriando la composición acuosa a la temperatura de inmersión y sumergiendo un punzón de moldeo en la composición acuosa, las películas de cápsulas resultantes no son uniformes y son demasiado delgadas para formar cápsulas enteras, como se confirmó por el Ejemplo Comparativo 2 descrito a continuación.

[70]

[71] Ejemplos 3-14 y Ejemplo Comparativo 2

[72] Las composiciones acuosas enumeradas en la siguiente Tabla 2 se prepararon de acuerdo con el siguiente método, y las cápsulas entéricas se prepararon en las condiciones indicadas en la siguiente Tabla 3. A continuación, cada una de las cápsulas preparadas se sumergió en una solución de prueba con un pH de 1,2, que es similar al pH del jugo gástrico, durante alrededor de 2 horas como máximo para observar si cada cápsula se desagregaba o no y, en seguida, se sumergió en una solución de prueba con un pH de 6,8, el cual es similar al pH del jugo del intestino delgado, para medir el tiempo de desagregación.

- [73] Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 3.
- [74] (Preparación de composiciones acuosas)
- [75] Un agente neutralizante, un emulsionante y un plastificante y, opcionalmente, un colorante se agregaron a agua, y a esto se agregaron un material base entérico y un auxiliar de formación de cápsulas, disueltos, y luego se añejaron a temperatura ambiente (temperatura de añejamiento) durante alrededor de 12 horas para preparar las composiciones acuosas enumeradas en la siguiente Tabla 2.
- [76]
- [77] (Preparación de cápsulas entéricas)
- [78] Cada una de las composiciones acuosas se calentó a una temperatura de gelificación (Ejemplos 3-14) o a una temperatura de pre-gelificación (Ejemplo Comparativo 2). Seguidamente, la composición acuosa se enfrió a una temperatura (temperatura de añejamiento) menor que la temperatura de iniciación de gelificación de la composición acuosa. A continuación, un punzón de moldeo (Technophar Equipment & Service Ltd., punzón #0), pre-calentado a una temperatura (temperatura del punzón de moldeo) que es más alta que la temperatura de iniciación de gelificación de la correspondiente composición acuosa, se sumergió en la composición acuosa (en este caso, la composición acuosa), de manera que el punzón de moldeo se impregnara con la composición acuosa. Durante este paso, la composición acuosa impregnada sobre el punzón de moldeo se gelificó por lo menos parcialmente. Luego, el punzón de moldeo se retiró de la composición acuosa. Posteriormente, el punzón de moldeo se mantuvo a una temperatura de 343,15 K durante alrededor de 5 minutos y se secó entonces a una temperatura de 303,15 K durante alrededor de 45 minutos.
- [79] Tabla 2
- [80]

	Composición de la composición acuosa (% en peso)*1
--	--

	Material base entérico		Auxiliar de formación de cápsulas				Agente neutralizante				Emul- siona nte	Plastifica nte		Colo - r- ante
	HPM CP ^{*2}	HPM CAS ^{*3}	MC ⁴	HPM C ⁵	HP MC ⁶	HPM C ⁷	Na- OH	NH ₄ -OH	KO H	Ca- (OH) ²	SLS	TE C	PG	TiO ₂
Ejemplo 3	15,71	-	-	3,93	-	-	1,34	-	-	-	0,10	0,39	-	-
Ejemplo 4	13,31	-	-	5,92	-	-	1,17	-	-	-	0,10	0,37	-	-
Ejemplo 5	15,60	-	-	-	-	3,90	-	-	2,03	-	0,10	0,39	-	-
Ejemplo 6	15,71	-	-	-	-	3,93	1,34	-	-	-	0,10	-	0,39	-
Ejemplo 7	15,60	-	-	-	-	3,90	-	2,03	-	-	0,10	-	0,39	-
Ejemplo 8	15,74	-	-	-	-	3,94	0,94	-	-	0,16	0,10	-	0,39	-
Ejemplo 9	13,30	-	-	-	-	5,91	0,83	-	-	0,14	0,10	-	0,39	-
Ejemplo 10	13,69	-	-	-	5,87	-	1,16	-	-	-	0,10	-	0,98	-
Ejemplo 11	15,68	-	-	-	3,92	-	1,33	-	-	-	0,10	-	0,59	-
Ejemplo 12	9,37	-	-	-	-	9,87	0,83	-	-	-	0,10	-	-	-
Ejemplo 13	13,69	-	-	-	-	5,37	1,16	-	-	-	0,10	-	0,59	0,39
Ejemplo 14	15,71	-	3,93	-	-	-	1,34	-	-	-	0,10	0,39	-	-
Ejemplo 15	-	15,24	-	-	-	6,54	1,50	-	-	-	0,10	-	-	-
Ejemplo Comparativo 2	15,71	-		3.93	-	-	1,34	-	-	0,16	0,10	0,39	-	-

[81] *1: El resto de cada composición acuosa en la Tabla 2 fue agua.

[82] *2: HPMCP HP-55, producido por Samsung Fine Chemicals Co., Ltd.

- [83] *3: HPMCAS AS-LF, producido por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.
- [84] *4: MC 8cp, producido por Samsung Fine Chemicals Co., Ltd.
- [85] *5: AnyCoat-C AN4, producido por Samsung Fine Chemicals Co., Ltd.
- [86] *6: AnyCoat-C CN4, producido por Samsung Fine Chemicals Co., Ltd.
- [87] *7: AnyCoat-C BN4, producido por Samsung Fine Chemicals Co., Ltd.
- [88] Tabla 3
- [89]

	Condiciones de formación de la cápsula *1				Evaluación del rendimiento de la cápsula				
	Temperatura de añejamiento (K)	Temperatura de iniciación de gelificación (K)	Temperatura de gelificación o Tempera- tura de prege- lificació n *3 (K)	Tempe- ra- tura de punzón de moldeo (K)	Características de la cápsula *4			Tiempo de desagregación (min)	
					Trans- parenc ia	Poder gelificant e mientras la formació n	Elasti- cidad de la películ a	PH 1,2	PH 6,8
Ejemplo 3	299,15	321,15	334,15	353,15	○	⊗	○	> 120	3,15
Ejemplo 4	299,15	319,15	334,15	349,15	○	⊗	○	> 120	3,25
Ejemplo 5	303,15	323,15	333,15	359,15	○	⊗	⊗	> 120	3,45
Ejemplo 6	301,15	323,15	333,15	358,15	○	⊗	⊗	> 120	3,05
Ejemplo 7	299,15	336,15	353,15	358,15	○	○	⊗	> 120	4,10
Ejemplo 8	297,15	319,15	333,15	343,15	⊗	⊗	⊗	> 120	3,22
Ejemplo 9	303,15	323,15	333,15	345,15	⊗	⊗	⊗	> 120	3,52
Ejemplo 10	299,15	327,15	347,15	355,15	⊗	○	○	> 120	4,15
Ejemplo 11	299,15	331,15	348,15	358,15	⊗	○	○	> 120	3,84
Ejemplo 12	298,15	318,15	333,15	351,15	⊗	⊗	⊗	> 120	4,46
Ejemplo 13	301,15	323,15	333,15	358,15	-	⊗	⊗	> 120	2,56

Ejemplo 14	300,15	324,15	333,15	353,15	○	⊙	○	> 120	4,51
Ejemplo 15	301,15	322,15	333,15	355,15	○	○	⊙	> 120	4,35
Ejemplo Comparativo 2	299,15	321,15	320,15	353,15	⊙	Δ	Δ	> 120	4,12

[90] *1: En Ejemplos 3-15, las cápsulas se prepararon utilizando un proceso de punzón caliente, el cual es una clase de gelificación térmica.

[91] *2: Las composiciones acuosas de los Ejemplos 3-15 se calentaron a una temperatura de gelificación.

[92] *3: La composición acuosa del Ejemplo Comparativo 2 se calentó a una temperatura de pre-gelificación.

[93] *4: Las características de las cápsulas se evaluaron de acuerdo con los siguientes métodos, y se realizó una prueba de desagregación de acuerdo con la Farmacopea Coreana IX (9^a ed.).

[94]

[95] < Transparencia de las cápsulas >

[96] Mientras cada cápsula completamente seca se sostenía contra una luz fluorescente, se clasificó la turbiedad de la cápsula mediante inspección visual en una de las siguientes tres categorías.

[97] ⊙: clara

[98] ○: ligeramente oscura (si la superficie de la cápsula aparece levemente áspera o si se observan impurezas no disueltas)

[99] Δ: opaca

[100]

[101] < Poder gelificante mientras la formación >

[102] El poder gelificante de cada cápsula se clasificó en una de las tres siguientes categorías, cuantificando el tiempo ($t=t$), en que la composición acuosa recubierta empezó a escurrir, del tiempo ($t=0$) cuando el punzón de moldeo impregnado con la composición acuosa se retiró de la composición acuosa y se puso a temperatura ambiente ($t=0$).

[103] ©: La composición acuosa no fluyó durante 60 segundos o más.

[104] O: La composición acuosa comenzó a fluir entre 30 a 60 segundos.

[105] Δ: La composición acuosa comenzó a fluir en menos de 30 segundos.

[106]

[107] < Elasticidad >

[108] Diez cápsulas completamente secas de cada ejemplo se comprimieron fuertemente 5 veces con la mano (298,15 K, 60% de humedad relativa - RH), y luego se contó el número de cápsulas quebradas para clasificar la elasticidad de las cápsulas de cada ejemplo en una de las tres categorías siguientes.

[109] ©: Cero a dos cápsulas se quebraron

[110] O: Tres a cinco cápsulas se quebraron

[111] Δ: Más de cinco cápsulas se quebraron

[112]

[113] Con referencia a la Tabla 3, las cápsulas preparadas de acuerdo con los Ejemplos 1-15 no se desagregaron durante por lo menos 2 horas en condiciones de jugo gástrico, pero se desagregaron en 5 minutos en las condiciones de jugo del intestino delgado. Esto indica que las cápsulas de los Ejemplos 1-15 poseen características entéricas. Adicionalmente, las cápsulas de los Ejemplos 1-15 parecen tener excelentes características en términos de transparencia, poder de gelificación y elasticidad de la

película. En cambio, aunque teniendo excelente transparencia, las cápsulas del Ejemplo Comparativo 2 parecen ser deficientes en poder de gelificación y en elasticidad de la película.

[114] Aunque la presente invención se ha ilustrado y descrito particularmente con referencia a los dibujos adjuntos y a las modalidades ejemplares de la misma, se entenderá por las personas de habilidad ordinaria en el arte que pueden introducirse varias modificaciones en forma y en detalles, sin apartarse del ámbito de la presente invención, como se define por las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

[Reivindicación 1]

Un método de preparar una cápsula dura entérica, método que incluye: disolver un material base entérico, un auxiliar de formación de cápsulas y un agente neutralizante en agua a temperatura ambiente para preparar una composición acuosa;

calentar la composición acuosa a una primera temperatura que es más alta que una temperatura de iniciación de gelificación de la composición acuosa; enfriar la composición acuosa calentada a una segunda temperatura que es más baja que la temperatura de iniciación de gelificación;

sumergir un punzón de moldeo, calentado a una tercera temperatura que es más alta que la temperatura de iniciación de gelificación, en la composición acuosa; retirar el punzón de moldeo de la composición acuosa para obtener una película impregnada sobre el punzón de moldeo;

mantener la película sobre el punzón de moldeo a una cuarta temperatura que es más alta que la temperatura de iniciación de gelificación durante un primer período de tiempo para fijar la película sobre el punzón de moldeo; y

secar la película fijada a una quinta temperatura durante un segundo período de tiempo para obtener una cubierta de cápsula.

[Reivindicación 2]

El método de la reivindicación 1, en donde la primera temperatura es más alta que la temperatura de iniciación de gelificación en alrededor de 274,15 K a alrededor de 293,15 K.

[Reivindicación 3]

El método de la reivindicación 1, en donde la segunda temperatura es más baja que la temperatura de iniciación de gelificación en alrededor de 288,15 K a

alrededor de 313,15 K.

- [Reivindicación 4] El método de la reivindicación 1, en donde la tercera temperatura es más alta que la temperatura de iniciación de gelificación en alrededor de 283,15 K a alrededor de 313,15 K.
- [Reivindicación 5] El método de la reivindicación 1, en donde la cuarta temperatura es desde alrededor de 333,15 K a alrededor de 353,15 K, y el primer período de tiempo es desde alrededor de 1 minuto a alrededor de 15 minutos.
- [Reivindicación 6] El método de la reivindicación 1, en donde la quinta temperatura es desde alrededor de 293,15 K a alrededor de 313,15 K, y el segundo período de tiempo es desde alrededor de 30 minutos a alrededor de 60 minutos.
- [Reivindicación 7] El método de la reivindicación 1, en donde el material base entérico comprende por lo menos un compuesto seleccionado del grupo conformado por ftalato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCP) y acetato succinato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCAS).
- [Reivindicación 8] El método de la reivindicación 1, en donde el auxiliar de formación de cápsulas comprende éter de celulosa.
- [Reivindicación 9] El método de la reivindicación 8, en donde el éter de celulosa comprende por lo menos un compuesto seleccionado del grupo conformado por hidroxipropil metil celulosa (HPMC) y metil celulosa (MC).
- [Reivindicación 10] El método de la reivindicación 1, en donde el agente neutralizante comprende un material alcalino.

- [Reivindicación 11] El método de la reivindicación 1, en donde una cantidad del material base entérico es desde alrededor de 8 % a alrededor de 25 %, basado en el peso total de la composición acuosa.
- [Reivindicación 12] El método de la reivindicación 1, en donde una cantidad del auxiliar de formación de cápsulas es desde alrededor de 1% a alrededor de 12 %, basado en el peso total de la composición acuosa.
- [Reivindicación 13] El método de la reivindicación 1, en donde una cantidad del agente neutralizante es desde alrededor de 0,5% a alrededor de 5%, basado en el peso total de la composición acuosa.
- [Reivindicación 14] El método de la reivindicación 1, en donde la preparación de la composición acuosa comprende además agregar alrededor de 0,01 % a alrededor de 1,0 % de un emulsionante, basado en el peso total de la composición acuosa, a agua.
- [Reivindicación 15] El método de la reivindicación 1, en donde la preparación de la composición acuosa comprende además agregar alrededor de 0,1 % a alrededor de 4,0 % de un plastificante, basado en el peso total de la composición acuosa, a agua.
- [Reivindicación 16] Una cápsula dura entérica preparada por el método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.