

CÁPSULA DE TIPO DESINTEGRACIÓN RETARDADA Y MÉTODO PARA PRODUCIR LA MISMA

CAMPO TÉCNICO

5

La presente descripción se refiere a una cápsula sin costuras y a un método para producir la misma, y más particularmente se refiere a una cápsula sin costuras de tipo desintegración retardada capaz de retrasar la desintegración de la cápsula y a un método para producir una cápsula sin costuras de tipo desintegración retardada.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15

Las cápsulas sin costuras se utilizan en muchas aplicaciones desde el punto de vista de facilidad de control del tamaño de partículas, simplicidad de producción y similares. En particular, las cápsulas que contienen bacterias útiles tales como bifidobacterium, cápsulas que contienen sabores tales como mentol, y similares se encuentran comercialmente disponibles. En las cápsulas sin costuras, se ha considerado controlar el tiempo de liberación de los contenidos (también se mencionan como un "núcleo" o un "agente del núcleo").

20

JP 5102401 B1 (Literatura de Patente 1) propone una cápsula sin costuras que se desintegra específicamente en el intestino grueso. Además, JP 2014-139200 A (Literatura de Patente 2) propone una cápsula que puede permitir que un ingrediente activo alcance el intestino grueso sin perderse en el estómago o intestino delgado. Existen muchas técnicas para retardar la desintegración, pero todas estas propuestas son mejoras de las películas así denominadas tal como una capa más externa y una capa intermedia de cápsulas, y dan como resultado grados reducidos de libertad en el diseño de la película.

25

Listado de referencias

Literatura de Patente

Literatura de Patente 1: JP 5102401 B1

30

Literatura de Patente 2: JP 2014-139200 A

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Problemas técnicos

35

Un objetivo de la presente descripción es proporcionar una técnica para retardar la

desintegración de una cápsula al mezclar un cierto componente en un núcleo de la cápsula, e incrementar el grado de libertad en el diseño de la cápsula.

Soluciones a los problemas

5 Como un resultado de los estudios intensivos para resolver el objetivo anterior, los inventores han encontrado que el objetivo anterior se puede lograr al mezclar un agente tensoactivo anfotérico en un núcleo de una cápsula.

La presente descripción proporciona los siguientes aspectos.

10 [1] Una cápsula sin costuras de tipo desintegración retardada, que comprende un núcleo, una o más capas intermedias formadas en el núcleo y una capa más externa formada en las capas intermedias,

en donde el núcleo contiene una sustancia activa, un agente tensoactivo anfotérico, y una grasa que tiene un punto de fusión de 40°C o más,

15 por lo menos una capa de las capas intermedias contiene una grasa que tiene un punto de fusión de 45°C o más, y

la capa más externa contiene un polímero natural soluble en agua.

[2] La cápsula sin costuras de acuerdo con [1], en donde el agente tensoactivo anfotérico está presente en una cantidad de 3 a 50% en peso con base en un peso total del núcleo.

20 [3] La cápsula sin costuras de acuerdo con [1] o [2], en donde el agente tensoactivo anfotérico es un fosfolípido.

[4] La cápsula sin costuras de acuerdo con [3], en donde el fosfolípido es lecitina.

25 [5] La cápsula sin costuras de acuerdo con cualquiera de [1] a [4], en donde la sustancia activa se selecciona del grupo que consiste en un extracto de medicina herbal china, una tintura, un extracto de plantas, un extracto animal, un extracto microbiano, un extracto producido de forma microbiana, un jugo de frutas, un polisacárido funcional, un polifenol, vitamina C, vitamina B, un aminoácido, un microorganismo, una bacteria, un aceite esencial, un fármaco antiinflamatorio, un fármaco esteroide, un ácido graso omega-3, un ácido graso omega-6, un ácido graso omega-9 y combinaciones de los mismos.

30 [6] La cápsula sin costuras de acuerdo con cualquiera de [1] a [5], en donde el polímero natural soluble en agua se selecciona entre gelatina, agar, goma gellan, carragenano, furcellarén, pectina, quitosano, ácido algínico, curdlano, almidón, almidón modificado, pululano, manano y mezclas de los mismos.

35 [7] Un método para producir una cápsula sin costuras de tipo desintegración retardada, el método incluye: descargar un líquido del núcleo desde una boquilla más interna de una boquilla triple concéntrica en un líquido de enfriamiento compuesto por un aceite líquido enfriado; y

simultáneamente dejar caer un líquido de capa intermedia desde una boquilla intermedia dispuesta afuera de la boquilla más interna y un líquido de capa más externa desde una boquilla más externa para formar una cápsula sin costuras, en donde

5 el líquido del núcleo contiene una sustancia activa, un agente tensoactivo anfotérico, y una grasa que tiene un punto de fusión de 40°C o más,

el líquido de la capa intermedia contiene una grasa que tiene un punto de fusión de 45°C o más, y

el líquido de la capa más externa contiene un polímero natural soluble en agua.

10 [8] El método para producir una cápsula sin costuras de acuerdo con [7], en donde el agente tensoactivo anfotérico está presente en una cantidad de 3 a 50% en peso con base en un peso total del núcleo.

[9] El método para producir una cápsula sin costuras de acuerdo con [7] u [8], en donde el agente tensoactivo anfotérico es un fosfolípido.

15 [10] El método para producir una cápsula sin costuras de acuerdo con [9], en donde el fosfolípido es lecitina.

[11] El método para producir una cápsula sin costuras de acuerdo con [7] a [10], en donde la sustancia activa se selecciona del grupo que consiste en un extracto de medicina herbal china, una tintura, un extracto de plantas, un extracto animal, un extracto microbiano, un extracto producido de forma microbiana, un jugo de frutas, un polisacárido funcional, un polifenol, vitamina C, vitamina 20 B, un aminoácido, un microorganismo, una bacteria, un aceite esencial, un fármaco antiinflamatorio, un fármaco esteroide, un ácido graso omega-3, un ácido graso omega-6, un ácido graso omega-9 y combinaciones de los mismos.

25 [12] El método para producir una cápsula sin costuras de acuerdo con [7] a [11], en donde el polímero natural soluble en agua se selecciona entre gelatina, agar, goma gellan, carragenano, furcellarén, pectina, quitosano, ácido algínico, curdlano, almidón, almidón modificado, pululano, manano y mezclas de los mismos.

Efectos ventajosos de la invención

30 En la presente descripción, la desintegración de la cápsula se puede retrasar simplemente al mezclar un agente tensoactivo anfotérico como un ingrediente compuesto que forma un núcleo. Como resultado, el grado de libertad en el diseño de una cápsula se puede incrementar al combinar con el retraso de desintegración debido a la formulación de la película y la capa intermedia que se han desarrollado hasta ahora. Además, en la presente mezcla del agente tensoactivo anfotérico, el tiempo de desintegración de una cápsula se puede controlar al controlar la 35 cantidad de mezcla, seleccionar la película, etc., y además de una cápsula soluble en el intestino que

no se desintegra en el estómago y una cápsula desintegrable en el intestino grueso que no se desintegra en el estómago y el intestino delgado, un factor del tiempo de desintegración después de un cierto lapso de tiempo desde la ingestión se puede agregar, para que el diseño de una cápsula sin costuras sea muy fácil. En particular, el pH no es constante desde la parte inferior del intestino delgado al intestino grueso, y una composición que soporta la acidez y alcalinidad de la película es difícil para controlar la liberación (desintegración de una cápsula) en esa parte, pero el control de tiempo de la presente descripción permite la desintegración en una parte en donde el pH no es constante o la desintegración en una parte cuyo pH excede ese pH.

10

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es una vista en sección transversal esquemática de una porción de boquilla de un aparato de producción para producir una cápsula sin costuras de tres capas por medio de un método de caída utilizando una boquilla triple.

15

La figura 2 es una gráfica que muestra los cambios en la velocidad y el tiempo de disolución que muestra los resultados de los experimentos de disolución de los Ejemplos y Ejemplos Comparativos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

20

La presente descripción proporciona una cápsula sin costuras que incluye un núcleo, una o más capas intermedias formadas en el núcleo y una capa más externa formada en las capas intermedias, y se caracteriza porque el núcleo contiene una sustancia activa, un agente tensoactivo anfotérico, y una grasa que tiene un punto de fusión de 40°C o más, por lo menos una capa de las capas intermedias contiene una grasa que tiene un punto de fusión de 45°C o más, y la capa más externa contiene un polímero natural soluble en agua.

25

Cada configuración se describirá a continuación. De aquí en adelante, dos tipos de grasas con un punto de fusión de 40°C o más y un punto de fusión de 45°C o más, respectivamente, se describen con respecto a las grasas, pero como ambas son grasas, se explican con la grasa que tiene un punto de fusión de 45°C o más incluidas en la descripción de la grasa que tiene un punto de fusión de 40°C o más.

30

Núcleo

Para el núcleo de la cápsula sin costuras de la presente descripción, se utiliza una sustancia activa, un agente tensoactivo anfotérico, y una grasa que tiene un punto de fusión de 40°C

35

o más. En la presente descripción, la desintegración de la cápsula se puede retrasar al mezclar el agente tensoactivo anfotérico en el núcleo.

La sustancia activa que se va a mezclar en el núcleo de la cápsula sin costuras es un fármaco o un componente funcional para un cuerpo vivo, y se selecciona de, por ejemplo, uno o más de los grupos que consisten en un extracto de medicina herbal china, tintura, un extracto de plantas, un extracto animal, un extracto microbiano, un extracto producido de forma microbiana, jugo de frutas, polisacáridos funcionales, polifenoles, vitamina C, vitamina B, un aminoácidos, microorganismos, bacterias (por ejemplo, enterobacterias beneficiosas), aceites esenciales (por ejemplo, aceites derivados de frutas cítricas y aceites derivados de rosas), fármacos antiinflamatorios (por ejemplo, loxoprofeno sódico y ácido acetilsalicílico), fármacos esteroides (por ejemplo, hidrocortisona y prednisolona), ácido graso omega-3, ácido graso omega-6, un ácido graso omega-9 y combinaciones de los mismos.

En la cápsula sin costuras de la presente descripción, la cantidad de la sustancia activa en el núcleo por lo general es de 1 a 50% en masa, preferiblemente 5 a 30% en masa, y más preferiblemente 10 a 20% en masa. Cuando el contenido es mayor que el 50% en masa, la encapsulación se vuelve difícil, y cuando el contenido es menor que el 1% en masa, el efecto de la sustancia activa no se exhibe.

El núcleo de la cápsula sin costuras de la presente descripción contiene además un agente tensoactivo anfotérico. Cualquier agente tensoactivo anfotérico contiene tanto una estructura catiónica como una estructura aniónica en su molécula, que exhibe actividad superficial anfotérica. Ejemplos del agente tensoactivo anfotérico incluyen un tipo amida-betaína y un tipo imidazolina, y los agentes tensoactivos anfotéricos derivados de los productos naturales son útiles cuando se utilizan para organismos, especialmente humanos, y en ese caso, un fosfolípido, específicamente lecitina se utiliza de manera adecuada. La cantidad del agente tensoactivo anfotérico utilizado no es muy diferente de la cantidad de la sustancia activa utilizada, y por lo general es 3 a 50% en masa, preferiblemente 5 a 30% en masa y más preferiblemente 10 a 20% en masa. Cuando el contenido es mayor que el 50% en masa, la encapsulación se vuelve difícil, y cuando el contenido es menor que el 3% en masa, el efecto causado al utilizar un agente tensoactivo anfotérico no se exhibe. El tiempo de liberación de la sustancia activa en el cuerpo se puede controlar independientemente del pH al agregar el agente tensoactivo anfotérico. Se considera que el uso del agente tensoactivo anfotérico exhibe un efecto porque la retención de una forma sólida se mejora o el punto de fusión se incrementa. En cualquier caso, la desintegración de la cápsula sin costuras tiende a ser independiente de un cambio en el pH en el cuerpo.

En el núcleo de la presente descripción, un aditivo tal como un excipiente, un estabilizador, un agente tensoactivo diferente de los agentes tensoactivos anfotéricos, un agente

auxiliar, o un agente formador de espuma se pueden mezclar además de manera apropiada. La cantidad de dichos aditivos no se limita particularmente, pero no debe ser una cantidad con la que la función de la cápsula sin costuras de la presente descripción se inhiba.

El núcleo de la cápsula sin costuras de la presente descripción contiene una grasa que
5 tiene un punto de fusión de 40°C o más además los componentes descritos arriba. En la práctica, los componentes descritos arriba se disuelven o se suspenden en la grasa que tiene un punto de fusión de 40°C o más. La razón para mezclar con la grasa de dicha forma es que los contenidos no se ven afectados por una gran cantidad de agua o similar presente al momento de la producción de la cápsula. En la presente descripción, como la grasa que tiene un punto de fusión de 40°C o más, grasas
10 vegetales comestibles, grasas procesadas refinadas comestibles, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de glicerina y mezclas de los mismos, se utilizan. Entre las grasas que tienen un punto de fusión de 40°C o más, una grasa que tiene un punto de fusión de 45°C o más se puede utilizar para por lo menos una de las capas intermedias descritas posteriormente.

De acuerdo con las Normas Agrícolas Japonesas de aceite comestible refinado y
15 procesado (24 de diciembre de 2013, Ministerio de Agricultura, Silvicultura y Pesca, Notificación No. 3115), la grasa que tiene un punto de fusión de 40°C o más es una grasa cuyo punto de fusión se ajusta a un punto de fusión adecuado para la aplicación alimentaria, mediante una técnica, tal como la aplicación a grasa y aceite animal, grasa y aceite vegetal y una mezcla de los mismos mediante "hidrogenación (adición de hidrógeno para saturar ácidos grasos insaturados para ajustar su punto de
20 fusión)", "fraccionamiento (realizar la operación de fraccionamiento centrifugando, filtrando o agregando gota a gota a porciones que tienen diferentes puntos de fusión, dureza y contenido de grasa sólida y aceite)" o "intercambio de ésteres (cambiando la composición del ácido graso usando un catalizador para controlar el punto de fusión)". La grasa que se utilizará para el núcleo de la presente descripción puede ser una grasa que no esté especialmente hidrogenada (en la presente descripción,
25 denominada "grasa no hidrogenada"). La grasa no hidrogenada significa que no es una grasa preparada hidrogenando una grasa natural para ajustar su punto de fusión como se describió anteriormente, y puede ser una preparada fraccionando o transesterificando una materia prima grasa para ajustar su punto de fusión. El "punto de fusión" mencionado en la presente descripción se refiere a un punto de fusión elevado (una temperatura a la que una grasa comienza a ablandarse y subir
30 cuando la grasa se calienta en un tubo capilar).

La grasa no hidrogenada es una grasa no sometida a tratamiento de adición de hidrógeno (el denominado tratamiento de hidrogenación), y una grasa a base de aceite de palma es adecuada. Los ácidos grasos principales del aceite de palma son ácido palmítico y ácido oleico, y la relación de la composición de estos dos ácidos grasos es 80% o más, y el aceite de palma es semisólido
35 a temperatura ambiente. Cuando el aceite de palma se fracciona a una temperatura específica, el

aceite de palma se puede dividir en un aceite líquido de bajo punto de fusión y un aceite sólido de alto punto de fusión. El aceite líquido de bajo punto de fusión contiene una gran cantidad de ácido oleico y el aceite sólido de alto punto de fusión contiene una gran cantidad de ácido palmítico. El aceite líquido se denomina convencionalmente oleína de palma, y el aceite sólido se denomina convencionalmente estearina de palma (éste contiene ácido palmítico en su composición, pero no se llama palmitina de palma). También se puede obtener una grasa no hidrogenada deseada con un punto de fusión ajustado mediante la transesterificación del aceite de palma. Como la grasa no hidrogenada para usar en la presente descripción, los aceites fraccionados de aceite de palma y las grasas transesterificadas de aceite de palma o el aceite de palma fraccionado pueden usarse individualmente, o pueden usarse como una mezcla de los mismos.

Ejemplos específicos de la grasa no hidrogenada para usarse en la presente descripción incluyen estearina de palma, oleína de palma, superoleína de palma, oleína doble de palma y fracción media de palma, cada una obtenida mediante el fraccionamiento del aceite de palma y la grasa transesterificada de aceite de palma o los aceites fraccionados de palma, y mezclas de los mismos. Naturalmente, la grasa no hidrogenada para usarse en la presente descripción no se limita a la misma.

La grasa que tiene un punto de fusión de 40°C o más para usarse en la presente descripción puede contener un éster de ácido graso de sacarosa o un éster de ácido graso de glicerina. Los ésteres de ácido graso de sacarosa son compuestos producidos al hacer reaccionar un ácido graso (por ejemplo, ácido esteárico o ácido oleico) o similares con un grupo hidroxilo de sacarosa, y normalmente se utilizan como un emulsionante. Los ésteres de ácido graso de glicerina son compuestos en donde un ácido graso está unido por éster a uno o dos de los tres grupos hidroxilo de la glicerina, y también se utilizan como un emulsionante. Los compuestos en donde un ácido graso se une a los tres grupos hidroxilo son sebo o grasa y se distinguen de los ésteres de ácidos grasos de glicerina. Como la grasa que tiene un punto de fusión de 40°C o más para usarse en la presente descripción, una grasa vegetal comestible, una grasa refinada comestible, un éster de ácido graso de sacarosa o un éster de ácido graso de glicerina se pueden utilizar individualmente o como una mezcla de los mismos.

30 Capa intermedia

En la cápsula sin costuras de la presente descripción, una o más capas intermedias se forman afuera del núcleo. Es decir, puede haber ya sea una capa intermedia sencilla o una pluralidad de capas intermedias. En el caso de una pluralidad de capas, las capas se pueden utilizar en la misma composición o en diferentes composiciones. De aquí el adelante, para simplicidad, un case en donde hay una sola capa intermedia, se describirá. Es deseable que la capa intermedia tenga un punto de

fusión de 2 a 9°C, preferiblemente 2 a 8°C más alto que el punto de fusión del núcleo de manera que la solidificación se pueda controlar durante el enfriamiento. Cuando el punto de fusión es menor que 2°C, es probable que el contenido y la capa protectora se mezclen en el momento del enfriamiento y, a la inversa, cuando el punto de fusión es superior a 9°C, la solidificación de la capa intermedia no ocurre, lo que impide la formación de la cápsula sin costuras.

Para la capa intermedia se utiliza una grasa que tiene un punto de fusión de 45°C o mayor. Como la grasa que tiene un punto de fusión de 45°C o más, una grasa que tiene un punto de fusión de 45°C o más se selecciona de entre las grasas que tienen un punto de fusión de 40°C o más descritas anteriormente. Ejemplos específicos de la grasa que tiene un punto de fusión de 45°C o más incluyen la grasa vegetal (fraccionada), cerca de abejas, aceite altamente endurecido, margarina y manteca mencionados anteriormente.

En la capa intermedia, la lecitina o dióxido de silicio se pueden mezclar con el fin de ajustar la tensión interfacial, viscosidad o gravedad específica. La cantidad de dichos aditivos no se limita particularmente, pero no debe ser una cantidad con la que la función de la cápsula sin costuras de la presente descripción se inhiba.

Capa más externa

En la cápsula sin costuras de la presente descripción, el lado exterior de la capa intermedia se cubre además con una capa más externa. La capa más externa contiene un polímero natural soluble en agua. El polímero natural soluble en agua se selecciona de, por ejemplo, gelatina, caseína, zeína, pectina o derivados de los mismos, ácido algínico o sales del mismo, agar, goma gellan, carragenano, furcellarén, quitosano, curdlano, almidón, almidón modificado, pululano, manano y mezclas de los mismos. Naturalmente, el polímero natural soluble en agua no se limita a los mismos. Estos polímeros naturales solubles en agua están presentes preferiblemente en una escala de 50% en peso a 90% en peso con base en el peso de sólidos totales de la composición de la capa más externa de la cápsula sin costuras. Cuando una sal de alginato, goma gellan, pectina o carragenano se utilizan, una sal de metal alcalino, una sal de metal alcalino térreo, una sal de amonio, o similar se puede agregar opcionalmente.

La capa más externa de la cápsula sin costuras de la presente descripción puede contener además un plastificante con el fin de obtener flexibilidad en un estado seco, y los ejemplos del plastificante incluyen glicerina y sorbitol. La cantidad de mezclado del plastificante es 1 a 50% en masa, preferiblemente 5 a 40% en masa, y más preferiblemente 15 a 30% en masa con base en el peso total de la película después del secado. Cuando la cantidad de mezclado del plastificante es menor que el 1% en masa, la película no puede soportar el secado al vacío, o no puede mantener suficiente flexibilidad en un estado seco, de manera que pueden ocurrir fisuras. Cuando la cantidad

de mezclado del plastificante es mayor que el 50% en masa, la película se ablanda, de manera que la adhesión o fusión ocurre a una temperatura alta.

Si es necesario, la capa más externa de la cápsula sin costuras de la presente descripción puede contener, además de la composición anterior, varios aditivos comúnmente utilizados en este campo, tal como saborizantes, edulcorantes, agentes de color y conservadores tal como parabeno. Cuando se utilizan dichos aditivos, el contenido total de todos los aditivos es, por ejemplo, 0.01% en peso al 10% en peso, y preferiblemente 0.1% en peso al 5% en peso, con base en el peso de sólidos totales en la composición a ser la capa más externa de la cápsula.

Es deseable que la capa más externa de la cápsula sin costuras de la presente descripción después del secado tenga un espesor de 10 a 600 μm , preferiblemente 30 a 400 μm , y más preferiblemente 40 a 250 μm . Cuando el espesor de la capa más externa es menor que 10 μm , la fuerza de la película tiende a ser baja, y cuando el espesor excede 600 μm , la cantidad del contenido disminuye, de manera que la desintegrabilidad tiende a ser deficiente.

El tamaño de la cápsula sin costuras de la presente descripción no se limita particularmente, y es deseable que la cápsula sin costuras tenga un diámetro de 0.3 a 10 mm, y preferiblemente 1 a 8 mm. Cuando el diámetro de la cápsula es menor que 0.3 mm, el espesor de la capa intermedia de la estructura de la capa de la cápsula sin costuras es chico y el efecto de prevenir la entrada de humedad tiende a reducirse y cuando el diámetro excede 8 mm, la cápsula tiende a ser difícil de tragar.

20

Método para producir una cápsula sin costuras

La cápsula sin costuras de la presente descripción se puede producir por medio de un método de caída utilizando una boquilla múltiple que tiene tres o más capas, específicamente, un método de caída en un líquido de enfriamiento utilizando una triple boquilla (por ejemplo, JP-A-49-59789, JP-A-51-8176, y JP-A-60-172343).

Cuando un método de caída utilizando una boquilla triple se utiliza en la producción de la cápsula de la presente descripción, se prefiere que un líquido del núcleo se descargue a través de la boquilla más interna, un líquido de la capa más externa se descarga a través de la boquilla más externa y una grasa se descarga como un líquido de la capa intermedia a través de la boquilla intermedia. Al momento de la descarga, un chorro compuesto se forma al extruir simultáneamente aquellos líquidos a una velocidad constante en un líquido de enfriamiento que fluye hacia abajo a una velocidad constante, y el chorro compuesto se descarga en el líquido de enfriamiento, por lo que una cápsula sin costuras de tres capas se puede producir continuamente por tensión superficial que actúa entre el líquido de enfriamiento y la composición de la película. En el caso de una triple boquilla, la cápsula resultante tiene una estructura de tres capas, y contiene un núcleo en su lado más interno.

35

En la presente descripción, al agregar el agente tensoactivo anfotérico en el núcleo durante la producción descrita arriba, es posible retrasar la desintegración y también es posible controlar el tiempo de desintegración.

La figura 1 muestra una vista en sección transversal esquemática de una porción de boquilla de un aparato de producción adecuado para producir una cápsula sin costuras de tres capas por medio de un método de caída utilizando una boquilla triple.

La figura 1 ilustra un estado en donde un chorro de la cápsula sin costuras B descargado desde una triple boquilla A se corta en un líquido de enfriamiento 8 para formar cada cápsula sin costuras 7. En la triple boquilla A, una boquilla interior 1, una boquilla intermedia 2, y una boquilla exterior 3 existen concéntricamente, un líquido 4 para formar un núcleo de una cápsula se descarga a través de la boquilla interior 1, un líquido para formar una capa intermedia se descarga a través de la boquilla intermedia 2 (específicamente, entre la boquilla intermedia 2 y la boquilla interior 1), un líquido para formar una capa más externa se descarga de la boquilla exterior 3 (específicamente, entre la boquilla exterior 3 y la boquilla intermedia 2), y tres líquidos se descargan de manera simultánea para formar un chorro de la cápsula sin costuras B.

La cápsula sin costuras 7 obtenida como se describió arriba se somete a secado con aire forzado de 5°C a 30°C durante 2 a 12 horas. Cuando es necesario reducir el contenido de humedad en la cápsula 7, el secado al vacío o liofilización al vacío se pueden realizar después del secado con aire forzado. En el secado al vacío, el grado de vacío se mantiene a 0.002 a 0.5 MPa o menos, y en la liofilización al vacío es un método en donde el congelamiento y el secado se realizan a -20°C o menos. El tiempo que se requiere para el secado al vacío o liofilización al vacío no se limita particularmente. Por lo general es 5 a 60 horas, y preferiblemente 24 a 48 horas. Si es menor a 5 horas, el secado es insuficiente, de manera que el agua presente en la cápsula 7 puede afectar adversamente los contenidos.

En la cápsula sin costuras obtenida por el método descrito arriba, un agente tensoactivo anfotérico (especialmente, lecitina) está contenido en el núcleo como se describió arriba, por lo que la desintegración de la cápsula sin costuras se puede retrasar y el tiempo de desintegración también se puede controlar. Además, no solo el agente tensoactivo anfotérico de la presente descripción se agrega al núcleo, sino también resistencia al ácido, solubilidad en el intestino o desintegrabilidad en el intestino grueso se puede impartir a la capa de la película (especialmente, la capa más externa). Al combinarlos, es posible controlar la desintegrabilidad de la cápsula sin costuras. En la cápsula sin costuras de la presente descripción, por ejemplo, si el control de tiempo se realiza de manera que la cápsula sin costuras se desintegra específicamente de la parte inferior del intestino delgado al intestino grueso, un cierto tipo de fármaco o alimento funcional se puede suministrar a un sitio específico, y el efecto del fármaco se puede mejorar más.

EJEMPLOS

La presente descripción se describirá con más detalle por medio de ejemplos. En la presente descripción, estos ejemplos son meramente ejemplos de la presente invención.

5

EJEMPLO 1

(a) Líquido para el núcleo: 47.17 Partes en peso de una grasa comestible (aceite JC fabricado por Taiyo Yushi Corp.; punto de fusión: $52 \pm 3^{\circ}\text{C}$), 11.79 partes en peso de una grasa comestible (K9190 fabricado por Taiyo Yushi Corp.; punto de fusión: $49 \pm 3^{\circ}\text{C}$), y 3.35 partes en peso de lecitina de soya se disolvieron de manera uniforme al agitar a 60°C , y en la solución resultante se mezclaron 4.69 partes en peso de Azul No. 1. La suspensión resultante se utilizó como un líquido para un núcleo.

(b) Líquido para la capa intermedia: 9.30 Partes en peso de una grasa comestible (aceite JC fabricado por Taiyo Yushi Corp.; punto de fusión: $52 \pm 3^{\circ}\text{C}$) y 0.7 partes en peso de lecitina de soya se mezclaron, proporcionando un líquido para una capa intermedia.

(c) Líquido para la capa más externa: 17.48 Partes en peso de gelatina [concentración de gelatina: 280 desarrollo], 4.60 partes en peso de glicerina, 0.92 partes en peso de pectina de bajo metoxi (LM), y 85.20 partes en peso de agua purificada se mezclaron de manera uniforme a 60°C , proporcionando un líquido para una capa más externa.

En un aceite de colza, enfriado a 12°C y fluyendo, se hicieron caer de manera simultánea el líquido para un núcleo a través de una boquilla más interna de una triple boquilla concéntrica, el líquido para una capa intermedia a través de una boquilla intermedia colocada afuera de la boquilla más interna, y el líquido para una capa más externa a través de una boquilla más externa, por lo que se preparó una cápsula sin costuras de tres capas con un diámetro de 6.0 mm. La cápsula sin costuras de tres capas resultante se secó por aire forzado a 20°C durante 8 horas. Al utilizar la cápsula sin costuras resultante, se realizó una prueba de disolución de la siguiente forma.

Experimento de disolución

Una solución ácida y una solución de neutralización se prepararon de la siguiente forma.

Solución ácida: una solución (pH 1.2) preparada al disolver 2.0 g de cloruro de sodio en 7.0 mL de ácido clorhídrico 12 N y agua para ajustar el volumen a 1000 mL.

Solución de neutralización: 0.20 moles/L de solución acuosa de fosfato trisódico.

Seis cápsulas sin costuras producidas anteriormente se sumergieron en 750 mL de la solución ácida durante 2 horas utilizando un método de paletas (Toyama Sangyo NTR-6400A, velocidad

35

de rotación: 50 rpm), la velocidad de disolución del colorante en la solución ácida se midió bajo la condición de 630 nm, y la velocidad de disolución se calculó. La medición se realizó por muestreo cada hora. Luego, la solución de neutralización se agregó a la solución ácida para ajustar el pH a 6.8, y la velocidad de disolución del colorante se midió de la misma manera por muestreo cada 2 horas hasta un total de 26 horas. Todas las mediciones se realizaron a 37.5°C. La relación entre la velocidad de disolución del colorante (%) y el tiempo transcurrido (h) se muestra gráficamente en la figura 2.

EJEMPLO 2 Y EJEMPLOS COMPARATIVOS 1 A 2

10

Al utilizar las formulaciones que se muestran en el Cuadro 1 a continuación, se formaron las cápsulas sin costuras de la misma manera que en el Ejemplo 1, y los experimentos de disolución se realizaron de la misma manera. Los resultados se muestran en la figura 2 como en el Ejemplo 1.

15

CUADRO 1

Líquido de descarga	Nombre de la materia prima	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo Comparativo 2
Líquido para el núcleo	Azul No. 1	4.69	4.69	4.69	4.69
	aceite JC	47.17	25.73	49.85	48.24
	K9190	11.79	6.43	12.46	12.06
	Lecitina de soya	3.35	30.15	0	2.01
Líquido para la capa intermedia	aceite JC	9.30	9.30	9.30	9.30
	Lecitina de soya	0.70	0.70	0.70	0.70
Líquido para la capa más externa	Gelatina	17.48	17.48	17.48	17.48
	Glicerina	4.60	4.60	4.60	4.60
	Pectina	0.92	0.92	0.92	0.92
	(Agua purificada)	85.20	85.20	85.20	85.20
Total		185.20	185.20	185.20	185.20

Como es evidente de los Ejemplos y los Ejemplos Comparativos anteriores y la figura 2, en los Ejemplos y los Ejemplos Comparativos, el colorante comienza a disolverse en el transcurso de aproximadamente 4 horas desde el inicio del experimento de disolución, pero se entiende que la velocidad de disolución del colorante de las cápsulas sin costuras de los Ejemplos Comparativos se vuelve aproximadamente el doble de la velocidad de disolución del colorante de las cápsulas sin costuras del Ejemplo después de 8 horas desde el inicio del experimento y de ahí en adelante, la diferencia incrementa en gran medida. El Ejemplo Comparativo 1 es una cápsula sin costuras en donde la lecitina de soya no está contenida en un líquido del núcleo y el Ejemplo Comparativo 2

muestra un experimento en donde la cantidad de mezclado de la lecitina de soya es cuantitativamente menor que 2.01 partes en peso. En el Ejemplo 1, la cantidad de mezclado de la lecitina de soya es 3.35 partes en peso, y se entiende a partir de la figura 2 que existe una gran diferencia en comparación con el Ejemplo Comparativo 2. A partir de este resultado experimental, se considera

5 que cuando la lecitina de soya se mezcla en una cantidad que excede 3 partes en peso, la velocidad de disolución del colorante se reduce en gran medida y se puede controlar hasta cierto punto por la cantidad de mezclado. Por ejemplo, cuando una velocidad de disolución del 20% se toma como un estándar, se encuentra que la velocidad de disolución alcanza el valor 12 horas después del inicio del experimento en el Ejemplo 1, pero alcanza ese valor aproximadamente 25 horas después del inicio del

10 experimento en el Ejemplo 2, y también se encontró que la velocidad de disolución se puede controlar por medio de la cantidad de mezclado de la lecitina de soya.

EJEMPLO 3

15 (a) Líquido para el núcleo: 47.17 Partes en peso de aceite JC, 11.79 partes en peso de una grasa comestible (Witocan 42/44 fabricada por IOI Oleo GmbH; punto de fusión: $43 \pm 3^{\circ}\text{C}$), y 3.35 partes en peso de lecitina de soya se disolvieron de manera uniforme al agitar a 60°C , y en la solución resultante se mezclaron 4.69 partes en peso de hidrato de sodio de loxoprofeno (CAS 80382-23-6). La suspensión resultante se utilizó como un líquido para un núcleo.

20 (b) Líquido para la capa intermedia: 4.65 Partes en peso de aceite JC, 4.65 partes en peso de Witocan 42/44, y 0.7 partes en peso de lecitina de soya se mezclaron, proporcionando un líquido para una capa intermedia.

(c) Líquido para la capa más externa: 17.48 Partes en peso de gelatina [concentración de gelatina: 280 desarrollo], 4.60 partes en peso de glicerina, 0.92 partes en peso de pectina de bajo metoxi (LM), y 85.20 partes en peso de agua purificada se mezclaron de manera

25 uniforme a 60°C , proporcionando un líquido para una capa más externa.

En un aceite de colza, enfriado a 12°C y fluyendo, se hicieron caer de manera simultánea el líquido para un núcleo a través de una boquilla interior de una triple boquilla concéntrica, el líquido para una capa intermedia a través de una boquilla intermedia colocada afuera de la boquilla interior, y el líquido para una capa más externa a través de una boquilla más externa, por lo que se

30 preparó una cápsula sin costuras de triple estructura con un diámetro de 5 mm. La cápsula sin costuras de tres capas resultante se secó por aire forzado a 20°C durante 8 horas.

Se realizó una prueba de disolución por medio de un método de paletas de la misma manera que en el Ejemplo 2, y sodio de loxoprofeno disuelto en la solución prueba se midió por

35 cromatografía líquida de alto rendimiento (Shimadzu Corporation) bajo las siguientes condiciones de

prueba.

Detector: Absorciómetro ultravioleta (medición de longitud de onda: 222 nm)

Columna: ODS (diámetro interior: 4.6 mm, longitud: 15 cm)

Temperatura de la columna: 40°C

5 Fase móvil: metanol/agua/ácido acético glacial/trietilamina = 600/400/1/1

Velocidad de flujo: 0.5 mL/min

Como resultado de la evaluación anterior, se encontró que la velocidad de disolución se puede controlar.

10

EJEMPLO 4

(a) Líquido para el núcleo: 47.17 Partes en peso de aceite JC, 11.79 partes en peso de K9190, y 3.35 partes en peso de lecitina de soya se disolvieron de manera uniforme al agitar a 60°C, y en la solución resultante se mezclaron 4.69 partes en peso de una bacteria del ácido láctico en polvo (un producto secado por liofilizado de *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* JCM 7638). La suspensión resultante se utilizó como un líquido para un núcleo.

(b) Líquido para la capa intermedia: 23.25 Partes en peso de aceite JC y 1.75 partes en peso de lecitina de yema de huevo (fabricada por Kewpie Corporation) se mezclaron, proporcionando un líquido para una capa intermedia.

20 (c) Líquido para la capa más externa: Una solución preparada al disolver 15 partes de carragenano (fabricado por Sansho Co., Ltd.), 50.9 partes de dextrina (fabricada por Nippon Starch Chemical Co., Ltd.; valor DE: menor que 10), 3 partes de sorbitol (fabricado por Mitsubishi Shoji Foodtech Co., Ltd.), 10 partes de pectina LM (fabricada por Unitech Foods Co., Ltd.), 1 parte de cloruro de potasio, y 0.1 partes de cloruro de calcio en 400 partes de agua purificada se utilizaron como un
25 líquido para una capa más externa.

En un aceite de colza que fluye a 20°C se hicieron caer de manera simultánea el líquido para un núcleo a través de una boquilla interior de una triple boquilla concéntrica, el líquido para una capa intermedia a través de una boquilla intermedia colocada afuera de la boquilla interior, y el líquido para una capa más externa a través de una boquilla más externa, por lo que se preparó una cápsula
30 sin costuras de triple estructura con un diámetro de 7 mm. La cápsula sin costuras de tres capas resultante se secó por aire forzado a 20°C durante 8 horas.

Se realizó una prueba de disolución por medio de un método de paletas de la misma manera que en el Ejemplo 2, y el número de bacterias de ácido láctico que se filtran en el líquido de prueba se evaluó utilizando medio de agar MRS (fabricado por OXOID).

35 Como resultado de la evaluación, se encontró que la velocidad de disolución se puede

controlar.

Aplicación Industrial

- 5 En la presente descripción, al mezclar un agente tensoactivo anfotérico en la capa más interna (núcleo) de una cápsula sin costuras, la desintegración de la cápsula se puede retrasar y esto es una técnica para controlar la desintegración de la cápsula sin costuras y tiene una alta aplicación Industrial.

Lista de signos de referencia

- | | |
|----|---|
| 10 | A Sección de la boquilla
B Chorro de la cápsula sin costuras
1 Boquilla interior
2 Boquilla intermedia
3 Boquilla exterior |
| 15 | 4 Solución del núcleo de la cápsula
5 Solución de la capa intermedia
6 Solución de la capa más externa
7 Cápsula sin costuras de tres capas
8 Líquido de enfriamiento |