

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2015년 7월 9일 (09.07.2015)



(10) 국제공개번호
WO 2015/102196 A1

- (51) 국제특허분류:
A61K 9/48 (2006.01) A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01) A61K 47/30 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2014/006992
- (22) 국제출원일: 2014년 7월 30일 (30.07.2014)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2013-0168261 2013년 12월 31일 (31.12.2013) KR
- (71) 출원인: 삼성정밀화학 주식회사 (SAMSUNG FINE CHEMICALS CO., LTD) [KR/KR]; 680-090 울산시 남구 여천로 217 번길 19, Ulsan (KR).
- (72) 발명자: 손진열 (SON, Jin Ryul); 406-736 인천시 연수구 해돋이로 84 번길 29 송도신도시풍림아이원 303 동 204 호, Incheon (KR). 전정희 (CHUN, Jeong Hee); 401-731 인천시 동구 화도진로 187 주공아파트 101 동 1702 호, Incheon (KR).
- (74) 대리인: 특허법인 티앤아이 (TNI IP LAW FIRM); 135-848 서울시 강남구 역삼로 558, 7 층, Seoul (KR).

- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

(54) Title: AQUEOUS COMPOSITION FOR HARD CAPSULE, AND HARD CAPSULE PRODUCED USING SAME

(54) 발명의 명칭 : 경질 캡슐용 수성 조성물 및 이를 사용하여 제조된 경질 캡슐

(57) Abstract: The present invention relates to an aqueous composition for a hard capsule, the composition having an improved degree of gelation, and to a hard capsule produced using the aqueous composition. The present invention enables the production of an aqueous composition for a hard capsule, the composition having an excellent degree of gelation due to comprising a gelation agent and a gelation auxiliary agent along with water-soluble cellulose ether, alcohol and water, and as a result a high quality hard capsule having improved hard capsule moldability can be produced. Furthermore, the alcohol improves the solubility of the water-soluble cellulose ether, and thus a stable gel power can be maintained by only a small amount of gelation agent, thereby resolving the problem of the gelation agent causing a drop in dissolution rate.

(57) 요약서: 본 발명은 겔화도가 향상된 경질 캡슐용 수성 조성물 및 이를 사용하여 제조된 경질 캡슐에 관한 것이다. 본 발명에 따르면, 수용성 셀룰로오스 에테르, 알코올류 및 물과 함께 겔화제 및 겔화보조제를 포함함으로써 우수한 겔화도를 갖는 경질 캡슐용 수성 조성물을 제공할 수 있고, 결과적으로 경질캡슐의 성형성이 개선되어 고품질의 경질캡슐을 제공할 수 있다. 또한, 상기 알코올류는 수용성 셀룰로오스 에테르의 용해성을 향상시키기 때문에, 소량의 겔화제 만으로도 안정적인 겔파워(gel power)를 유지할 수 있고, 따라서 상기 겔화제로 인한 용출을 저하 문제를 해소할 수 있다.

WO 2015/102196 A1

명세서

발명의 명칭: 경질 캡슐용 수성 조성물 및 이를 사용하여 제조된 경질 캡슐

기술분야

- [1] 본 발명은 겔화도가 향상된 경질 캡슐용 수성 조성물 및 이를 사용하여 제조된 경질 캡슐에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 의약 및 건강기능식품 등에 사용되는 캡슐은 통상 젤라틴 또는 셀룰로오스 에테르를 기재로 하여 제조된다.
- [3] 젤라틴 캡슐의 장점으로 높은 산업 생산성 및 가격 경쟁력을 들 수 있지만, 함유 수분이 10중량% 이하인 경우는 가소성을 잃고, 내충격성이 현저하게 나빠지게 되는 단점도 지니고 있다. 또한, 최근 젤라틴의 사용이 광우병 등의 문제로 인해 제한을 받고 있어서, 젤라틴을 사용하지 않는 식물성 소재인 셀룰로오스 에테르를 사용하여 제조된 캡슐이 각광을 받고 있는 추세이다.
- [4] 일반적으로, 경질 캡슐의 제조방법은 겔 특성에 따라 크게 열 겔화법과 냉각 겔화법의 두가지 방법으로 구분될 수 있다.
- [5] 먼저, 열 겔화법은 셀룰루오스 에테르 용액을 고온으로 가열할 경우 셀룰루오스 에테르 용액이 겔화되는 특성을 이용하는 것으로, 상온 이상의 온도를 유지하는 셀룰루오스 에테르 용액에 고온의 몰드 핀을 침지하여 핀의 열에 의하여 상기 핀에 도포된 용액을 열 겔화시켜 경질 캡슐을 제조하는 방법이다.
- [6] 이러한 종래의 방법으로서, 특허문헌 1(미국 특허등록 제2,526,683호)은 딥 코팅 방법으로 메틸 셀룰로스 약제 캡슐을 제조하는 방법을 개시한다. 이 방법은 40 내지 85°C로 예열된 몰드 핀을 겔화가 시작되는 온도보다 낮은 온도에서 유지되는 메틸 셀룰로스 조성물 내로 딥핑하는 단계, 상기 핀을 회수하고 상기 핀을 겔화 온도보다 높은 온도의 오븐 내에 배치하는 단계, 및 막을 건조하는 단계로 구성된다. 고온의 핀이 상기 조성물 내로 딥핑되는 경우, 상기 조성물은 상기 핀의 표면 상에서 겔화하고, 상기 핀이 회수되는 경우, 일정한 두께의 겔화된 액체로 만들어진 필름이 상기 핀 상에서 형성된다. 이어서, 핀을 일반적으로 수직위치까지 180° 회전시키고 전형적으로 오븐 내에 배치하여 건조한다. 이어서, 건조된 캡슐을 떼어내어 일정 크기로 절단하고 본체와 캡을 함께 피팅한다. 그러나, 메틸 셀룰로스는 37°C 미만의 물 중에서 불용성을 나타낸다.
- [7] 그 다음으로, 냉각 겔화법은 상온에서 겔이 되는 젤라틴으로 제조된 용액이나, 또는 카라기난 등과 같은 상온에서 겔이 되는 물질(겔화제)을 포함하는 HPMC 용액을 가열한 후 고온으로 유지시켜 숙성시키는 단계, 상기 용액에 찬

몰드핀(mold pin)을 침지하여 상기 몰드핀에 일정량의 용액을 도포하는 단계, 상기 몰드핀을 상기 용액으로부터 꺼낸 후, 즉시 약 20°C 정도의 찬 바람을 상기 몰드핀 위의 도포액에 가하여 겔을 형성시킨 후 건조하여 캡슐을 제조하는 단계를 포함한다. 상기 냉각 겔화법에서 사용되는 겔화제는 칼륨, 칼슘, 나트륨 등의 금속이온과 결합하여 겔 형성능력이 증가되기 때문에 캡슐제조시, 흔히 사용되고 있다. 그러나, 카라기난과 같은 겔화제가 첨가된 캡슐을 경구 투여할 경우에는 상기 겔화제가 위액이나 장액내에 존재하는 금속 염류와 재반응하여 캡슐 구성성분간의 결합력이 강화되어 분해(disintegration)가 되지 않는 문제점을 발생하기도 한다. 즉, 겔화제의 이온특성으로 인해 경질캡슐의 초기 용출율이 낮게 나타나고, 각 매체(medium)별로 다른 용출 특성을 나타내는 문제점이 있다.

- [8] 이러한 문제를 해결하기 위하여, 겔화제 및 겔화보조제의 함량을 줄이는 방안으로서, 특허문헌 2(미국특허등록 제5,756,123호)는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스를 18~28 중량부, 겔화제인 카라기난을 0.01 ~ 0.1 중량부 및 겔화보조제인 칼륨 이온 또는 칼슘 이온을 0.05 ~ 0.6 중량부 포함하는 캡슐용(capsule) 피막 조성물에 대해 개시하고 있다. 그러나 이 방법에 의하면, 용출율은 개선되지만, 경질 캡슐의 겔화도가 현저히 떨어져 경질캡슐의 성형성이 저하시킨다는 문제가 있었다.

[9] [선행기술문헌]

[10] [특허문헌]

[11] (특허문헌 1) US2526683 B

[12] (특허문헌 2) US5756123 B

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [13] 본 발명이 해결하고자 하는 과제는, 경질캡슐의 성형성 개선을 위하여 우수한 겔화도를 갖는 경질 캡슐용 수성 조성물을 제공하는 것이다.
- [14] 본 발명이 해결하고자 하는 다른 과제는, 상기 경질 캡슐용 수성 조성물을 이용하여 제조된 경질 캡슐을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [15] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 수용성 셀룰로오스 에테르, 알코올류 및 물로 구성된 제1성분과; 겔화제 및 겔화 보조제를 포함하는 제2성분을 포함하는 경질 캡슐용 수성 조성물로서, 상기 경질 캡슐용 수성 조성물에 상온 상태의 몰드핀(6Ø, 14.5cm)을 2.5cm 깊이로 침적 후 꺼내어 뒤집었을 때 상기 경질 캡슐용 수성 조성물이 흘러내려 형성된 도막 전체의 길이가 6.0 내지 8.0cm인 것을 특징으로 하는 경질 캡슐용 수성 조성물을 제공한다.
- [16] 상기 겔화제의 함량은 상기 제1성분 100중량부를 기준으로 외할로 0.2 ~ 0.5중량부 이고, 상기 겔화 보조제의 함량은 동일 기준으로 0.3 ~ 0.6 중량부 인 것이 바람직하다. 상기 겔화제로서는 카라기난(Carrageenan), 젤란검(Gellan

- gum), 잔탄검(Xanthan gum) 및 펙틴(Pectin)로 이루어진 그룹에서 선택된 1종 이상의 수용성 검류를 사용할 수 있고, 상기 겔화 보조제로서는 염화칼륨, 초산칼륨 및 염화칼슘으로 이루어진 그룹에서 선택된 1종 이상을 사용할 수 있다.
- [17] 상기 수용성 셀룰로오스 에테르의 함량은 상기 제1성분 100중량%를 기준으로 10 ~ 25중량%이고, 상기 알코올류의 함량은 동일 기준으로 5 ~ 30중량%인 것이 바람직하다. 상기 수용성 셀룰로오스 에테르로서는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC), 히드록시에틸 메틸셀룰로오스(HEMC) 및 메틸셀룰로오스(MC)로 이루어진 그룹에서 선택된 1종 이상을 사용할 수 있고, 상기 알코올류로서는 에탄올, 메탄올, 이소프로판올 및 부탄올로 이루어진 그룹에서 선택된 1종 이상을 사용할 수 있다.
- [18] 또한, 본 발명은 상기 캡슐용 수성 조성물을 사용하여 제조된 경질 캡슐을 제공한다.

발명의 효과

- [19] 본 발명에 따르면, 수용성 셀룰로오스 에테르, 알코올류 및 물과 함께 겔화제 및 겔화보조제를 포함함으로써 우수한 겔화도를 갖는 경질 캡슐용 수성 조성물을 제공할 수 있고, 결과적으로 경질캡슐의 성형성이 개선되어 고품질의 경질캡슐을 제공할 수 있다.
- [20] 또한, 상기 알코올류는 수용성 셀룰로오스 에테르의 용해성을 향상시키기 때문에, 소량의 겔화제 만으로도 안정적인 겔과워(gel power)를 유지할 수 있고, 따라서 상기 겔화제로 인한 용출을 저하 문제를 해소할 수 있다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [21] 본 발명은 수용성 셀룰로오스 에테르, 알코올류 및 물로 구성된 제1성분과; 겔화제 및 겔화 보조제를 포함하는 제2성분을 포함하는 경질 캡슐용 수성 조성물로서, 상기 경질 캡슐용 수성 조성물에 상온 상태의 물드핀(6Ø, 14.5cm)을 2.5cm 깊이로 침적 후 꺼내어 뒤집었을 때 상기 경질 캡슐용 수성 조성물이 흘러내려 형성된 도막 전체의 길이가 6.0 내지 8.0cm인 것을 특징으로 하는 경질 캡슐용 수성 조성물에 관한 것이다.
- [22] 본 발명에 따른 경질 캡슐용 수성 조성물의 겔화도는 상기 도막전체의 길이로서 평가할 수 있으며, 상기 도막 전체의 길이가 짧을수록 겔화도가 큰 것을 의미한다. 상기 도막전체의 길이가 범위를 벗어나면, 성형성이 떨어져 캡슐로 제조가 불가능하거나 품질이 저하되는 문제를 야기한다. 상기 겔화도는 종래 공지된 다양한 방법에 의해 측정될 수 있으며, 예를 들어 캡슐용 조성물에 핀을 일정 시간 침지 후 빼내어 상온에 두었을 때($t=0$), 핀에 도포된 용액흐름이 멈추는 시간($t=t$)을 측정하는 등과 같은 방법으로 측정될 수도 있다. 그러나 이 경우에도 본 발명에 개시된 방법에 따라 측정되었을 때 상기 겔화도에 포함되면, 본 발명의 범위에 속하는 것으로 해석되어야 할 것이다.
- [23] 상기 겔화제의 함량은 상기 제1성분 100중량부를 기준으로 외할로 0.2 ~

0.5중량부인 것이 바람직하고, 상기 겔화제의 함량이 상기 범위 이내이면 상기 경질 캡슐용 수성 조성물의 점도가 적당히 증가하여, 이를 사용하여 형성된 경질 캡슐의 파단신율이 높아지고 취성(brittleness)이 낮아진다. 상기 겔화제로서는 수용성 검류를 사용할 수 있고, 바람직하게는 카라기난(Carrageenan), 젤란검(Gellan gum), 잔탄검(Xanthan gum) 및 펙틴(Pectin)으로 이루어진 그룹에서 선택된 1종 이상을 사용할 수 있다.

[24] 상기 겔화 보조제의 함량은 상기 제1성분 100중량부를 기준으로 외할로 0.3 ~ 0.6 중량부인 것이 바람직하고, 상기 겔화 보조제의 함량이 상기 범위 이내이면, 상기 겔화제의 겔화능력을 향상시켜 캡슐 성형성이 우수한 경질 캡슐용 수성 조성물을 얻을 수 있다. 상기 겔화 보조제로서는 염화칼륨, 초산칼륨 및 염화칼슘으로 이루어진 그룹에서 선택된 1종 이상을 사용할 수 있다.

[25] 상기 수용성 셀룰로오스 에테르는 상기 경질 캡슐용 수성 조성물의 주성분이다. 이러한 수용성 셀룰로오스 에테르는 식물성 소재인 셀룰로오스로부터 유래된 것으로서, 인체에 무해한 잇점을 갖는다. 본 명세서에서, “셀룰로오스 에테르”는 셀룰로오스의 히드록시기를 에테르화제를 사용하여 에테르화한 셀룰로오스 유도체를 의미한다.

[26] 상기 수용성 셀룰로오스 에테르의 함량은 상기 제1성분 100중량%를 기준으로 10 ~ 25중량%일 수 있다. 상기 수용성 셀룰로오스 에테르의 함량이 상기 범위 이내이면, 상기 수성 조성물의 점도가 적당해서 기포 제거가 용이하며 적당한 두께의 캡슐을 얻을 수 있다. 상기 수용성 셀룰로오스 에테르로서는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC), 히드록시에틸 메틸셀룰로오스(HEMC) 및 메틸셀룰로오스(MC)로 이루어진 그룹에서 선택된 1종 이상을 사용할 수 있다.

[27] 상기 알코올류는 상기 수용성 에테르가 상기 경질 캡슐용 수성 조성물내에서 액화(즉, 용해)되도록 돕는 역할을 수행한다. 구체적으로, 상기 수용성 셀룰로오스 에테르는 저온(20~30°C)의 물에 투입될 경우 물과 직접 접촉하는 부분은 용해되지만 물과 직접 접촉하지 않는 나머지 부분은 응집되어 덩어리를 형성하며, 고온(40~70°C)의 물에 투입될 경우에는 물과 직접 접촉하는 부분이더라도 잘 용해되지 않는 성질을 갖는다. 그런데, 상기 알코올류는 물과 혼합되어 알코올 수용액을 형성하며, 상기 수용성 셀룰로오스 에테르는 저온(20~30°C)의 알코올 수용액에서뿐만 아니라 고온(40~70°C)의 알코올 수용액에서도 잘 용해된다.

[28] 상기 알코올류의 함량은 상기 제1성분 100중량%를 기준으로 5 ~ 30중량%일 수 있다. 상기 알코올류의 함량이 상기 범위 이내이면, 셀룰로오스 에테르의 용해성이 높아지고 캡슐 제조시 알코올류의 증발속도가 적당해져서 주름이 없이 매끈한 캡슐막을 얻을 수 있다. 상기 알코올류로서는 에탄올, 메탄올, 이소프로판올 및 부탄올로 이루어진 그룹에서 선택된 1종 이상이 사용될 수 있다.

- [29] 상기 제2성분은 상기 제1성분 100중량부를 기준으로 외할로 0.05 ~ 5.0중량부가 소제를 추가로 포함할 수 있다. 상기 가소제의 함량비가 상기 범위 이내이면, 파단신율이 높은 경질 캡슐을 얻을 수 있어 바람직하고, 상기 가소제로서는 글리세롤, 소르비톨, 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜로 이루어진 그룹에서 선택된 1종 이상을 사용할 수 있다.
- [30] 또한 상기 수성 조성물의 제조시, 캡슐 성형성을 향상시키기 위한 유화제를 물에 추가로 첨가하여 수성 조성물을 제조할 수 있다. 상기 유화제로는 SLS(sodium lauryl sulfate), SE(sugar ester) 및 이들의 혼합물이 사용될 수 있다. 특히, SLS는 캡슐 성형 능력을 크게 향상시킬 수 있다. 상기 유화제의 함량은 상기 제1성분 100중량부를 기준으로 외할로 0.01 ~ 1.0중량부, 바람직하게는 0.05 ~ 0.5중량부일 수 있다. 상기 유화제의 함량이 상기 범위 이내이면, 몰드핀에 도포된 수성 조성물의 탈립성이 감소되어 성형성이 우수하고, 품질이 양호하며, 복용시 위장장애 등의 발생이 억제되는 등 안전성이 우수한 캡슐을 얻을 수 있다.
- [31] 이하, 상기 경질 캡슐용 수성 조성물의 제조방법의 일례에 대해 상세히 설명한다.
- [32] 본 발명에 따른 수성 조성물의 제조방법은, 물 및 알코올류를 혼합하여 알코올 수용액을 제조하는 단계(S1), 상기 알코올 수용액을 가열하는 단계(S2), 상기 가열된 알코올 수용액에 수용성 셀룰로오스 에테르를 첨가하여 셀룰로오스 에테르 용액을 제조하는 단계(S3), 상기 셀룰로오스 에테르 용액을 숙성시키는 단계(S4) 및 상기 결과물에 겔화제 및 겔화 보조제를 첨가하는 단계(S5)를 포함할 수 있다.
- [33] 상기 단계(S2)에서 상기 알코올 수용액의 가열은 상온(20~30°C)으로부터 40~70°C의 온도까지 수행될 수 있다. 이 단계(S2)는 단계(S3)에서 수용성 셀룰로오스 에테르가 알코올 수용액에 잘 분산되어 응집되지 않은 상태로 잘 용해되도록 하기 위한 것이다. 상기 가열온도가 상기 범위 이내이면, 후술하는 겔화제 및 겔화 보조제가 굳지 않으면서도 높은 캡슐 성형성을 가지며, 불가피한 가열에 따르는 에너지 비용의 증가를 최소화하는 경질 캡슐용 수성 조성물을 얻을 수 있다.
- [34] 상기 단계(S3)는 교반(예를 들어, 300rpm)하에 상기 가열된 알코올 수용액에 상기 수용성 셀룰로오스 에테르를 천천히 투입함으로써 수행될 수 있다.
- [35] 상기 셀룰로오스 에테르 용액의 숙성단계(S4)는 40~70°C의 온도에서 2~12시간 동안 수행될 수 있다. 상기 숙성단계에 의해 수용성 셀룰로오스 에테르가 완전 용해되어 다음과 같은 장점을 갖는다: 첫째, 제조시간이 단축된다; 둘째, 균질도가 높고 점도가 균일하며 장기간 보관하더라도 층분리가 일어나지 않는다; 셋째, 매 제조단위에 대해 점도가 일정하게 유지된다; 넷째, 겔화제 및 선택적인 겔화 보조제의 기능을 억제하는 미용해물(예를 들어, 셀룰로오스 에테르)이 존재하지 않아 캡슐 성형성이 높다; 다섯째, 셀룰로오스 에테르와

겔화제(및 선택적인 겔화 보조제)의 혼합도가 높아 겔화제 및 겔화보조제의 첨가량이 감소한다; 여섯째, 상기 경질 캡슐용 수성 조성물로부터 이물질들을 제거하기 위한 후속 여과공정에서 여과효율이 높다. 상기 단계(S5)에서는 상기 결과물에 겔화제 및 겔화보조제 외에 가소제를 더 첨가할 수 있다.

[36] 상기 단계들(S1~S5) 중 적어도 한 단계는 교반하에 수행될 수 있다.

[37] 상기 단계(S5) 이후에 상기 경질 캡슐용 수성 조성물로부터 기포를 제거하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 상기 알코올류, 수용성 셀룰로오스 에테르, 겔화제, 겔화보조제 및 가소제의 기능, 종류 및 함량비는 전술한 것과 동일하므로 여기에서는 자세한 설명을 생략한다.

[38] 그러나, 본 발명에 따른 경질캡슐용 수성 조성물의 제조방법은 이에 한정되는 것은 아니며, 당해 기술분야의 통상의 전문가에 의해 다양하게 변형될 수 있다. 예컨대, 상기 (S1)~(S3)단계를 거쳐 제조되는 셀룰로오스 에테르 용액은 하기의 (M1)~(M3) 단계 또는 (N1)단계에 의해서도 제조될 수 있다.

[39] 즉, 상기 셀룰로오스 에테르 용액은 물 및 알코올류를 혼합하여 알코올 수용액을 제조하는 단계(M1), 상기 알코올 수용액에 셀룰로오스 에테르를 첨가하여 셀룰로오스 에테르 용액을 제조하는 단계(M2), 및 상기 셀룰로오스 에테르 용액을 40~70°C로 가열하는 단계(M3)에 따라 제조될 수 있다.

[40] 또한, 상기 셀룰로오스 에테르 용액은 40~70°C로 각각 가열된 물, 수용성 셀룰로오스 에테르, 알코올류를 모두 혼합하여 셀룰로오스 에테르 용액을 제조하는 단계(N1)에 따라서도 제조될 수 있다.

[41] 본 발명에 따르면, 상기 경질 캡슐용 수성 조성물을 사용하여 제조된 경질 캡슐을 제공한다. 예를 들어, 상기 경질 캡슐은 고온(40~70°C)으로 가열된 경질 캡슐용 수성 조성물에 상온(20~30°C)의 몰드 핀을 침지한 후, 상기 몰드핀을 상기 수성 조성물로부터 꺼내어 건조시킴으로써 제조될 수 있다(이를 'cold pin process'고 함).

[42] 이하, 실시예들을 들어 본 발명에 대하여 더욱 상세히 설명하지만, 본 발명이 이러한 실시예들에 한정되는 것은 아니다.

[43] 실시예 1

[44] 에탄올 15중량부와 정제수 65중량부를 혼합하여 에탄올 수용액을 제조하였다. 이후, 상기 에탄올 수용액을 60°C로 가열한 다음, 상기 에탄올 수용액에 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC) (삼성정밀화학, AW4)를 20중량부를 첨가하여 용해시키고 4시간 숙성 시켜 셀룰로오스 에테르 용액을 제조하였다. 이 후, 상기 셀룰로오스 에테르 용액 100중량부를 기준으로 외할로 겔화제인 K-카라기난을 0.5중량부, 겔화 보조제 보조제인 염화칼륨을 0.5중량부 첨가하여 경질 캡슐용 수성 조성물을 제조하였다.

[45] 실시예 2 내지 5 및 비교예 1 내지 4

[46] 상기 K-카라기난 및 염화칼륨의 함량을 하기의 표 1과 같이 조절한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일하게 경질 캡슐을 제조하였다.

[47] 비교예 5

[48] 80중량부의 정제수를 80°C로 가열한 후 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC) (삼정정밀화학, AW4) 20중량부를 분산시킨 후 50°C까지 냉각시켰다. 그 후 다시 60°C까지 가온하여 용액을 제조한 후 24시간 동안 60°C에서 방치하여 기포를 제거하여 셀룰로오스 에테르 용액을 제조하였다. 이어서, 상기 셀룰로오스 에테르 용액 100중량부를 기준으로 외할로 겔화제인 K-카라기난을 0.3중량부, 및 겔화보조제 인 염화칼륨을 0.5중량부 첨가하여 경질 캡슐용 수성 조성물을 제조하였다.

[49] 실험예 1: 겔화도 평가

[50] 상기 실시예 1 내지 5 및 비교예 1 내지 5에 따라 제조된 각 수성 조성물 안에 상온의 겔화도 테스트용 몰드판(6Ø, 14.5cm)을 2.5cm 침적 후 즉시 꺼내어 뒤집었을 때 상기 수성조성물이 흘러내려 형성된 도막 전체의 길이를 하기의 표 1에 기재하였다. 상기 도막전체의 길이로서 겔화도를 평가하며, 상기 도막전체의 길이가 짧을 수록 겔화도가 큰 것을 의미한다.

[51] 표 1

[Table 1]

	함량비(중량%)		도막전체의 길이(cm)
	K-카라기난	염화칼륨	
실시예 1	0.5	0.5	6.5
실시예 2	0.4	0.5	6.5
실시예 3	0.3	0.5	7.0
실시예 4	0.4	0.4	7.5
실시예 5	0.5	0.4	6.5
비교예 1	1.5	0.5	3.5
비교예 2	0.5	0.2	9.0
비교예 3	2.0	0.0	10.0
비교예 4	3.0	1.0	2.5
비교예 5	0.3	0.5	계속 흐름

[52] 상기 표1을 참조하면, 본 발명의 실시예 1 내지 5에 따라 제조된 경질 캡슐용 수성 조성물의 경우 도막전체의 길이가 6~8cm범위 내에 들어오는 것을 확인할 수 있고, 이 경우 상기 수성 조성물이 캡슐제조에 바람직한 겔화도를 나타내어 성형성이 향상되므로 고품질의 경질캡슐을 제조할 수 있다.

[53] 반면, 과량의 겔화제를 포함하는 비교예 1, 과량의 겔화제 및 겔화 보조제를 포함하는 비교예 4의 경우 상기 도막전체의 길이가 본 발명의 실시예 들에 비해

짧게 나타났고, 이는 겔화도가 과도하게 높다는 것을 의미한다. 이와 같이 겔화도가 높을 경우 경질 캡슐용 수성 조성물의 점도가 높아 성형성이 떨어지고, 이로부터 제조된 경질 캡슐의 파단신율이 낮아지고 취성이 높아져 잘 깨지므로 제품 품질이 저하된다. 또한, 겔화 보조제의 함량이 낮은 비교예 2 및 3의 경우 경질캡슐의 막두께가 과도하게 얇게 성형되는 등 품질저하의 문제를 야기할 수 있고, 알코올류를 포함하지 않는 비교예 5의 경우는 계속 흐르기 때문에 캡슐로 제조하기 못했다.

[54] 실험예 2: 경질 캡슐의 용해도 평가

[55] 상기 실시예 1~5 및 비교예 1~4에서 제조된 수성 조성물(온도: 60°C)에 상온의 몰드 핀을 침지하였다. 이후, 상기 몰드 핀(TECHNOPHAR社 제조, pin, #0)을 상기 수성 조성물로부터 꺼내어 25°C 및 55% RH(상대습도) 조건하에 1시간 동안 방치하여 상기 수성 조성물 중의 용매 성분을 건조시킴으로써 경질 캡슐을 각각 얻었다. 상기 표 1에서 나타난 것처럼 비교예 5에 따른 조성물은 계속 흐르기 때문에 캡슐로 제조하기 어려워 용해도 평가에서 제외하였다.

[56] (경질 캡슐의 용해속도 평가)

[57] 상기 경질 캡슐을, 100ml의 삼각 플라스크에 물(정제수) 50ml를 넣은 후 상기 물의 온도를 37°C로 유지시켰다. 이후, 상기 각 경질 캡슐을 상기 삼각 플라스크내에 투입한 후 삼각 플라스크를 간헐적으로 흔들면서 상기 각경질 캡슐의 용해 상태를 확인하였다. 상기 각경질 캡슐을 삼각 플라스크에 투입한 시점부터 상기 각경질 캡슐이 완전히 용해된 시점까지 경과한 시간(즉, 용해시간)을 기록하여 하기 표 2에 나타내었다. 여기서, 용해시간이 짧을수록 용해속도가 빠른 것을 의미한다.

[58] 표 2

[Table 2]

	실시예					비교예			
	1	2	3	4	5	1	2	3	4
용해시간	6분20초	6분15초	6분5초	6분10초	6분30초	6분50초	6분20초	7분5초	20분26초

[59] 상기 표 2를 참조하면, 실시예 1 내지 5의 경질 캡슐용 수성 조성물을 이용하여 제조된 경질캡슐의 경우, 과량의 겔화제를 포함하는 비교예 1 및 3에 비하여 경질 캡슐의 용해도가 개선되어 섭취시 적절한 타이밍에서 캡슐 내부 물질이 용출되므로 본래의 기능을 수행할 수 있다. 특히, 과량의 겔화제 및 겔화 보조제를 포함하는 비교예 4의 경우는 용해시간이 현저히 길어는 바, 열악한 용출특성을 나타내었다. 비교예 2의 경우 겔화제 및 겔화보조제의 첨가량이 적어 용해시간은 짧게 나타났으나, 상기 표 1에 나타난 바와 같이 겔화도 면에서 본 발명에 비해 현저히 떨어진다.

- [60] 본 발명은 실시예를 참고로 설명되었으나 이는 예시적인 것에 불과하며, 본 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자라면 이로부터 다양한 변형 및 균등한 다른 실시예가 가능하다는 점을 이해할 것이다. 따라서, 본 발명의 진정한 기술적 보호 범위는 첨부된 특허청구범위의 기술적 사상에 의하여 정해져야 할 것이다.

청구범위

- [청구항 1] 수용성 셀룰로오스 에테르, 알코올류 및 물로 구성된 제1성분과; 겔화제 및 겔화 보조제를 포함하는 제2성분을 포함하는 경질 캡슐용 수성 조성물로서, 상기 경질 캡슐용 수성 조성물에 상온 상태의 물드핀(6Ø, 14.5cm)을 2.5cm 깊이로 침적 후 꺼내어 뒤집었을 때 상기 경질 캡슐용 수성 조성물이 흘러내려 형성된 도막 전체의 길이가 6.0 내지 8.0cm인 것을 특징으로 하는 경질 캡슐용 수성 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 겔화제의 함량은 상기 제1성분 100중량부를 기준으로 외할로 0.2 ~ 0.5중량부 이고, 상기 겔화 보조제의 함량은 상기 제1성분 100중량부를 기준으로 외할로 0.3 ~ 0.6 중량%부인 것을 특징으로 하는 경질 캡슐용 수성 조성물.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 겔화제가 카라기난(Carrageenan), 젤란검(Gellan gum), 잔탄검(Xanthan gum) 및 펙틴(Pectin)으로 이루어진 그룹에서 선택된 1종 이상의 수용성 검류인 것을 특징으로 하는 경질 캡슐용 수성 조성물.
- [청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 겔화 보조제가 염화칼륨, 초산칼륨 및 염화칼슘으로 이루어진 그룹에서 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는 경질 캡슐용 수성 조성물.
- [청구항 5] 제1항에 있어서, 상기 수용성 셀룰로오스 에테르의 함량은 상기 제1성분 100중량%를 기준으로 10 ~ 25중량%인 것을 특징으로 하는 경질 캡슐용 수성 조성물.
- [청구항 6] 제1항에 있어서, 상기 알코올류의 함량은 상기 제1성분 100중량%를 기준으로 5 ~ 30중량%인 것을 특징으로 하는 경질 캡슐용 수성 조성물.
- [청구항 7] 제1항에 있어서, 상기 수용성 셀룰로오스 에테르가 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC), 히드록시에틸 메틸셀룰로오스(HEMC) 및 메틸셀룰로오스(MC)로 이루어진 그룹에서 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는 경질 캡슐용 수성 조성물.
- [청구항 8] 제1항에 있어서, 상기 알코올류가 에탄올, 메탄올, 이소프로판올 및 부탄올로 이루어진 그룹에서 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는 경질

- 캡슐용 수성 조성물.
- [청구항 9] 제1항에 있어서,
상기 제2성분은 상기 제1성분 100중량부를 기준으로 외할로 0.05 ~ 5.0중량부의 가소제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 경질 캡슐용 수성 조성물.
- [청구항 10] 제9항에 있어서,
상기 가소제가 글리세롤, 소르비톨, 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜로 이루어진 그룹에서 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는 경질 캡슐용 수성 조성물.
- [청구항 11] 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 캡슐용 수성 조성물을 사용하여 제조된 경질 캡슐.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2014/006992**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER*****A61K 9/48(2006.01)i, A61K 47/38(2006.01)i, A61K 47/10(2006.01)i, A61K 47/30(2006.01)i***

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 9/48; A61K 47/10; C08L 1/26; A61K 47/32; A61K 47/38; C08B 11/193; A61K 47/30

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: hard capsule, aqueous cellulose ether, alcohol, water, gelling agent, auxiliary gelling agent, plasticizer

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006-082842 A1 (QUALICAPS CO., LTD.) 10 August 2006 See abstract; paragraphs [0011]-[0023] and [0049]-[0068]; and claims 1-13.	1-11
A	KR 10-2011-0135876 A (NISSHIN KASEI CO., LTD.) 19 December 2011 See abstract; paragraphs [0107]-[0128]; and claims 1-8.	1-11
A	JP 2009-504630 A (WARNER-LAMBERT CO., LLC.) 05 February 2009 See abstract; paragraphs [0015]-[0028] and [0056]; and claims 1-7.	1-11
A	KR 10-2012-0038021 A (PFIZER PRODUCTS INC) 20 April 2012 See abstract; and claims 1-17.	1-11
A	KR 10-2001-0022737 A (PARIS LAURENCE) 26 March 2001 See abstract; and claims 1-23.	1-11



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 NOVEMBER 2014 (26.11.2014)

Date of mailing of the international search report

26 NOVEMBER 2014 (26.11.2014)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2014/006992

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
WO 2006-082842 A1	10/08/2006	NONE	
KR 10-2011-0135876 A	19/12/2011	CA 2757460 A1	07/10/2010
		CN 102369022 A	07/03/2012
		EP 2415485 A1	08/02/2012
		US 2012-0022169 A1	26/01/2012
		WO 2010-114134 A1	07/10/2010
JP 2009-504630 A	05/02/2009	EP 1752140 A1	14/02/2007
		EP 1942878 A2	16/07/2008
		EP 1942878 B1	23/04/2014
		JP 5522937 B2	18/06/2014
		US 2007-0065501 A1	22/03/2007
		WO 2007-020529 A2	22/02/2007
		WO 2007-020529 A3	26/04/2007
KR 10-2012-0038021 A	20/04/2012	AU 2007-310534 A1	02/05/2008
		CA 2667167 A1	02/05/2008
		CN 101595133 A	02/12/2009
		CN 101595133 B	14/11/2012
		EP 2078042 A1	15/07/2009
		JP 2011-500871 A	06/01/2011
		JP 5372761 B2	18/12/2013
		KR 10-1170283 B1	31/07/2012
		US 2010-0168410 A1	01/07/2010
		WO 2008-050209 A1	02/05/2008
KR 10-2001-0022737 A	26/03/2001	AU 1998-89884 B2	28/02/2002
		CA 2300281 A1	18/02/1999
		EP 1001751 A1	24/05/2000
		EP 1001751 B1	13/02/2008
		JP 2002-517378 A	18/06/2002
		JP 3996346 B2	24/10/2007
		US 6331205 B1	18/12/2001
		WO 99-07347 A1	18/02/1999

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61K 9/48(2006.01)i, A61K 47/38(2006.01)i, A61K 47/10(2006.01)i, A61K 47/30(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 9/48; A61K 47/10; C08L 1/26; A61K 47/32; A61K 47/38; C08B 11/193; A61K 47/30 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 경질 캡슐, 수용성 셀룰로오스 에테르, 알코올, 물, 겔화제, 겔화 보조제, 가소제		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	WO 2006-082842 A1 (QUALICAPS CO., LTD.) 2006.08.10 요약; 단락 [0011]-[0023] 및 [0049]-[0068]; 및 청구항 1-13 참조.	1-11
A	KR 10-2011-0135876 A (닛신 가세이 가부시키가이샤) 2011.12.19 요약; 단락 [0107]-[0128]; 및 청구항 1-8 참조.	1-11
A	JP 2009-504630 A (WARNER-LAMBERT CO., LLC.) 2009.02.05 요약; 단락 [0015]-[0028] 및 [0056]; 및 청구항 1-7 참조.	1-11
A	KR 10-2012-0038021 A (화이자 프로덕츠 인코포레이티드) 2012.04.20 요약; 및 청구항 1-17 참조.	1-11
A	KR 10-2001-0022737 A (빠리 로랑스) 2001.03.26 요약; 및 청구항 1-23 참조.	1-11
☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2014년 11월 26일 (26.11.2014)		국제조사보고서 발송일 2014년 11월 26일 (26.11.2014)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소  대한민국 특허청 (302-701) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-472-7140		심사관 최승희 전화번호 +82-42-481-8740 

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 2006-082842 A1	2006/08/10	없음	
KR 10-2011-0135876 A	2011/12/19	CA 2757460 A1 CN 102369022 A EP 2415485 A1 US 2012-0022169 A1 WO 2010-114134 A1	2010/10/07 2012/03/07 2012/02/08 2012/01/26 2010/10/07
JP 2009-504630 A	2009/02/05	EP 1752140 A1 EP 1942878 A2 EP 1942878 B1 JP 5522937 B2 US 2007-0065501 A1 WO 2007-020529 A2 WO 2007-020529 A3	2007/02/14 2008/07/16 2014/04/23 2014/06/18 2007/03/22 2007/02/22 2007/04/26
KR 10-2012-0038021 A	2012/04/20	AU 2007-310534 A1 CA 2667167 A1 CN 101595133 A CN 101595133 B EP 2078042 A1 JP 2011-500871 A JP 5372761 B2 KR 10-1170283 B1 US 2010-0168410 A1 WO 2008-050209 A1	2008/05/02 2008/05/02 2009/12/02 2012/11/14 2009/07/15 2011/01/06 2013/12/18 2012/07/31 2010/07/01 2008/05/02
KR 10-2001-0022737 A	2001/03/26	AU 1998-89884 B2 CA 2300281 A1 EP 1001751 A1 EP 1001751 B1 JP 2002-517378 A JP 3996346 B2 US 6331205 B1 WO 99-07347 A1	2002/02/28 1999/02/18 2000/05/24 2008/02/13 2002/06/18 2007/10/24 2001/12/18 1999/02/18