



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0038021
 (43) 공개일자 2012년04월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C08B 11/193 (2006.01) *C08L 1/26* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2012-7006235(분할)
 (22) 출원일자(국제) 2007년10월17일
 심사청구일자 없음
 (62) 원출원 특허 10-2009-7008506
 원출원일자(국제) 2007년10월17일
 심사청구일자 2009년04월24일
 (85) 번역문제출일자 2012년03월09일
 (86) 국제출원번호 PCT/IB2007/003160
 (87) 국제공개번호 WO 2008/050209
 국제공개일자 2008년05월02일
 (30) 우선권주장
 60/863,190 2006년10월27일 미국(US)

(71) 출원인
화이자 프로덕츠 인코포레이티드
 미국 코네티컷주 06340 그로톤 이스턴 포인트 로드
 (72) 발명자
케이드 도미니크 니콜라스
 프랑스 에프-68027 콜마르 튀 팀켄 10 디비전 화이자 캡슐겔
헤 지용웨이 데이비드
 프랑스 에프-68027 콜마르 튀 팀켄 10 디비전 화이자 캡슐겔
 (74) 대리인
제일특허법인

전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 **하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 경질 캡슐 및 이의 제조 방법**

(57) 요약

본 발명은 메톡시 함량이 27.0 내지 30.0 중량/중량%이고 하이드록시프로폭시 함량이 4.0 내지 7.5 중량/중량%이며 20℃에서 물 중의 2 중량% 용액으로서의 점도가 3.5 내지 6.0 cPs인 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스(HPMC)로 구성된 막 형성 물질을 포함하는 경질 HPMC 캡슐의 제조를 위한 조성물, 딥 코팅 방법에 따른 경질 HPMC 캡슐의 제조 방법 및 경질 캡슐 셀에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

메톡시 함량이 27.0 내지 30.0 중량/중량%이고 하이드록시프로폭시 함량이 4.0 내지 7.5 중량/중량%이며 20℃에서 물 중의 2 중량% 용액으로서의 점도가 3.5 내지 6.0 cPs인 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스(HPMC)를 수성 조성물의 총 중량을 기준으로 15 내지 25 중량% 만큼 수성 용매 중에 포함함을 특징으로 하는, 경질 캡슐의 제조를 위한 수성 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

20℃에서 물 중의 2 중량% 용액으로서의 HPMC의 점도가 4.0 내지 5.0 cPs임을 특징으로 하는 수성 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

수성 조성물의 총 중량을 기준으로 17 내지 23 중량%의 HPMC를 포함함을 특징으로 하는 수성 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

수성 용매가 물임을 특징으로 하는 수성 조성물.

청구항 5

(a) 메톡시 함량이 27.0 내지 30.0 중량/중량%이고 하이드록시프로폭시 함량이 4.0 내지 7.5 중량/중량%이며 20℃에서 물 중의 2 중량% 용액으로서의 점도가 3.5 내지 6.0 cPs인 HPMC를 포함하는 수성 조성물을 제공하는 단계로서, 이때 수성 조성물의 겔화 온도보다 10 내지 1.0℃ 낮은 온도에서 측정된 상기 수성 조성물의 점도가 1000 내지 3000 cPs가 되도록 수성 조성물 중의 HPMC의 농도를 선택하는, 단계;

(b) 딥핑 핀을 상기 수성 조성물 내로 딥핑하였을 때 딥핑 핀의 온도가 55 내지 95℃가 되도록 상기 딥핑 핀을 예열하는 단계;

(c) 예열된 딥핑 핀을, 수성 조성물의 겔화 온도보다 10 내지 1.0℃ 낮은 온도에서 유지된 수성 조성물 내로 딥핑하는 단계;

(d) 상기 딥핑 핀을 상기 수성 조성물로부터 회수하여 딥핑 핀 상의 막을 수득하는 단계; 및

(e) 상기 수성 조성물의 겔화 온도보다 높은 온도에서 상기 딥핑 핀 상의 막을 건조하여 딥핑 핀 상의 성형된 캡슐 셸(shell)을 수득하는 단계

를 포함함을 특징으로 하는, 딥 코팅 방법에 따라 HPMC 경질 캡슐을 제조하는 방법.

청구항 6

제5항에 있어서,

단계 (a)의 수성 조성물이 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 정의된 수성 조성물임을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서,

예열된 핀의 온도가 60 내지 90℃인, 방법.

청구항 8

제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

단계 (b)에서 수성 조성물이 그의 겔화 온도보다 4 내지 1.0°C 낮은 온도에서 유지됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 9

제5항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

단계 (e)가 딥핑 핀을 50 내지 90°C의 온도 및 20 내지 90%의 상대습도에 적용시키는 단계 (e1)을 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서,

온도가 55 내지 85°C, 바람직하게는 60 내지 85°C이고, 상대습도가 20 내지 70%, 바람직하게는 20 내지 60%임을 특징으로 하는 방법.

청구항 11

제8항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

단계 (e1)의 지속시간이 90 내지 480초임을 특징으로 하는 방법.

청구항 12

제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

단계 (e1) 다음에 딥핑 핀을 30 내지 60°C의 온도 및 20 내지 90%의 상대습도에 적용시키는 단계 (e2)를 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 13

제12항에 있어서,

단계 (e2)의 지속시간이 30 내지 60분임을 특징으로 하는 방법.

청구항 14

메톡시 함량이 27.0 내지 30.0 중량/중량%이고, 하이드록시프로폭시 함량이 4.0 내지 7.5 중량/중량%이며, 20°C에서 물 중의 2 중량% 용액으로서의 점도가 3.5 내지 6.0 cPs인 HPMC를 함유함을 특징으로 하는 HPMC 경질 캡슐 셀.

청구항 15

제14항에 있어서,

셀 중량을 기준으로 70 내지 99 중량%의 양으로 HPMC를 함유함을 특징으로 하는 캡슐 셀.

청구항 16

제5항 내지 제13항 중 어느 한 항에 정의된 방법에 의해 수득되는 캡슐 셀.

청구항 17

제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 정의된 캡슐 셀을 포함하는 HPMC 경질 캡슐.

명세서

기술분야

본 발명은 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스(이하, "HPMC"라 함) 경질 캡슐의 제조를 위한 수성 조성물, HPMC 경질 캡슐의 제조 방법 및 이를 이용하여 수득한 경질 캡슐에 관한 것이다.

[0001]

배경 기술

- [0002] 셸(shell)은 젤라틴, 개질된 전분 및 개질된 셀룰로스 등과 같은 막 형성 중합체를 포함하는 안정한 연결 셸 또는 본 발명에서와 같은 안정한 경질 셸일 수 있다.
- [0003] 경질 캡슐은 일반적으로 딥(dip) 성형 방법을 이용하여 제조한다. 이 방법에서, 핀 주형이 막 형성 조성물 내로 딥핑된다. 상기 핀 상에서 상기 막 형성 중합체를 겔화함으로써 추후에 상기 핀 상에서 건조되는 막을 형성하여 캡슐 셸을 수득한다. 이어서, 셸을 핀으로부터 떼어내어 원하는 길이로 절단한다. 따라서, 추후에 물질로 충전될 수 있고 충전된 캡슐이 수득되도록 연결될 수 있는 캡슐 캡 및 본체가 수득된다.
- [0004] 이러한 종류의 딥 성형 방법을 이용하는 경우, 일단 핀이 딥핑 배스(dipping bath)로부터 회수되면 딥핑 조성물이 핀 표면에 고착되어 신속하게 겔화되게 할 필요가 있다. 이것은 조성물이 핀 표면 상에서 흐르지 않게 함으로써 캡슐을 제조하기 위한 원하는 셸 또는 막 분포가 달성되게 한다.
- [0005] 젤라틴을 막 형성 중합체로서 사용하는 경우, 딥핑 조성물은 냉각되면서 겔화된다. 메틸 셀룰로스 및 겔화제의 혼합물에 의해 동일한 겔화 거동이 나타난다. 이러한 종류의 막 형성 중합체 둘다는 경질 젤라틴 캡슐의 제조를 위한 보편적인 장치 상에서 처리될 수 있다.
- [0006] 미국 특허 제2,526,683호는 딥 코팅 방법으로 메틸 셀룰로스 약제 캡슐을 제조하는 방법을 개시한다. 이 방법은 40 내지 85°C로 예열된 캡슐 형성 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 수직 위치까지 180° 회전시키고 전형적으로 오븐 내에 배치하여 건조한다. 이 기법은 통상적으로 "열겔화"로 지칭된다. 이어서, 건조된 캡슐을 떼어내어 일정 크기로 절단하고 본체와 캡을 함께 피팅한다. 그러나, 메틸 셀룰로스는 37°C 미만의 물 중에서 불용성을 나타낸다.
- [0007] 미국 특허 제3,493,407호는 수성 용매 중의 일부 하이드록시알킬메틸 셀룰로스 에테르로 구성된 비-열겔화성 딥 성형 조성물의 사용을 개시한다. 직사각형 모양의 캡슐을 수득하기 위해서는 핀을 반시간을 초과하는 시간 동안 회전 상태로 유지하여야 한다.
- [0008] 미국 특허 제3,617,588호는 셀룰로스 에테르를 겔화하기 위한 유도 가열기의 사용을 개시한다.
- [0009] 미국 특허 제4,001,211호는 메틸 셀룰로스와 HPMC의 혼합물을 기초로 한 개선된 열겔화성 조성물을 개시한다.
- [0010] 진술한 조성물 및 방법은 속도, 용해성 및 전체적인 질 면에서 경질 캡슐의 고성능 제조를 달성할 수 있게 하지 못하였다. 유사하게, HPMC와 겔화제의 조합물에 의해 제조된 캡슐은 매우 좋지 않은 시각적 질 및 용해성을 나타내는데, 이는 상기 캡슐이 양이온 및 pH에 대한 감수성을 나타내기 때문이다.
- [0011] 특허 결함의 부재, 시각적 외관, 충전기 상에서의 고성능, 우수한 용해성 및 제한된 에너지 소비 면에서 훨씬 더 우수한 품질을 가진 조성물에 대한 연구가 여전히 진행되고 있다. 첨가제는 가능한 회피되어야 한다.

발명의 내용

- [0012] 본 발명의 목적은 구체적으로, 고품질, 예를 들어, 표준화된 치수, 높은 투명도(경질 젤라틴 캡슐과 유사한 투명도) 및 현저한 용해성 및 기계적 성능을 가진 HPMC 캡슐의 제조를 위한 신규 조성물을 제공하는 것이다.
- [0013] 이 목적 및 다른 목적은 경질 캡슐의 제조를 위한 수성 조성물인 본 발명의 제1 양태에 의해 달성되는데, 이때 상기 조성물은 메톡시 함량이 27.0 내지 30.0 중량/중량%이고 하이드록시프로폭시 함량이 4.0 내지 7.5 중량/중량%이며 20°C에서 물 중의 2중량% 용액으로서의 점도가 3.5 내지 6.0 cPs인 HPMC를 그 자신의 총 중량을 기준으로 15 내지 25 중량% 만큼 수성 용매 중에 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0014] 본 발명에서, HPMC의 메톡시 및 하이드록시프로폭시 함량은 USP30-NF25에 따라 표시된다.

- [0015] 본 발명에서, 20℃에서 물 중의 2 중량% 용액으로서 HPMC의 점도는 셀룰로스 유도체에 대한 USP30-NF25 방법에 따라 측정된다.
- [0016] 바람직하게는, 수성 조성물은 그 자신의 총 중량을 기준으로 17 내지 23 중량%의 HPMC를 포함한다.
- [0017] 적절한 HPMC는 시판되고 있다. 예를 들어, 적절한 종류는 HPMC 타입 2906에 대한 USP30-NF25에 기재된 요건을 충족시키는 HPMC이다.
- [0018] 적절한 수성 조성물은 동일한 종류이지만 상이한 점도 등급을 갖는 HPMC를 혼합함으로써 취득할 수 있다.
- [0019] 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 수성 조성물 중의 HPMC는 20℃에서 물 중의 2 중량% 용액으로서의 점도가 4 내지 5.0 cPs인 HPMC이다.
- [0020] 물 중의 HPMC 용액의 점도는 예를 들어, 우벨로드(Ubbelohde) 타입의 점도계를 이용하여 USP에 개시된 바와 같은 보편적인 기법으로 측정할 수 있다.
- [0021] 한 실시양태에서, 본 발명의 수성 조성물은 경질 캡슐의 제조에 전형적으로 사용되는 추가의 비-동물 유래 막 형성 중합체를 그 자신의 총 중량을 기준으로 0 내지 5 중량%, 바람직하게는 0 내지 2 중량% 만큼 함유할 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 HPMC 수성 조성물은 본 명세서에 개시된 HPMC 이외에 다른 막 형성 중합체를 함유하지 않는다. 비-동물 유래 막 형성 중합체는 예를 들어, 폴리비닐 알코올, 식물 유래 또는 박테리아 유래 막 형성 중합체이다. 전형적인 식물 유래 막 형성 중합체는 전분, 전분 유도체, 셀룰로스, 본 명세서에 정의된 HPMC 이외의 셀룰로스 유도체 및 이들의 혼합물이다. 전형적인 박테리아 유래 막 형성 중합체는 엑소-폴리사카라이드이다. 전형적인 엑소-폴리사카라이드는 잔탄(xanthan), 아세탄(acetan), 겔란(gellan), 웰란(welan), 람산(rhamsan), 퍼셀레란(furcelleran), 석시노글리칸(succinoglycan), 스크레로글리칸(scleroglycan), 쉬조파일란(schizophyllan), 타마린드 검(tamarind gum), 커들란(curdlan), 풀룰란(pullulan), 텍스트란 및 이들의 혼합물이다.
- [0022] 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 HPMC 수성 조성물은 경질 캡슐의 제조에 통상적으로 사용되는 동물 유래 물질을 상기 수성 조성물의 총 중량을 기준으로 0 내지 1 중량%, 바람직하게는 0 중량% 만큼 함유한다. 전형적인 동물 유래 물질은 젤라틴이다.
- [0023] 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 수성 조성물은 겔화 시스템을 그 자신의 총 중량을 기준으로 0 내지 1 중량%, 바람직하게는 0 중량% 미만으로 함유한다. "겔화 시스템"이란 하나 이상의 양이온 및/또는 하나 이상의 겔화제를 의미한다. 전형적인 양이온은 K^+ , Na^+ , Li^+ , NH_4^+ , Ca^{++} , Mg^{++} 및 이들의 혼합물이다. 전형적인 겔화제는 하이드로콜로이드, 예컨대, 알기네이트, 아가 검, 구아어 검, 로커스트 콩 검(카로브), 카라기난, 타라 검, 아라비아 검, 가티 검, 카야 그랜드폴리아 검, 트라가칸쓰 검, 카라야 검, 펙틴, 아라비안(아라반), 잔탄, 겔란 검, 콘작 만난, 갈락토만난, 푸노란 및 이들의 혼합물이다. 통상적으로, 겔화제는 양이온 및 다른 성분, 예컨대, 격리제와 함께 사용될 수 있다.
- [0024] 본 명세서에 개시된 HPMC 수성 조성물이 겔화 시스템 없이도 강하고 물리적으로 안정한 겔을 제공하기에 적합하기 때문에, 본 발명의 HPMC 캡슐의 용해성은 겔화 시스템, 특히 양이온과 전형적으로 관련되어 있는 결점에 의해 영향을 받지 않는다.
- [0025] 천연 상태에서, 즉 조성물 중에 안료 또는 유사한 성분을 첨가하지 않은 상태에서, 본 발명의 수성 조성물로부터 취득될 수 있는 HPMC 경질 캡슐은 우수한 깨끗함 및 투명도를 보인다. 캡슐 본체에 대해 650 nm에서 UV에 의해 측정된 (상기 본체의 이중 셀 층을 통과하는) 투과율은 젤라틴 경질 캡슐과 동일한 정도인 약 80%이다.
- [0026] 착색된 캡슐을 취득하기 위해, 하나 이상의 불활성 무독성 약학적 등급 또는 식품 등급의 안료, 예컨대, 이산화티타늄을 수성 조성물 내에 도입할 수 있다. 일반적으로, 0.001 내지 1.0 중량%의 안료를 수성 조성물 중에 포함시킬 수 있다. 중량은 조성물의 총 중량을 기준으로 표시된 것이다.
- [0027] 경우에 따라, 적절한 가소제, 예컨대, 글리세린 또는 프로필렌 글리콜을 수용액에 포함시킬 수 있다. 과도한 연성을 피하기 위해, 가소제 함량은 낮아야 하고, 예컨대, 조성물의 총 중량을 기준으로 0 내지 2 중량%, 더 바람직하게는 0 내지 1 중량%이어야 한다.
- [0028] 본 발명의 수성 조성물은 HPMC 및 다른 임의적 성분들을 하나 이상의 수성 용매, 바람직하게는 물 중에 분산시켜 제조할 수 있다. 수성 용매는 실온을 초과하는 온도, 바람직하게는 60℃, 더 바람직하게는 70℃에 유지될 수 있다. 최적 온도는 당업자에 의해 결정될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 기포제거 후, 분산액을 실온

미만, 바람직하게는 15℃ 미만의 온도로 냉각시켜 HPMC의 가용화를 달성한다.

- [0029] 수성 조성물의 겔화 온도는 상기 조성물을 점진적으로 가열하여 점도를 측정함으로써 결정할 수 있다. 점도가 급격히 증가하기 시작하는 온도가 겔화 온도로서 간주된다. 예를 들어, 물 중의 약 19 중량/중량%의 농도의 경우, HPMC 타입 2906의 USP 정의를 충족시키는 본 발명의 임의의 HPMC의 겔화 온도는 약 30 내지 40℃이다. 추가의 예로서, 물 중의 15 내지 25 중량/중량%의 농도의 경우, 하이드록시프로폭시 함량이 약 6%인 HPMC의 USP 정의를 충족시키는 본 발명의 HPMC의 겔화 온도는 약 30 내지 40℃이다. 겔화 온도를 용이하게 측정할 수 있는 방법의 예는 실시예에 제시되어 있다.
- [0030] 본 발명의 수성 조성물은 HPMC 경질 캡슐의 제조를 위한 딥-성형 방법에 있어서 딥핑 조성물로서 사용될 수 있다.
- [0031] 본 발명의 수성 조성물은 최적 용해성을 보이는 우수한 HPMC 경질 캡슐의 제조를 가능하게 한다는 점을 발견하였다. 용해 프로파일은 캡슐 내에 함유된 물질의 완전하고 재현가능한 방출을 달성하기 위한 요법에서 핵심적 요소이다.
- [0032] 또한, 본 발명의 수성 조성물은 일단 망원경 하에 연결되면 그의 본체와 캡이 적절하게 밀봉될 수 있는 우수한 HPMC 경질 캡슐의 제조를 가능하게 한다는 점도 발견하였다. 이점 때문에 본 명세서에 개시된 신규 HPMC 경질 캡슐은 흡입용 분말-충전 투약 제형 또는 이중-맹검 시험과 관련하여 사용될 변조-방지 약학 제형의 제조뿐만 아니라 액체-충전 경구 투약 제형의 제조에 있어서 특히 우수하고 비용-효과적인 해결책이 된다.
- [0033] 제2 양태에서, 본 발명은
- [0034] (a) 메톡시 함량이 27.0 내지 30.0 중량/중량%이고, 하이드록시프로폭시 함량이 4.0 내지 7.5 중량/중량%이며 및 20℃에서 물 중의 2 중량% 용액으로서의 점도가 3.5 내지 6.0 cPs인 HPMC를 포함하는 수성 조성물을 제공하는 단계로서, 이때 상기 그 자신의 겔화 온도보다 10 내지 1.0℃ 낮은 온도에서 측정된 상기 조성물의 점도가 1000 내지 3000 cPs, 바람직하게는 1200 내지 2500 cPs, 더 바람직하게는 1600 내지 2000 cPs가 되도록 수성 조성물 중의 HPMC의 농도를 선택하는, 단계;
- [0035] (b) 딥핑 핀을 상기 수성 조성물 내로 딥핑하였을 때 상기 딥핑 핀의 온도가 55 내지 95℃가 되도록 상기 딥핑 핀을 예열하는 단계;
- [0036] (c) 예열된 딥핑 핀을, 그의 겔화 온도보다 10 내지 1.0℃ 낮은 온도에서 유지된 수성 조성물 내로 딥핑하는 단계;
- [0037] (d) 상기 딥핑 핀을 상기 수성 조성물로부터 회수하여 딥핑 핀 상의 막을 수득하는 단계; 및
- [0038] (e) 상기 딥핑 핀 상의 막을 상기 수성 조성물의 겔화 온도보다 높은 온도에서 건조하여 딥핑 핀 상의 성형된 캡슐 셸을 수득하는 단계
- [0039] 를 포함함을 특징으로 하는, 딥 코팅 방법에 따라 HPMC 경질 캡슐을 제조하는 방법에 관한 것이다.
- [0040] 단계 (a) 및 (b)는 임의의 순서로 수행할 수 있다. 대조적으로, 단계 (c) 내지 (e)는 단계 (a) 및 (b) 후에 기재된 순서대로 수행하여야 한다.
- [0041] 단계 (a)에서, 본 발명의 수성 조성물이 사용될 수 있다. HPMC 농도의 임의적 조절은 상기 점도 범위를 충족하도록 수행될 수 있다.
- [0042] 단계 (b)에서, 예열된 핀의 온도 범위는 핀이 딥핑될 때의 핀 온도를 의미하는 55 내지 95℃이다. 바람직하게는, 상기 온도는 60 내지 90℃, 더 바람직하게는 60 내지 85℃, 더 바람직하게는 65 내지 85℃, 훨씬 더 바람직하게는 70 내지 80℃이다. 이러한 온도는 원하는 캡슐 크기에 따라 선택되는 것이 바람직하다. "캡슐 크기에 따라"라 함은 핀 치수가 작을수록 온도가 높음을 의미한다. 예를 들어, HPMC 타입 2906(USP 분류) 및 수성 조성물에 대해 상기 정의된 HPMC 중량 범위 내에 있어서, 캡슐 크기 00(통상적으로 큰 캡슐 크기로 간주됨)의 경우 핀 온도는 바람직하게는 70 내지 80℃이고, 캡슐 크기 1(통상적으로 중간 캡슐 크기로 간주됨)의 경우 핀 온도는 바람직하게는 80 내지 90℃이며, 캡슐 크기 4(통상적으로 작은 캡슐 크기로 간주됨)의 경우 핀 온도는 바람직하게는 85 내지 95℃이다.

- [0043] 단계 (c)에서, 덩핑 조성물은 그 자신의 겔화 온도보다 10.0 내지 1.0℃, 바람직하게는 6.0 내지 2.0℃ 미만의 온도에서 유지된다. 예를 들어, 덩핑 조성물의 겔화 온도가 약 36.0℃인 경우, 상기 덩핑 조성물은 예를 들어, 약 34.0℃의 온도에서 유지될 수 있다.
- [0044] 핀은 덩핑 조성물로부터 회수된 후 보편적인 캡슐 성형 방법에 따라 "상부-하부" 덩핑 위치에서 "상부-상향" 건조 위치로 전환될 수 있다. 이 단계에서, 핀은 단계 (c)의 덩핑 위치에 대하여 약 180°의 수평 축을 중심으로 회전한다.
- [0045] 단계 (e)에서 건조의 목적은 핀 상의 캡슐 셀 내의 수분 함량을 감소시키는 것이다. 일반적으로, 성형된 캡슐 셀 내의 수분 함량은 성형된 캡슐 셀의 총 중량을 기준으로 약 80 중량%에서 약 70 중량%까지 감소된다. 본 발명의 캡슐 셀 내의 표시 수분 함량은 하기에 기재되어 있다.
- [0046] 단계 (e)는 이 목적을 위해 통상적으로 공지되어 있는 임의의 기법, 예를 들어, 충분한 시간, 전형적으로 30 내지 60분 동안 핀을 보편적인 오븐 내에 넣어 둠으로써 수행할 수 있다.
- [0047] 바람직한 실시양태에서, 단계 (e)는 2006년 10월 26일자로 출원된 본 출원인의 동시계류 특허출원 제60/863,040호(발명의 명칭: "Capsule formation")에 개시된 바와 같이 수행된다. 이러한 바람직한 실시양태에 따르면, 막의 온도와 상대습도를 특정하게 조합하면 현저히 우수한 결과가 제공됨이 밝혀졌다.
- [0048] 따라서, 바람직하게는 단계 (e)는 단계 (e1)을 포함하는데, 이때 성형된 캡슐 셀을 갖는 핀의 덩핑은 50 내지 90℃의 온도 및 20 내지 90%의 상대습도, 바람직하게는 55 내지 85℃의 온도 및 20 내지 70%의 상대습도, 더 바람직하게는 60 내지 85℃의 온도 및 20 내지 60%의 상대습도에서 수행된다.
- [0049] 일반적으로, 단계 (e1)의 지속시간은 90 내지 480초, 바람직하게는 120 내지 300초, 더 바람직하게는 120 내지 240초이다.
- [0050] 바람직하게는, 단계 (e1) 후에 단계 (e2)를 수행하는데, 이때 핀은 30 내지 60℃의 온도 및 20 내지 90%의 상대습도, 바람직하게는 35 내지 55℃의 온도 및 20 내지 70%의 상대습도, 더 바람직하게는 35 내지 50℃의 온도 및 20 내지 60%의 상대습도에서 처리된다.
- [0051] 일반적으로, 단계 (e2)의 지속시간은 30 내지 60분이다.
- [0052] 단계 (e1) 및 (e2) 둘다 오븐 내에서 수행할 수 있다. 사용되는 오븐은 바람직하게는 연속 공정을 가능하게 하는 터널이다.
- [0053] 본원에서 사용된 용어 "상대습도"는 공기가 소정의 온도에서 포화되는 경우 일어나는 증기압에 대한 상기 온도에서의 실제 수증기압의 비를 의미한다. 당업자에게 공지된, 습도 측정기에 대한 많은 기술이 있고, 이들 모두 실질적으로 동일한 상대습도 측정치를 제공한다.
- [0054] 본 명세서에서, 달리 명시하지 않은 한, "캡슐"은 망원경 하에 연결된, 본체 및 캡으로 지칭되는 2개의 공-축 부품으로 구성된 경질 캡슐을 의미한다. 통상적으로, 캡 및 본체는 측벽, 개방 단부 및 폐쇄 단부를 갖는다. 상기 부품 각각의 측벽의 길이는 일반적으로 캡슐 직경보다 더 크다. 따라서, 본 발명의 HPMC 경질 캡슐은 경질 캡슐의 통상적인 정의로부터 구조적으로 벗어나 있지 않다. "캡슐"은 빈 캡슐 및 충전된 캡슐 둘다를 지칭한다.
- [0055] 상기 성형된 캡슐 셀은 일반적으로 주형 핀의 형태에 따라 본체 및 캡 둘다를 지칭한다. 따라서, 단계 (e) 후에 덩핑 핀 상의 건조된 캡슐 셀은 통상적인 단계에 따라 처리될 수 있다. 이것은 일반적으로 단계 (e) 후에 캡슐 셀(본체 및 캡)이 핀으로부터 떼어내짐을 의미한다. 이 단계 후에 떼어내진 셀을 원하는 길이로 절단한다.
- [0056] 전형적으로, 경질 캡슐 덩핑-성형 제조 방법은 캡슐 셀을 핀으로부터 용이하게 떼어내기 위해 핀을 윤활시키는 추가 단계를 포함한다. 윤활은 통상적으로 탈형제를 핀 표면에 도포함으로써 달성된다.
- [0057] 본 발명에서, HPMC 캡슐을 위해 통상적으로 사용되는 임의의 탈형제 및 윤활 장치가 사용된다.
- [0058] 떼어내고 절단한 후, 본체와 캡을 서로 피팅하여 완전한 캡슐을 획득할 수 있다. 바람직하게는, 캡슐의 캡과 본체는 이들의 측벽이 부분적으로 중첩되어 캡슐을 획득할 수 있도록 망원경 하에 서로 연결된다.

- [0059] "부분적으로 중첩"은 캡 및 본체의 측벽의 길이가 실질적으로 동일하여 캡과 본체가 망원경 관찰 하에 연결될 때 상기 캡의 측벽이 상기 본체의 전체 측벽을 둘러싸는 실시양태도 포함한다. 이 실시양태는 예를 들어, 이중-맹검 시험에서 사용될 변조-방지 캡슐의 제조에 특히 유리하다.
- [0060] 한 실시양태에서, 딥핑 핀은 그 위에서 형성된 캡 및 본체 내에 예비-고정 수단이 생성되도록 디자인된다. 적절한 핀 디자인 및 예비-고정 수단은 예를 들어, 유럽 특허 제110500 B1호, 특히 컬럼 2의 제27행 내지 제31행 및 예를 들어, 도 34에 개시되어 있다. 캡 및 본체에 예비-고정 수단이 구비된 경우, 떼어낸 후 수득한 본체와 캡을 먼저 연결하여 예비-고정된 캡슐을 수득한다. 이어서, 상기 예비-고정된 캡슐을 재개방하고 충전시키고 그의 최종 위치에 고착시킨다.
- [0061] 일단 충전되면, 경질 캡슐 분야에서 통상적으로 사용되는 임의의 용액을 사용하여 영구 접합부(joint permanent)를 형성함으로써 변조가 방지된 캡슐을 제조할 수 있다. 밴딩 또는 밀봉이 적절한 기법이다. 밀봉은 경질 셀 캡슐 분야에서 잘 공지되어 있는 기법이다. 다양한 대체 기법이 이 목적을 위해 현재 사용되고 있다. 적절한 방법은 예를 들어, 미국 특허 제4,539,060호 및 제4,656,066호에 개시되어 있다. 많은 개선된 밀봉 방법이 현재 이용가능하다.
- [0062] 공지된 밀봉 방법에 따라, 캡슐은 (i) 밀봉액과 접촉하고, (ii) 표면으로부터 과도한 밀봉액이 제거되고, (iii) 경화를 유도하고 영구 밀봉부를 형성하도록 건조된다.
- [0063] 본 발명에 따라 수득한 HPMC 캡슐의 경우, 알코올/물 혼합물, 예컨대, 에탄올/물 혼합물을 밀봉액으로서 사용할 수 있다.
- [0064] 수득된 우수한 밀봉 질은 본 발명의 밀봉된 캡슐을, 특히, 액체 형태의 물질을 투여하기 위한 누출-방지 투약 제형의 제조에 특히 적합하게 한다. "밀봉 질"이라 함은 밀봉의 가시적 질 및/또는 부착 강도를 의미한다.
- [0065] 상기 수성 조성물 및 방법은 통상적인 젤라틴 캡슐에 필적할만한 속도로 용해되는 HPMC 경질 캡슐의 제조에 특히 적합하다. 이러한 캡슐은 젤라틴 캡슐에 필적할만한 처리 속도에서 산업적 규모로 제조될 수 있다. 상기 캡슐의 기계적 성질은 통상적인 젤라틴 캡슐의 기계적 성질보다 더 우수한데, 이는 상기 캡슐이 특히 극도의 건조한 대기 하에 덜 깨지기 때문이다. 상기 캡슐의 외관은 젤라틴 캡슐의 외관과 유사하다.
- [0066] 제3 양태에서, 본 발명은 메톡시 함량이 27.0 내지 30.0 중량/중량%이며, 하이드록시프로폭시 함량이 4.0 내지 7.5 중량/중량%이고 20°C에서 물 중의 2 중량% 용액으로서의 점도가 3.5 내지 6.0 cPs인 HPMC를 함유하는 HPMC 경질 캡슐 셀에 관한 것으로서, 이때 메톡시 및 하이드록시프로폭시 함량은 USP30-NF25에 따라 표시되고, 점도는 셀룰로스 유도체에 대한 USP 방법에 따라 측정된다.
- [0067] 바람직한 실시양태에서, 캡슐 셀은 상기 개시된 수성 조성물 및/또는 방법에 의해 수득될 수 있다.
- [0068] 바람직한 실시양태에서, 캡슐 셀은 셀 중량을 기준으로 70 내지 99 중량%, 바람직하게는 80 내지 99 중량%의 양으로 HPMC를 함유한다. 다른 막 형성 중합체가 존재하지 않는 경우, HPMC의 함량은 셀 중량을 기준으로 바람직하게는 92 내지 99 중량%, 더 바람직하게는 93 내지 98 중량%, 훨씬 더 바람직하게는 94 내지 97 중량%이다.
- [0069] 바람직한 실시양태에서, 캡슐 셀은 셀 중량을 기준으로 0 내지 25 중량%, 바람직하게는 0 내지 10 중량%의 상기 정의된 추가의 비-동물 유래 막 형성 중합체를 함유한다.
- [0070] 바람직한 실시양태에서, 캡슐 셀은 셀 중량을 기준으로 1 내지 8 중량%, 바람직하게는 7 내지 2 중량%, 더 바람직하게는 6 내지 3 중량%의 물을 함유한다.
- [0071] 바람직한 실시양태에서, 캡슐 셀은 셀 중량을 기준으로 0 내지 10 중량%, 바람직하게는 0.001 내지 5 중량%, 더 바람직하게는 0.01 내지 3 중량%의 상기 언급된 하나 이상의 안료를 함유한다.
- [0072] 바람직한 실시양태에서, 캡슐 셀은 셀 중량을 기준으로 0 내지 5 중량%, 바람직하게는 0.001 내지 3 중량%, 더 바람직하게는 0.01 내지 2 중량%의 하나 이상의 염료를 함유한다.
- [0073] 바람직한 실시양태에서, 캡슐 셀은 셀 중량을 기준으로 0 내지 10 중량%, 바람직하게는 0.001 내지 5 중량%, 더 바람직하게는 0.01 내지 3 중량%의 상기 언급된 하나 이상의 가소제를 함유한다.
- [0074] 바람직한 실시양태에서, 캡슐 셀은 셀 중량을 기준으로 0 내지 2 중량%, 바람직하게는 0.001 내지 1 중량%, 더 바람직하게는 0.01 내지 0.5 중량%의 하나 이상의 항균제를 함유한다.
- [0075] 바람직한 실시양태에서, 캡슐 셀은 셀 중량을 기준으로 0 내지 2 중량%, 바람직하게는 0.001 내지 1 중량%, 더

바람직하게는 0.01 내지 5 중량%의 하나 이상의 풍미제를 함유한다.

- [0076] 바람직한 실시양태에서, 본원에 개시된 HPMC 경질 캡슐 셸은 변조-방지 약학 투약 제형의 제조에 사용될 수 있다. 이 때문에, 캡슐 셸이 유럽 특허 제110500 B1호에 개시된 바와 같은 경우 특히 유리하다. 이 바람직한 실시양태에서, HPMC 경질 캡슐 셸은 공-축 캡 및 본체를 포함하고, 상기 캡 및 본체는 일반적으로 원통형 측벽, 개방 단부 및 폐쇄 단부 구역을 각각 가지며, 상기 부품 각각의 측벽은 캡슐 셸 직경보다 실질적으로 더 크고, 캡과 본체는 망원경 하에 연결되기에 적합하며, 이때 캡과 본체가 망원경 하에 완전히 연결된 경우, 노출된 본체의 부분만이 폐쇄된 단부 구역이고, 이 폐쇄된 단부 구역은 조여짐에 저항하는 입체구조를 갖는 외면을 가짐으로써 캡과 본체의 분리가 방해되고, 캡과 본체가 망원경 하에 완전히 연결된 경우, 상기 캡의 내부 측벽은 본체의 외부 측벽에 의해 실질적으로 완전히 중첩된다. 즉, 캡 및 본체가 망원경 하에 완전히 연결된 경우, 캡의 측벽은 본체의 완전한 측벽을 둘러싼다. 따라서, 사용 시, 본체의 폐쇄된 단부만이 노출되고 캡 내부로부터 본체를 조이고 회수하기 위한 최소 표면을 제공함으로써 캡슐 셸의 분리를 방해한다.
- [0077] 본체 및 캡 중 어느 하나의 폐쇄된 단부 구역은 예를 들어, 일반적으로 반구형, 피라미드형, 원추형 또는 평면형인 입체구조를 가질 수 있다.
- [0078] 추가 안전성을 위해, 본체 및 캡은 원주를 따라 뺀어 있는 봉우리 및/또는 홈을 하나 이상 포함하는 상호 고정 수단을 추가로 포함한다. 따라서, 캡슐 셸은 캡 및 본체 중 하나의 측벽이 (i) 캡의 측벽의 내면으로부터 내부를 향하여 방사형으로 뺀어 있거나, 또는 경우에 따라 (ii) 본체의 측벽의 외면으로부터 외부를 향하여 방사형으로 뺀어 있는, 원주를 따라 뺀어 있는 하나 이상의 봉우리를 포함하는 고정 수단을 갖는다.
- [0079] 별법으로 또는 추가로, 캡 및 본체 중 나머지 하나의 측벽은 (i) 본체의 외면으로부터 내부를 향하여 방사형으로 뺀어 있거나, 또는 경우에 따라 (ii) 캡의 내면으로부터 외부를 향하여 방사형으로 뺀어 있으며 각각의 봉우리와 맞물려 있는, 원주를 따라 뺀어 있는 하나 이상의 홈을 갖는다.
- [0080] 캡슐 셸은 연결된 경우 캡슐 내부로부터 공기가 빠져 나오게 하기 위한 배기 수단을 추가로 포함하는 것이 바람직하는데, 이때 원주를 따라 뺀어 있는 봉우리는 캡과 본체가 연결된 경우 분절 사이의 공간이 캡슐 내부로부터 공기가 빠져 나오게 하는 배기 수단으로서 작용하도록 둘 이상의 분절을 각각 포함한다.
- [0081] 캡 및 본체 중 하나의 측벽은 (i) 캡의 측벽의 내면으로부터 내부를 향하여 방사형으로 뺀어 있거나, 또는 경우에 따라 (ii) 본체의 측벽의 외면으로부터 외부를 향해 방사형으로 뺀어 있는 1쌍의 정반대로 마주보는 완전한 만입부(indent)를 갖는 것이 바람직하고, 상기 만입부의 정반대의 공간적 배치는 본체가 캡에 들어갈 수 있고 캡과 본체가 연결된 경우 공기가 캡슐 내부로부터 빠져 나오게 하도록 (i)의 경우 본체의 개방 단부의 외부 직경보다 적거나, 또는 (ii)의 경우 캡의 개방 단부의 내부 직경보다 크다.
- [0082] 저장 및/또는 수송 목적의 경우, 캡슐 셸은 충전 및 최종 연결 전에 일정한 소정의 상대적 위치에서 부분적으로 연결된 캡 및 본체를 예비-고정하기 위한 수단도 포함할 수 있다. 이 실시양태는 본 발명의 공정에서 단계 [I-1]을 포함시키고자 하는 경우 특히 유리하다.
- [0083] 바람직하게는, 본체는 그 자신이 망원경 하에 캡 내에 하우징되는 경우 인접을 피하기 위해 그의 개방 단부의 구역에서 감소된 직경을 갖는다.
- [0084] 별법으로 또는 추가로, 캡은 변조에 대한 추가 방지책으로서 그의 개방 단부의 구역에서 감소된 직경을 가짐으로써 그 자신과, 본체의 폐쇄된 단부 구역에 인접한 본체의 측벽 구역 사이의 맞물림을 개선시킨다.
- [0085] 제4 양태에서, 본 발명은 상기 정의된 캡슐 셸 및 그 내부에 충전된 하나 이상의 물질을 포함하는 HPMC 경질 캡슐에 관한 것이다.
- [0086] 약제, 비타민 또는 영양분, 식물 분말 추출물 등, 특히 흡습성 성분들을 비롯한 모든 종류의 적절한 화합물이 본 발명의 캡슐 내에 충전될 수 있다.
- [0087] 약물을 위한 투약 제형으로서 사용되는 경우, 본 발명의 캡슐은 전형적으로 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제와 혼합되거나 혼합되지 않은 활성 성분을 예를 들어, 0.001 내지 2.0 g 포함한다.
- [0088] 한 실시양태에서, 밀봉되거나 밀봉되지 않은, 본원에 개시된 HPMC 경질 캡슐은 건조 분말 흡입기(통상적으로 DPI로도 공지되어 있음)에서 사용될 수 있다. 본 실시양태에서, 본원에 개시된 캡슐이 통상적인 HPMC 캡슐보다 현저히 우수한 것은 캡슐의 개선된 색상/투명도; 예를 들어, 캡슐 제조 과정에서 요구되는 탈형제의 감소된 양으로 인한 캡 및 본체 측벽의 내면의 감소된 점착성; 및 캡슐 밀봉의 개선된 질 때문일 수 있다.

- [0089] 상기 개시된 캡슐 실시양태 모두는 딥-성형 기법을 이용하여 보편적인 캡슐 제조기에서 제조할 수 있다. 당업자는 미국 특허 제4,893,721호에서 젤라틴 캡슐에 대한 딥-성형 방법에 대한 추가 배경 정보를 찾을 수 있다.
- [0090] 제5 양태에서, 본 발명은 액체 또는 고체 형태의 물질, 특히 약제를 객체(subject)에게 투여하는 데 사용하기 위한, 상기 정의된 HPMC 경질 캡슐 셸 및 캡슐에 관한 것이다.
- [0091] 제6 양태에서, 본 발명은 액체 또는 고체 형태의 물질, 특히 약제를 객체에게 투여하기에 적합한 약학 투약 제형의 제조를 위한, 상기 정의된 HPMC 경질 캡슐 셸 및 캡슐의 용도에 관한 것이다.
- [0092] "고체 형태"라 함은 바람직하게는 분말 형태를 의미하고, 물질의 투여는 바람직하게는 건조 분말 흡입기의 사용을 수반할 수 있다.
- [0093] "객체"라 함은 바람직하게는 인간 또는 동물 객체, 더 바람직하게는 인간 객체이다.
- [0094] 전술한 조성물의 사용하기에 바람직한 조건은 방법 및 캡슐과 같은 상기 예상된 본 발명의 다른 대상에도 적용된다.
- [0095] 본 발명의 범위는 본 발명의 이점을 설명하기 위한 것인 하기 실시예에 의해 더 잘 이해될 수 있다. 달리 명시하지 않은 한, 모든 부 및 %는 중량을 기준으로 한 것이다. 조성물의 점도는 브룩필드 점도계로 측정하였다.
- [0096] **실시예 1: HPMC 경질 캡슐의 제조를 위한 수성 조성물**
- [0097] 2 중량/중량%의 농도에서 점도가 4.4 cPs인 18.8%의 HPMC 타입 2906(메톡시 함량은 28.7%이고 하이드록시프로폭시 함량은 5.4%임)의 5 kg 조성물을 다음과 같이 제조하였다:
- [0098] HPMC 분말을 교반 하에 고온수 내로 분산시켰다. 거품의 형성이 관찰되었다. 분말의 완전한 분산 후, 분산액의 거품제거를 위해 매우 약하게 교반하면서 온도를 75°C로 유지하였다. 이어서, HPMC의 용해를 달성하기 위해 약하게 교반하면서 분산액을 10°C로 냉각시켰다. 10°C에서 30분을 초과하는 시간 동안 조성물을 유지한 후, 캡슐 제조에 사용될 준비가 된 딥핑 조성물을 수득하였다.
- [0099] 상기 조성물을 점진적으로 가열함으로써 점도 측정을 통해 HPMC 조성물의 겔화 온도를 측정하였다. 확인된 겔화 온도는 34°C이었다.
- [0100] **실시예 2: 경질 캡슐의 제조**
- [0101] 실시예 1에서 제조된 조성물을 경질 캡슐 제조의 파일럿 장치의 딥핑 디쉬 내에 부었다. 딥핑 조성물을 32°C로 유지하면서 크기 0의 딥핑 핀을 75°C에서 예열하였다. 딥핑 조성물의 점도는 2000 cPs이었다. 크기 0의 캡슐을 보편적인 딥핑 방법으로 제조하되, 예열된 핀을 사용하였다. 수득된 캡슐의 품질은 높았다: 우수한 표준화된 치수(140 μm를 초과하는 상부 벽 두께), 높은 투명도(경질 젤라틴 캡슐과 유사함), 현저히 우수한 용해도 및 기계적 성능.
- [0102] **실시예 3: 핀을 위한 최적 예열 온도**
- [0103] 실시예 2를 반복하되, 딥핑 핀을 75°C 대신 60°C로 예열하였다. 핀 크기 0은 중간 크기 치수로서 간주됨을 주의해야 한다.
- [0104] 딥핑 후 핀 상에서의 겔화는 상업적으로 허용가능한 캡슐을 수득하기에 최적이지 아니었다. 용액은 건조 후에 핀에서 부분적으로 흘러내림으로써 상부 벽 두께가 50 μm 미만이 되었다.
- [0105] 결론: 핀 예열 온도로서의 60°C는 크기 0의 캡슐 제작에 있어서 75°C보다 덜 바람직하다.
- [0106] **실시예 4: 응력 조건 하에서의 실시예 2의 캡슐의 기계적 성질**
- [0107] 실시예 2의 캡슐의 기계적 성질을 응력 조건 하에서 다음과 같이 시험하였다:
- [0108] 중량이 100 g인 스테인레스 강철 원통을 빈 캡슐 상에 하나씩 8 cm의 높이부터 떨어지게 하였다. 깨진 캡슐의 비율(%)은 아래에 기재되어 있다.
- [0109] 결과:

표 1

저장 조건 RH%	깨진 캡슐의 비율 (%)	
	실시에 2의 캡슐	젤라틴 캡슐
2.5	0	24
10	0	13
23	0	2
33	0	0
50	0	0

[0110]

[0111] RH: 상대습도

[0112] 결론: 실시에 2의 캡슐은 극도로 낮은 상대습도에서 어떠한 깨짐도 나타내지 않았다.

[0113] **실시에 5: 실시에 2의 캡슐의 시험관내 용해 성능**

[0114] 실시에 2의 캡슐을 아세트아미노펜 캡슐의 용해에 대한 USP 모노그래프 방법에 따라 시험하였다.

[0115] 결과:

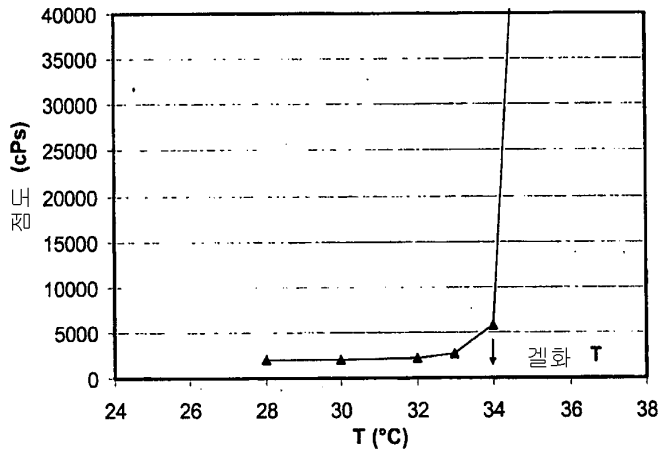
표 2

용해 매질	시간	용해된 아세트아미노펜의 비율(%)
pH 1.2	15 분	32
	30 분	68
	45 분	88
	60 분	95
	75 분	100
광물이 제거된 물	15 분	36
	30 분	70
	45 분	88
	60 분	95
	75 분	98
pH 6.8 인산칼륨	15 분	29
	30 분	67
	45 분	87
	60 분	96
	75 분	99

[0116]

[0117] **실시에 6: 겔화 온도의 측정**

[0118] 물 중의 HPMC 타입 2906의 18.8 중량/중량% 용액을 실시에 1에 기재된 바와 같이 제조하였다. (각 단계에서 10분씩 평형화시키면서) 단계적으로 측정 셀 온도를 증가시킴으로써 다양한 온도에서 브룩필드 모델 DV-II 점도계로 점도를 모니터링하였다. 결과는 하기 그래프에 나타나 있다. 겔화 온도가 약 34°C임을 즉시 인식할 수 있다.



[0119]

[0120] **비교예 1: HPMC 타입 2910을 사용한 캡슐의 제조**

[0121] 2%에서 점도가 3 cPs인 26.3% HPMC 타입 2910의 5 kg 조성물을 실시예 1 및 2에서와 같이 제조하였다. 확인된 겔화 온도는 47°C이었다. 덩핑 조성물을 45°C에서 유지하면서 크기 0의 캡슐을 상기 실시예 2에서와 동일한 공정 조건 하에 제조하였다(45°C에서 덩핑 조성물의 점도는 2000 cPs임).

[0122] 결과: 허용가능한 치수가 취득되었다(140 μm를 초과한 상부 벽의 두께). 그러나, 캡슐을 덩핑 핀으로부터 떼어 내는 동안 거의 모든 캡슐이 깨졌기 때문에 너무 깨지기 쉬운 캡슐이 취득되었다.

[0123] **비교예 2: HPMC 타입 2910을 사용한 캡슐의 제조**

[0124] 2%에서 점도가 6 cPs인 17.9% HPMC 타입 2910의 5 kg 조성물을 실시예 1 및 2에서와 같이 제조하였다. 확인된 겔화 온도는 50°C이었다. 덩핑 조성물을 48°C에서 유지하면서 크기 0의 캡슐을 상기 실시예 2에서와 동일한 공정 조건 하에 제조하였다(45°C에서 덩핑 조성물의 점도는 2000 cPs임).

[0125] 결과: 허용불가능한 치수가 취득되었다(불충분한 겔화 거동, 핀 상에서 부분적으로 흘러내리는 조성물, 80 μm 미만의 상부 벽의 두께). 따라서, HPMC 타입 2910과 같은 다른 HPMC를 사용한 경우와 비교할 때 HPMC 타입 2906을 사용한 경우의 이점을 확인할 수 있다.

[0126] **비교예 3: 너무 낮은 덩핑 용액 점도를 가진 캡슐의 제조**

[0127] 실시예 2를 다시 수행하되, 32°C에서 측정된 점도가 900 cPs인 덩핑 용액을 사용하였다. 점도에서의 이러한 감소는 물을 조성물에 첨가하여 달성하였다.

[0128] 덩핑 후 핀 상에서의 겔화는 충분하지 않았고, 용액이 건조하는 동안 흘러내려 상부 벽의 두께가 허용될 수 있 기에는 너무 낮은 50 μm 미만이었다. 결과: 덩핑 용액에 대한 900 cPs의 점도는 허용가능한 겔화 능력 및 상부 벽 두께를 갖기에는 너무 낮았다.