

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 947 383**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2019** E 19169625 (1)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2023** EP 3556358

54 Título: **Composición de cubierta de cápsula resistente a los ácidos**

30 Prioridad:

18.04.2018 US 201815956095

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

08.08.2023

73 Titular/es:

DAH FENG CAPSULE INDUSTRY CO., LTD.
(100.0%)

No. 203, Sec 3, Chung Shan Rd., Tan Tzu
Taichung 42756, TW

72 Inventor/es:

CHANG, RUEI-JAN;

LIN, YI-HUEI;

LEE, PEI-HSUAN y

CHAO, HSIN-YI

74 Agente/Representante:

VEIGA SERRANO, Mikel

ES 2 947 383 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición de cubierta de cápsula resistente a los ácidos

5 **Antecedentes****1. Sector de la técnica**

10 La presente divulgación se refiere a una composición y, más particularmente, a una composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos.

2. Estado de la técnica

15 Generalmente, una cubierta de cápsula se refiere a un recipiente que contiene medicamentos, de manera que la cápsula, incluyendo las medicinas y la cubierta, puede tomarse por vía oral o puede usarse como supositorios. Existen dos tipos principales de cubiertas de cápsulas: cubierta de cápsula blanda (encapsulación en gel en una sola pieza) y cubierta de cápsula dura (encapsulación en gel en dos piezas). Ambos tipos de cubiertas de cápsulas están hechos de soluciones acuosas de polímeros formadores de película, tales como gelatina, almidón y derivados de celulosa. La cubierta de cápsula blanda por lo general se forma junto con los medicamentos (en forma líquida) que han de encerrarse, y la cubierta de cápsula blanda se rellena completamente con los medicamentos. Por otro lado, la cubierta de cápsula dura se forma inicialmente sin medicamentos y permanece vacía cuando se suministra al fabricante farmacéutico. Por lo tanto, la cubierta de cápsula dura requiere una mayor fuerza de gelificación.

25 Después de la administración, la cubierta de cápsula se disuelve, liberando de este modo los medicamentos encerrados en la misma. El contenido de la cubierta de cápsula afecta al lugar donde se liberan los medicamentos. Por ejemplo, un componente principal de una cubierta de cápsula convencional es la gelatina, que es soluble en un entorno ácido, tal como las condiciones gástricas. Como resultado, dicha cubierta de cápsula convencional que comprende gelatina se disuelve en ácido gástrico y, en consecuencia, los medicamentos contenidos en la misma se liberan en el estómago. Sin embargo, algunos tipos de medicamentos son entéricos, que deben permanecer encerrados sin ser liberados en el estómago. Por ejemplo, la liberación de fármacos antiinflamatorios no esteroideos en el estómago puede provocar efectos secundarios gástricos graves, tales como daño de la mucosa gástrica, gastrorragia o perforación gástrica. Para evitar los efectos secundarios no deseados, los medicamentos deben estar encerrados en una cubierta de cápsula entérica. El contenido de la cubierta de cápsula entérica debe estar sin disolver en un entorno ácido y debe disolverse en un entorno básico o neutro, tal como la cavidad intestinal.

35 La cubierta de cápsula entérica convencional por lo general comprende un polímero entérico, tal como succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS) o ftalato de hipromelosa (HPMCP); y un polímero formador de película, tal como gelatina o derivados de celulosa. Con el fin de conseguir una buena formación de la cubierta de cápsula y una fuerza de gelificación cualificada, es necesario un coagulante, tal como la goma gellan y la carragenina, en la cubierta de cápsula entérica convencional. Una composición tan complicada complica la fabricación de la cubierta de cápsula entérica, mientras que también se plantea la posibilidad de interacciones no deseadas entre los medicamentos encerrados y los componentes de la cubierta de cápsula entérica.

45 En otro aspecto, la resistencia a los ácidos de la cubierta de cápsula entérica convencional aún no cumple con los requisitos de los medicamentos modernos. La cubierta de cápsula entérica convencional por lo general permanece intacta en un entorno más ácido, tal como a un pH de aproximadamente 1,2. Sin embargo, la cubierta de cápsula entérica convencional comienza a disolverse en un entorno menos ácido, tal como a un pH de aproximadamente 3, que está cubierto por un intervalo de acidez en las condiciones normales del estómago. Como motivo, la cubierta de cápsula entérica convencional no logra encerrar el medicamento en las condiciones normales del estómago.

50 En vista de las deficiencias mencionadas anteriormente, en este campo se necesita proporcionar una cubierta de cápsula entérica con una buena formación de cubierta de cápsula y una fuerza de gelificación cualificada, así como una excelente resistencia a los ácidos.

55 El documento EP 3205338 A1 desvela cápsulas blandas entéricas, soluciones líquidas para fabricar las cápsulas blandas entéricas y procesos para fabricar las cápsulas blandas en una máquina de matriz rotativa, por lo que las composiciones de cápsulas blandas comprenden gelatina (polímero formador de película) y una pectina de bajo contenido de metoxilo con un grado de esterificación del 20-40 % y un grado de amidación del 5-25 %. Se propone la adición opcional de lactato de calcio como gelificante. No se desvela una composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos.

65 El documento JP 2015 189684 A desvela composiciones para fabricar cubiertas de cápsulas blandas entéricas, que comprenden pectina de bajo contenido de metoxilo con un grado de esterificación del 26-27 % y un grado de amidación del 20-25 %, carragenina, gluconato de sodio o potasio, y nada de gelatina. El gluconato de sodio puede reemplazarse con gluconato cúprico, gluconato de cinc o gluconato de calcio como sales de cationes divalentes. Como polímero formador de película puede usarse almidón. No se desvela una composición de cubierta de cápsula dura resistente a

los ácidos.

5 El documento EP 1315479 B1 desvela composiciones de película para cápsulas duras que comprenden pectina, un segundo polímero formador de película y un sistema de endurecimiento. Desvela composiciones formadoras de cápsulas de gelatina dura y cápsulas duras fabricadas a partir de ellas, que comprenden pectina de bajo contenido de metoxilo, hidroxipropil almidón o gelatina, glicerol y cloruro de calcio. No se desvela un grado de esterificación de la pectina del 15 % \pm 1,5 % al 40 % \pm 4 %. Además, no se desvela la amidación de la pectina.

10 El documento EP 3178473 A1 desvela composiciones de cubierta dura que comprenden HPMC, goma gellan, pectina y KCl, por lo que algunos de los grupos funcionales de la pectina contienen grupos metoxilo. Las composiciones no contienen cationes divalentes.

Objeto de la invención

15 Un objetivo de la presente invención es proporcionar una composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos potenciada que permita una resistencia entérica no sólo a pH 1,2 sino también a pH 3. Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar una cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos que comprende una composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos de este tipo así como un método para fabricar una cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos de este tipo.

20 Estos problemas se resuelven mediante una composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos potenciada según la reivindicación 1, mediante una cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos según la reivindicación 10 y mediante un método para fabricar una cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos de este tipo según la reivindicación 11. Las realizaciones ventajosas adicionales son la materia objeto de las reivindicaciones dependientes.

25 De acuerdo con la presente invención, se proporciona una composición de cubierta de cápsula dura resistente a ácidos simple con buena formación de cubierta de cápsula y una fuerza de gelificación cualificada, así como una excelente resistencia a ácidos.

30

Descripción detallada de la invención

35 La presente divulgación proporciona una composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos, que comprende: pectina con un grado de esterificación del 15 % \pm 1,5 % al 40 % \pm 4 % y un grado de amidación superior al 0 % al 25 % \pm 2,5 %; y un catión divalente, en donde el contenido de la pectina es del 3 % \pm 0,3 % al 30 % \pm 3 % en peso basado en el contenido total de sólidos de la composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos.

40 Como se usa en el presente documento, la expresión "cubierta de cápsula" se refiere a un recipiente que encierra medicamentos. Una cápsula que incluye los medicamentos y la cubierta de cápsula puede tomarse por vía oral o puede usarse como supositorios. Preferentemente, "cubierta de cápsula" de la presente divulgación se refiere a una cubierta de cápsula dura para encapsulación en gel en dos piezas.

45 Como se usa en el presente documento, la expresión "cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos" se refiere a un tipo de cubierta de cápsula que es capaz de resistir un entorno ácido, tal como en condiciones gástricas, mientras que se disolvería fácilmente en un entorno neutro, tal como en condiciones intestinales. Por ejemplo, la cubierta de cápsula resistente a los ácidos puede tener una velocidad de disolución baja en condiciones gástricas (un pH de aproximadamente 1 a 3), tal como inferior al 15 % durante 2 horas, y se disuelve fácilmente en condiciones intestinales (un pH de aproximadamente 6,8).

50 Como se usa en el presente documento, el término "pectina", también conocida como polisacárido péctico, se refiere a un heteropolisacárido estructural que por lo general contiene un grupo ácido D-galacturónico unido en α -(1-4). En una realización de la invención, la pectina se extrae de las paredes celulares primarias de plantas terrestres. La pectina se presenta en la mayoría de las paredes celulares primarias y es particularmente abundante en las partes no leñosas de plantas terrestres. La cantidad, la estructura y el contenido químico de la pectina difieren entre plantas, dentro de una planta a lo largo del tiempo y en diversas partes de una planta. Por lo tanto, se extraen y se obtienen de fuentes naturales diversas pectinas con diferentes estructuras químicas. En otra realización de la invención, la pectina se sintetiza artificialmente y las modificaciones deseadas en la estructura se realizan mediante procedimientos químicos orgánicos. Las formas de extracción o modificaciones artificiales son conocidas por los expertos en este campo.

60 En una realización de la invención, la pectina es rica en ácido galacturónico y los grupos carboxilo del ácido galacturónico están esterificados, tal como esterificados con metanol. La relación entre grupos carboxilo esterificados y grupos carboxilo totales se denomina grado de esterificación (GE). De acuerdo con el grado de esterificación de la misma, la pectina puede clasificarse como pectina de alto o bajo contenido de éster (pectina HM o LM), con más o menos de la mitad de todo el ácido galacturónico esterificado. En la naturaleza, la pectina comprende aproximadamente el 80 % de ácido galacturónico esterificado. Esta relación se reduce en un grado variable durante la extracción de pectina. La pectina con un grado de esterificación del 15 % \pm 1,5 % a 40 % \pm 4 % de acuerdo con la

65

invención puede obtenerse mediante el proceso de extracción así como esterificando directamente los grupos carboxilo del ácido galacturónico. Aunque sin desear quedar ligados a teoría alguna, se cree que el grado de esterificación determina las propiedades de la pectina. Por otro lado, los grupos carboxilo no esterificados pueden ser ácidos libres (grupos carboxilo) o sales con sodio, potasio o calcio.

5 En una realización de la invención, la pectina tiene ácido galacturónico acetilado además de ésteres metílicos. Dicha pectina puede encontrarse en algunas plantas tales como la remolacha azucarera, las patatas y las peras la contienen. La pectina amidada es una forma modificada de pectina en la que parte del ácido galacturónico se convierte con amoníaco en amida de ácido carboxílico. El grado de amidación (GA) se define como el porcentaje de grupos carboxilo que están en forma de amida.

10 La composición de cubierta de cápsula resistente a los ácidos (es decir, la cubierta de cápsula entérica) de acuerdo con la invención comprende la pectina que actúa como un polímero entérico para proporcionar una disolución dependiente del pH. El polímero entérico, tal como la pectina de acuerdo con la invención, tiene una velocidad de disolución baja en condiciones gástricas (por lo general simuladas por un valor de pH de aproximadamente 1,2), tal como inferior al 15 % durante aproximadamente 2 horas, y se disuelve fácilmente en condiciones intestinales (por lo general simuladas por un valor de pH de aproximadamente 6,8). Aunque sin desear quedar ligados a teoría alguna, se cree que el grado de esterificación y el grado de amidación cooperan para conseguir una excelente resistencia a los ácidos. El intervalo de gelificación para una pectina LM es normalmente de un pH de aproximadamente 2,6 a un pH de aproximadamente 7,0. Sin embargo, el valor de pH de las condiciones gástricas puede variar de un pH de aproximadamente 1 a un pH de aproximadamente 3. La pectina LM con el intervalo de gelificación de un pH de aproximadamente 2,6 a un pH de aproximadamente 7,0 no puede permanecer sin disolverse a un pH de 3. Para abordar al menos las preocupaciones anteriores, el grado específico de amidación se proporciona en la pectina de la presente divulgación.

25 En la presente divulgación, los presentes inventores descubrieron sorprendentemente que dicha pectina proporciona la composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos con una velocidad de disolución baja tanto a un pH de aproximadamente 1,2 como a un pH de aproximadamente 3, tal como menos de aproximadamente el 15 % durante 2 horas. Aunque sin desear quedar ligados a teoría alguna, se cree que la cantidad especificada de GE y GA afecta conjuntamente a las propiedades entéricas de la pectina. Es decir, es la presencia de dicha pectina la que proporciona a la composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos la capacidad de permanecer sin disolverse a un pH tan alto como de aproximadamente 3. En algunas realizaciones de la presente divulgación, la composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos se proporciona además con una fuerza de gelificación y una formación de cubierta de cápsula favorables.

30 En algunas realizaciones de la presente divulgación, el grado de esterificación de la pectina es preferentemente del 20 % \pm 2 % al 35 % \pm 3,5 %, más preferentemente del 20 % \pm 2 % al 30 % \pm 3 %.

40 En algunas realizaciones de la presente divulgación, el grado de amidación de la pectina es preferentemente del 10 % \pm 1 % al 25 % \pm 2,5 %, más preferentemente del 15 % \pm 1,5 % al 25 % \pm 2,5 %.

45 El contenido de pectina en la composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos es del 3 % \pm 0,3 % al 30 % \pm 3 % en peso basado en el contenido total de sólidos de la composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos, preferentemente del 5 % \pm 0,5 % al 25 % \pm 2,5 %, más preferentemente del 10 % \pm 1 % al 20 % \pm 2 %.

50 Si el contenido de pectina es inferior al 3 % \pm 0,3 %, la composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos no puede formar una cubierta de cápsula dura debido a su escasa fuerza de gelificación, y la velocidad de disolución de la misma es superior a aproximadamente el 15 %. Por otro lado, un contenido de pectina superior al 30 % \pm 3 % da como resultado una viscosidad enorme, que afecta negativamente a la formación de la cubierta de cápsula dura.

55 En algunas realizaciones, la composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos comprende: un polímero entérico, que consiste en la pectina; y el catión divalente.

60 La composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos incluye simplemente la pectina como polímero entérico para proporcionar una disolución dependiente del pH. Es decir, la composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos puede no incluir otros polímeros entéricos. Ninguno de los demás componentes de la composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos tiene propiedades entéricas. En algunas realizaciones, una composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos incluye un polímero entérico que consiste en pectina con un grado de esterificación del 15 % \pm 1,5 % al 40 % \pm 4 % y un grado de amidación superior al 0 % al 25 % \pm 2,5 %; y un catión divalente.

65 La composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos de acuerdo con la invención incluye un catión divalente. El catión divalente potencia las propiedades entéricas de la pectina y la fuerza de gelificación, así como la formación de la cubierta de cápsula. En algunas realizaciones de la presente divulgación, el catión divalente es preferentemente no tóxico. Por ejemplo, el catión divalente puede ser ion calcio (Ca^{2+}), ion magnesio (Mg^{2+}) y/o ion cinc (Zn^{2+}). Preferentemente, el catión divalente se selecciona de un grupo que consiste en ion calcio y ion magnesio.

Aunque sin desear quedar ligados a teoría alguna, se cree que se forman puentes iónicos entre los cationes divalentes y los grupos carboxilo ionizados del ácido galacturónico en la pectina.

5 En algunas realizaciones de la presente divulgación, una sal divalente proporciona el catión divalente. La sal divalente es preferentemente soluble. Por ejemplo, la solubilidad de la sal divalente puede ser superior a 0,1 g por 100 ml de disolvente, preferentemente superior a 1 g por 100 ml de disolvente y más preferentemente superior a 10 g por 100 ml de disolvente. En algunas realizaciones de la presente divulgación, el disolvente puede ser agua, preferentemente, agua desionizada. Preferentemente, el anión de la sal divalente tampoco es tóxico. Por ejemplo, el anión puede ser ion cloruro (Cl⁻).

10 En algunas realizaciones de la presente divulgación, el contenido de la sal divalente en la composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos es del 0,05 % ± 0,005 % al 5 % ± 0,5 % en peso basado en el contenido total de sólidos de la composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos. En el caso de que el contenido de la sal divalente sea inferior al 0,05 % ± 0,005 %, la disolución de la composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos tanto a un pH de aproximadamente 1,2 como a un pH de aproximadamente 3 puede aumentar, tal como superior a aproximadamente el 15 % durante aproximadamente 2 horas. Por otro lado, si el contenido de la sal divalente es superior al 5 % ± 0,5 %, la composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos no puede formar una cubierta de cápsula dura debido a su enorme viscosidad.

20 En algunas realizaciones de la presente divulgación, la composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos incluye además un polímero formador de película. La expresión "polímero formador de película" se refiere a un polímero que es capaz de, o tiene la tendencia a, formar una película lisa y continua. Los ejemplos del polímero formador de película incluyen, pero sin limitación, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), almidón, gelatina, pululano, alcohol polivinílico, hidroxipropil almidón, almidón hidroxietilado, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxietilmetilcelulosa. En algunas realizaciones, el polímero formador de película excluye polímeros entéricos y/o coagulantes. El polímero formador de película preferentemente está hecho o se extrae de una fuente vegana. Preferentemente, el polímero formador de película es hidroxipropilmetilcelulosa, almidón (modificado o sin modificar) o pululano.

30 En algunas realizaciones de la presente divulgación, el contenido del polímero formador de película es del 65 % ± 6,5 % al 96,95 % ± 9,695 % en peso basado en el contenido total de sólidos de la composición de cubierta de cápsula resistente a los ácidos; preferentemente del 70 % ± 7 % al 95 % ± 9,5 %, más preferentemente del 75 % ± 7,5 % al 90 % ± 9 %.

35 En algunas realizaciones de la presente divulgación, la composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos consiste esencialmente en: la pectina; el catión divalente; y un polímero formador de película.

40 En algunas realizaciones, la composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos está exenta de coagulantes. En una composición de cubierta de cápsula entérica convencional, el coagulante se aplica con el fin de mejorar la fuerza de gelificación. Como se usa en el presente documento, el término "coagulante" se refiere a una sustancia que aumenta la elasticidad de una solución de gel y hace que la solución de gel se transforme de un estado líquido viscoso a un estado sólido elástico. Los ejemplos del coagulante incluyen, pero sin limitación, goma gellan, carragenina y alginato de sodio. Mediante la incorporación de la pectina y el catión divalente así como del polímero formador de película, la composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos se proporciona con una buena formación de cubierta de cápsula y una fuerza de gelificación cualificada.

45 En algunas realizaciones, la composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos puede incluir además tensioactivos, agentes colorantes, plastificantes y agentes aromatizantes.

50 En algunas realizaciones de la presente divulgación, la composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos puede consistir esencialmente en la pectina, el catión divalente (por ejemplo, la sal divalente) y el polímero formador de película. La definición de "consistir esencialmente en" no excluye los tensioactivos, agentes colorantes, plastificantes y agentes aromatizantes. Es decir, la composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos puede incluir adicionalmente al menos un ingrediente adicional seleccionado del grupo que consiste en agentes colorantes, plastificantes y agentes aromatizantes.

60 De acuerdo con la presente divulgación, la definición y el método de determinación de la "velocidad de disolución" pueden referirse a la Farmacopea de los Estados Unidos 711 (USP <711>). En la presente divulgación, la disolución de la composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos se determina con un pH de aproximadamente 1,2 y un pH de aproximadamente 3, ambos representan las condiciones gástricas.

65 En algunas realizaciones, una velocidad de disolución de la composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos en un entorno a un pH de aproximadamente 1,2 durante 2 horas es inferior a aproximadamente el 15 %, preferentemente inferior a aproximadamente el 10 %. Una velocidad de disolución de la composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos en un entorno a un pH de aproximadamente 3 durante 2 horas es inferior a aproximadamente el 15 %, preferentemente inferior al 10 %.

La composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos de acuerdo con algunas realizaciones de la presente descripción puede usarse en la encapsulación de medicamentos. Por ejemplo, la composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos puede formar una cápsula dura para el suministro de fármacos entéricos.

5 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona además una cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos, que comprende: una porción de cuerpo; y una porción de tapa; en donde al menos una de entre la porción de cuerpo y la porción de tapa está hecha de la composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos mencionada anteriormente.

10 La porción de tapa puede sellar la porción de cuerpo. Sin embargo, la porción de cuerpo y la porción de tapa pueden estar hechas ambas de la composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos mencionada anteriormente. Dicha cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos es una cubierta de cápsula dura para encapsulación en gel en dos piezas.

15 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona además un método para fabricar una cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos, que comprende:

- 20 (a) disolver la composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos como se ha mencionado anteriormente en un disolvente para formar una solución;
(b) adherir la solución sobre una superficie de un molde; y
(c) solidificar la solución para formar una porción de una cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos.

25 Preferentemente, la etapa de disolución (a) se realiza a aproximadamente 40 °C a aproximadamente 100 °C. La solución se agita a aproximadamente 40 °C a aproximadamente 100 °C para garantizar que la composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos se disuelva completamente.

30 En una realización preferida de la invención, la etapa (b) comprende sumergir el molde en la solución, de manera que la solución se adhiera a una superficie exterior del molde.

En una realización preferida de la invención, después de la etapa (c), comprendiendo el método además: (d) secar la porción de una cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos. La porción de una cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos puede secarse entre aproximadamente 10 °C y aproximadamente 80 °C.

35 En una realización preferida de la invención, después de la etapa (d), comprendiendo el método además: (e) separar del molde la porción de una cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos.

Los siguientes ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos únicamente y no están destinados a limitar el alcance de la presente invención.

40 La Tabla 1 muestra las composiciones de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos de los Ejemplos 1 a 13 (abreviados como E1 a E13 en la Tabla 1) y los Ejemplos Comparativos 1 a 6 (abreviados como C1 a C6 en la Tabla 1). En la Tabla 1, un GE del 30-40 % indica que una distribución del valor de GE de la pectina, preferentemente en una distribución normal, está dentro del intervalo del 30 % al 40 %. De manera similar, un GA del 0-15 % indica que una distribución del valor GA de la pectina, preferentemente en una distribución normal, está dentro del intervalo del 0 % al 15 %. Es decir, una pequeña porción de la pectina puede tener un valor de GA de 0, mientras que la mayor parte de la pectina tiene un valor de GA superior a 0. La distribución exacta de los valores de GE y GA puede variar ligeramente de un lote a otro.

50 Cada una de las composiciones de los Ejemplos 1 a 13 y los Ejemplos Comparativos 1 a 6 se disolvieron en un disolvente. Por ejemplo, se disolvieron 998,05 gramos (g) de la composición en 6,1 kilogramos (kg) de agua desionizada para formar una solución. La solución puede agitarse a una temperatura de aproximadamente 80 °C para garantizar que la composición se disuelva completamente y después puede enfriarse a aproximadamente 55 °C. Después se formó una cubierta de cápsula a partir de la solución mencionada anteriormente mediante, por ejemplo, un proceso de moldeo por inmersión, y después se secó a aproximadamente 10 a aproximadamente 80 °C.

55 Las propiedades de las cubiertas de cápsula formadas a partir de las composiciones de los Ejemplos 1 a 14 (E1 a E14) y los Ejemplos Comparativos 1 a 5 (EC1 a C5), incluyendo la fuerza de gelificación, las condiciones de formación de la cubierta de cápsula y la disolución a pH 1,2 y pH 3 durante 2 horas se registraron en la Tabla 1.

Tabla 1: Composición E1 a E13 y C1 a C6, y propiedades de la cubierta de cápsula formada a partir de las mismas

| N.º | Pectina (% en peso) | GE y GA de pectina | | Sal divalente (% en peso) | Polímero formador de película (% en peso) | Fuerza gelificante (g) | Formación de cubierta de cápsula | Velocidad de disolución (2 horas) | |
|-----|---------------------|--------------------|--------|-----------------------------|---|------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|---------|
| | | GE (%) | GA (%) | | | | | pH 1,2 | pH 3 |
| E1 | 15 | 30-40 | 15-25 | CaCl ₂ al 0,3 % | HPMC al 84,7 % | 9 | ⊙ | 9,11 % | 12,41 % |
| E2 | 15 | 30-40 | 0-15 | CaCl ₂ al 0,3 % | HPMC al 84,7 % | 8 | ⊙ | 9,58 % | 13,41 % |
| E3 | 15 | 15-20 | 15-25 | CaCl ₂ al 0,3 % | HPMC al 84,7 % | 14 | ⊙ | 9,58 % | 10,59 % |
| E4 | 15 | 15-20 | 0-15 | CaCl ₂ al 0,3 % | HPMC al 84,7 % | 10 | ⊙ | 9,02 % | 13,72 % |
| E5 | 15 | 20-30 | 15-25 | CaCl ₂ al 0,3 % | HPMC al 84,7 % | 11 | ⊙ | 7,73 % | 7,12 % |
| E6 | 15 | 20-30 | 15-25 | CaCl ₂ al 0,05 % | HPMC al 84,95 % | 6 | ○ | 14,95 % | 14,97 % |
| E7 | 15 | 20-30 | 15-25 | CaCl ₂ al 5 % | HPMC al 80 % | 30 | ○ | 6,95 % | 7,13 % |
| E8 | 3 | 20-30 | 15-25 | 0,3 % CaCl ₂ | HPMC al 96,7 % | 8 | ○ | 13,98 % | 14,85 % |
| E9 | 30 | 20-30 | 15-25 | CaCl ₂ al 0,3 % | HPMC al 69,7 % | 18 | ○ | 6,85 % | 6,87 % |
| E10 | 15 | 20-30 | 15-25 | MgCl ₂ al 0,3 % | HPMC al 84,7 % | 9 | ⊙ | 9,68 % | 9,77 % |
| E11 | 15 | 20-30 | 15-25 | CaCl ₂ al 0,3 % | 84,7 % PULULANO | 11 | ⊙ | 7,81 % | 7,89 % |
| E12 | 15 | 20-30 | 15-25 | CaCl ₂ al 0,3 % | 84,7 % ALMIDÓN | 13 | ⊙ | 7,58 % | 7,66 % |
| E13 | 15 | 20-30 | 0-15 | CaCl ₂ al 0,3 % | HPMC al 84,7 % | 11 | ⊙ | 8,12 % | 9,56 % |
| C1 | 15 | 40-50 | 5-15 | CaCl ₂ al 0,3 % | HPMC al 84,7 % | 3 | ○ | 16,85 % | 16,53 % |
| E14 | 15 | 20-30 | 15-25 | CaCl ₂ al 0,04 % | HPMC al 84,96 % | 7 | ○ | 20,00 % | 20,50 % |
| C3 | 15 | 20-30 | 15-25 | CaCl ₂ al 5,1 % | HPMC al 79,9 % | N/A | X | N/A | N/A |
| C4 | 2 | 20-30 | 15-25 | CaCl ₂ al 0,3 % | HPMC al 96,7 % | 3 | X | 16,30 % | 25,80 % |
| C5 | 35 | 20-30 | 15-25 | CaCl ₂ al 0,3 % | HPMC al 64,7 % | N/A | X | N/A | N/A |
| C6 | 15 | 10-15 | 15-25 | CaCl ₂ al 0,3 % | HPMC al 84,7 % | >30 | X | N/A | N/A |

En la Tabla 1, la fuerza de gelificación se mide mediante, por ejemplo, un analizador de texturas. Las soluciones mencionadas anteriormente se almacenan a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 20 minutos antes de la medición. La formación de la cubierta de cápsula se detecta mediante inspección visual, mientras ⊙ indica que la formación de la cubierta de cápsula se califica como "buena", mientras ○ indica "aceptable" y X indica "inaceptable". Por ejemplo, ⊙ indica que la solución mencionada anteriormente forma una película lisa y continua sobre el vástago del molde sin gotear; ○ indica que la solución mencionada anteriormente forma una película lisa y continua sobre el vástago del molde con un ligero goteo por gravedad; y X indica que la solución mencionada anteriormente gotea del vástago del molde, por lo que no puede formar una película continua. Entre los ejemplos, las composiciones de cubierta de cápsula resistentes a los ácidos de los Ejemplos Comparativos 3, 5 y 6 (C3, C5 y C6) no pueden formar una cubierta de cápsula debido a su viscosidad extragrande ("N/A" indica "no aplicable").

Como se usan en el presente documento, los términos "aproximadamente", "sustancialmente", "sustancial" y "aproximadamente" se usan para describir y representar pequeñas variaciones. Cuando se usan junto con un evento o circunstancia, los términos pueden referirse a instancias en las que el evento o circunstancia ocurre con precisión, así como a instancias en las que el evento o circunstancia ocurre con una aproximación cercana. Por ejemplo, cuando se usa junto con un valor numérico, los términos pueden referirse a un intervalo de variación inferior o igual al ± 10 % de ese valor numérico, tal como inferior o igual al ± 5 %, inferior o igual al ± 4 %, inferior o igual al ± 3 %, inferior o igual al ± 2 %, inferior o igual al ± 1 %, inferior o igual al ± 0,5 %, inferior o igual al ± 0,1 % o inferior o igual al ± 0,05 %.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos, que comprende:
- 5 pectina con un grado de esterificación del $15 \% \pm 1,5 \%$ al $40 \% \pm 4 \%$ y un grado de amidación superior al 0% al $25 \% \pm 2,5 \%$; y
un catión divalente; en donde
el contenido de la pectina es del $3 \% \pm 0,3 \%$ al $30 \% \pm 3 \%$ en peso basado en el contenido total de sólidos de la
composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos.
- 10 2. La composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el
grado de esterificación de la pectina es del $20 \% \pm 2 \%$ al $30 \% \pm 3 \%$, y el grado de amidación de la pectina es del
 $15 \% \pm 1,5 \%$ al $25 \% \pm 2,5 \%$.
- 15 3. La composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones anteriores, en donde el catión divalente se selecciona de un grupo que consiste en ion calcio, ion
magnesio y ion cinc; preferentemente una sal divalente seleccionada de un grupo que consiste en cloruro de calcio y
cloruro de magnesio proporciona el catión divalente.
- 20 4. La composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones anteriores, en donde una sal divalente proporciona el catión divalente, y el contenido de la sal
divalente es del $0,05 \% \pm 0,005 \%$ al $5 \% \pm 0,5 \%$ en peso basado en el contenido total de sólidos de la composición
de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos.
- 25 5. La composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones anteriores, que comprende además un polímero formador de película seleccionado de un grupo que
consiste en hidroxipropilmetilcelulosa, almidón, gelatina, pululano, alcohol polivinílico, hidroxipropil almidón, almidón
hidroxietilado, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxietilmetilcelulosa.
- 30 6. La composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el
contenido del polímero formador de película es del $65 \% \pm 6,5 \%$ al $96,95 \% \pm 9,695 \%$ en peso basado en el contenido
total de sólidos.
- 35 7. La composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones anteriores, que comprende:
- un polímero entérico, que consiste en la pectina; y
el catión divalente.
- 40 8. La composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones anteriores, que consiste esencialmente en:
- la pectina;
el catión divalente; y
- 45 un polímero formador de película.
- 50 9. La composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos de acuerdo con la reivindicación 8, que
comprende adicionalmente al menos un ingrediente adicional seleccionado del grupo que consiste en agentes
colorantes, plastificantes y agentes aromatizantes.
10. Una cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos, que comprende:
- una porción de cuerpo; y
una porción de tapa;
- 55 en donde al menos una de entre la porción de cuerpo y la porción de tapa está hecha de la composición de cubierta
de cápsula dura resistente a los ácidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
11. Un método para fabricar una cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos, que comprende:
- 60 (a) disolver la composición de cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 9 en un disolvente para formar una solución;
(b) adherir la solución sobre una superficie de un molde; y
(c) solidificar la solución para formar una porción de la cubierta de cápsula dura resistente a los ácidos.