

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 819 007**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61J 3/07 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.03.2018 E 18163408 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2020 EP 3513785**

54 Título: **Procedimiento de preparación de cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación**

30 Prioridad:

19.01.2018 KR 20180006905

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

14.04.2021

73 Titular/es:

**SUHEUNG CO., LTD. (100.0%)
683, Yeonje-ri Osong-eup Cheongju-si
Chungbuk 28161, KR**

72 Inventor/es:

YANG, JOO-HWAN

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 819 007 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación con estabilidad durante almacenamiento, resistencia de película, distribución de película, rendimiento de llenado y/o biodisponibilidad de ingrediente mejorados. Más específicamente, esta invención se refiere a un procedimiento de preparación de cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación con estabilidad durante almacenamiento, resistencia de película, distribución de película, rendimiento de llenado y/o biodisponibilidad de ingrediente mejorados, que comprende las etapas de: i) añadir secuencialmente y solubilizar 0,1-0,5 partes en peso de plastificante, 0,1-0,5 partes en peso de agente humectante y una pequeña parte de un estabilizador de la viscosidad de las 100 partes en peso de dispersión acuosa de hipromelosa que contiene 19-22 partes en peso de hipromelosa; ii) ajustar la viscosidad de la mezcla en 800-1.300 mPa·s (800-1.300 cP); iii) sumergir el pasador del molde en la solución acuosa de hipromelosa mantenida a 19-21 °C después de precalentar el pasador del molde hasta 100-120 °C; y iv) formar la cápsula dura de hipromelosa.

15 **Descripción de la técnica anterior**

En el caso de la cápsula dura, una cápsula dura que usa gelatina de origen animal ha sido comercializada durante un tiempo prolongado. Recientemente, debido a los problemas de la desnaturalización de la gelatina y el contenido relativamente alto de agua de la gelatina (11-16% en peso), una cápsula dura de gelatina tiene desventaja de llenar la preparación higroscópica y/o sensible al agua. Por consiguiente, una cápsula dura de celulosa, especialmente, una cápsula dura de hipromelosa (HPMC) puede reemplazar la cápsula dura de gelatina, debido a su contenido relativamente bajo de agua (3-6% en peso).

La cápsula de hipromelosa que usa termogelificación puede mostrar una excelente transparencia, una distribución uniforme de películas y una resistencia mecánica mejorada. También puede tener un desempeño de llenado excelente incluso en la máquina de llenado automático a alta velocidad.

25 Dicha cápsula dura a base de celulosa ha sido desvelada por la Patente de los Estados Unidos propiedad del solicitante Núm. 6.410.050, 'Cellulose capsule using mixed solution of pectin and glycerin and the manufacturing process thereof'. En dicha divulgación de patente, ha sido desvelada una cápsula de celulosa preparada por las etapas que comprenden: i) preparar una solución mixta de solución acuosa de celulosa solubilizada, ii) añadir dicha solución mixta a la solución acuosa de celulosa solubilizada, iii) añadir una pequeña cantidad de ácido acético glaciar, gluconato de calcio, éster del ácido graso de sacarosa a dicha mezcla, y iv) dejar reposar por el ajuste de la viscosidad y formar una cápsula.

35 Por otro lado, para la fabricación de una cápsula dura de hipromelosa, el procedimiento de termogelificación, especialmente, el procedimiento de inmersión en caliente para mantener las propiedades físicas inherentes de hipromelosa ha sido presentado, en lugar del procedimiento de fabricación que utiliza agente de gelificación química y/o agente de gelificación auxiliar.

40 En la publicación de patente internacional PCT WO 2008/050209 A1 'Hydroxypropyl methyl cellulose hard capsules and process of manufacture', ha sido desvelado un procedimiento de fabricación de cápsulas duras de hidroxipropil metil celulosa que comprende un material formador de película de hidroxipropil metil celulosa que tiene un contenido de metoxi de 27,0-30,0% (p/p) y un contenido de hidroxipropoxi de 4,0-7,5% con una viscosidad de 3,5-6,0 mPa·s (3,5-6,0 cPs) a 20°C como solución al 2% en peso. En dicha divulgación, la batea de inmersión ha sido precalentada hasta 60-90 °C y la batea de inmersión precalentada ha sido sumergida en la composición acuosa de hipromelosa a una temperatura de 1,0-4,0°C inferior a la temperatura de gelificación de la composición acuosa. Finalmente, una cápsula dura de hipromelosa ha sido preparada tras secar la película.

45 En el caso de las cápsulas duras de hipromelosa preparadas por el procedimiento de termogelificación mencionado con anterioridad, la tasa de disolución *in vitro* puede ser mejor que la de las cápsulas duras de celulosa por el uso de un agente de gelificación química tal como carragenina. Sin embargo, en términos de la biodisponibilidad *in vivo* del ingrediente, dicha cápsula dura de hipromelosa no puede mostrar un aumento significativo en la biodisponibilidad comparado con la de las cápsulas duras de celulosa con el uso de un agente de gelificación química (Véase Moawia Al-Tabakha, J. Pharm. Pharmaceut Sci. 13(3) pp.428-442, 2010, 'HPMC Capsules: Current Status and Future Prospects').

55 El motivo por el que la cápsula dura de hipromelosa que usa termogelificación muestra mayor tasa de disolución *in vitro* en medio ácido o en tampón que contiene iones de potasio puede ser explicado en que un agente de gelificación tal como carragenina causa la interacción entre la carragenina y el compuesto farmacológico en presencia de los iones de potasio usados como agente de gelificación auxiliar, lo que demora la abertura en la cápsula de la cápsula dura de celulosa. Sin embargo, ha sido reportado que la cápsula dura de hipromelosa solo puede mostrar una leve diferencia en la biodisponibilidad comparado con la de las cápsulas duras de celulosa usando un agente de gelificación química

(Véase M. Sherry Ku *et al.*, International Journal of Pharmaceutics, 386 (2010) pp.30-41, 'Performance qualification of a new hypromellose capsule').

5 Por otro lado, la tasa de disolución y la desintegración de las cápsulas duras de hipromelosa por el uso de termogelificación tienden a declinar incluso *in vitro* a más de 30°C comparado con la de la cápsula dura de celulosa que usa un agente de gelificación química. Por consiguiente, cuando es tomada la cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación, ha sido requerido tomarla con agua fría a aproximadamente 10 °C.

10 En el caso de que 0,3% en peso o más de cloruro de sodio haya sido contenido en la materia prima de hipromelosa para las cápsulas duras que usan termogelificación, la extracción de NaCl de la solución acuosa de hipromelosa puede resultar en la laminación de la cápsula, que forma manchas finas turbias sobre la superficie inferior del revestimiento de la cápsula. Además, el motivo por el cual ocurre la extracción de NaCl es que el agua en la solución acuosa de hipromelosa rápidamente se evapora cuando el pasador del molde precalentado a alta temperatura de 100-120°C es sumergido en la solución acuosa de hipromelosa a baja temperatura de 19-22°C. Cuando la prueba de estabilidad es llevada a cabo bajo condiciones aceleradas de 40°C / 75% de HR durante 6 meses, la transparencia de la capsula dura puede disminuir de acuerdo con el transcurso del tiempo. Por consiguiente, la estabilidad durante el almacenamiento de la cápsula dura de hipromelosa puede ser reducida.

15 Los documentos WO 2008/050205, WO 97/34563 y Ku *et al.* (International Journal of Pharmaceutics, 416 (2011), 16-24) también describen cápsulas duras y procedimientos/aparatos para su fabricación. El documento WO 2008/050205 describe un procedimiento de formación de componentes de una cápsula de revestimiento duro formados a partir de un material de termogelificación tal como HPMC. El documento WO 97/34563 describe un montaje de molde con pasador y barra de pasador para uso en la máquina de fabricación de la cápsula de metilcelulosa. Ku *et al.* describen los estudios de disolución y desintegración que comparan el rendimiento de las cápsulas de HPMC con y sin agentes de gelificación.

20 Para mejorar la estabilidad durante el almacenamiento, la resistencia de la película, la distribución de la película, el rendimiento de llenado y/o la biodisponibilidad del ingrediente, el inventor de la presente invención ha desarrollado un procedimiento novedoso para la fabricación de la cápsula dura de hipromelosa usando termogelificación de la siguiente manera. De esta manera, el procedimiento de fabricación comprende las etapas de: i) añadir secuencialmente y solubilizar 0,1-0,5 partes en peso de plastificante, 0,1-0,5 partes en peso de agente humectante y una pequeña parte de un estabilizador de la viscosidad de las 100 partes en peso de dispersión acuosa de hipromelosa que contiene 19-22 partes en peso de hipromelosa; ii) ajustar la viscosidad de la mezcla en 800-1.300 mPa·s (800-1.300 cP); iii) sumergir el pasador del molde en la solución acuosa de hipromelosa mantenida a 19-21 °C después de precalentar el pasador del molde hasta 100-120°C; y iv) formar la cápsula dura de hipromelosa.

Problema a ser resuelto

25 El problema a ser resuelto es desarrollar una cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación con estabilidad durante almacenamiento, resistencia de película, distribución de película, rendimiento de llenado y/o biodisponibilidad de ingrediente mejorados. Además, la presente invención es para desarrollar un procedimiento de preparación de una cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación con estabilidad durante almacenamiento, resistencia de película, distribución de película, rendimiento de llenado y/o biodisponibilidad de ingrediente mejoradas, que comprende las etapas de: i) añadir secuencialmente y solubilizar 0,1-0,5 partes en peso de plastificante, 0,1-0,5 partes en peso de agente humectante y una pequeña parte de un estabilizador de la viscosidad de las 100 partes en peso de dispersión acuosa de hipromelosa que contiene 19-22 partes en peso de hipromelosa; ii) ajustar la viscosidad de la mezcla en 800-1.300 mPa·s (800-1.300 cP); iii) sumergir el pasador del molde en la solución acuosa de hipromelosa mantenida a 19-21 °C después de precalentar el pasador del molde hasta 100-120 °C; y iv) formar la cápsula dura de hipromelosa.

Medios para resolver el problema

35 El objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de una cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación con estabilidad mejorada durante el almacenamiento, resistencia de la película, distribución de la película, rendimiento de la formación de película y/o biodisponibilidad del ingrediente que comprende las etapas de: i) añadir secuencialmente y solubilizar 0,1-0,5 partes en peso de propilenglicol como plastificante, 0,1-0,5 partes en peso de D-sorbitol como agente humectante y 0,04-0,25 partes en peso de sílice coloidal como estabilizador de la viscosidad en las 100 partes en peso de dispersión acuosa de hipromelosa que contiene 19-22 partes en peso de hipromelosa, y dispersarlos 4 horas, en las que la cantidad de cloruro de sodio en la materia prima de hipromelosa es menor que 0,3% en peso; ii) solubilizar completamente la dispersión acuosa de hipromelosa obtenida en la etapa i) para que sea de fase líquida transparente por reposo incluso durante 44-52 horas a 17-23 °C en el tanque de hidratación; iii) ajustar la viscosidad final de la solución acuosa de hipromelosa en 800-1.300 mPa·s (800-1.300 cP); iv) sumergir el pasador del molde precalentado en la solución acuosa de hipromelosa en la batea de inmersión, después de precalentar el pasador del molde a 100-120 °C en el calentador de plataforma de la parte de calentamiento de la barra de pasador; y v) formar y secar la cápsula dura obtenida a 50-70 °C, 20-85% de humedad relativa durante 40-80 minutos.

Además, dicho calentador de plataforma en la parte de calentamiento de la barra de pasador está instalado para calentar el pasador del molde para mantener el espesor de película uniforme en el intervalo de 0,08 - 0,12 mm, y dicho calentador de plataforma está construido apilando una placa deslizante de cerámica y una placa superior de aluminio sobre el calentador de placa de mica sobre la base de aislamiento de uretano, que puede mejorar la resistencia de película, la distribución de película y el rendimiento de llenado.

Además, dicho dispositivo de prensado de la barra de pasador es instalado para minimizar la inclinación del perno ocurrida cuando el pasador del molde es precalentado por el calentador de plataforma de la parte de calentamiento del perno, y la almohadilla de prensado en el dispositivo de prensado de la barra de pasador está bajada para prensar la parte superior del pasador del molde por la presión del resorte de compresión, que puede mejorar la resistencia de película, la distribución de película y el rendimiento de llenado.

Además, dicho dispositivo de control de la temperatura de la batea de inmersión es instalado para mantener la temperatura de la solución acuosa de hipromelosa en la batea de inmersión en 19-21 °C de manera estable, por el control del suministro y retorno de agua refrigerada, y la solución acuosa de hipromelosa es agitada a 20-28 rpm en la batea de inmersión, lo que puede mejorar la resistencia de película, la distribución de película y el rendimiento de llenado.

Además, dicho D-sorbitol como agente humectante es añadido para mejorar la estabilidad durante el almacenamiento, al prevenir el enchapado de la cápsula en la etapa iv) causado por la extracción de NaCl de la solución acuosa de hipromelosa.

El otro objeto de la presente invención es proveer una cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación preparada por dicho procedimiento, en el que la biodisponibilidad del principio activo aumenta comparado con la de la cápsula de celulosa con el uso de un agente de gelificación química por el aumento de al menos 5% del ABC (Área Bajo la Curva), cuando el principio activo es administrado a través de la cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación.

Efecto ventajoso

El efecto ventajoso excepcional de la presente invención es proporcionar una cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación con estabilidad durante almacenamiento, resistencia de película, distribución de película, rendimiento de llenado y/o biodisponibilidad de ingrediente mejorados, preparada por las etapas que comprenden: i) añadir secuencialmente y solubilizar 0,1-0,5 partes en peso de plastificante, 0,1-0,5 partes en peso de agente humectante y una pequeña parte de un estabilizador de la viscosidad de las 100 partes en peso de dispersión acuosa de hipromelosa que contiene 19-22 partes en peso de hipromelosa; ii) ajustar la viscosidad de la mezcla en 800-1.300 mPa·s (800-1.300 cP); iii) sumergir el pasador del molde en la solución acuosa de hipromelosa mantenida a 19-21 °C después de precalentar el pasador del molde hasta 100-120 °C; y iv) formar la cápsula dura de hipromelosa.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 es un diagrama de flujo que muestra un procedimiento y un aparato de preparación de una cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación de la presente invención.

La FIG. 2 es una vista esquemática que muestra la configuración general de la batea de inmersión y el dispositivo de control de la temperatura de la batea de inmersión, que puede enfriar uniformemente y ajustar la temperatura de la solución acuosa de hipromelosa en la batea de inmersión en el aparato de preparación de una cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación de la presente invención.

La FIG. 3 es una vista esquemática que muestra la configuración del calentador de túnel para controlar el flujo de película en el aparato de preparación de una cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación de la presente invención.

La FIG. 4 es una vista esquemática que muestra la configuración del calentador de plataforma para mantener la temperatura de calentamiento del pasador del molde de manera estable en el aparato de preparación de una cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación de la presente invención.

La FIG. 5 es una vista esquemática que muestra la configuración del dispositivo de prensado de la barra de pasador para minimizar una desviación de la temperatura debido a la inclinación del pasador del molde en el aparato de preparación de una cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación de la presente invención.

La FIG. 6 es un gráfico que muestra los cambios de concentraciones plasmáticas de paracetamol de acuerdo con el transcurso de tiempo, cuando el paracetamol es llenado y administrado a los Beagles tanto en la cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación de la presente invención como la cápsula dura preparada en el Ejemplo de Preparación Comparativo 3, es decir, la cápsula EMBO CAPS VG comercializada por Suheung Co., Ltd.

Realización preferente de la invención

- La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de una cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación con estabilidad mejorada durante el almacenamiento, resistencia de la película, distribución de la película, rendimiento de la formación de película y/o biodisponibilidad del ingrediente que comprende las etapas de: i) añadir secuencialmente y solubilizar 0,1-0,5 partes en peso de propilenglicol como plastificante, 0,1-0,5 partes en peso de D-sorbitol como agente humectante y 0,04-0,25 partes en peso de sílice coloidal como estabilizador de la viscosidad en las 100 partes en peso de dispersión acuosa de hipromelosa que contiene 19-22 partes en peso de hipromelosa, y dispersarlos 4 horas, en las que la cantidad de cloruro de sodio en la materia prima de hipromelosa es menor que 0,3% en peso; ii) solubilizar completamente la dispersión acuosa de hipromelosa obtenida en la etapa i) para ser de fase líquida transparente por reposo incluso durante 44-52 horas a 17-23 °C en el tanque de hidratación; iii) ajustar la viscosidad final de la solución acuosa de hipromelosa en 800-1.300 mPa·s (800-1.300 cP); iv) sumergir el pasador del molde precalentado en la solución acuosa de hipromelosa en la batea de inmersión, después de precalentar el pasador del molde a 100-120°C en el calentador de plataforma de la parte de calentamiento de la barra de pasador; y v) formar y secar la cápsula dura obtenida a 50-70 °C, 20-85% de humedad relativa durante 40-80 minutos.
- Además, la presente invención se refiere también a una cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación preparada por dicho procedimiento, en el que la biodisponibilidad del principio activo aumenta comparado con la de la cápsula de celulosa con el uso de un agente de gelificación química por el aumento de al menos 5% del ABC (Área Bajo la Curva), cuando el principio activo se administra a través de la cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación.
- Además, ha sido considerado que dicha mejora de la biodisponibilidad de la cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación de la presente invención que la absorción, distribución y metabolismo in vivo del principio activo han sido afectados favorablemente por el rendimiento apropiado de disolución y desintegración in vivo de acuerdo con las propiedades mejoradas de la estabilidad durante el almacenamiento, la resistencia de la película, la distribución de la película, el rendimiento de llenado.
- La presente invención puede ser explicada en detalle de la siguiente manera.
- La cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación de la presente invención tiene las siguientes propiedades ventajosas, que son, una conveniencia de la preparación higroscópica sensible al agua debido a su contenido de agua relativamente bajo menor que 7%, una transparencia excelente, una buena tasa de disolución, una distribución uniforme de la película, una resistencia mejorada de la película mecánica y/o un rendimiento excelente de llenado incluso en la máquina de llenado automático a alta velocidad.
- Sin embargo, debido a la presencia de NaCl en la materia prima de hipromelosa, puede ocurrir un fenómeno de enchapado en la cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación, cuando el NaCl en la solución acuosa de hipromelosa es educido, lo que causa la declinación de la estabilidad durante el almacenamiento.
- Además, la adición de D-sorbitol como agente humectante en la solución acuosa de hipromelosa ha sido introducida para prevenir el fenómeno de enchapado además de mejorar la estabilidad durante el almacenamiento.
- Por lo tanto, la presente invención ha diseñado la composición y el procedimiento óptimos para la preparación de una cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación, lo que mejora la estabilidad durante el almacenamiento por la prevención del fenómeno de enchapado además de la biodisponibilidad del ingrediente.
- Además, la presente invención también ha proporcionado una cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación con estabilidad mejorada durante el almacenamiento, resistencia de la película, distribución de la película, rendimiento de llenado y/o biodisponibilidad del ingrediente, con el uso de la dispersión acuosa de hipromelosa adicionando secuencialmente y solubilizando propilenglicol como plastificante, D-sorbitol como agente humectante y sílice coloidal como estabilizador de la viscosidad a la hipromelosa que contiene menos del 0,3% en peso de NaCl.
- La cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación de la presente invención ha sido preparada de acuerdo con el procedimiento de inmersión caliente, en el que la temperatura del pasador del molde ha sido mantenida durante la temperatura de gelificación de la solución acuosa de hipromelosa y el pasador del molde calentado es sumergido a la solución acuosa de hipromelosa enfriada para gelificación de la cápsula. Por el contrario, la cápsula dura de celulosa por el uso de un agente de gelificación química tiene que ser preparada de acuerdo con el procedimiento de inmersión fría.
- Para preparar una cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación pro el procedimiento de inmersión caliente de la presente invención, el procedimiento de preparación tiene que incluir las siguientes etapas. La dispersión acuosa de hipromelosa tiene que ser solubilizada completamente en un tanque de hidratación a la temperatura de 17-23 °C durante 44-52 horas para ser una fase líquida transparente. De ahí en adelante, la viscosidad final de la solución acuosa de hipromelosa ha sido ajustada a 800-1.300 mPa·s (800-1.300 cP), y el pasador del molde ha sido precalentado hasta 100-120 °C en el calentador de plataforma de la parte de calentamiento del perno. Luego, el pasador del molde precalentado ha sido sumergido en la solución acuosa de hipromelosa mantenida a 19-21 °C en la

batea de inmersión. Finalmente, la cápsula dura de hipromelosa ha sido obtenida después de formarla y secarla a 50-70 °C, 20-85% de humedad relativa durante 40-80.

Además, la composición de la solución acuosa de hipromelosa para la preparación de una cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación de la presente invención puede ser explicada en detalle de la siguiente manera.

La hipromelosa como materia prima de la presente invención es hipromelosa que tiene menos de 0,3% en peso de NaCl, 26-31% en peso de contenido de metoxi y 4-8% en peso de contenido de hidroxipropoxi. Además, la viscosidad es 4-6 mPa·s (4-6 cPs) como el 2% en peso de la solución acuosa de hipromelosa a 20 °C.

Con el objetivo de mejorar la resistencia de la película y reducir la desviación del espesor de película de la cápsula dura de hipromelosa, es requerido añadir un plastificante, preferentemente, propilenglicol (PG). De acuerdo con la adición de propilenglicol, cuando la película es extraída, pueden ser resueltos defectos de longitud, defectos de espesor, rajaduras y protuberancias de la película. La cantidad de propilenglicol es 0,1-0,5 partes en peso respecto de las 100 partes en peso de la solución acuosa de hipromelosa.

La cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación de la presente invención puede incluir D-sorbitol como agente humectante. La cantidad de D-sorbitol es de 0,1-0,5 partes en peso, preferentemente 0,2-0,4 partes en peso respecto de las 100 partes en peso de la solución acuosa de hipromelosa.

Además, la adición de D-sorbitol como agente humectante en la solución acuosa de hipromelosa puede prevenir el fenómeno de enchapado, que puede resultar en la mejora de la estabilidad durante el almacenamiento.

Además, la cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación puede incluir 0,04-0,25 partes en peso de sílice coloidal como estabilizador de la viscosidad. La adición de sílice coloidal puede controlar y mantener la viscosidad final de la solución acuosa de hipromelosa para que sea de 800-1.300 mPa·s (800-1.300 cP) de manera estable.

Además, dicho sílice coloidal ha sido preparado por intercambio de iones o injerto de ácido con el uso de silicato de sodio o vidrio líquido como materia prima. El sílice ahumado es el preferente. También es una partícula esférica estable que tiene 99,0-100,5% en peso de contenido de SiO₂, y pH 3,5-5,5 en la solución acuosa al 4%.

Un proceso para la preparación de una cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación de la presente invención puede ser explicado en detalle con las figuras adjuntas.

La FIG. 1 es un diagrama de flujo que muestra un procedimiento y un aparato para la preparación de una cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación de la presente invención.

Como es mostrado en la FIG. 1, la cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación de la presente invención ha sido preparada por los siguientes procedimientos que comprenden las etapas de: precalentar el pasador del molde para que tenga 100-120 °C de manera estable en el calentador de plataforma; enfriar la solución acuosa de hipromelosa para que tenga 19-21 °C de manera estable en la batea de inmersión; sumergir el pasador del molde en la batea de inmersión; y secar la cápsula en el horno.

La FIG. 2 es una vista esquemática que muestra la configuración general de la batea de inmersión y el dispositivo de control de la temperatura de la batea de inmersión, que puede enfriar uniformemente y ajustar la temperatura de la solución acuosa de hipromelosa en la batea de inmersión en el aparato de preparación de una cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación de la presente invención.

Como es mostrado en la FIG. 2, para enfriar de manera estable y mantener la temperatura de la solución acuosa de hipromelosa para que sea de 19-21 °C en la batea de inmersión, han sido requeridos los siguientes procedimientos que comprenden las etapas de: suministrar 9-10°C de agua de refrigeración en el tanque de agua de refrigeración en la bomba de circulación de la batea de inmersión; recuperar y devolver el agua de la batea de inmersión en el tanque de agua de refrigeración; y controlar la temperatura del agua de refrigeración para que sea de 9-10°C por medio del controlador de temperatura.

Por otro lado, la temperatura de la batea de inmersión es mantenida de manera estable por agitación de la solución acuosa de hipromelosa a 20-28 rpm en la batea de inmersión; y por circulación del agua de refrigeración entre la batea de inmersión y el tanque de agua de refrigeración usando una válvula de 3 vías y motor modutrol. Además, todos los sistemas han sido controlados por el controlador de temperatura.

La FIG. 3 es una vista esquemática que muestra la configuración del calentador de túnel para controlar el flujo de la película en el aparato de preparación de una cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación de la presente invención.

Como es mostrado en la FIG. 3, en el calentador de túnel, un calentador de vaina es equipado sobre su base y una carcasa de acero está rodeando el exterior. Además, una capa aislante es insertada entre el calentador de vaina y la carcasa de acero. Además, un sensor de temperatura está unido sobre la carcasa de acero y el cable del calentador

está sobresaliente.

La FIG. 4 es una vista esquemática que muestra la configuración del calentador de plataforma para mantener la temperatura de calentamiento del pasador del molde de manera estable en el aparato de preparación de una cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación de la presente invención.

- 5 Como es mostrado en la FIG. 4, el calentador de plataforma está equipado para calentar el pasador del molde para formar uniformemente el espesor de la película de la cápsula dura de hipromelosa en el intervalo de 0,08-0,12 mm. El calentador de plataforma ha sido preparado apilando secuencialmente un aislamiento de uretano sobre la base, un calentador de placa de mica, una placa calentadora de aluminio y una placa deslizante cerámica sobre la parte superior. Además, una carcasa de acero está rodeando el exterior. Además, un sensor de temperatura está unido sobre la carcasa de acero y el cable del calentador está sobresaliente.

La FIG. 5 es una vista esquemática que muestra la configuración del dispositivo de prensado de la barra de pasador para minimizar una desviación de la temperatura debido a la inclinación del pasador del molde en el aparato de preparación de una cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación de la presente invención.

- 15 Como es mostrado en la FIG. 5, el dispositivo de prensado de la barra de pasador está equipado para minimizar la inclinación del perno ocurrida cuando el pasador del molde es precalentado por el calentador de plataforma de la parte de calentamiento del perno. Además, las partes superiores de las barras del pasador del molde que yacen en ambos extremos del perno son presionadas por el dispositivo de prensado de la barra de pasador. Además, la almohadilla de prensado en el dispositivo de prensado de la barra de pasador está bajada para prensar la parte superior del pasador del molde por la presión del resorte de compresión.

- 20 La FIG. 6 es un gráfico que muestra los cambios de concentraciones plasmáticas de paracetamol de acuerdo con el transcurso de tiempo, cuando el paracetamol se llena y se administra a los Beagles tanto en la cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación de la presente invención como la cápsula dura preparada en el Ejemplo de Preparación Comparativo 3, es decir, la cápsula EMBO CAPS VG comercializada por Suheung Co., Ltd.

- 25 Como es mostrado en la figura, la biodisponibilidad del ingrediente medicamentoso de acuerdo con la cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación de la presente invención aumenta comparado con la de la cápsula de celulosa que utiliza un agente de gelificación química al aumentar al menos 5% del ABC (Área Bajo la Curva).

- 30 Además, ha sido considerado que dicha mejora de la biodisponibilidad de la cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación por el procedimiento de inmersión caliente de la presente invención que la absorción, distribución y metabolismo in vivo del principio activo han sido afectados favorablemente por el rendimiento apropiado de disolución y desintegración in vivo, porque la cápsula dura de hipromelosa que usa termogelificación no contiene ningún agente de gelificación y/o agente de gelificación auxiliar.

El proceso para la preparación de una cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación de la presente invención puede ser explicado con las siguientes 3 etapas.

(Etapas 1) Preparación de la dispersión acuosa de hipromelosa

- 35 En la primera etapa, 0,1-0,5 partes en peso de propilenglicol como plastificante, 0,1-0,5 partes en peso de D-sorbitol como agente humectante y 0,04-0,25 partes en peso de sílice coloidal como estabilizador de la viscosidad han sido añadidos secuencialmente y solubilizados en 100 partes en peso de la dispersión acuosa de hipromelosa que contiene 19-22 partes en peso de sustitución de hipromelosa tipo 2906 (0,3% en peso de contenido de NaCl). La dispersión acuosa de hipromelosa ha sido obtenida después de agitar y dispersar a 3000 rpm durante 4 horas.

(Etapas 2) Preparación de la solución acuosa de hipromelosa

- 40 En esta etapa, la solución acuosa de hipromelosa ha sido preparada, después de solubilizar completamente la dispersión acuosa de hipromelosa obtenida en la Etapa 1 por su agitación y enfriamiento a 30 rpm durante 44-52 horas en el tanque de hidratación mantenido a 17-23 °C. Después de medir la viscosidad inicial de la solución acuosa de hipromelosa completamente solubilizada, ha sido agregada agua purificada para ajustar la viscosidad final de la solución acuosa de hipromelosa para que sea de 800-1.300 mPa·s (800-1.300 cP). Finalmente, la solución acuosa de hipromelosa ha sido preparada después de dejar reposar durante 56 horas con remoción de burbujas de aire.

(Etapas 3) Preparación de una cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación

- 50 En esta etapa, después de precalentar el pasador del molde a 100-120 °C por medio del calentador de plataforma de la parte de calentamiento de la barra de pasador y el dispositivo de prensado de la barra de pasador, el pasador del molde precalentado ha sido sumergido en la solución acuosa de hipromelosa. Además, la temperatura de la batea de inmersión es mantenida a 19-21 °C bajo control del dispositivo de control de la temperatura de la batea de inmersión. Finalmente, una cápsula dura de hipromelosa ha sido preparada después de formarla y secarla a 50-70 °C, 20-85% de humedad relativa durante 40-80.

Por consiguiente, una cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación con estabilidad durante

almacenamiento, resistencia de película, distribución de película, rendimiento de llenado y/o biodisponibilidad de ingrediente mejorados puede ser preparada después de completar dichas 3 etapas.

5 La presente invención puede ser explicada más concretamente por los siguientes Ejemplos de Preparación, Ejemplos de Preparación Comparativos y Ejemplos. Sin embargo, debe ser entendido que los Ejemplos pretenden ilustrar pero de ninguna manera limitar el alcance de la presente invención.

(Ejemplo de Preparación) Preparación de una cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación de la presente invención

(Etapas 1) Preparación de la dispersión acuosa de hipromelosa

10 210 g de propilenglicol como plastificante, 210 g de D-sorbitol como agente humectante y 84 g de sílice coloidal como estabilizador de la viscosidad han sido añadidos secuencialmente y solubilizados en los 100 kg de dispersión acuosa de hipromelosa con 79 L de agua purificada que contiene 21 kg de sustitución de hipromelosa tipo 2906 (0,3% en peso de contenido de NaCl) a 90 °C. La dispersión acuosa de hipromelosa ha sido obtenida después de agitar y dispersar a 3000 rpm durante 4 horas.

(Etapas 2) Preparación de solución acuosa de hipromelosa

15 La solución acuosa de hipromelosa ha sido preparada, después de solubilizar completamente la dispersión acuosa de hipromelosa obtenida en la Etapa 1 por su agitación y enfriamiento a 30 rpm durante 48 horas en el tanque de hidratación mantenido a 17-23 °C. Después de medir la viscosidad inicial de la solución acuosa de hipromelosa completamente solubilizada, ha sido agregada agua purificada para ajustar la viscosidad final de la solución acuosa de hipromelosa para que sea de 800-1.300 mPa·s (800-1.300 cP). Finalmente, la solución acuosa de hipromelosa ha sido preparada después de dejar reposar durante 56 horas con remoción de burbujas de aire.

(Etapas 3) Preparación de una cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación

25 Después de precalentar el pasador del molde a 100-120 °C por medio del calentador de plataforma de la parte de calentamiento de la barra de pasador y el dispositivo de prensado de la barra de pasador, el pasador del molde precalentado ha sido sumergido en la solución acuosa de hipromelosa. Además, la temperatura de la batea de inmersión es mantenida a 19-21 °C bajo control del dispositivo de control de la temperatura de la batea de inmersión. Luego, la película moldeada ha sido pasada a través del calentador de túnel como aparato de gelificación auxiliar y el horno de secado durante 60 minutos. Las condiciones de aire humectado suministradas al horno de secado han sido de 50 °C de temperatura, 50% de humedad relativa (HR), 0,04kg/kg de humedad absoluta. Finalmente, ha sido preparada una cápsula dura de hipromelosa de tamaño #0 con estabilidad durante almacenamiento, resistencia de película, distribución de película, rendimiento de llenado y/o biodisponibilidad de ingrediente mejoradas.

(Ejemplo de Preparación Comparativo 1) Preparación de una cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación (exceso de contenido de NaCl en la materia prima de hipromelosa, sin agente humectante)

(Etapas 1) Preparación de dispersión acuosa de hipromelosa

35 210 g de propilenglicol como plastificante y 84 g de sílice coloidal como estabilizador de la viscosidad han sido secuencialmente añadidos y solubilizados en los 100 kg de dispersión acuosa de hipromelosa que tiene 79L de agua purificada que contiene 21 kg de sustitución de hipromelosa tipo 2906 (0,4% en peso de contenido de NaCl) a 90 °C. La dispersión acuosa de hipromelosa ha sido obtenida después de agitar y dispersar a 3000 rpm durante 4 horas.

(Etapas 2) Preparación de solución acuosa de hipromelosa

40 La solución acuosa de hipromelosa ha sido preparada, después de solubilizar completamente la dispersión acuosa de hipromelosa obtenida en la Etapa 1 por su agitación y enfriamiento a 30 rpm durante 48 horas en el tanque de hidratación mantenido a 17-23 °C. Después de medir la viscosidad inicial de la solución acuosa de hipromelosa completamente solubilizada, ha sido agregada agua purificada para ajustar la viscosidad final de la solución acuosa de hipromelosa para que sea de 800-1.300 mPa·s (800-1.300 cP). Finalmente, la solución acuosa de hipromelosa ha sido preparada después de dejar reposar durante 56 horas con remoción de burbujas de aire.

(Etapas 3) Preparación de una cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación

45 Después de precalentar el pasador del molde a 100-120 °C por medio del calentador de plataforma de la parte de calentamiento de la barra de pasador y el dispositivo de prensado de la barra de pasador, el pasador del molde precalentado ha sido sumergido en la solución acuosa de hipromelosa. Además, la temperatura de la batea de inmersión es mantenida a 19-21 °C bajo control del dispositivo de control de la temperatura de la batea de inmersión. Luego, la película moldeada ha sido pasada a través del calentador de túnel como aparato de gelificación auxiliar y el horno de secado durante 60 minutos. Las condiciones de aire humectado suministradas al horno de secado han sido de 50 °C de temperatura, 50% de humedad relativa (HR), 0,04 kg/kg de humedad absoluta. Finalmente, ha sido preparada una cápsula dura de hipromelosa transparente #0.

Finalmente, ha ocurrido el fenómeno de enchapado en la cápsula dura de hipromelosa obtenida tamaño #0. Por consiguiente, la transparencia de la cápsula dura de hipromelosa es declinada de acuerdo con un lapso de tiempo.

(Ejemplo de Preparación Comparativo 2) Preparación de una cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación (sin equipamiento del dispositivo de prensado de la barra de pasador y dispositivo de control de la temperatura de la batea de inmersión)

(Etapa 1) Preparación de la dispersión acuosa de hipromelosa

210 g de propilenglicol como plastificante, 210 g de D-sorbitol como agente humectante y 84 g de sílice coloidal como estabilizador de la viscosidad han sido añadidos secuencialmente y solubilizados en los 100 kg de dispersión acuosa de hipromelosa que tiene 79L de agua purificada que contiene 21 kg de sustitución de hipromelosa tipo 2906 (0,3% en peso de contenido de NaCl) a 90 °C. La dispersión acuosa de hipromelosa ha sido obtenida después de agitar y dispersar a 3000 rpm durante 4 horas.

(Etapa 2) Preparación de la solución acuosa de hipromelosa

La solución acuosa de hipromelosa ha sido preparada, después de solubilizar completamente la dispersión acuosa de hipromelosa obtenida en la Etapa 1 por su agitación y enfriamiento a 30 rpm durante 48 horas en el tanque de hidratación mantenido a 17-23 °C. Después de medir la viscosidad inicial de la solución acuosa de hipromelosa completamente solubilizada, ha sido agregada agua purificada para ajustar la viscosidad final de la solución acuosa de hipromelosa para que sea de 800-1.300 mPa·s (800-1.300 cP). Finalmente, la solución acuosa de hipromelosa ha sido preparada después de dejar reposar durante 56 horas con remoción de burbujas de aire.

(Etapa 3) Preparación de una cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación (temperatura inestable de la barra de pasador y la batea de inmersión)

Después de precalentar el pasador del molde a menos de 100-120 °C por el calentador de plataforma de la parte de calentamiento de la barra de pasador, el pasador del molde precalentado ha sido sumergido en la solución acuosa de hipromelosa en la batea de inmersión mantenida a más de 19-21 °C. Por consiguiente, la temperatura de la barra de pasador y de la batea de inmersión es inestable, porque el dispositivo de prensado de la barra de pasador y el dispositivo de control de la temperatura de la batea de inmersión no han sido equipados.

Luego, la película moldeada ha sido pasada a través del calentador de túnel como aparato de gelificación auxiliar y el horno de secado durante 60 minutos. Las condiciones de aire humectado suministradas al horno de secado eran de 50 °C de temperatura, 50% de humedad relativa (HR), 0,04 kg/kg de humedad absoluta.

Finalmente, una cápsula dura de hipromelosa tamaño #0 no puede ser preparada como una forma deseable aunque la temperatura del horno de secado aumente más de 50°C, porque la cápsula dura de hipromelosa obtenida no puede tener suficiente resistencia de película y distribución de película.

Por consiguiente, una cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación no puede ser obtenida de acuerdo con el procedimiento de preparación en el Ejemplo de Preparación Comparativo 2.

(Ejemplo de Preparación Comparativo 3) Preparación de una cápsula dura de celulosa con el uso de un agente de gelificación química (EMBO Capsule VG comercializada por Suheung Co., Ltd.)

0,6 kg de pectina de amida como agente de gelificación, 0,05 kg de gluconato de calcio como agente de gelificación auxiliar, 0,02 kg de ácido acético glaciado como neutralizador del pH, 0,05 kg de éster del ácido graso de sacarosa como agente emulsionante y 0,01 kg de glicerina como lubricante han sido añadidos secuencialmente y solubilizados en los 100 kg de solución acuosa de celulosa que incluye 79L de agua purificada y 21 kg de celulosa a 75 °C. Después de enfriamiento a 45 °C, ha sido preparada una mezcla acuosa de celulosa. Luego, la mezcla acuosa de celulosa obtenida ha sido dejada en reposo con ajuste de la viscosidad. La cápsula dura de celulosa tamaño #0 ha sido preparada después de moldeo y secado después de sumergir el pasador del molde en la batea de inmersión a 60 °C.

(Ejemplo 1) Prueba de transparencia de película y estabilidad durante almacenamiento

3 clases de cápsulas duras de tamaño #0 preparadas en el Ejemplo de Preparación, Ejemplo de Preparación Comparativo 1 y 3 han sido almacenadas en una cámara de estabilidad acelerada mantenida a 40 °C, 75% de HR durante 6 meses, y han sido usadas para medir la transparencia de película y la estabilidad durante almacenamiento en el transcurso de tiempo. Los resultados son mostrados en la Tabla 1. El espectrofotómetro visible UV ha sido usado para medir el instrumento. La medición ha sido realizada cortando el cuerpo de la cápsula en 1 cm de ancho y 1 cm de longitud, y la transparencia de la película ha sido medida a 420 nm por medio del espectrofotómetro visible UV.

Tabla 1.

Prueba de transparencia de la película (n=10)				
		Ej. Prep.	Ej. Prep. Comp. 1	Ej. Prep. Comp. 3
Transparencia (%)	Inicial	71%	70%	52%
	1 mes después	71%	64%	50%
	2 meses después	71%	60%	50%
	3 meses después	70%	57%	48%
	6 meses después	69%	52%	46%

5 En el caso de la cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación preparada en el Ejemplo de Preparación de la presente invención, la transparencia inicial y 6 meses después han sido medidas y fueron de 71% y 69% respectivamente, sin mostrar cambio significativo incluso después de 6 meses. Por consiguiente, ha sido evaluado que la transparencia de la película y la estabilidad durante el almacenamiento son excelentes.

10 En el caso de la cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación preparada en el Ejemplo de Preparación Comparativo 1 con el uso de materia prima de hipromelosa que tiene 0,4% en peso de contenido excesivo de NaCl, la transparencia inicial (70%) ha sido medida como similar a la cápsula dura de hipromelosa de la presente invención. Sin embargo, la transparencia ha sido declinada gradualmente de acuerdo con el lapso de tiempo. Después de un lapso de 6 meses, la transparencia ha sido medida como de 52%, lo que es aproximadamente 17% más baja en comparación con la de la cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación de la presente invención. Ha sido considerado que la declinación de la transparencia de la película y la estabilidad durante el almacenamiento ha sido causada por el excesivo contenido de 0,4% en peso de NaCl en la materia prima de hipromelosa y la ausencia de material humectante.

15 Por otro lado, en el caso de la cápsula dura de celulosa con el uso de agente de gelificación auxiliar preparado por el procedimiento convencional de inmersión fría en el Ejemplo de Preparación Comparativo 3, ha sido mostrada como la transparencia más baja de la cápsula incluso en el 52% de transparencia inicial.

(Ejemplo 2) Prueba de distribución de película

20 3 clases de cápsulas duras tamaño #0 preparadas en el Ejemplo de Preparación, Ejemplo de Preparación Comparativo 1 y 3 han sido usadas para la medición de la distribución de la película. Como grupo de control, ha sido usada una cápsula de gelatina #0. Para la medición de la distribución de la película, los espesores de la película de la parte del borde de corte y la parte de la cúpula han sido medidas usando cada una 100 cápsulas de muestra. Los resultados son mostrados en la Tabla 2.

Tabla 2.

(mm)								
	Ej. Prep.		Ej. Prep. Comp. 1		Ej. Prep. Comp. 3		Control	
	Tapa	Cuerpo	Tapa	Cuerpo	Tapa	Cuerpo	Tapa	Cuerpo
Borde de corte	0,105	0,096	0,092	0,085	0,100	0,090	0,105	0,100
Cúpula	0,116	0,106	0,097	0,089	0,109	0,103	0,120	0,110

25 La distribución de la película de la cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación preparada en el Ejemplo de Preparación de la presente invención ha sido mejorada por el aumento del espesor del borde de corte y la cúpula en comparación con las preparadas en los Ejemplos de Preparación Comparativos 1 y 3. Además, la distribución de la película de la cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación de la presente invención ha sido mejorada equivalente a la de la cápsula de gelatina convencional como grupo de control.

30 (Ejemplo 3) Prueba de resistencia de película

3 clases de cápsulas duras tamaño #0 preparadas en el Ejemplo de Preparación, Ejemplo de Preparación Comparativo 1 y 3 han sido usadas para medir la resistencia de película. Ha sido usado el Analizador de Textura (Modelo TA 1000)

como instrumento de medición. La velocidad descendente de la sonda era de 0,5 mm/seg y la sonda ha caído 4 mm bajo la superficie de la cápsula. Después de que las cápsulas duras tamaño #0 han sido dispuestas horizontalmente en el Analizador de Textura, la resistencia de la película ha sido medida desde el momento de contacto de la cápsula a 4 mm por debajo tras dejar caer la sonda. Los resultados son mostrados en la Tabla 3.

Tabla 3.

		Ej. Prep.	Ej. Prep. Comp. 1	Ej. Prep. Comp. 3
Resistencia mecánica de película (g)	Máxima	460	285	300
	Promedio	370	230	265
	Mínima	310	180	220

5
10 La resistencia de película de una cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación preparada en el Ejemplo de Preparación de la presente invención ha sido demostrada como de 370 g, mientras que las resistencias de película de cápsulas duras preparadas en el Ejemplo de Preparación Comparativo 1 y el Ejemplo de Preparación Comparativo 3 han sido demostradas como de 230 g y 265 g respectivamente. Por lo tanto, la cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación de la presente invención ha demostrado la mejor resistencia mecánica de película.

(Ejemplo 4) Prueba de disolución

15 2 clases de cápsulas duras tamaño #0 preparadas en el Ejemplo de Preparación y Ejemplo de Preparación Comparativo 3 han sido usadas para probar el perfil de disolución tras llenado con paracetamol. Los perfiles de disolución del paracetamol han sido medidos en el fluido de prueba 1 (pH 1,2), el fluido de prueba 2 (pH 6,8) y agua purificada (pH 7,0) durante 60 minutos de acuerdo con el procedimiento de paleta de la prueba de disolución en la Farmacopea Coreana décima edición.

La Tabla 4 muestra los resultados de la tasa de disolución (%) de paracetamol en el fluido de prueba 1 (pH 1,2). El fluido de prueba 1 ha sido preparado por la adición y agitación de 250 ml de solución de KCl, 425 ml de solución 0,2 M de HCl y agua purificada a 1.000 ml de fluido de prueba.

Tabla 4.

	Tiempo (minutos)				
	0	15	30	45	60
Ej. Prep.	0	80,2	96,4	97,8	98,5
Ej. Prep. Comp. 3	0	70,7	90,5	93,3	97,2

20 La Tabla 5 muestra los resultados de la tasa de disolución (%) de paracetamol en el fluido de prueba 2 (pH 6,8). El fluido de prueba 2 ha sido preparado por la adición y agitación de 250 ml de solución de KH_2PO_4 , 112 ml de solución de NaOH y agua purificada a 1.000ml de fluido de prueba.

Tabla 5.

	Tiempo (minutos)				
	0	15	30	45	60
Ej. Prep.	0	78,8	96,1	98,1	98,6
Ej. Prep. Comp. 3	0	73,7	94,6	96,3	97,9

25 La Tabla 6 muestra los resultados de la tasa de disolución (%) de paracetamol en agua purificada (pH 7,0).

Tabla 6.

	Tiempo (minutos)				
	0	15	30	45	60
Ej. Prep.	0	82,2	95,4	97,2	98,9
Ej. Prep. Comp. 3	0	79,4	93,5	96,3	98,2

- 5 La cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación preparada en el Ejemplo de Preparación de la presente invención ha demostrado la mejor tasa de disolución en comparación con la de la cápsula dura de celulosa por el uso de un agente de gelificación química, EMBO Capsule VG comercializada por Suheung Co., Ltd. En detalle, la tasa de disolución del fluido de prueba 1 (pH 1,2) de la cápsula dura de hipromelosa de la presente invención muestra una mejor tasa de disolución en comparación con la de la cápsula de celulosa, al menos 10% de mejor disolución a 15 minutos. Sin embargo, la tasa de disolución en el fluido de prueba 2 (pH 6,8) y agua purificada (pH 7,0) no puede mostrar diferencias significativas de la tasa de disolución comparadas con las de la cápsula de celulosa.

(Ejemplo 5) Prueba de rendimiento de llenado

- 10 La cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación preparada en el Ejemplo de Preparación de la presente invención y la cápsula dura de celulosa preparada en el Ejemplo de Preparación Comparativo 3, EMBO Capsule VG comercializada por Suheung Co., Ltd., han sido usadas para la prueba de rendimiento de llenado. Los resultados son mostrados en la Tabla 7.

Tabla 7.

Tipo de máquina		EXC-100F (Suheung Co., Ltd.)			
Velocidad		50.000 ea/hr		100.000 ea/hr	
Presión de vacío		20 cmHg		20 cmHg	
Cantidad		500.000 ea		500.000 ea	
Defecto		Ej. Prep.	Ej. Prep. Comp. 3	Ej. Prep.	Ej. Prep. Comp. 3
	telescopio	1	8	1	10
	imperfecciones	0	4	0	5

- 15 Como es mostrado en la Tabla 7, la cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación preparada en el Ejemplo de Preparación de la presente invención ha mostrado el mejor rendimiento de llenado en comparación con el de la cápsula dura de celulosa por el uso de un agente de gelificación química preparado en el Ejemplo de Preparación Comparativo 3 de acuerdo con la mejora de la resistencia de la película de la cápsula. Ha sido confirmado que los defectos que incluyen telescopio y dientes han disminuido significativamente en la cápsula dura de hipromelosa de la presente invención.

(Ejemplo 6) Prueba de biodisponibilidad

- 25 La cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación preparada en el Ejemplo de Preparación de la presente invención y la cápsula dura de celulosa preparada en el Ejemplo de Preparación Comparativo 3, EMBO Capsule VG comercializada por Suheung Co., Ltd., han sido usadas para la prueba de biodisponibilidad después de llenado con paracetamol. La prueba de biodisponibilidad ha sido medida por la concentración plasmática de paracetamol en los animales de prueba Beagles de acuerdo con el transcurso de tiempo.

- 30 6 animales han sido divididos en 2 grupos y cada grupo tiene 3 animales de prueba. Cada 250 mg de paracetamol ha sido llenado en las cápsulas duras preparadas en el Ejemplo de Preparación y el Ejemplo de Preparación Comparativo 3, y las cápsulas duras han sido administradas por vía oral a los animales de prueba Beagles. Para evaluar la biodisponibilidad, las concentraciones plasmáticas de paracetamol en los animales de prueba han sido medidas por cada hora durante 8 horas. Los parámetros de farmacocinética han sido analizados. Los resultados son mostrados en la FIG. 6 y en la Tabla 8.

La FIG. 6 es un gráfico que muestra los cambios de concentraciones plasmáticas de paracetamol de acuerdo con el transcurso de tiempo, cuando el paracetamol es llenado y es administrado a los Beagles tanto en la cápsula dura de

hipromelosa por el uso de termogelificación de la presente invención como la cápsula dura preparada en el Ejemplo de Preparación Comparativo 3, es decir, la cápsula EMBO CAPS VG comercializada por Suheung Co., Ltd.

Tabla 8.

Parámetros de farmacocinética		
	Ej. Prep.	Ej. Prep. Comp. 3
ABC (mg-hr/ml)	142,3	134,8
$C_{m\acute{a}x}$ (mg/ml)	76,1	81,0
$T_{m\acute{a}x}$ (hora)	0,95	0,98

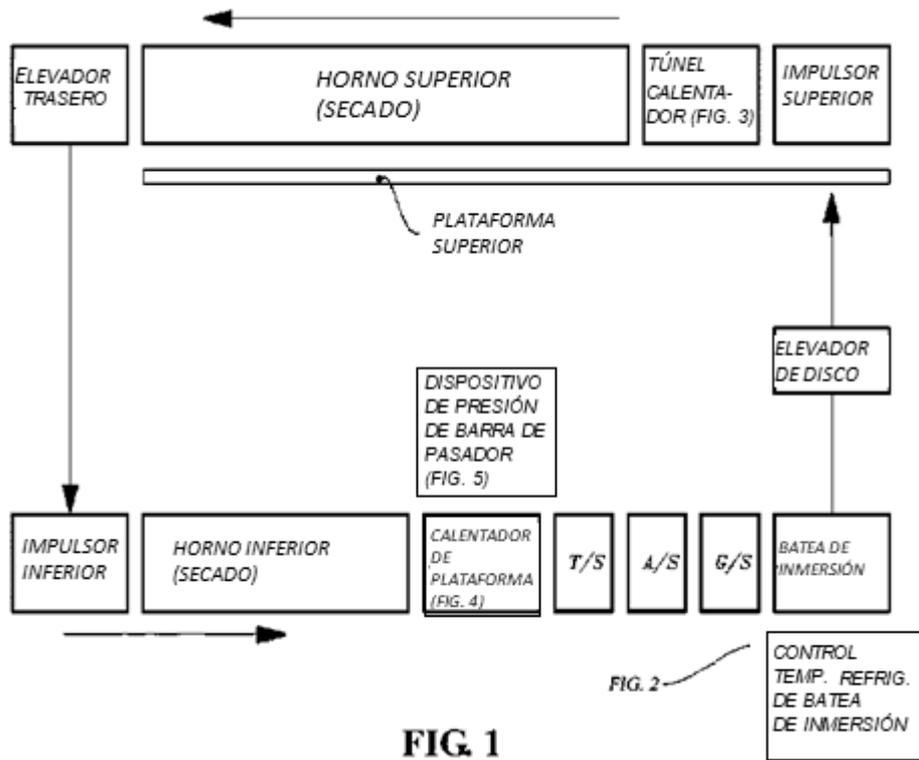
5 La cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación preparada en el Ejemplo de Preparación de la presente invención ha demostrado la mejor biodisponibilidad en comparación con la de la cápsula dura de celulosa preparada en el Ejemplo de Preparación Comparativo 3, EMBO Capsule VG comercializada por Suheung Co., Ltd.

10 En detalle, el valor de la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de la cápsula dura de celulosa preparada en el Ejemplo de Preparación Comparativo 3, EMBO Capsule VG es levemente más alto que el de la cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación de la presente invención. Aunque el tiempo requerido para la concentración plasmática máxima ($T_{m\acute{a}x}$) no puede tener una diferencia significativa, en términos del valor que evalúa la biodisponibilidad del ABC (Área Bajo la Curva), el valor de ABC de la cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación preparada en el Ejemplo de Preparación de la presente invención aumenta al menos 5,0% comparado con el de la cápsula dura de celulosa preparada en el Ejemplo de Preparación Comparativo 3, EMBO Capsule VG comercializada por Suheung Co., Ltd.

15 Por consiguiente, ha sido confirmado que la cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación de la presente invención muestra la mejor biodisponibilidad del ingrediente, por un aumento de 5% del valor de ABC en comparación con el de la cápsula de celulosa disponible en el mercado por el uso de un agente de gelificación química.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de una cápsula dura de hipromelosa usando termogelificación con estabilidad durante almacenamiento, resistencia de película, distribución de película, rendimiento de llenado y/o biodisponibilidad de ingrediente mejorados, que comprende las etapas de:
 - 5 i) añadir secuencialmente y solubilizar 0,1-0,5 partes en peso de propilenglicol como plastificante, 0,1-0,5 partes en peso de D-sorbitol como agente humectante y 0,04-0,25 partes en peso de sílice coloidal como estabilizador de la viscosidad en las 100 partes en peso de la dispersión acuosa de hipromelosa que contiene 19-22 partes en peso de hipromelosa, y dispersarlas durante 4 horas, en el que la cantidad de cloruro de sodio en la materia prima de hipromelosa es menor que 0,3% en peso;
 - 10 ii) solubilizar completamente la dispersión acuosa de hipromelosa obtenida en la etapa i) hasta que sea una fase líquida transparente mediante reposo durante 44-52 horas a 17-23 °C en el tanque de hidratación;
 - iii) ajustar la viscosidad final de la solución acuosa de hipromelosa a 800-1.300 mPa·s;
 - 15 iv) sumergir el pasador del molde precalentado en la solución acuosa de hipromelosa en la batea de inmersión mantenida a 19-21 °C bajo el control del dispositivo de control de la temperatura de la batea de inmersión luego de precalentar el pasador del molde a 100-120 °C en el calentador de plataforma de la parte de calentamiento de la barra de pasador; y
 - v) formar y secar la cápsula dura obtenida a 50-70 °C, 20-85% de humedad relativa durante 40-80 minutos.
2. El procedimiento de preparación de una cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho calentador de plataforma en la parte de calentamiento de la barra de pasador está instalado para calentar el pasador del molde para mantener el espesor de película uniforme en el intervalo de 0,08 - 0,12 mm, y dicho calentador de plataforma está construido apilando una placa deslizante de cerámica y una placa de calentamiento de aluminio sobre el calentador de la placa de mica sobre la base de aislamiento de uretano, que puede mejorar la resistencia de película, la distribución de película y el rendimiento de llenado.
- 25 3. El procedimiento de preparación de una cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicho dispositivo de prensado de la barra de pasador está instalado para minimizar la torsión de la barra de pasador ocurrida cuando el pasador del molde es precalentado por el calentador de plataforma de la parte de calentamiento de la barra de pasador, y la almohadilla de prensado en el dispositivo de prensado de la barra de pasador está bajada para prensar la parte superior del pasador del molde por la presión del resorte de compresión, que puede mejorar la resistencia de película, la distribución de película y el rendimiento de llenado.
- 30 4. El procedimiento de preparación de una cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho dispositivo de control de la temperatura de la batea de inmersión está instalado para mantener la temperatura de la solución acuosa de hipromelosa en la batea de inmersión a 19-21 °C de manera estable, por el control del suministro y retorno de agua refrigerada, y la solución acuosa de hipromelosa es agitada a 20-28 rpm en la batea de inmersión, que puede mejorar la resistencia de película, la distribución de película y el rendimiento de llenado.
- 35 5. El procedimiento de preparación de una cápsula dura de hipromelosa por el uso de termogelificación de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho D-sorbitol como agente humectante es añadido para mejorar la estabilidad durante el almacenamiento, al evitar el enchapado de la cápsula en la etapa iv) causado por la extracción de NaCl de la solución acuosa de hipromelosa.
- 40



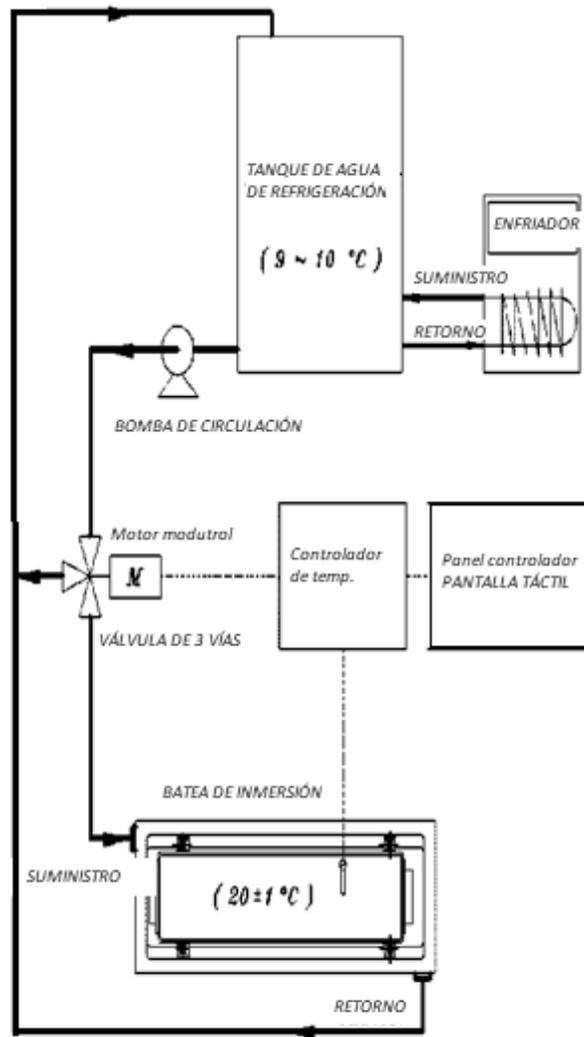


FIG 2

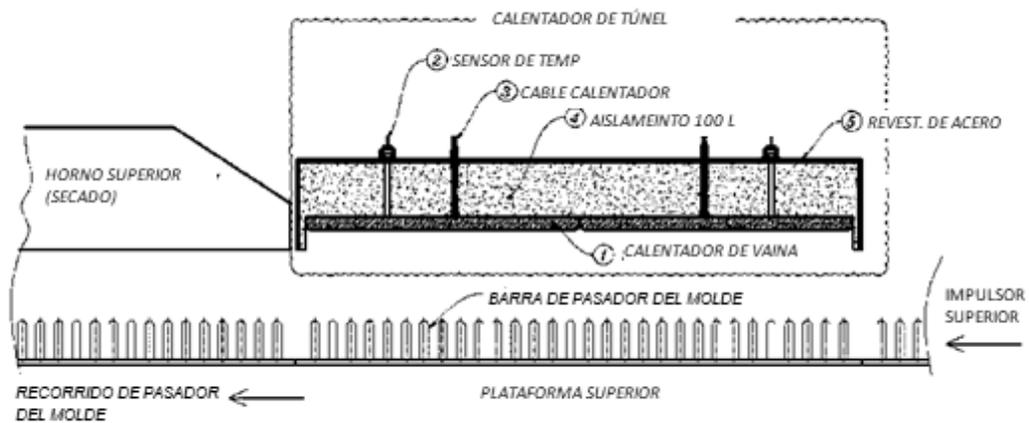


FIG 3

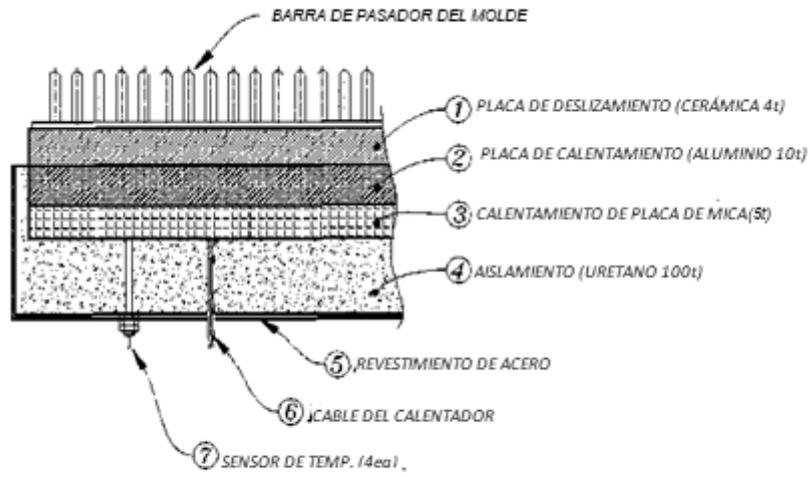


FIG. 4

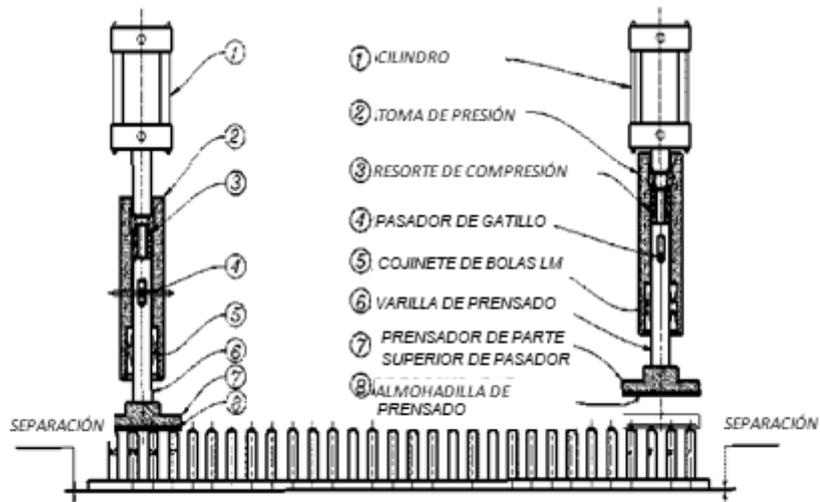
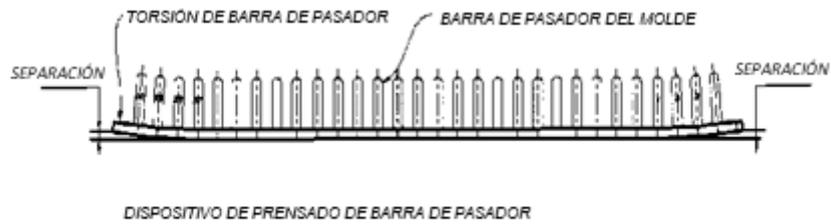


FIG. 5

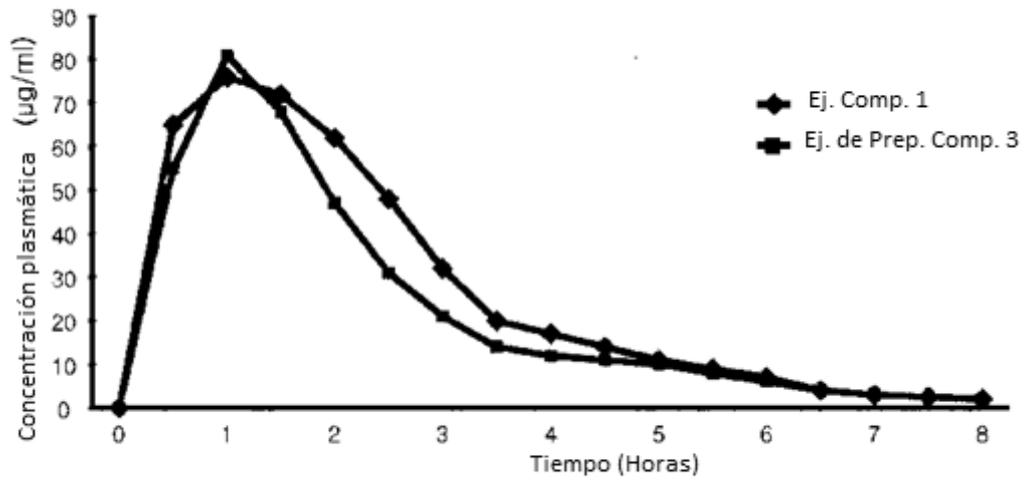


FIG. 6