

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 019 391**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.07.2017 PCT/JP2017/024564**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.01.2018 WO18008660**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.07.2017 E 17824263 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.01.2025 EP 3485911**

54 Título: **Cápsula dura que presenta una dureza mejorada, y método para fabricar la misma**

30 Prioridad:

06.07.2016 JP 2016134353

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

20.05.2025

73 Titular/es:

**QUALICAPS CO., LTD. (100.00%)
321-5, Ikezawacho Yamatokoriyama-shi
Nara 639-1032, JP**

72 Inventor/es:

**OSAKI, YOSHIRO;
USUI, TOSHIMITSU y
ASO, MAKOTO**

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 3 019 391 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

Cápsula dura que presenta una dureza mejorada, y método para fabricar la misma

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una cápsula dura con dureza mejorada, y a un método para producir la cápsula dura.

10 **Técnica anterior**

Las cápsulas duras presentan una larga historia como técnica de preparación de uso oral; y son muy convenientes dado que son capaces de encapsular una amplia diversidad de contenidos mediante un método que sea lo más sencillo posible, y administrar los contenidos a los usuarios.

15 "Manipulabilidad" ("runnability") se refiere a la facilidad de operabilidad tras la encapsulación de un contenido en una cápsula dura, o tras colocar una cápsula dura con un contenido encapsulado en la misma en un material de envase externo. Cuando las cápsulas se manipulan con un dispositivo de llenado de alta velocidad, puede producirse adsorción o presión local, y puede provocarse la deformación de las cápsulas debido a la tensión local. 20 El grado de deformación depende de la dureza de la película de cápsula. Si la película de cápsula es dura, el grado de deformación será pequeño, y son posibles una manipulación más rápida y más estable; en otras palabras, aumenta la manipulabilidad. Además, cuando se ejerce instantáneamente una tensión local excesiva sobre una cápsula dura, se produce una deformación local excesiva, lo que puede dar como resultado la rotura de la cápsula. La manipulabilidad asimismo aumenta a medida que disminuye la fragilidad. Adicionalmente, una cápsula dura, 25 que es dura y no se rompe fácilmente, presenta un pequeño riesgo de rotura, o un pequeño riesgo de fuga o salpicadura posterior del contenido tras el transporte, o cuando el usuario la toca con sus manos. Dicha manipulación sencilla y cómoda de las cápsulas duras se considera ventajosa.

30 Existen restricciones de seguridad con respecto a los materiales poliméricos que pueden utilizarse para productos farmacéuticos o composiciones de cápsulas alimentarias; por lo tanto, no se pueden adoptar métodos para mejorar la dureza o la resistencia a la rotura aumentando el grado de reticulación o aumentando la reactividad inductora de reticulación. Sin embargo, la resistencia a la rotura puede mejorarse de forma relativamente sencilla independientemente de la dureza de la cápsula, sin cambiar la estructura del material polimérico utilizado como 35 ingrediente principal, mediante un método de control del peso molecular que presenta una influencia menor sobre la seguridad. Este método se realiza generalmente aumentando el peso molecular para potenciar el entrelazamiento de las cadenas principales. Por otra parte, puesto que la dureza del material polimérico apenas depende del peso molecular una vez que se fija la relación de la cadena principal y los sustituyentes en el material polimérico de la película de cápsula, es difícil mejorar la dureza de la cápsula mediante el control del peso molecular.

40 Además, los materiales mixtos obtenidos mezclando diferentes materiales poliméricos a menudo no son adecuados como material de cápsula dura debido a su insuficiente compatibilidad, o a una moldeabilidad de la cápsula inapropiada.

45 Por otra parte, puede ser posible la adición de algunos aditivos, preferentemente aditivos altamente seguros con un peso molecular relativamente bajo que están aprobados como aditivos farmacéuticos o alimentarios; sin embargo, un material que permita una mejora significativa en la dureza de la película de cápsula es hasta ahora desconocido.

50 En primer lugar, si el ingrediente principal del material es incapaz de formar una película plana y continua con un espesor de aproximadamente 100 μm , que es adecuado para una cápsula dura, el material no es adecuado como un material de película de cápsula dura. Además, cuando se añade una gran cantidad de una carga inorgánica de uso común, tal como se ha mencionado anteriormente, es difícil obtener una película plana que presente un espesor uniforme de aproximadamente 100 μm . Esto asimismo plantea problemas de seguridad.

55 Puesto que es necesario seleccionar el ingrediente principal de la película de cápsula con la premisa de seleccionar una combinación adecuada de un material polimérico y aditivos para una película de cápsula dura y mejorar la dureza de la cápsula, el simple uso de un método de mejora de la dureza para un material polimérico general sin modificaciones es claramente insuficiente.

60 Las cápsulas duras que contienen, como ingrediente principal, un compuesto de celulosa, tal como hidroxipropilmetilcelulosa, son ventajosas porque son químicamente estables y presentan un bajo contenido de humedad; asimismo aseguran la resistencia a la rotura en una determinada medida incluso a baja humedad, en comparación con las cápsulas de gelatina de uso común como cápsulas duras. Por otra parte, dado que los 65 compuestos de celulosa son ligeramente inferiores a las cápsulas de gelatina en términos de dureza, es necesario mejorar la dureza de la película de cápsula (documento no de patente 1).

El documento EP 2 415 485 A1 divulga una cápsula dura que presenta una película que comprende un copolímero de poli(alcohol vinílico) y un polímero hidrosoluble seleccionado de entre el grupo que consiste en polímeros de celulosa, dextrina y polivinilpirrolidona.

5

Listado de referencias

Documentos no de patente

10 Documento no de patente 1: Moawia M. Al-Tabakha: J Pharm Pharmaceut Sci (www.cspCanada.org) 13 (3) 428-442, 2010

Sumario de la invención

15 Problema técnico

Además, puesto que las cápsulas duras que contienen poli(alcohol vinílico) como ingrediente principal se ablandan en un ambiente con una humedad relativa superior a aproximadamente el 50 %, es necesario mejorar la dureza de la película de cápsula a fin de conservar un determinado grado de dureza en dicho ambiente.

20

Además, cuando se usa una cápsula dura como preparación de cápsula de inhalación, una dosis única del fármaco se sella en la cápsula dura, y la cápsula se perfora con un pequeño punzón para permitir la inhalación del fármaco en el interior a un caudal apropiado. En este caso, la película de cápsula no debe ser fácilmente soluble; sin embargo, puede producirse de manera no deseable una excesiva deformación de la cápsula presionando con un punzón, o la propagación de grietas o la rotura desde el orificio o la periferia del mismo. Esto puede provocar que trozos rotos de la película de cápsula se mezclen con la preparación para inhalación dentro de la cápsula, o puede dar como resultado un fallo en la descarga de una cantidad estable del fármaco. Por lo tanto, para formar un pequeño orificio con un contorno claro, se requieren la dureza y la resistencia a la rotura (tenacidad) apropiadas cuando se realiza un orificio con un punzón.

25

30

Un objetivo de la presente invención es mejorar la dureza de la película de cápsula de una cápsula dura, con el fin de asegurar una manipulabilidad y una dureza superiores según las necesidades.

35 Solución al problema

Los inventores de la presente invención han realizado una exhaustiva investigación y han descubierto que la dureza de una cápsula dura puede mejorarse añadiendo un producto de descomposición de almidón a una base de cápsula dura. Los inventores han descubierto, además, que la dureza de la película de cápsula de una cápsula dura puede mejorarse añadiendo por lo menos un mineral de arcilla seleccionado de entre el grupo que consiste en talco, bentonita y caolín a una base de cápsula dura.

40

La presente invención se completó basándose en los hallazgos anteriores, y comprende las siguientes formas de realización.

45

I-1-1. Una cápsula dura que comprende una película que contiene una base y un agente mejorador de dureza, en la que

la base es hidroxipropilmetilcelulosa; y

50

el agente mejorador de dureza es por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en productos de descomposición de almidón que presentan un valor de equivalente de dextrosa (DE) de 13 a 38, y dos o más tipos de producto de descomposición de almidón combinados de forma que presenten un valor de DE calculado de 13 a 38, siempre que los dos o más tipos de producto de descomposición de almidón excluyan productos de descomposición de almidón que presenten únicamente un valor de DE de 5 o inferior y monosacáridos.

55

I-1-2. La cápsula dura según el punto I-1-1, en la que el agente mejorador de dureza es dos o más tipos de producto de descomposición de almidón, y los dos o más tipos de producto de descomposición de almidón se seleccionan de entre productos de descomposición de almidón que presentan un valor DP superior a 5 y no superior a 50.

60

I-1-3. La cápsula dura según los puntos I-1-1 o I-1-2, en la que la cantidad del agente mejorador de dureza contenido en la cápsula dura es del 10 al 30 % en peso basada en 100 % en peso del total de los componentes de la película de cápsula dura, excluida la humedad.

65

I-1-4. La cápsula dura según uno cualquiera de los puntos I-1-1 a I-1-3, que comprende además un agente

gelificante, o un agente gelificante y un auxiliar gelificante.

I-1-5. La cápsula dura según el punto I-1-4, en la que el agente gelificante es κ -carragenano, y el auxiliar gelificante es cloruro de potasio.

I-1-6. La cápsula dura según uno cualquiera de los puntos I-1-1 a I-1-5, que comprende además un plastificante y/o un agente protector de la luz.

I-1-7. La cápsula dura según uno cualquiera de los puntos I-1-1 a I-1-6, en la que la cápsula dura comprende además por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en bentonita, talco y caolín.

I-2-1. Una disolución de preparación de cápsula dura que comprende una base y un agente mejorador de dureza, en la que

la base es hidroxipropilmetilcelulosa; y

el agente mejorador de dureza es por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en productos de descomposición de almidón que presentan un valor de equivalente de dextrosa (DE) de 13 a 38, y dos o más tipos de producto de descomposición de almidón combinados de manera que presenten un valor de DE calculado de 13 a 38, siempre que los dos o más tipos de producto de descomposición de almidón excluyan productos de descomposición de almidón que presenten únicamente un valor de DE de 5 o inferior y monosacáridos.

I-2-2. La disolución de preparación de cápsula dura según el punto I-2-1, en la que el agente mejorador de dureza es dos o más tipos de producto de descomposición de almidón, y los dos o más tipos de producto de descomposición de almidón se seleccionan de entre productos de descomposición de almidón que presentan un valor DP superior 5 y no superior a 50.

I-2-3. La disolución de preparación de cápsula dura según el punto I-2-1 o I-2-2, en la que la cantidad del agente mejorador de dureza contenido en la cápsula dura es de 10 a 30 % en peso basada en 100 % en peso del total de los componentes de la disolución de preparación, excluido el disolvente.

I-2-4. La disolución de preparación de cápsula dura según uno cualquiera de los puntos I-2-1 a I-2-3, que comprende además un agente gelificante, o un agente gelificante y un auxiliar gelificante.

I-2-5. La disolución de preparación de cápsula dura según el punto I-2-4, en la que el agente gelificante es κ -carragenano, y el auxiliar gelificante es cloruro de potasio.

I-2-6. La disolución de preparación de cápsula dura según uno cualquiera de los puntos I-2-1 a I-2-5, que comprende además un plastificante y/o un agente protector de la luz.

I-2-7. La disolución de preparación de cápsula dura según uno cualquiera de los puntos I-2-1 a I-2-6, en la que la cápsula dura comprende además por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en bentonita, talco y caolín.

I-3-1. Un método de preparación de una cápsula dura, que comprende la etapa siguiente:

preparar una cápsula dura utilizando la disolución de preparación de cápsula dura según uno cualquiera de los puntos I-2-1 a I-2-7.

I-3-2. El método de preparación de una cápsula dura según el punto I-3-1, siendo el método de preparación de una cápsula dura un método de gelificación en frío.

I-3-2. El método de preparación de una cápsula dura según el punto I-3-1 o I-3-2, siendo el método de preparación de una cápsula dura un método para mejorar la dureza de una cápsula dura.

II-1-1. Una cápsula dura que comprende una película que contiene una base y un agente mejorador de dureza,

(i) en la que la base es por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en compuestos de celulosa, poli(alcohol vinílico) y copolímeros de poli(alcohol vinílico);

en la que el agente mejorador de dureza es por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en talco, bentonita y caolín;

en la que la cantidad de talco contenida en la cápsula dura es superior a 10 % en peso y no superior a 50 % en peso basada en 100 % en peso del total de los componentes de la película de la cápsula dura,

excluida la humedad;

5 en la que la cantidad de bentonita contenida en la cápsula dura es superior a 0.5 % en peso e inferior a 10 % en peso basada en 100 % en peso del total de los componentes de la película de la cápsula dura, excluida la humedad; y

10 en la que la cantidad de caolín contenida en la cápsula dura es no inferior a 10 % en peso y no superior a 50 % en peso basada en 100 % en peso del total de los componentes de la película de la cápsula dura, excluida la humedad.

10 II-1-2. La cápsula dura según el punto II-1-1, que comprende además un agente gelificante, o un agente gelificante y un auxiliar gelificante.

15 II-1-3. La cápsula dura según el punto II-1-2, en la que el agente gelificante es κ-carragenano, y el auxiliar gelificante es cloruro de potasio.

20 II-1-4. La cápsula dura según uno cualquiera de los puntos II-1-1 a II-1-3, que comprende además un plastificante y/o un agente protector de la luz.

20 II-2-1. Una disolución de preparación de cápsula dura que comprende una base y un agente mejorador de dureza,

25 (i) en la que la base es por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en compuestos de celulosa, poli(alcohol vinílico) y copolímeros de poli(alcohol vinílico);

25 en la que el agente mejorador de dureza es por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en talco, bentonita y caolín;

30 en la que la cantidad de talco contenida en la cápsula dura es superior a 10 % en peso y no superior a 50 % en peso basada en 100 % en peso del total de los componentes de la película de la cápsula dura, excluida la humedad;

35 en la que la cantidad de bentonita contenida en la cápsula dura es superior a 0.5 % en peso e inferior a 10 % en peso basada en 100 % en peso del total de los componentes de la película de la cápsula dura, excluida la humedad; y

40 en la que la cantidad de caolín contenida en la cápsula dura es no inferior a 10 % en peso y no superior a 50 % en peso basada en 100 % en peso del total de los componentes de la película de la cápsula dura, excluida la humedad.

40 II-2-2. La disolución de preparación de cápsula dura según el punto II-2-1, que comprende además un agente gelificante, o un agente gelificante y un auxiliar gelificante.

45 II-2-3. La disolución de preparación de cápsula dura según el punto II-2-2, en la que el agente gelificante es κ-carragenano, y el auxiliar gelificante es cloruro de potasio.

II-2-4. La disolución de preparación de cápsula dura según uno cualquiera de los puntos II-2-1 a II-2-3, que comprende además un plastificante y/o un agente protector de la luz.

50 II-3-1. Un método de preparación de una cápsula dura, que comprende la etapa siguiente:

preparar una cápsula dura utilizando la disolución de preparación de cápsula dura según uno cualquiera de los puntos II-2-1 a II-2-4.

55 II-3-2. El método de preparación de una cápsula dura según el punto II-3-1, en el que el método de preparación de una cápsula dura es un método de gelificación en frío.

60 II-3-3. El método de preparación de una cápsula dura según el punto II-3-1 o II-3-2, siendo el método de preparación de una cápsula dura un método para mejorar la dureza de una cápsula dura.

Efectos ventajosos de la invención

La presente invención proporciona una cápsula dura con dureza mejorada, y un método de preparación de la cápsula dura.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 representa una película fijada en un aparato de pruebas universal Autograph. La figura 1(a) es una vista anterior, y la figura 1(b) es una vista en perspectiva.

La figura 2 representa un estado en el que un penetrador metálico comprime la parte superior de la película. La figura 2(a) representa un estado antes de la compresión y la figura 2(b) representa un estado después de la compresión. La figura 2(c) representa una relación entre la profundidad de compresión y la fuerza de prueba de compresión. El diámetro del penetrador es de 9 mm.

La figura 3 representa una medición del estado de dureza para una cápsula dura. La figura 3(a) representa las posiciones del penetrador, la cápsula y el soporte de cápsula tras la compresión de la cápsula. La anchura del penetrador es de 4.5 mm. La posición de compresión de la cápsula se encuentra a 7.9 mm del extremo cortado de la cápsula. La figura 3(b) es una vista superior de una cápsula fijada en un soporte de cápsula.

Descripción de las formas de realización1. Explicación de los términos(1) Material de cápsula dura

En primer lugar, se explican los términos para su utilización en la presente memoria descriptiva, reivindicaciones, etc. Los términos que se utilizan en la presente invención son tal como se explican en esta sección, a menos que se especifique lo contrario.

En la presente invención, "cápsula dura" se refiere a un tipo de cápsula que se produce produciendo en primer lugar una película de cápsula, y después encapsulando el contenido en la película de cubierta de cápsula (la película de cápsula) producida. La cápsula está compuesta habitualmente por una parte de tapa y una parte de cuerpo, y asimismo se denomina una cápsula dura o una cápsula de dos piezas. La "cápsula dura" de la presente invención no comprende cápsulas blandas, que se producen disponiendo el contenido entre dos láminas de película y adhiriendo a continuación las dos láminas de película entre sí, cápsulas sin costuras, que se producen añadiendo gota a gota un contenido con una disolución de película a un líquido de solidificación, o microcápsulas, que se preparan incorporando un principio activo en el interior mediante deposición o emulsificación de material de base.

En la presente invención, la "base" se refiere a un componente principal para formar una película de cápsula dura. Preferentemente, la base es hidrófila, puede disolverse fácilmente en el sistema digestivo, forma una cubierta de cápsula (forma una película) con una resistencia apropiada, es decir, dureza y resistencia a la rotura, después del secado, y es un material polimérico químicamente estable. Puesto que se requieren una seguridad y una estabilidad adecuadas para productos farmacéuticos y composiciones alimentarias, no se prefieren los materiales altamente reactivos o altamente reticulables. Como polímero hidrófilo utilizado en la presente invención, por ejemplo, se puede utilizar por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en compuestos de celulosa, poli(alcohol vinílico) (PVA) y copolímeros de poli(alcohol vinílico) (copolímeros de PVA).

Los ejemplos de compuestos de celulosa que pueden utilizarse en la presente invención incluyen éteres de celulosa hidrosolubles en los que uno o más átomos de hidrógeno de grupos hidroxilo de celulosa se reemplazan con por lo menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo que consiste en grupos alquilo y grupos hidroxialquilo. Los ejemplos de los "grupos alquilo" en los grupos alquilo y grupos hidroxialquilo incluyen grupos alquilo inferior lineales o ramificados que presentan de 1 a 6 átomos de carbono, y preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos específicos incluyen metilo, etilo, butilo y propilo. Los ejemplos específicos de compuestos de celulosa hidrosolubles incluyen (alquil inferior)celulosas, tales como metilcelulosa; hidroxí-(alquil inferior)celulosas, tales como hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa; e hidroxí-(alquil inferior)alquilcelulosas, tales como hidroxietilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa (en la presente memoria a veces asimismo denominada hipromelosa o HPMC). De entre los mismos, la hidroxipropilmetilcelulosa es el compuesto de celulosa más preferido debido a sus propiedades formadoras de película y excelente resistencia mecánica en condiciones de baja humedad. Los ejemplos de aplicación de un compuesto de celulosa a una cápsula dura incluyen los descritos en la patente US nº 2.526.683, la patente US nº 2.718.667, la patente US nº 3.617.588, la patente US nº 4.365.060, la patente US nº 4.993.137, la patente US nº 5.032.074, la patente US nº 5.431.917, la patente US nº 5.756.123, la patente US nº 6.517.865, la patente US nº 6.649.180, la patente US nº 2010/0168410, la patente US nº 9.138.920 y la patente US nº 9.211.659.

La hidroxipropilmetilcelulosa que puede utilizarse en la presente invención incluye la hipromelosa que se muestra en la tabla 1, que se prescribe en la Japanese Pharmacopoeia.

ES 3 019 391 T3

Tabla 1

Tipo de grado de sustitución	Grupo metoxi (%)		Grupo hidroxipropilo (%)	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
1828	16.5	20.0	23.0	32.0
2208	19.0	24.0	4.0	12.0
2906	27.0	30.0	4.0	7.5
2910	28.0	30.0	7.0	12.0

5 Además, la hidroxipropilmetilcelulosa de la presente invención incluye hipromelosa que presenta el peso molecular siguiente, que se ha aprobado para su utilización como aditivo alimentario en Japón.

Peso molecular

- 10 Unidades estructurales no sustituidas: 162.14
- Unidades estructurales sustituidas: aproximadamente 180 (grado de sustitución: 1.19), aproximadamente 210 (grado de sustitución: 2.37)
- 15 Polímero: aproximadamente 13 000 (n = aproximadamente 70) a aproximadamente 200 000 (n = aproximadamente 1000).

20 La hidroxipropilmetilcelulosa comercialmente disponible presenta normalmente una relación de peso molecular medio ponderal (Mw)/peso molecular medio numérico (Mn) (Mw/Mn) dentro del intervalo de 1.5 a 4. El peso molecular medio ponderal (Mw) y el peso molecular medio numérico (Mn) que se utilizan para calcular esta relación (Mw/Mn) pueden determinarse ambos por cromatografía en gel (cromatografía de exclusión por tamaño). El principio y el método de la cromatografía en gel no están limitados. Por ejemplo, se puede hacer referencia a la descripción en "The United States Pharmacopeia: USP30/The National Formulary: NF25", capítulo "Chromatography", sección "Size-Exclusion Chromatography".

25 Los ejemplos de hidroxipropilmetilcelulosa comercialmente disponibles incluyen la serie TC-5, la serie SB-4 (marca comercial) y la serie METOLOSE (marca comercial) de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., la serie AnyCoat-C (marca comercial) de Lotte (anteriormente Samsung) Precision Chemistry Co. Ltd., y la serie Methocel (marca comercial) de The Dow Chemical Company.

30 Además, la hipromelosa que se utiliza en la presente invención incluye hipromelosa que presenta una viscosidad de 3 a 50 mPa·s medida a 20 °C ± 0.1 °C en forma de una disolución acuosa al 2 % en peso de hipromelosa.

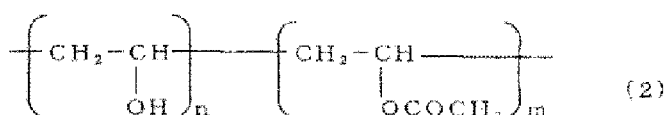
35 En la presente invención, la hipromelosa se puede utilizar sola, o en una combinación de dos o más. En cualquier caso, se puede utilizar preferentemente hipromelosa que presenta un "valor de viscosidad de hipromelosa" dentro del intervalo de 300 a 5000, preferentemente de 300 a 1500, y más preferentemente de 300 a 960. El "valor de viscosidad de hipromelosa" se refiere a la suma de productos obtenidos multiplicando la viscosidad de cada hipromelosa utilizada para preparar una película de cápsula, medida a 20 °C ± 0.1 °C en forma de una disolución acuosa al 2 % en peso de hipromelosa, por la proporción (partes en peso) de cada hipromelosa, sobre la base de 100 partes en peso de la cantidad total de hipromelosa. Más específicamente, cuando se utiliza hipromelosa sola que presenta una viscosidad de 6 mPa·s medida en forma de una disolución acuosa al 2 % en peso de hipromelosa para producir una película de cápsula, el "valor de viscosidad de hipromelosa" es 600, que se obtiene mediante el siguiente cálculo: 6 mPa·s * 100 partes en peso. Cuando se utilizan 30 partes en peso de hipromelosa que presenta una viscosidad de 4 mPa·s y 70 partes en peso de hipromelosa que presenta una viscosidad de 6 mPa·s, medida en forma de una disolución acuosa al 2 % en peso de hipromelosa, en combinación para producir una película de cápsula, el "valor de viscosidad de hipromelosa" es 540, que se obtiene mediante el siguiente cálculo: 4 mPa·s * 30 partes en peso + 6 mPa·s * 70 partes en peso.

50 En general, un peso molecular más bajo proporciona una viscosidad más baja. Un peso molecular bajo, es decir, una baja viscosidad, proporciona una mejor solubilidad de las cápsulas duras; sin embargo, las cápsulas duras con una baja viscosidad tienden a romperse fácilmente.

55 Por lo tanto, para productos farmacéuticos de utilización oral en los que es importante una buena solubilidad, la viscosidad es preferentemente de 300 a 960. Por otra parte, para los fármacos o alimentos de utilización por inhalación en los que la resistencia a la rotura es importante, la viscosidad es preferentemente de 500 a 1500.

El PVA se refiere a un polímero obtenido por saponificación de poli(acetato de vinilo). En general, existen dos tipos de PVA: PVA completamente saponificado con un grado de saponificación del 97 % en moles o superior, que se

representa mediante la fórmula (1) a continuación; y PVA parcialmente saponificado con un grado de saponificación del 78 al 96 % en moles, que se representa mediante la fórmula (2) a continuación. En la presente invención, se pueden utilizar ambos tipos de PVA, es decir, PVA completamente saponificado y PVA parcialmente saponificado. Aunque el grado de saponificación no está particularmente limitado, se utiliza preferentemente un PVA parcialmente saponificado con un grado de saponificación del 78 al 90 % en moles, en particular de aproximadamente 87 a 90 % en moles.

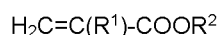


(en las n y m representan cada uno cualquier número entero).

El grado de polimerización medio (n) de PVA no está particularmente limitado, siempre que el PVA pueda formar una película. En general, el PVA presenta preferentemente un grado de polimerización medio de aproximadamente 400 a 3300 y, de forma particularmente preferida, de aproximadamente 400 a 2000. El peso molecular medio ponderal de PVA, calculado a partir del grado de polimerización medio anterior y el grado de saponificación, es de aproximadamente 18 000 a aproximadamente 175 000. No obstante, el peso molecular medio ponderal no está particularmente limitado al mismo.

Los ejemplos de copolímeros de PVA incluyen copolímeros de PVA obtenidos mediante la copolimerización del PVA o uno o varios derivados de PVA mencionados anteriormente con un monómero vinílico polimerizable. Los ejemplos de derivados de PVA incluyen derivados de PVA conocidos, tales como PVA modificado con amina, PVA modificado con etileno y PVA que presenta uno o varios grupos tiol en uno o más extremos del mismo (PVA tiolado de forma terminal). Resulta preferido el PVA tiolado de forma terminal.

Los ejemplos de monómeros vinílicos polimerizables incluyen (1) ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido itacónico; (2) sales de sodio, sales de potasio, sales de amonio y sales de alquilamina de los compuestos descritos anteriormente en (1); (3) metacrilato de metilo, acrilato de metilo, metacrilato de etilo, acrilato de etilo, metacrilato de butilo, acrilato de butilo, metacrilato de isobutilo, acrilato de isobutilo, metacrilato de ciclohexilo, acrilato de ciclohexilo, metacrilato de 2-etilhexilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilonitrilo, acrilamida, dimetilacrilamida, estireno, acetato de vinilo, metacrilato de hidroxietilo, acrilato de hidroxietilo, ésteres de polietilenglicol y ácido metacrílico, ésteres de polietilenglicol y ácido acrílico, ésteres de polipropilenglicol y ácido metacrílico, ésteres de polipropilenglicol y ácido acrílico, N-vinilpirrolidona y acriloilmorfolina; (4) compuestos representados por la fórmula:



(en la que R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que presenta de 1 a 4 átomos de carbono).

El monómero vinílico polimerizable es preferentemente una combinación de por lo menos un compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste en los compuestos descritos en (1) y (2), y por lo menos un compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste en los compuestos descritos en (3). Resulta preferida particularmente una combinación de ácido acrílico o ácido metacrílico con metacrilato de metilo.

El copolímero de PVA es preferentemente un copolímero de alto peso molecular que comprende un PVA parcialmente saponificado como esqueleto, y se produce mediante copolimerización del PVA con ácido acrílico y metacrilato de metilo. Más preferentemente, el copolímero de PVA es un copolímero de PVA producido mediante copolimerización de un PVA parcialmente saponificado que presenta un grado de polimerización medio de aproximadamente 300 a 500 con un monómero vinílico polimerizable tal como se ha descrito anteriormente (en particular, ácido acrílico y metacrilato de metilo) en una relación en peso en el intervalo de aproximadamente 6:4 a 9:1. Como monómeros vinílicos polimerizables se utilizan preferentemente ácido acrílico y metacrilato de metilo en una relación en peso de ácido acrílico:metacrilato de metilo en el intervalo de aproximadamente 3:7 a 0.5:9.5 para formar un copolímero con un PVA parcialmente saponificado. Se prefiere particularmente un copolímero de PVA producido mediante copolimerización de un PVA parcialmente saponificado que presenta un grado de polimerización medio de 300 a 500, metacrilato de metilo y ácido acrílico en una relación (en peso) de 60 a 90:7 a 38:0.5 a 12.

Los ejemplos de copolímeros de PVA disponibles comercialmente incluyen la serie POVACAT (marca registrada) (NissinKasei Co., Ltd.).

5 Los ejemplos de aplicación de PVA o un copolímero de PVA a cápsulas duras incluyen los divulgados en los documentos WO02/17848, WO1999/046329, WO2009/125483 y la patente US nº 6.967.026.

10 En la presente invención, el PVA y el o los copolímeros de PVA pueden utilizarse en combinación. La relación de mezcla del PVA con respecto al copolímero de PVA no está particularmente limitada. La relación de mezcla de copolímero de PVA:PVA (en peso) puede encontrarse en el intervalo de 100:0 a 0:100 y, preferentemente, de 99.9:0.1 a 0.1:99.9.

15 En la presente invención, el "agente mejorador de dureza" es un componente que puede mejorar la dureza de una película de cápsula después de la preparación. Se pueden utilizar como el agente mejorador de dureza un componente, o dos o más componentes. Cuando el agente mejorador de dureza comprende dos o más componentes, estos dos o más componentes se pueden mezclar de antemano, y a continuación disolverlos en un disolvente para una disolución de preparación de cápsulas; o se pueden disolver individualmente en un disolvente para una disolución de preparación de cápsulas; o se pueden disolver individualmente en un disolvente para una disolución de preparación de cápsulas y a continuación mezclarse entre sí. El agente mejorador de dureza que se utiliza en la presente invención preferentemente no perjudica las propiedades generales, tales como la seguridad necesaria para su uso en productos farmacéuticos o composiciones alimentarias, la estabilidad química (evitación de reacciones con los materiales contenidos), la estabilidad en almacenamiento (cambio con el tiempo), la propiedad de protección frente a la luz, baja permeabilidad al oxígeno, baja permeabilidad al vapor de agua, bajo contenido de agua y carga constante.

25 La cápsula dura de la presente invención puede comprender, además de la base y el agente mejorador de dureza, un agente gelificante, un auxiliar gelificante, un plastificante, un lubricante, un secuestrante, un colorante, un agente protector de la luz, humedad residual (asimismo denominada simplemente humedad), etc.

30 Los ejemplos de agentes gelificantes incluyen carragenano, polisacárido de semilla de tamarindo, pectina, goma xantana, goma de algarrobo, curdlano, gelatina, furcellarano, agar, goma gelana y similares. Estos pueden utilizarse individualmente o en una combinación de dos o más.

35 Entre los agentes gelificantes anteriores, el carragenano presenta una alta resistencia de gel. Además, el carragenano, incluso cuando se usa en una pequeña cantidad, puede proporcionar un excelente efecto de gelificación en presencia de iones específicos. Por lo tanto, el carragenano es el agente gelificante más preferido. En general, se conocen tres tipos de carragenano: kappa-carragenano, iota-carragenano y lambda-carragenano. En la presente invención, se pueden utilizar preferentemente kappa-carragenano y iota-carragenano con dureza y capacidad de gelificación relativamente altas. La pectina puede clasificarse en pectina LM y pectina HM, según la diferencia en el grado de esterificación. La goma gelana asimismo se puede clasificar en goma gelana acilada (goma gelana nativa) y goma gelana desacilada según la presencia o ausencia de acilación. En la presente invención, puede utilizarse cualquiera de los anteriores, independientemente del tipo.

45 Cuando la cápsula dura utilizada en la presente invención comprende el agente gelificante, su contenido puede ser, por ejemplo, de 0.05 a 10 % en peso, preferentemente de 0.1 a 9.5 % en peso, más preferentemente de 0.2 a 9 % en peso, y todavía más preferentemente de 0.3 a 8 % en peso, basado en 100 % en peso del total de los componentes de la película de cápsula dura, excluida la humedad.

50 Asimismo se puede utilizar un auxiliar gelificante según el tipo de agente gelificante utilizado. Cuando se usa carragenano como agente gelificante, por ejemplo, se pueden utilizar en combinación con el carragenano los siguientes auxiliares gelificantes. Para el kappa-carragenano, los ejemplos de auxiliares gelificantes que pueden utilizarse incluyen compuestos capaces de donar por lo menos un tipo de ion seleccionado de entre ion potasio, ion amonio y ion calcio, tales como cloruro de potasio, fosfato de potasio, cloruro de amonio, acetato de amonio y cloruro de calcio. Para el iota-carragenano, los ejemplos de auxiliares gelificantes que pueden utilizarse incluyen compuestos capaces de donar iones calcio en agua, tales como cloruro de calcio. Cuando se usa goma gelana como agente gelificante, los ejemplos de auxiliares gelificantes que se pueden utilizar en combinación con el agente gelificante incluyen compuestos capaces de donar en agua por lo menos un ion seleccionado de entre iones sodio, iones potasio y iones calcio, tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio y sulfato de magnesio. Además, como ácido orgánico o una sal hidrosoluble del mismo asimismo se puede utilizar ácido cítrico o citrato de sodio.

60 Cuando la cápsula dura de la presente invención comprende un auxiliar gelificante, tal como cloruro de potasio, su contenido puede encontrarse, por ejemplo, en el intervalo de 2.2 % en peso o menos, preferentemente de 0.1 a 2.1 % en peso, más preferentemente de 0.2 a 1.9 % en peso, y todavía más preferentemente de 0.3 a 1.6 % en peso, basado en 100 % en peso del total de los componentes de la película de cápsula dura, excluida la humedad.

65 Cuando se usa hidroxipropilmetilcelulosa como compuesto de celulosa, el agente gelificante que se puede utilizar

preferentemente en combinación con hidroxipropilmetilcelulosa es, por ejemplo, carragenano, de forma particularmente preferida kappa-carragenano, y el auxiliar gelificante que se puede utilizar preferentemente con dicho carragenano es, por ejemplo, cloruro de potasio.

5 Puede utilizarse cualquier plastificante sin limitación siempre que pueda utilizarse en productos farmacéuticos o composiciones alimentarias. Los ejemplos de plastificantes que pueden utilizarse incluyen adipato de dioctilo, poliéster de ácido adipico, aceite de soja epoxidado, diéster de ácido epoxihexahidroftálico, caolín, citrato de trietilo, glicerol, éster de ácido grasos de glicerol, aceite de sésamo, una mezcla de dimetilpolisiloxano y dióxido de silicio, D-sorbitol, triglicérido de cadena media, alcohol de azúcar líquido derivado de almidón de maíz, triacetina, glicerina
10 concentrada, aceite de ricino, fitosterol, ftalato de dietilo, ftalato de dioctilo, ftalato de dibutilo, butilftalilglicolato de butilo, propilenglicol, polioxietilén (105) polioxipropilén (5) glicol, polisorbato 80, macrogol 1500, macrogol 400, macrogol 4000, macrogol 600, macrogol 6000, miristato de isopropilo, una mezcla de aceite de semilla de algodón y aceite de soja, monoestearato de glicerilo y linoleato de isopropilo. Cuando se utiliza un plastificante, la cantidad de plastificante añadida puede encontrarse, por ejemplo, normalmente en el intervalo de 15 % en peso o menos, preferentemente de 13 % en peso o menos, más preferentemente de 11 % en peso o menos, y todavía más preferentemente de 8 % en peso o menos, basada en 100 % en peso del total de los componentes de la película de cápsula dura, excluida la humedad.

20 Los ejemplos de secuestrantes incluyen ácido etilendiaminotetraacético, ácido acético, ácido bórico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido fosfórico, ácido tartárico o sales de estos ácidos, metafosfato, dihidroxietilglicina, lecitina, β -ciclodextrina y combinaciones de los mismos.

25 Puede utilizarse cualquier lubricante sin limitación siempre que pueda utilizarse para productos farmacéuticos o composiciones alimentarias. Los ejemplos de lubricantes incluyen estearato de calcio, estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio, cera de carnauba, almidón, éster de ácido grasos de sacarosa, ácido silícico anhidro ligero, macrogol, talco, aceite vegetal hidrogenado, y similares.

30 Se pueden utilizar cualesquier colorante y agente de protección de la luz sin limitación, siempre que se puedan utilizar para productos farmacéuticos o composiciones alimentarias. Los ejemplos de colorantes incluyen tanino de gambir en polvo, extracto de cúrcuma, cloruro de metilosanilinio, óxido de hierro amarillo, sesquióxido de hierro amarillo, OPASPRAY K-1-24904, esencia de naranja, óxido de hierro marrón, negro de carbón, caramelo, carmín, caroteno líquido, β -caroteno, elemento sensible a la luz nº 201, extracto de regaliz, pan de oro, extracto de *Sasa albo-marginata*, óxido de hierro negro, ácido silícico anhidro ligero, *Daemonorops draco* (*keketsu*), óxido de zinc, óxido de titanio, sesquióxido de hierro, amarillo disazo, colorante alimentario azul nº 1 y su laca alumínica, colorante alimentario azul nº 2 y su laca alumínica, colorante alimentario amarillo nº 4 y su laca alumínica, colorante alimentario amarillo nº 5 y su laca alumínica, colorante alimentario verde nº 3 y su laca alumínica, colorante alimentario rojo nº 2 y su laca alumínica, colorante alimentario rojo nº 3 y su laca alumínica, colorante alimentario rojo nº 102 y su laca alumínica, colorante alimentario rojo nº 104 y su laca alumínica, colorante alimentario rojo nº 105 y su laca alumínica, colorante alimentario rojo nº 106 y su laca alumínica, hidróxido de sodio, talco, clorofilina de cobre y sodio, clorofila de cobre, extracto de té verde de cebada sin cáscara en polvo, extracto de té verde de cebada sin cáscara, rojo de fenol, fluoresceína de sodio, d-borneol, verde malaquita, miristato de octildodecilo, azul de metileno, carbono medicinal, butirato de riboflavina, riboflavina, té verde en polvo, fosfato de amonio y manganeso, fosfato de riboflavina sódico, aceite de rosa, colorante de cúrcuma, clorofila, colorante de ácido carmínico, colorante alimentario rojo nº 40 y su laca alumínica, achiote hidrosoluble, clorofilina de hierro y sodio, caroteno de dunaliella, colorante de pimentón, caroteno de zanahoria, norbixina potásica, norbixina sódica, caroteno de aceite de palma, rojo de remolacha, colorante de pericarpio de uva, colorante de grosella negra, colorante de monascus, colorante rojo de cártamo, colorante amarillo de cártamo, colorante de caléndula, fosfato de riboflavina sódico, colorante de rubia roja, colorante de alcanet, aluminio, caroteno de patata, colorante de camarón, colorante de krill, colorante de naranja, colorante de cacao, negro de carbón de cacao, colorante de ostra, colorante de cangrejo, colorante de algarrobo, lámina de escamas de pescado, plata, colorante de kusagi (*Clerodendrum trichotomum*), colorante azul de gardenia, colorante rojo de gardenia, colorante amarillo de gardenia, colorante de kooroo, clorofina, colorante de kaoliang, negro de carbón de huesos, colorante de hierba de bambú, colorante de nuez de karité, colorante de raíz de litospermo, colorante de sándalo rojo, negro de carbón vegetal, colorante de sappan, colorante de espirulina, colorante de cebolla, colorante de tamarindo, colorante de maíz, colorante de tomate, colorante de cacahuete, colorante de Phaffia, colorante de nuez de pecán, amarillo de monascus, achiote en polvo, colorante de algas *haematococcus*, colorante de batata púrpura, colorante de maíz púrpura, colorante de fíame púrpura, colorante de hollín de aceite vegetal, colorante de laca, rutina, extracto de enju (*Styphnolobium japonicum*), extracto de planta completa de trigo sarraceno, colorante de palo de tinte, colorante de col lombarda, colorante de arroz rojo, colorante de rábano rojo, colorante de judía adzuki, extracto de hoja de *Hydrangea serrata*, colorante de sepia, colorante de uguisukagur (*Lonicera gracilipes*), colorante de baya del saúco, té de oliva, colorante de arándano rojo, colorante de grosella espinosa, colorante de arándano rojo, colorante de baya de salmón, colorante de fresa, colorante de cereza dulce oscura, colorante de cereza, colorante de baya dedal, colorante de baya de zarzamora, zumo de piña, colorante de baya de Gaylussacia, colorante de zumo de uva, colorante de grosella negra, colorante de mora, colorante de ciruela, colorante de arándano azul, zumo de bayas, colorante de baya de zarza boysen, colorante de mirtilo, colorante de baya de morera blanca, colorante de guinda, colorante de frambuesa, colorante de grosella roja, zumo de limón, colorante de baya de zarza

logan, polvo de clorella, cacao, colorante de azafrán, colorante de planta de bistec, colorante de achicoria, colorante de laver, colorante de hibisco, extracto de malta, pimentón en polvo, zumo de remolacha roja, zumo de zanahoria y similares.

5 Los ejemplos de agentes protectores de la luz incluyen óxido de titanio, sesquióxido de hierro, sesquióxido de hierro amarillo, óxido de hierro negro, laca aluminica de colorante alimentario azul nº 1, laca aluminica de colorante alimentario azul nº 2, laca aluminica de colorante alimentario amarillo nº 4, laca aluminica de colorante alimentario amarillo nº 5, laca aluminica de colorante alimentario verde nº 3, laca aluminica de colorante alimentario rojo nº 2, laca aluminica de colorante alimentario rojo nº 3, laca aluminica de colorante alimentario rojo nº 102, laca aluminica de colorante alimentario rojo nº 104, laca aluminica de colorante alimentario rojo nº 105, laca aluminica de colorante alimentario rojo nº 106, laca aluminica de rojo nº 40 y similares.

Las cápsulas duras farmacéuticas pueden contener óxido de titanio como agente protector de la luz para evitar la degradación del contenido debido a rayos ultravioleta, etc.

15 Normalmente resulta preferido que la película de cápsula después de la preparación contenga un pequeño porcentaje de humedad residual. Cuando las cápsulas después del moldeo se secan en el intervalo de 30 °C a 100 °C, el contenido de humedad de las cápsulas se estabiliza a un nivel de humedad residual saturada específico según el contenido de sólidos y la composición de las cápsulas. Por supuesto, cuando el tratamiento de secado se realiza a una temperatura más alta, el contenido de humedad se estabiliza a un nivel de humedad saturada en un tiempo más corto. El contenido de humedad residual depende de la humedad ambiental durante el almacenamiento de la cápsula, y cambia casi reversiblemente. Es decir, el nivel de humedad saturada después del secado completo a una temperatura de 30 a 100 °C, y el almacenamiento adicional a una temperatura y humedad relativa constantes durante varios días, se estabiliza a un nivel constante. En la presente invención, se usa el nivel de humedad saturada después de un almacenamiento a temperatura ambiente y una humedad relativa de 43 % durante varios días.

Se prefiere más bien que esté contenida una pequeña cantidad de humedad residual para mantener la resistencia a la rotura. El contenido de humedad residual, medido a temperatura ambiente y una humedad relativa de 43 % en términos de nivel de humedad saturada, es preferentemente de por lo menos 1 % o superior, preferentemente de 2 % o superior, y más preferentemente de 3 % o superior, con respecto al peso total de la película de cápsula. Por otra parte, un contenido de humedad residual excesivamente grande puede provocar una reacción con un fármaco encapsulado durante el almacenamiento a largo plazo. Por lo tanto, el contenido de humedad residual es preferentemente de 8 % o inferior, y más preferentemente de 6 % o inferior.

El nivel de humedad saturada residual se puede expresar en términos de contenido de agua calculado a partir de la pérdida en el secado, y se puede medir de la forma siguiente.

Procedimiento para determinar el contenido de agua de la película de cápsula mediante el método de pérdida en el secado

Se dispone una muestra (una cápsula dura o una película moldeada) en un desecador que posee una atmósfera en la que la humedad se mantiene constante mediante la disposición de una disolución acuosa saturada de carbonato de potasio en el desecador, y el desecador se sella. La humedad de la muestra se controla a 25 °C durante 1 semana. En presencia de una disolución acuosa saturada de carbonato de potasio se puede crear una atmósfera con una humedad relativa de aproximadamente 43 %. Se mide el peso (peso húmedo) de la muestra después del control de la humedad. La muestra se calienta después a 105 °C durante 2 horas, y se mide de nuevo el peso (peso seco) de la muestra. A partir de la diferencia entre el peso de la muestra antes del secado (peso húmedo) y el peso de la muestra después del secado (peso seco), se calcula la cantidad de agua eliminada por calentamiento y secado a 105 °C durante 2 horas (contenido de agua) según la fórmula siguiente.

Contenido de agua (%) = $\frac{[(\text{peso húmedo de la muestra}) - (\text{peso seco de la muestra}) / \text{peso húmedo de la muestra}] \times 100}{}$

(2) Procedimiento de preparación de cápsulas duras

El método de preparación de una disolución de preparación de cápsulas (líquido de inmersión) no está particularmente limitado. Los ejemplos de métodos incluyen, pero sin limitación, un método en el que después de disolver opcionalmente un agente gelificante y/o un auxiliar gelificante en agua purificada calentada a una temperatura de aproximadamente 70 a 80 °C se dispersa un compuesto de celulosa hidrosoluble en el agua purificada, y la dispersión se enfría después a una temperatura deseada de líquido de inmersión (normalmente a una temperatura de 35 a 60 °C, preferentemente de 40 a 60 °C) para disolver el compuesto de celulosa hidrosoluble, preparando de esta forma una disolución de preparación de cápsulas (líquido de inmersión) uniforme; y un método en el que, después de dispersar un compuesto de celulosa hidrosoluble en agua caliente a una temperatura de aproximadamente 70 a 80 °C y enfriar la dispersión una vez para disolver el compuesto de celulosa hidrosoluble, se añaden un agente gelificante y/o un auxiliar gelificante a la disolución y se disuelven en la misma

si es necesario, y la disolución resultante se calienta de nuevo a una temperatura de aproximadamente 30 a 50 °C para preparar una disolución de preparación de cápsulas (líquido de inmersión) uniforme y ajustar la disolución a la temperatura deseada del líquido de inmersión. Además, los ejemplos de métodos de formación por gelificación térmica que se describen a continuación incluyen un método en el que un compuesto de celulosa hidrosoluble se dispersa en agua caliente a una temperatura de aproximadamente 70 a 90 °C sin añadir ni agente gelificante ni auxiliar gelificante, y la dispersión resultante se enfría una vez a aproximadamente temperatura ambiente o a una temperatura inferior para disolver el compuesto de celulosa hidrosoluble.

La viscosidad de la disolución de preparación de cápsulas no está particularmente limitada. Preferentemente, la viscosidad de la disolución de preparación de cápsulas es generalmente de 100 a 20 000 mPa·s, y más preferentemente de 300 a 10 000 mPa·s, en las condiciones de temperatura utilizadas para la inmersión de un punzón de formación de cápsulas (temperatura del líquido de inmersión) (de 30 a 80 °C, preferentemente de 40 a 60 °C). La cantidad de disolvente en la disolución de preparación de cápsulas puede ser, por ejemplo, normalmente de 60 a 90 % en peso, y preferentemente de 70 a 85 % en peso. La cantidad total de los componentes de la película de cápsula dura, excluido el disolvente, en la disolución de preparación de cápsulas puede ser, por ejemplo, de 10 al 40 % en peso, y preferentemente de 15 a 30 % en peso.

La viscosidad se refiere en la presente memoria a una viscosidad medida con un viscosímetro rotacional Brookfield a una temperatura predeterminada a 60 rpm durante 1 minuto utilizando un rotor nº 2 para una viscosidad inferior a 500 mPa·s, un rotor nº 3 para una viscosidad de por lo menos 500 mPa·s e inferior a 2000 mPa·s, y un rotor nº 4 para una viscosidad de 2000 mPa·s o superior.

La concentración de cada componente contenido en la disolución de preparación de cápsulas se describe a continuación.

El método de preparación (de moldeo) de una cápsula dura no está particularmente limitado, siempre que la disolución de preparación de cápsulas según la presente invención se use para preparar una cápsula. Una cápsula dura se produce generalmente sumergiendo un punzón de moldeo, que es un molde para formar cápsulas, en una disolución acuosa de un material formador de película de cápsula, y curando y secando posteriormente la película adherida al punzón de moldeo cuando el punzón de moldeo se extrae de la disolución, para obtener así una cápsula con una forma y un espesor deseados (procedimiento de inmersión). Específicamente, el método de preparación de una cápsula dura puede comprender las etapas siguientes: preparar una disolución de preparación de cápsulas, por ejemplo produciendo una disolución de preparación de cápsulas mediante el método anterior o adquiriendo una disolución de preparación de cápsulas, y sumergir un punzón de formación de cápsulas en la disolución de preparación de cápsulas y extraer posteriormente el punzón de la disolución para permitir que la disolución adherida al punzón de formación de cápsulas gelifique, y a continuación secar la película gelificada a una temperatura de 20 a 80 °C para preparar una cápsula. En algún caso, el moldeo asimismo se puede llevar a cabo efectuando un enfriamiento para aumentar la viscosidad y un secado, sin realizar ninguna etapa de gelificación.

Más específicamente, la cápsula dura que se utiliza en la presente invención puede producirse por medio de las siguientes etapas de moldeo:

(1) una etapa de inmersión de un punzón de formación de cápsulas en una disolución de preparación de cápsulas (líquido de inmersión) que contiene un compuesto de celulosa (y, si es necesario, un agente gelificante y/o un auxiliar gelificante) (etapa de inmersión);

(2) una etapa de extraer el punzón de formación de cápsulas de la disolución de preparación de cápsulas (líquido de inmersión) para permitir que la disolución que se adhiere a la superficie exterior del punzón de formación de cápsulas gelifique (etapa de gelificación);

(3) una etapa de secar la película de cápsula gelificada (película gelificada) formada sobre la superficie externa del punzón de formación de cápsulas (etapa de secado); y

(4) una etapa de retirar la película de cápsula seca del punzón de formación de cápsulas (etapa de remoción).

Si es necesario, se puede realizar la siguiente etapa de calentamiento después de la etapa (4):

(5) una etapa de calentar la película de cápsula gelificada (película gelificada) a una temperatura de 30 a 150 °C, que se realiza después de la etapa de gelificación (2) y que puede realizarse antes, después o simultáneamente con la etapa de secado (3) o después de la etapa de remoción (4).

Cuando se utiliza una disolución que no contiene un agente gelificante, tal como carragenano, como disolución de preparación de cápsulas (líquido de inmersión), la etapa de gelificación (2) se puede realizar utilizando un punzón de formación de cápsulas calentado a una temperatura de 60 °C o superior, aprovechando la propiedad de que un compuesto de celulosa hidrosoluble se convierte en sí mismo en un gel a una temperatura de 60 °C o superior (procedimiento de gelificación térmica). Específicamente, en la etapa de inmersión (1), se prepara una disolución

de preparación de cápsulas (líquido de inmersión) ajustada a una temperatura constante de 25 a 50 °C, preferentemente de 35 a 45 °C; y el punzón de formación de cápsulas, que está calentado a una temperatura apropiada de, por ejemplo, de 60 a 150 °C, preferentemente de 60 a 120 °C, y más preferentemente de 70 a 90 °C, según la temperatura del líquido de la disolución de preparación de cápsulas, se sumerge en la disolución de preparación de cápsulas. Posteriormente, en la etapa de gelificación (2), el punzón de formación de cápsulas se extrae de la disolución de preparación de cápsulas (líquido de inmersión) para permitir que la disolución de preparación de cápsulas adherida a la superficie exterior del punzón de formación de cápsulas gelifique.

Por otra parte, cuando se utiliza una disolución que contiene un agente gelificante, tal como carragenano, como disolución de preparación de cápsulas (líquido de inmersión), la etapa de gelificación (2) se puede realizar ajustando la temperatura circundante del aparato de fabricación de cápsulas a una temperatura de normalmente 35 °C o inferior, preferentemente de 30 °C o inferior, y más preferentemente a temperatura ambiente o una temperatura inferior, para permitir que la disolución de preparación de cápsulas adherida a la superficie exterior del punzón de formación de cápsulas se enfríe (procedimiento de gelificación en frío). A este respecto, se aprovecha la propiedad de que la disolución se convierte en un gel a una temperatura de 50 °C o inferior. Específicamente, la gelificación en frío se realiza de la manera siguiente. En la etapa de inmersión (1) se prepara una disolución de preparación de cápsulas (líquido de inmersión) cuya temperatura se mantiene constante a una temperatura de 35 a 60 °C, preferentemente de 40 a 60 °C; y se sumerge en la disolución de preparación de cápsulas un punzón de formación de cápsulas, que está calentado a una temperatura apropiada de 10 a 30 °C, preferentemente de 13 a 28 °C, y más preferentemente de 15 a 25 °C, según la temperatura del líquido de la disolución de preparación de cápsulas. Posteriormente, en la etapa de gelificación (2), el punzón de formación de cápsulas se extrae de la disolución de preparación de cápsulas (líquido de inmersión) para permitir que la disolución de preparación de cápsulas adherida a la superficie exterior del punzón de formación de cápsulas gelifique.

La etapa de secado (3) se puede realizar a temperatura ambiente. La etapa de secado (3) se realiza normalmente soplando aire a temperatura ambiente. La etapa de remoción (4) se realiza separando del punzón de formación de cápsulas la película de cápsula seca formada sobre la superficie del punzón de formación de cápsulas.

La etapa de calentamiento (5) opcional se puede realizar después de la etapa de gelificación (2), es decir, después de que la disolución de preparación de cápsulas se convierta en un gel (solidifique). El tratamiento de calentamiento puede realizarse en cualquier etapa después de la etapa de gelificación (2); y puede realizarse, por ejemplo, antes, después o durante la etapa de secado (3) o después de la etapa de retirada (4). Preferentemente, después de la etapa de gelificación (2), la película de cápsula gelificada se somete a una etapa de secado a temperatura ambiente, y se realiza un tratamiento de calentamiento, estando la película de cápsula gelificada en un estado secado o semisecado. La temperatura de calentamiento no está particularmente limitada, siempre que se encuentre dentro del intervalo de 30 a 150 °C. La temperatura de calentamiento se encuentra preferentemente en el intervalo de 40 a 100 °C, y más preferentemente de 50 a 80 °C. El tratamiento de calentamiento se puede realizar normalmente enviando aire a una temperatura de 30 a 150 °C.

La película de cápsula así preparada se corta a una longitud predeterminada, y después se proporciona como una cápsula dura con un par constituido por una porción de cuerpo y una porción de tapa que se acoplan o no se acoplan entre sí.

El espesor de película de las cápsulas duras se encuentra normalmente en el intervalo de 50 a 200 µm. En particular, el espesor de la pared lateral de las cápsulas actualmente disponibles en el mercado es normalmente de 70 a 150 µm, y preferentemente de 80 a 120 µm. El tamaño de las cápsulas duras incluye el tamaño nº 00, nº 0, nº 1, nº 2, nº 3, nº 4, nº 5, etc. En la presente invención, se puede utilizar cualquier tamaño de cápsulas duras.

Con un método de solidificación que depende exclusivamente de la evaporación de la humedad de una disolución de preparación de cápsulas y del secado, sin que estén involucrados fenómenos de gelificación, asimismo se puede formar una película de cápsula.

Cuando se moldean cápsulas duras utilizando poli(alcohol vinílico) y un copolímero de poli(alcohol vinílico) como materiales de base, estos materiales de base no presentan propiedades de gelificación térmica por sí mismos. Por lo tanto, se usa un agente gelificante frío, y la inmersión y el secado se pueden realizar de la misma manera que el método de gelificación en frío para compuestos de celulosa. Sin embargo, resulta preferido que la temperatura de secado sea relativamente alta y se encuentre en el intervalo de 80 a 150 °C. Es decir, solo las condiciones de secado son preferentemente similares a las del método de gelificación térmica descrito anteriormente.

(3) Llenado de la cápsula dura con contenido, y utilización de la cápsula dura

El método de llenado de la cápsula dura con contenido no está particularmente limitado.

El llenado de la cápsula dura con contenido se puede realizar, por ejemplo, utilizando una máquina de llenado de cápsulas conocida divulgada en los documentos JP2007-144014A, JP2000-226097A o similares, tal como una

máquina de llenado de cápsulas completamente automática (nombre del modelo: LIQFIL super 80/150, producida por Qualicaps Co., Ltd.), y una máquina de llenado y sellado de cápsulas (nombre del modelo: LIQFIL super FS, producida por Qualicaps Co., Ltd.).

5 En el método de llenado, la unión provisional y la unión verdadera de cápsulas duras se aseguran mediante un mecanismo de cierre tal como se divulga en la patente US nº 3.508.678, la patente US nº 3.823.843, la patente US nº 4.040.536, la patente US nº 4.822.618, la patente US nº 5.769.267, etc. La dureza de la cápsula dura asimismo es importante para mantener de manera estable dicho mecanismo de cierre.

10 Para evitar una apertura malintencionada y la entrada de materia extraña, y para evitar de forma segura fugas de materiales de relleno líquidos mediante un sellado más seguro además del mecanismo de cierre descrito anteriormente por medio del frotado conjunto de la tapa y el cuerpo, la porción de ajuste de cápsula puede sellarse utilizando el sello de banda divulgado en el documento JP2005-187412A o el documento JP2009-504630A.

15 La utilización de la cápsula dura de la presente invención no está particularmente limitada. Los ejemplos preferidos de utilidades incluyen preparaciones de uso oral, preparaciones para inhalación, y similares.

20 Resulta preferido que las preparaciones de utilización oral se disuelvan rápidamente en el estómago o los intestinos. A fin de permitir que una película de cápsula se disuelva en los intestinos y libere un fármaco en los intestinos, asimismo pueden formarse cápsulas entéricas recubriendo la superficie de la película de cápsula con un material de base entérico. Las cápsulas entéricas asimismo pueden formarse produciendo la película de cápsula en sí misma mediante la utilización, exclusiva o parcial, de un material de base entérico. La cápsula entérica no está particularmente limitada siempre que presente la propiedad de no disolverse en el estómago, sino de disolverse en los intestinos. Por ejemplo, las cápsulas entéricas pueden ser cápsulas que apenas se disuelven en una disolución diluida de ácido clorhídrico de pH 1.2 (Japanese Pharmacopoeia, primer fluido) durante un periodo de más de 2 horas, y que se disuelven en una disolución tampón de pH 6.8 (Japanese Pharmacopoeia, segundo fluido).

30 Además, un fármaco puede liberarse de la cápsula dura de una forma sostenida. Para la liberación sostenida gradual de un fármaco, la superficie de la película de cápsula puede recubrirse con una película de liberación sostenida.

35 Las preparaciones para inhalación pueden producirse mediante el sellado de una dosis individual de un fármaco en cada cápsula dura y disponiendo la cápsula en un dispositivo, tal como los divulgados en la patente US nº 4.069.819, la patente US nº 4.210.140, la patente US nº 7.669.596, la patente US nº 2010-0300440A, etc. La cápsula se perfora con un pequeño punzón, o se rompe para permitir la inhalación del fármaco en el interior a un caudal apropiado.

40 El contenido encapsulado en la cápsula dura no está particularmente limitado. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, productos farmacéuticos para seres humanos y animales, cuasifármacos, cosméticos y alimentos.

45 La forma del contenido tampoco está particularmente limitada. Por ejemplo, el contenido puede encontrarse en forma de líquido, gel, polvo, gránulos, comprimidos, microgránulos o una mezcla de los mismos (un estado híbrido).

50 Cuando el contenido encapsulado en la cápsula dura es un producto farmacéutico, los ejemplos del mismo incluyen por lo menos un tipo de ingrediente farmacéutico seleccionado de entre tónicos nutricionales, fármacos antipiréticos/analgésicos/antiinflamatorios, fármacos psicotrópicos, fármacos ansiolíticos, fármacos antidepresivos, fármacos hipnóticos/sedantes, fármacos antiespasmódicos, fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central, mejoradores del metabolismo cerebral, mejoradores de la circulación cerebral, fármacos antiepilépticos, estimulantes de nervios simpáticos, digestivos, antiácidos, fármacos antiulcerosos, fármacos antitusivos/expectorantes, fármacos antieméticos, promotores de la respiración, broncodilatadores, fármacos antialérgicos, fármacos para odontología y la cavidad oral, fármacos antihistamínicos, fármacos cardiotónicos, fármacos antiarrítmicos, fármacos diuréticos, fármacos antihipertensivos, vasoconstrictores, vasodilatadores coronarios, vasodilatadores periféricos, fármacos antihiperlipidémicos, colagogos, antibióticos, fármacos quimioterápicos, fármacos antidiabéticos, fármacos antiosteoporóticos, fármacos antirreumáticos, relajantes del músculo esquelético, fármacos espasmolíticos, preparaciones hormonales, narcóticos alcaloides, fármacos sulfa, fármacos antigota, fármacos anticoagulantes, fármacos antineoplásicos, y similares. Dichos ingredientes farmacéuticos no están particularmente limitados, y pueden seleccionarse, por ejemplo, de entre una amplia diversidad de ingredientes farmacéuticos conocidos. Los ejemplos específicos incluyen los ingredientes descritos en los párrafos [0055] a [0060] del documento WO2006/070578.

65 Cuando el contenido encapsulado en la cápsula dura es un alimento, los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ingredientes funcionales, tales como ácido docosahexaenoico, ácido eicosapentaenoico, ácido α -lipoico, jalea real, isoflavona, agaricus, acerola, aloe, aloe vera, cúrcuma, L-carnitina, oligosacárido, cacao, catequina, capsaicina, manzanilla, agar, tocoferol, ácido linolénico, xilitol, quitosano, GABA, ácido cítrico, clorela, glucosamina, ginseng,

coenzima Q10, azúcar moreno, colágeno, condroitina, hongo de corchete, escualeno, estevia, ceramida, taurina, saponina, lecitina, dextrina, *Houttuynia cordata*, niacina, *Bacillus natto*, salmuera, bacterias acidolácticas, palmetto de sierra, miel, *Coix lacrima-jobi* var. *ma-yuen*, extracto de albaricoque (ume) japonés, ácido pantoténico, ácido hialurónico, vitamina A, vitamina K, vitamina C, vitamina D, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B6, vitamina B12, quercetina, proteína, propóleo, mulukhiya, ácido fólico, licopeno, ácido linoleico, rutina y *Ganoderma lucidum*.

(4) Evaluación de la dureza

La dureza de la cápsula dura se puede evaluar, por ejemplo, preparando la disolución de preparación de cápsulas descrita anteriormente, formando después una película moldeada mediante la utilización de un aplicador de película y evaluando la dureza de la película moldeada. La película moldeada formada presenta un espesor de $100 \mu\text{m} \pm 5 \mu\text{m}$, y se corta a un tamaño de 10 mm x 50 mm. A continuación se controla la humedad de la película moldeada a 25 °C y una humedad relativa de 43 % (una disolución acuosa saturada de carbonato de potasio), por ejemplo, durante 1 semana, y la dureza de la película moldeada se evalúa a continuación en una prueba de compresión.

La evaluación de la dureza se realiza de la manera siguiente. La película moldeada con humedad controlada curvada en forma de arco se fija en el soporte de una máquina de pruebas universal Autograph (por ejemplo, AGS-J: Shimadzu Corporation) (tal como se representa en la figura 1a, la película fijada en el soporte presentaba una anchura de 2 cm y una altura de 2 cm). La parte superior de la película de 5 a 8 mm se comprime con un penetrador metálico (figura 2b), y se determina el máximo del valor de la fuerza de prueba de compresión de la película moldeada (figura 2c). El valor obtenido se compara con el valor de la fuerza de prueba de compresión de un patrón de referencia (una película producida utilizando los mismos componentes que los del espécimen de prueba excepto el agente mejorador de dureza, y que contiene la base en una cantidad aumentada en una cantidad correspondiente a la cantidad del agente mejorador de dureza), evaluándose así la dureza. La velocidad de compresión es, por ejemplo, de 50 mm/min, y el diámetro del penetrador metálico es, por ejemplo, de 9 mm (figura 2b).

La dureza de la cápsula se evalúa de la forma siguiente. La porción de cuerpo de la cápsula con humedad controlada se coloca en una máquina de pruebas universal Autograph (por ejemplo, AGS-J: Shimadzu Corporation) (figuras 3a y 3b), y se comprime con un penetrador metálico (figura 3a), determinando de este modo el valor de la fuerza de prueba de compresión a una profundidad de compresión seleccionada libremente. La velocidad de compresión es, por ejemplo, de 10 mm/min, y la profundidad de compresión es, por ejemplo, de 3 mm (figura 3a). La compresión con un penetrador metálico se realiza en una porción de la cápsula de 3.4 a 7.9 mm desde el extremo cortado de la cápsula.

La dureza puede evaluarse, por ejemplo, según los siguientes criterios, definiéndose como 100 la fuerza de compresión del patrón de referencia que no contiene agente mejorador de dureza que se describe a continuación.

Una fuerza de prueba de compresión de 110 o superior e inferior a 120 se evalúa como "dureza mejorada".

Una fuerza de prueba de compresión de 120 o superior se evalúa como "dureza altamente mejorada".

Una fuerza de prueba de compresión de 90 o superior e inferior a 110 se evalúa como "dureza sin cambios".

Una fuerza de prueba de compresión inferior a 90 se evalúa como "debilitamiento".

2. Cápsula dura que comprende producto de descomposición de almidón, y disolución de preparación de la cápsula dura

(1) Cápsula dura

La cápsula dura según esta forma de realización comprende una película que contiene una base, y un producto de descomposición de almidón como agente mejorador de dureza. El "agente mejorador de dureza" al que se hace referencia en esta sección se distingue del agente mejorador de dureza que se utiliza en la sección 3 posterior. La base es hidroxipropilmetilcelulosa. La cantidad de base en esta forma de realización se obtiene restando el % en peso total de los componentes de la película de cápsula distintos de la base del 100 % en peso, definiéndose la cantidad total de los componentes de la película de cápsula dura, excluida la humedad, como el 100 % en peso.

"Producto de descomposición de almidón" es un término genérico para productos intermedios obtenidos durante el proceso de descomposición del almidón en dextrosa, y se representa por $(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5)_n \cdot x\text{H}_2\text{O}$. El producto de descomposición de almidón puede obtenerse tratando el almidón con oxígeno, ácido, calor, etc., según un método de producción de dextrina conocido. El producto de descomposición de almidón incluye dextrina y maltosa.

"Dextrina" es un término genérico para productos intermedios obtenidos durante el proceso de descomposición del almidón en maltosa o dextrosa (Japanese Pharmacopoeia, 16ª edición). La dextrina se obtiene tratando almidón

ES 3 019 391 T3

con oxígeno, ácido, calor, etc., y se representa por $(C_6H_{10}O_5)_n \cdot xH_2O$. La dextrina se clasifica aproximadamente tal como se muestra a continuación en la tabla 2.

Tabla 2

Nombre	Reacción con yodo	Rotación óptica específica	Peso molecular
Amilodextrina	Azul índigo	+190 a +195°	>10 000
Eritrodextrina	Rojo a marrón	+194 a +196°	6200 a 7000
Achrodextrina	Marrón pálido	+192°	3700
Maltodextrina	Incoloro	+181 a +183°	-

Los ejemplos de dextrina disponibles comercialmente incluyen la serie Martrin (marca registrada) de GPC, la serie Glucidex (marca registrada) de Roquette, la serie Amycol (marca registrada) y la serie JP Dextrin (marca registrada) de Nippon Starch Chemical Co., Ltd., la serie Pinedex (marca registrada) de Matsutani Chemical Industry Co., Ltd., y similares.

DE es una abreviatura para "equivalente de dextrosa", una expresión común en la técnica para describir el contenido total de azúcar reductor de un material, expresado como porcentaje de dextrosa sobre la base del peso seco. El azúcar reductor se mide como glucosa y se calcula en términos de una relación del azúcar reductor con respecto al contenido total de sólidos, y es un índice que muestra el grado de descomposición de un producto de descomposición. La medición del valor de DE se realiza generalmente según el método de Somogyi, pero no está limitada al mismo. Este método es mejor que la medición de la distribución de pesos moleculares en sí en términos de reproducibilidad del valor obtenido. El producto de descomposición de almidón con un valor de DE de 10 o inferior puede denominarse dextrina. El producto de descomposición de almidón con un valor de DE superior a 10 e inferior a 20 puede denominarse maltodextrina. Los productos de descomposición de almidón con un valor de DE superior a 20 pueden denominarse caramelo en polvo.

Generalmente, la dextrina disponible comercialmente es una mezcla de productos de descomposición de almidón que presentan diferentes grados de polimerización y que presentan máximos de distribución correspondientes al peso molecular de los polímeros de glucosa que constituyen la dextrina. En este caso, el valor de DE de la dextrina es acorde con la indicación del producto. El valor DP representado por la fórmula

$$\text{Valor DP} = 100/\text{valor de DE}$$

se refiere al grado de polimerización de glucosa por molécula de dextrina, es decir, al número medio de unidades de glucosa presentes en la dextrina.

El valor de DE calculado se refiere a un valor de DE aparente cuando la dextrina comprende dos o más tipos de producto de descomposición de almidón que presentan diferentes valores de DE. El valor de DE calculado se determina de la forma siguiente. En primer lugar, para cada producto de descomposición de almidón combinado, se obtiene un valor calculado a partir del [valor de DE del producto de descomposición de almidón x la cantidad del producto de descomposición de almidón añadido (% en peso)]. Se calcula la suma de los valores así obtenidos de los productos de descomposición de almidón combinados. Esta suma se divide por la cantidad total de los productos de descomposición de almidón añadidos (% en peso) para obtener un valor de DE calculado. La cantidad de los productos de descomposición de almidón añadidos es su contenido, basado en 100 % en peso del total de los componentes de la película de cápsula dura, excluida la humedad.

Por ejemplo, cuando la cápsula dura comprende un producto de descomposición de almidón A con un valor de DE de DEa en una cantidad del Wa % en peso, y un producto de descomposición de almidón B con un valor de DE de DEb en una cantidad del Wb % en peso, el valor de DE calculado se representa por la fórmula siguiente.

$$\text{Valor DE calculado} = \{(DEa \times WA) + (DEb \times Wb)\}/(Wa + Wb)$$

En esta forma de realización, se puede utilizar un producto de descomposición de almidón con un valor de DE de 13 a 38 como el producto de descomposición de almidón. Alternativamente, el producto de descomposición de almidón utilizado puede ser dos o más tipos de producto de descomposición de almidón combinados de manera que presenten un valor de DE calculado de 13 a 38 (siempre que los dos o más tipos de producto de descomposición de almidón excluyan los productos de descomposición de almidón que presenten solo un valor de DE de 5 o inferior y monosacáridos). El límite superior del valor de DE del producto de descomposición de almidón con un valor de DE de 13 a 38 es preferentemente 33. Cuando el agente mejorador de dureza es por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en dos o más tipos de producto de descomposición de almidón combinados de manera que presenten un valor de DE calculado de 13 a 38, los dos o más tipos de producto de descomposición de almidón se seleccionan preferentemente de entre productos de descomposición

de almidón que presentan un valor de DE superior a 5 e inferior a 50. De manera más preferida, el límite inferior del valor de DE de por lo menos uno de los productos de descomposición de almidón contenidos en los dos o más tipos de producto de descomposición de almidón es 6. El límite superior del valor de DE de por lo menos uno de los productos de descomposición de almidón contenidos en los dos o más tipos de producto de descomposición de almidón es preferentemente 40, y más preferentemente 38. Específicamente, los dos o más tipos de producto de descomposición de almidón son preferentemente una combinación de un producto de descomposición de almidón con un valor de DE superior a 5 y no superior a 11, y un producto de descomposición de almidón con un valor de DE de por lo menos 40 y no superior a 50. Cuando la cantidad de producto de descomposición de almidón que presenta únicamente un valor de DE superior a 5 y no superior a 11 es del W_a % en peso, y la cantidad de producto de descomposición de almidón que presenta únicamente un valor de DE de por lo menos 40 y no superior a 50 es del W_b % en peso, la relación de $W_b/(W_a+W_b)$ es preferentemente de 0.5 o inferior, y más preferentemente de 0.3 o inferior.

El límite inferior de la cantidad total del agente mejorador de dureza en esta forma de realización es de 3 % en peso, preferentemente de 5 % en peso, y más preferentemente del 10 % en peso, basado en 100 % en peso del total de los componentes de la película de cápsula dura, excluida la humedad. El límite superior de la cantidad total del agente mejorador de dureza en esta forma de realización es de 50 % en peso, preferentemente de 30 % en peso, y más preferentemente de 20 % en peso, basado en 100 % en peso del total de los componentes de la película de cápsula dura, excluida la humedad.

Cuando un monosacárido con un valor de DE de 100 (glucosa) se mezcla con un almidón (unidades de glucosa: de varios miles a varias decenas de miles o más) con un valor de DE de casi 0, tal como almidón, a fin de conseguir un valor de DE calculado dentro del intervalo mencionado anteriormente, no se pueden obtener efectos de mejora de la dureza en la película de cápsula.

En esta forma de realización, cuando se usa hidroxipropilmetilcelulosa como base, se puede añadir un disacárido con un valor de DE de 50 para mejorar la disolución de la cápsula dura (documento JP2010-270039A). Sin embargo, particularmente cuando se añade una gran cantidad de monosacárido o disacárido, la película de cápsula resultante se vuelve frágil. Por lo tanto, resulta preferido que la cantidad de monosacárido y/o disacárido se encuentre en el intervalo de 10 % en peso o menos, basado en 100 % en peso del total de los componentes de la película de cápsula dura, excluida la humedad, y sea inferior a la cantidad del agente mejorador de dureza en esta forma de realización.

La cápsula dura en esta forma de realización puede comprender además por lo menos un mineral de arcilla seleccionado de entre el grupo que consiste en talco, bentonita y caolín. Los ejemplos de bentonita, talco y caolín que se pueden utilizar incluyen los descritos en la sección posterior 3. La incorporación de un mineral de arcilla en la cápsula dura puede mejorar aún más la dureza de la cápsula.

Cuando se utilizan en combinación un agente mejorador de dureza y el mineral de arcilla, la cantidad total del agente mejorador de dureza y el mineral de arcilla contenidos se puede establecer dentro del intervalo de por lo menos 4 % en peso y no más de 50 % en peso, basado en 100 % en peso del total de los componentes de la película de cápsula dura, excluida la humedad. El límite inferior de este intervalo es preferentemente 13 % en peso, y más preferentemente 18 % en peso. El límite superior de este intervalo es preferentemente 80 % en peso, y más preferentemente 70 % en peso, todavía más preferentemente 50 % en peso, y de manera todavía incluso más preferida 35 % en peso. Este intervalo se puede establecer apropiadamente según la suma de la cantidad del agente mejorador de dureza y la cantidad de mineral de arcilla descrita a continuación en la sección 3 posterior. Más específicamente, cuando el mineral de arcilla es talco, la cantidad de agente mejorador de dureza se encuentra preferentemente en el intervalo de por lo menos 10 % en peso y no más de 30 % en peso, y la cantidad de talco se encuentra preferentemente en el intervalo de más de 10 % en peso y no más de 40 % en peso. Cuando el mineral de arcilla es bentonita, la cantidad de agente mejorador de dureza se encuentra preferentemente en el intervalo de por lo menos 10 % en peso y no más de 30 % en peso, y la cantidad de bentonita se encuentra preferentemente en el intervalo de por lo menos 1 % en peso y no más de 8 % en peso. Cuando el mineral de arcilla es caolín, la cantidad de agente mejorador de dureza se encuentra preferentemente en el intervalo de por lo menos 10 % en peso y no más de 30 % en peso, y la cantidad de caolín se encuentra preferentemente en el intervalo de por lo menos 11 % en peso y no más de 50 % en peso.

Los ejemplos específicos de la composición de la cápsula dura son los siguientes: cuando la cantidad de componentes de la película de cápsula dura, excluida la humedad, se define como 100 % en peso, la cantidad de agente mejorador de dureza es tal como se ha descrito anteriormente; y la cantidad de base puede ser el resto del contenido total de los componentes de la película de cápsula dura, excluida la humedad, basada en 100 % en peso del total de los componentes de la película de cápsula dura, excluida la humedad. Específicamente, la cantidad de base es de 20 a 97 % en peso, preferentemente de 50 a 93 % en peso, más preferentemente de 65 a 90 % en peso, y todavía más preferentemente de 70 a 85 % en peso. Cuando la película de cápsula dura comprende uno o varios componentes distintos de la base y del agente mejorador de dureza, la cantidad de agente gelificante es de 0.025 a 2.5 % en peso, preferentemente de 0.05 a 2.3 % en peso, más preferentemente de 0.075 a 2 % en peso, y todavía más preferentemente de 0.1 a 1.8 % en peso. Cuando la película de cápsula dura comprende un

auxiliar gelificante, tal como cloruro de potasio, la cantidad de auxiliar gelificante es, por ejemplo, de 2.5 % en peso o inferior, preferentemente de 0.1 a 2.3 % en peso, más preferentemente de 0.15 % a 2 % en peso, y todavía más preferentemente de 0.2 a 1.8 % en peso. Cuando la película de cápsula dura de esta forma de realización comprende un plastificante, la cantidad de plastificante se encuentra habitualmente, por ejemplo, dentro del intervalo de 15 % en peso o menos, preferentemente de 13 % en peso o menos, más preferentemente de 11 % en peso o menos, y todavía más preferentemente de 8 % en peso o menos. De manera similar, cuando la película de cápsula dura comprende un lubricante, un colorante, un agente protector de la luz, un secuestrante, un agente aromatizante o similar, la cantidad de cada aditivo puede establecerse adecuadamente dentro del intervalo de 15 % en peso o menos, preferentemente de 13 % en peso o menos, más preferentemente de 11 % en peso o menos, y todavía más preferentemente de 8 % en peso o menos.

(2) Disolución de preparación de cápsulas duras

La disolución de preparación de cápsulas para formar la cápsula dura según esta forma de realización comprende un disolvente y los componentes descritos anteriormente en la sección 2.(1). El disolvente no está particularmente limitado, siempre que sea un disolvente acuoso. El disolvente es preferentemente agua, etanol, o una mezcla de los mismos, y es más preferentemente agua.

Las concentraciones de los componentes anteriores contenidos en la disolución de preparación de cápsula dura no están limitadas, siempre que las cantidades de los componentes en la cápsula dura después de la preparación sean tal como se han descrito anteriormente. Más específicamente, cuando la cantidad total de los componentes de la disolución de preparación, excluida la humedad, se define como el 100 % en peso, las concentraciones de los componentes en la disolución de preparación de cápsulas no están limitadas siempre que las cantidades de los componentes en la cápsula dura después de la preparación se conviertan en los contenidos mencionados anteriormente en la cápsula dura. Las concentraciones finales en la disolución de preparación de cápsulas pueden ser, por ejemplo, las concentraciones siguientes. La concentración final se refiere a la concentración en la disolución final, es decir, la concentración en la disolución que realmente se utiliza para preparar la cápsula.

La concentración de la base es de 10 a 30 % en peso, preferentemente de 12 a 20 % en peso, y más preferentemente de 14 a 18 % en peso; la concentración del agente mejorador de dureza es de 0.6 a 10 % en peso, preferentemente de 1 a 6 % en peso, y más preferentemente de 2 a 4 % en peso. Cuando la disolución de preparación de cápsulas comprende uno o varios componentes distintos de la base y del agente mejorador de dureza, la concentración del agente gelificante es de 0.005 a 0.5 % en peso, preferentemente de 0.01 a 0.45 % en peso, y más preferentemente de 0.015 a 0.4 % en peso. Cuando se usa un auxiliar gelificante, la concentración del auxiliar gelificante es de 0.5 % en peso o menos, de 0.02 a 0.5 % en peso, preferentemente de 0.03 a 0.40 % en peso, y más preferentemente de 0.04 a 0.35 % en peso. Cuando la disolución de preparación de cápsulas contiene un lubricante, un colorante, un agente protector de la luz, un secuestrante, un agente aromatizante y similares, la cantidad de cada uno de dichos aditivos puede establecerse dentro del intervalo de no más de 0.5 % en peso.

Cuando la disolución de preparación de cápsulas según esta forma de realización contiene además por lo menos un mineral de arcilla seleccionado de entre el grupo que consiste en talco, bentonita y caolín, la cantidad de mineral de arcilla puede ser, por ejemplo, de 0.2 a 10 % en peso, y preferentemente de 0.5 a 4 % en peso, en términos de la concentración final en la disolución de preparación de cápsulas.

El método de preparación de la disolución de preparación de cápsulas es tal como se ha descrito anteriormente en la sección "1. Explicación de términos".

(3) Procedimiento de preparación de cápsulas duras

El método de preparación de una cápsula dura es tal como se ha descrito anteriormente en la sección "1. Explicación de términos". El método de preparación de una cápsula dura en esta forma de realización es asimismo un método para mejorar la dureza de una cápsula dura.

3. Cápsula dura que comprende por lo menos un mineral de arcilla mineral seleccionado de entre el grupo que consiste en talco, bentonita y caolín, y disolución de preparación de la cápsula dura

(1) Cápsula dura

La cápsula dura en esta forma de realización comprende una película que comprende una base y por lo menos un mineral de arcilla seleccionado de entre el grupo que consiste en talco, bentonita y caolín como agente mejorador de dureza. El "agente mejorador de dureza" al que se hace referencia en esta sección se puede distinguir del agente mejorador de dureza utilizado en la sección 2 anterior. La base es por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en compuestos de celulosa, poli(alcohol vinílico) y copolímeros de poli(alcohol vinílico), y preferentemente por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa, poli(alcohol vinílico) y copolímeros de poli(alcohol vinílico). La cantidad de base en esta

ES 3 019 391 T3

forma de realización se obtiene restando el % en peso total de los componentes de la película de cápsula distintos de la base del 100 % en peso, definiéndose la cantidad total de los componentes de la película de cápsula dura, excluida la humedad, como el 100 % en peso.

5 En esta forma de realización, el talco es un silicato de magnesio hidratado natural, y asimismo se denomina piedra jabonosa. El talco puro es $Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$ (peso molecular: 379.27). El talco comprende $Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$ como componente principal, y asimismo puede comprender clorita (silicato de aluminio y magnesio hidratado), magnesita (carbonato de magnesio), calcita (carbonato de calcio) y dolomita (carbonato de calcio y magnesio). El talco no comprende asbesto.

10 El tamaño de partícula del talco medido mediante el método de difracción-dispersión láser (norma JIS Z 8825:2013) es de aproximadamente 0.5 a 30 μm , y preferentemente de aproximadamente 3.0 a 15.0 μm . La densidad aparente (norma JIS Z 2504:2012) del talco es de 0.12 a 0.40 g/cm^3 , y preferentemente de 0.15 a 0.35 g/cm^3 . El área superficial específica del talco según determinación por el método BET (JIS Z 8830:2013) es de aproximadamente 2.5 a 40 m^2/g , y preferentemente de aproximadamente 5 a 20 m^2/g .

15 Los ejemplos de talco disponibles comercialmente incluyen Rose Talc, Micro Ace P-4, Micro Ace P-3, Micro Ace P-2, SG-95, y MS-KY (Nippon Talc Co., Ltd.); Talc Powder CT-250, Talc Powder CT-35 y Talc Powder EX-15 (Yamaguchi Mica Co., Ltd.); TALC JA-13R, TALC JA-24R, TALC JA-46R, TALC JA-68R, TALC JA-80R, TALC MMR, TALCSW-A, y TALC SW-Special (Asada Milling Co., Ltd.); IMP 1886L Talc BC (Ina Trading Co., Ltd.); Luzenac Pharma (GSI Creos Corp.); y similares.

20 En esta forma de realización, la bentonita es una arcilla coloidal especial natural, y es un silicato de aluminio hidratado coloidal. La bentonita comprende montmorillonita como componente principal, que representa aproximadamente 90 % de la bentonita. Se indica que representan el 10 % restante feldespatos de bentonita, sulfato cálcico, beidelite, carbonato de calcio, cuarzo, mica, carbonato de manganeso, etc.

25 Los ejemplos de bentonita comercialmente disponibles incluyen Veegum F, Veegum HV y Veegum R (R.T. Vanderbilt C. Inc., Estados Unidos); Kunipia G, Kunipia F (producida por Kunimine Industries Co., Ltd.); Bentolite (Wilbur-Ellis); Bentonite TONEJIRUSHI (Kanben Mining Co., Ltd.); Bengel FW y Bengel (Nihon Yukinendo Co., Ltd.); Polargel NF (Volclay Japan Co., Ltd.); y similares.

30 En esta forma de realización, el caolín corresponde a silicato de aluminio hidratado natural representado por $Al_2O_3/2SiO_2/2H_2O$.

35 Los ejemplos de caolín disponible comercialmente incluyen 2747 Kaolin USP BC (Ina Trading Co., Ltd.), RF Amazonian White Clay (DKSH Japan K.K.), White Clay y Red Clay (Matsumoto Trading Co., Ltd.), y similares.

40 Cuando la cápsula dura contiene talco como agente mejorador de dureza, el límite inferior del contenido de talco en esta forma de realización es superior a 10 % en peso, preferentemente a 10.5 % en peso, y más preferentemente a 11 % en peso, basado en 100 % en peso del total de los componentes de la película de cápsula dura, excluida la humedad. El límite superior del contenido de talco es de 50 % en peso, y preferentemente de 40 % en peso, basado en 100 % en peso del total de los componentes de la película de cápsula dura, excluida la humedad.

45 Un ejemplo más específico de la composición de la cápsula dura que contiene talco como agente mejorador de dureza es que cuando la cantidad total de los componentes de la película de cápsula dura, excluida la humedad, se define como 100 % en peso, el contenido de talco es tal como se ha descrito anteriormente; y la cantidad de base puede ser el resto del contenido total de los componentes de la película de cápsula excluida la humedad, basado en 100 % en peso del total de los componentes de la película de cápsula dura, excluida la humedad. Específicamente, la cantidad de base es de 45 a 90 % en peso, preferentemente de 55 a 85 % en peso, y más preferentemente de 65 a 80 % en peso. Cuando la cápsula dura comprende componentes distintos de la base y del agente mejorador de dureza, la cantidad de agente gelificante puede ser, por ejemplo, de 0.025 a 2.5 % en peso, preferentemente de 0.05 a 2.3 % en peso, más preferentemente de 0.075 a 2 % en peso, y todavía más preferentemente de 0.1 a 1.8 % en peso, y la cantidad de base es de 45 a 90 % en peso, preferentemente de 55 a 85 % en peso, y más preferentemente de 65 a 80 % en peso. Cuando la cápsula dura comprende además un auxiliar gelificante, tal como cloruro de potasio, su contenido puede encontrarse, por ejemplo, en el intervalo de 2.5 % en peso o menos, preferentemente de 0.1 a 2.3 % en peso, más preferentemente de 0.15 % a 2 % en peso, y todavía más preferentemente de 0.2 a 1.8 % en peso.

50 Cuando la película de cápsula de la cápsula dura en esta forma de realización comprende un plastificante, su contenido puede encontrarse normalmente, por ejemplo, en el intervalo de 15 % en peso o menos, preferentemente de 13 % en peso o menos, más preferentemente de 11 % en peso o menos, y todavía más preferentemente de 8 % en peso o menos. De manera similar, cuando la película de cápsula de la cápsula dura comprende un lubricante, un colorante, un agente protector de la luz, un secuestrante, un agente aromatizante, etc., la cantidad de cada uno de dichos aditivos puede establecerse de forma apropiada dentro del intervalo de 15 % en peso o menos,

preferentemente de 13 % en peso o menos, más preferentemente de 11 % en peso o menos, y todavía más preferentemente de 8 % en peso o menos.

5 Cuando la película de cápsula de la cápsula dura comprende bentonita como agente mejorador de dureza, el límite inferior del contenido de bentonita en esta forma de realización es superior a 0.5 % en peso, preferentemente a 0.75 % en peso, y más preferentemente a 1 % en peso, basado en 100 % en peso del total de los componentes de la película de cápsula dura, excluida la humedad. El límite superior del contenido de bentonita en esta forma de realización es inferior a 10 % en peso, y preferentemente a 8 % en peso, basado en 100 % en peso del total de los componentes de la película de cápsula dura, excluida la humedad.

10 Un ejemplo más específico de la composición de la cápsula dura que comprende bentonita como agente mejorador de dureza es que cuando la cantidad total de los componentes de la película de cápsula dura, excluida la humedad, se define como el 100 % en peso, el contenido de bentonita es tal como se ha descrito anteriormente, y la cantidad de base puede ser el resto del contenido total de los componentes de la película de cápsula dura, excluida la humedad, basada en 100 % en peso del total de los componentes de la película de cápsula dura, excluida la humedad. Específicamente, la cantidad de base es de 45 a 99.9 % en peso, preferentemente de 55 a 99 % en peso, más preferentemente del 60 al 95 % en peso, y todavía más preferentemente de 65 a 90 % en peso. Cuando la película de cápsula dura comprende componentes distintos de la base y del agente mejorador de dureza, la cantidad de agente gelificante puede ser, por ejemplo, de 0.025 a 2.5 % en peso, preferentemente de 0.05 a 2.3 % en peso, más preferentemente de 0.075 a 2 % en peso, y todavía más preferentemente de 0.1 a 1.8 % en peso. Cuando la película de cápsula dura comprende además un auxiliar gelificante, tal como cloruro de potasio, su contenido puede encontrarse, por ejemplo, en el intervalo de 2.5 % en peso o menos, preferentemente de 0.1 a 2.3 % en peso, más preferentemente de 0.15 % a 2 % en peso, y todavía más preferentemente de 0.2 a 1.8 % en peso. Además, cuando la película de cápsula dura en esta forma de realización comprende un plastificante, la cantidad de plastificante puede encontrarse normalmente, por ejemplo, en el intervalo de 15 % en peso o menos, preferentemente de 13 % en peso o menos, más preferentemente de 11 % en peso o menos, y todavía más preferentemente de 8 % en peso o menos. Además, cuando la película de cápsula comprende un lubricante, un colorante, un agente protector de la luz, un secuestrante, un agente aromatizante, etc., la cantidad de cada uno de dichos aditivos puede establecerse apropiadamente dentro del intervalo de 15 % en peso o menos, preferentemente de 13 % en peso o menos, más preferentemente de 11 % en peso o menos, y todavía más preferentemente de 8 % en peso o menos.

35 Cuando la película de cápsula dura comprende caolín como agente mejorador de dureza, el límite inferior de la cantidad de agente mejorador de dureza en esta forma de realización es de 10 % en peso, y preferentemente de 15 % en peso, basado en 100 % en peso del total de los componentes de la película de cápsula dura, excluida la humedad. El límite superior del agente mejorador de dureza en esta forma de realización es de 50 % en peso, preferentemente de 40 % en peso, y más preferentemente de 30 % en peso, basado en 100 % en peso del total de los componentes de la película de cápsula dura, excluida la humedad.

40 Una composición más específica de la cápsula dura que comprende caolín como agente mejorador de dureza es que cuando la cantidad total de los componentes de la película de cápsula dura, excluida la humedad, se define como el 100 % en peso, la cantidad de caolín es tal como se ha descrito anteriormente, y la cantidad de base puede ser el resto del contenido total de los componentes, excluida la humedad, basado en 100 % en peso del total de los componentes de la película de cápsula dura, excluida la humedad. Específicamente, la cantidad de base puede ser, por ejemplo, de 65 a 90 % en peso, preferentemente de 70 a 85 % en peso, y más preferentemente de 75 a 80 % en peso. Cuando la película de cápsula dura comprende componentes distintos de la base y el agente mejorador de dureza, la cantidad de agente gelificante puede ser, por ejemplo, de 0.025 a 2.5 % en peso, preferentemente de 0.05 a 2.3 % en peso, más preferentemente de 0.075 a 2 % en peso, y todavía más preferentemente de 0.1 a 1.8 % en peso. Cuando la película de cápsula dura comprende además un auxiliar gelificante, tal como cloruro de potasio, la cantidad de auxiliar gelificante puede encontrarse, por ejemplo, en el intervalo de 2.5 % en peso o menos, preferentemente de 0.1 a 2.3 % en peso, más preferentemente de 0.15 % a 2 % en peso, y todavía más preferentemente de 0.2 a 1.8 % en peso. Además, cuando la película de cápsula dura de la cápsula dura en esta forma de realización comprende un plastificante, la cantidad de plastificante puede encontrarse, por ejemplo, normalmente en el intervalo de 15 % en peso o menos, preferentemente de 13 % en peso o menos, más preferentemente de 11 % en peso o menos, y todavía más preferentemente de 8 % en peso o menos. De manera similar, cuando la película de cápsula dura comprende un lubricante, un colorante, un agente protector de la luz, un secuestrante, un agente aromatizante, etc., la cantidad de cada uno de dichos aditivos puede establecerse apropiadamente dentro del intervalo de 15 % en peso o menos, preferentemente de 13 % en peso o menos, más preferentemente de 11 % en peso o menos, y todavía más preferentemente de 8 % en peso o menos.

60 La bentonita, el talco y el caolín pueden utilizarse en una combinación de dos o tres tipos. Cuando se utilizan dos o tres tipos de tales minerales de arcilla en combinación, el límite inferior del contenido total de mineral de arcilla de la cápsula dura puede ser el valor más bajo entre los límites inferiores del contenido de los minerales de arcilla utilizados en combinación. Cuando se utilizan dos o más tipos de minerales de arcilla en combinación, el límite superior del contenido total de minerales de arcilla de la cápsula dura puede ser el valor más alto entre los límites superiores del contenido de los minerales de arcilla utilizados en combinación.

El talco, la bentonita y el caolín son minerales de arcilla que presentan una estructura cristalina específica y una estructura estratificada. Cuando se añade una carga inorgánica general (por ejemplo, óxido metálico) que no presenta dicha estructura, no se puede lograr el efecto de mejora de la dureza de la presente invención.

(2) Disolución de preparación de cápsulas duras

La disolución de preparación de cápsulas para formar la cápsula dura según esta forma de realización comprende un disolvente y los componentes descritos anteriormente en la sección 3.(1). El disolvente no está particularmente limitado, siempre que sea un disolvente acuoso. El disolvente es preferentemente agua, etanol o una mezcla de los mismos; y de la manera más preferente el agua.

Las concentraciones de los componentes anteriores contenidos en la disolución de preparación de cápsula dura no están limitadas, siempre que las cantidades de los componentes en la cápsula dura después de la preparación se conviertan en sus contenidos de la cápsula dura descrita anteriormente. Es decir, cuando la cantidad total de los componentes, excluido el disolvente, en la disolución de preparación de cápsulas se define como el 100 % en peso, la concentración de cada componente en la disolución de preparación de cápsulas no está limitada, siempre que la cantidad de cada componente en la cápsula dura después de la preparación corresponda a su contenido en la cápsula dura descrita anteriormente. Por ejemplo, se pueden utilizar las siguientes concentraciones como concentraciones finales en la disolución de preparación de cápsulas. La "concentración final" se refiere a una concentración en la disolución final, es decir, una concentración en la disolución que realmente se utiliza para preparar la cápsula.

La composición de la disolución de preparación de cápsulas puede ser, por ejemplo, la siguiente. Cuando el agente mejorador de dureza es talco, la cantidad de base es de 9 a 18 % en peso, preferentemente de 11 a 17 % en peso, y más preferentemente de 13 a 16 % en peso; y la cantidad de talco es de 2 a 10 % en peso, y preferentemente de 2.2 a 8 % en peso. Cuando la disolución de preparación de cápsulas contiene componentes distintos de la base y del agente mejorador de dureza, la cantidad de agente gelificante puede ser, por ejemplo, de 0.005 a 0.5 % en peso, preferentemente de 0.01 a 0.45 % en peso, y más preferentemente de 0.015 a 0.4 % en peso. Cuando se usa un auxiliar gelificante, su concentración puede ser, por ejemplo, de 0.5 % en peso o inferior, de 0.02 a 0.5 % en peso, preferentemente de 0.03 a 0.40 % en peso, y más preferentemente de 0.04 a 0.35 % en peso. Cuando la disolución de preparación de cápsulas contiene un lubricante, un colorante, un agente protector de la luz, un secuestrante, un agente aromatizante, etc., la cantidad de cada uno de dichos aditivos puede establecerse apropiadamente dentro del intervalo de 0.5 % en peso o menos.

Cuando el agente mejorador de dureza es bentonita, la cantidad de base es de 9 a 20 % en peso, preferentemente de 11 a 19.5 % en peso, más preferentemente de 12 a 19 % en peso, y todavía más preferentemente de 13 a 18 % en peso; y la cantidad de bentonita es de 0.02 a 10 % en peso, y preferentemente de 0.2 a 6 % en peso. Cuando la disolución de preparación de cápsulas contiene componentes distintos de la base y del agente mejorador de dureza, la cantidad de agente gelificante puede ser, por ejemplo, de 0.005 a 0.5 % en peso, preferentemente de 0.01 a 0.45 % en peso, y más preferentemente de 0.015 a 0.4 % en peso. Cuando se usa un auxiliar gelificante, su concentración puede ser, por ejemplo, de 0.5 % en peso o inferior, de 0.02 a 0.5 % en peso, preferentemente de 0.03 a 0.40 % en peso, y más preferentemente de 0.04 a 0.35 % en peso. Cuando la disolución de preparación de cápsulas contiene un lubricante, un colorante, un agente protector de la luz, un secuestrante, un agente aromatizante, etc., la cantidad de cada uno de dichos aditivos puede establecerse apropiadamente dentro del intervalo de 0.5 % en peso o menos.

Cuando el agente mejorador de dureza es caolín, la cantidad de base es de 13 a 18 % en peso, preferentemente de 14 a 17 % en peso, y más preferentemente de 15 a 16 % en peso; y la cantidad de caolín es de 2 a 6 % en peso, y preferentemente de 3 a 4 % en peso. Cuando la disolución de preparación de cápsulas contiene componentes distintos de la base y del agente mejorador de dureza, la cantidad de agente gelificante puede ser, por ejemplo, de 0.005 a 0.5 % en peso, preferentemente de 0.01 a 0.45 % en peso, y más preferentemente de 0.015 a 0.4 % en peso. Cuando se usa un auxiliar gelificante, su concentración puede ser, por ejemplo, de 0.5 % en peso o inferior, de 0.02 a 0.5 % en peso, preferentemente de 0.03 a 0.40 % en peso, y más preferentemente de 0.04 a 0.35 % en peso. Cuando la disolución de preparación de cápsulas contiene un lubricante, un colorante, un agente protector de la luz, un secuestrante, un agente aromatizante, etc., la cantidad de cada uno de dichos aditivos puede establecerse apropiadamente dentro del intervalo de 0.5 % en peso o menos.

Cuando se utilizan bentonita, talco y caolín en una combinación de dos o más tipos, el límite inferior del contenido total de mineral de arcilla de la cápsula dura puede ser el valor más bajo entre los límites inferiores del contenido de los minerales de arcilla utilizados en combinación y el límite superior del contenido total de mineral de arcilla de la cápsula dura puede ser el valor más alto entre los límites superiores del contenido de los minerales de arcilla utilizados en combinación.

El método de preparación de la disolución de preparación de cápsulas es tal como se ha descrito anteriormente en la sección "1. Explicación de términos".

(3) Procedimiento de preparación de cápsulas duras

5 El método de preparación de una cápsula dura es tal como se ha descrito anteriormente en la sección "1. Explicación de términos". El método de preparación de una cápsula dura en esta forma de realización es asimismo un método para mejorar la dureza de una cápsula dura.

Ejemplos

10 La presente invención se explica con mayor detalle a continuación haciendo referencia a los ejemplos. Sin embargo, la presente invención no se limita a los ejemplos.

1. Ejemplo de prueba 1: medición de la dureza de la película de cápsula de tipo película moldeada

15 En la evaluación de la dureza de una cápsula dura, el valor de medición cambia dependiendo del espesor de la película de cápsula, en particular, el espesor de la película de la porción de cuerpo de cápsula comprimida por un penetrador metálico. En la evaluación de la dureza, es importante realizar la comparación utilizando muestras de película que presenten un espesor idéntico. Por lo tanto, la evaluación de la dureza que depende de la composición de cada cápsula dura se realizó produciendo, en lugar de cápsulas duras formadas mediante un método de inmersión, películas moldeadas que presentan las mismas composiciones que las de las cápsulas duras mediante un método de moldeo, para cada composición de la película de cápsula dura; y evaluando estas películas moldeadas. En los ejemplos siguientes, aunque la evaluación se realizó produciendo, en lugar de cápsulas duras formadas mediante un método de inmersión, películas moldeadas que presentan las mismas composiciones que las de las cápsulas duras, las películas moldeadas aseguran una uniformidad superior en términos de espesor y una mejor reproducibilidad en la evaluación, reflejando de este modo, de forma deseable, los efectos de mejora de la dureza de la película de cápsula.

1-1. Disolución de preparación de cápsulas

30 1-1-1. Disolución de preparación de cápsulas que contiene HPMC como base

Tal como se muestra en las tablas 3-1, 3-2 y 3-3, en los siguientes ejemplos se utilizó generalmente HPMC como base obtenida utilizando un tipo o una mezcla de dos tipos de pesos moleculares de aquellos que presentan un grado de sustitución de 2910 (valor de viscosidad de hipromelosa = 300 a 5000). Tal como se muestra en los ejemplos de referencia, a continuación, la dureza de la película de cápsula es independiente del valor de viscosidad de hipromelosa. Para la hipromelosa que presenta un grado de sustitución de 2910 que se utiliza en los experimentos, se utilizaron los grados de viscosidad respectivos de la serie AnyCoat-C producida por Samsung (actualmente conocida como Lotte) y los grados de viscosidad respectivos de la serie TC-5 producida por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. para los valores de viscosidad 3, 4.5, 6 y 15, según fuera necesario. Además, se utilizó Metolose 60SH-50 producida por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. para el valor de viscosidad de 50. Mientras el valor del grado de viscosidad (valor de viscosidad) se encontrara en el mismo nivel, no se observó ninguna influencia debida a la diferencia de fabricante de hipromelosa.

45 En esta forma de realización, se hace referencia al caso en el que la resistencia a la rotura no mejoró incluso con el uso de un valor de viscosidad de hipromelosa de 5000 estableciendo un límite superior preferido de la cantidad de adición del agente mejorador de dureza. Se utilizaron los productos de descomposición de almidón que presentaban un valor de DE de 4 a 100 que se muestran en las tablas 3-1, 3-2 y 3-3. La serie Maltrin (marca registrada) (GPC) se utilizó como M100, M150, M200 y M040. La serie Glucidex (marca registrada) (Roquette) se utilizó como Glucidex IT38, Glucidex IT33, Glucidex IT29, Glucidex IT21, Glucidex IT19 y Glucidex 17D. La serie Amycol (marca comercial) (Nippon Starch Chemical Co., Ltd.) se utilizó como Amycol n° 10. La serie Pinedex (marca comercial) (Matsutani Chemical Industry Co., Ltd.) se utilizó como Pinedex #2. Se utilizó un óxido de titanio (A100) producido por Ishikawa Sangyo Co., Ltd.

55 Se utilizaron los minerales de arcilla que se muestran en las tablas 4-1 y 4-2. Se utilizaron como bentonita Kunipia-F, Veegum F, Veegum HV, Veegum R y Veegum K. La serie Kunipia (Kunimine Industries Co., Ltd.) se utilizó como Kunipia-F. Se utilizaron Veegum F, Veegum HV, Veegum R, y Veegum K (R.T. Vanderbilt Co., Inc. (Estados Unidos)). Se utilizó caolín (K-2-500) producido por Thermo Fisher Scientific. Se utilizó talco (Micro Ace P-3) producido por Nippon Talc Co., Ltd. Se utilizó k-carragenano (SWG-J) producido por CP Kelco.

60 La serie Gohsenol (marca comercial) EG-18P producida por Nippon Synthetic Chemical Industry se utilizó como PVA.

(1) Composición

65 Las siguientes concentraciones de los componentes de la película de una cápsula dura (hidroxipropilmetilcelulosa, producto de descomposición de almidón o mineral de arcilla, agente gelificante, auxiliar gelificante y óxido de

5 titanio), excluida el agua, se indican en % en peso basado en 100 % del peso total después de la adición de agua como disolvente. Las concentraciones de los componentes de la película de la cápsula dura, excluida el agua, se ajustaron adecuadamente de forma que se encontraran dentro de un intervalo de 10 a 25 % en peso, con el fin de obtener una película moldeada de un espesor deseado. Las tablas 3-1, 3-2, 3-3, 4-1, 4-2, 5, 6 y 7 muestran las cantidades de los respectivos componentes basadas en 100 % en peso del total de los componentes de la película de cápsula, excluida la humedad.

(2) Producción de la disolución de preparación

10 Se añadieron a agua purificada carragenano y cloruro de potasio y se dispersaron por agitación y se calentaron a 80 °C; a continuación, se confirmó la disolución de los materiales. Después se añadió un producto de descomposición de almidón o un mineral de arcilla. Se confirmó la disolución del producto de descomposición de almidón o la dispersión del mineral de arcilla. A continuación, se añadió óxido de titanio y se dispersó de forma
15 suficientemente uniforme mediante agitación. A continuación, mientras se mantenía la temperatura del líquido a 80 °C, se añadió HPMC y se dispersó; la mezcla se dejó reposar durante 30 minutos, y se eliminaron las burbujas de aire mediante desaireación al vacío.

20 Posteriormente, la mezcla se enfrió a una temperatura de 50 °C a 60 °C mientras se agitaba con un motor de tres en uno; y después se agitó con un motor de tres en uno durante una hora, preparando de este modo una disolución de preparación de cápsulas de tipo gelatina.

1-1-2. Disolución de preparación de cápsulas que contiene PVA como base

25 Se añadieron carragenano, cloruro de potasio, PVA y un producto de descomposición de almidón a agua purificada a temperatura ambiente y se dispersaron mediante agitación. Después de calentar la mezcla a 80 °C, se confirmó la disolución de los materiales. Después de someter la mezcla a desaireación al vacío, la mezcla se mantuvo caliente a 55 °C durante la noche para eliminar las burbujas de aire, obteniendo de este modo una disolución de preparación de cápsulas (líquido de inmersión) uniforme.

30 Además, se dispersó un mineral de arcilla en agua purificada a temperatura ambiente mientras se agitaba con un homogeneizador. Se añadieron carragenano, cloruro de potasio y PVA y se dispersaron por agitación, y se calentaron a 80 °C. Después de someter la mezcla a desaireación al vacío, la mezcla se mantuvo caliente a 55 °C durante la noche para eliminar las burbujas de aire, obteniendo así una disolución de preparación de cápsulas
35 (líquido de inmersión) uniforme.

1-2. Procedimiento de formación de película

40 Para obtener una película moldeada, se dispuso un aplicador metálico sobre una superficie de vidrio o una película de PET sostenida a temperatura ambiente; y se vertió una disolución de preparación de cápsulas a una temperatura de 50 °C a 60 °C y se movió a una velocidad constante, produciendo de este modo una película uniforme de 100 µm. A continuación, se secó la película de hipromelosa a una temperatura que varía de temperatura ambiente a 30 °C durante aproximadamente 10 horas, y la película de PVA se secó a 80 °C durante aproximadamente dos horas. Para asegurar un espesor de película uniforme de 100 µm, se utilizó un aplicador que presentaba un hueco de 0.4 mm a 1.5 mm, según fuera necesario.
45

1-3. Evaluación de la dureza

50 La película moldeada preparada se cortó en una tira de 10 mm × 50 mm, y la humedad de la misma se ajustó disponiéndola en un entorno de humedad controlada de 25 °C y una humedad relativa de 43 % (solución acuosa saturada de carbonato de potasio) durante una semana; a continuación, se evaluó la dureza mediante una prueba de compresión.

55 La evaluación de la dureza se realizó ajustando la película con humedad controlada curvada en forma de arco en el soporte de una máquina de pruebas universal Autograph (AGS-J: Shimadzu Corporation) (tal como se representa en la figura 1a, la película fijada en el soporte presentaba una anchura de 2 cm y una altura de 2 cm). Se comprimió la parte superior de la película de 5 a 8 mm con un penetrador metálico (figura 2b), y se determinó el máximo de la fuerza de prueba de compresión de la película (figura 2c). La velocidad de compresión es, por ejemplo, de 50 mm/min, y el diámetro del penetrador metálico es de 9 mm (figura 2b). El estado de aplicación de la fuerza de prueba de compresión a la porción de cuerpo de una cápsula dura se reprodujo así de manera simulada.
60

65 La tensión de compresión medida de cada película moldeada se comparó con el valor de la fuerza de prueba de compresión de un patrón de referencia (una película moldeada producida utilizando los mismos componentes que los del espécimen de prueba excepto el agente mejorador de dureza, y que contiene la base en una cantidad aumentada en una cantidad correspondiente a la cantidad del agente mejorador de dureza), evaluándose de este modo la dureza. La fuerza de prueba de compresión del patrón de referencia se asumió como 100, y un valor de

110 o superior se consideró como una mejora en la dureza. Además, se evaluó un valor inferior a 110 como sin mejora en la dureza. En las tablas 3-1, 3-2, 3-3, 4-1, 4-2, 5, 6 y 7, "o" indica una mejora en la dureza, y "x" indica que no existe mejora en la dureza. La composición del patrón de referencia fue idéntica en todos los casos que se muestran en las tablas 3-1, 3-2, 3-3, 4-1, 4-2, 5 y 6. Los efectos de mejora de la dureza de una película moldeada observados mediante dicha comparación basada en un patrón de referencia asimismo se confirman en una cápsula.

1-4. Evaluación de la fragilidad

La fragilidad de la película moldeada se determinó dependiendo de la generación de grietas cuando la película moldeada se dobló ligeramente. Puesto que se generan fácilmente grietas en dicha película quebradiza cuando la película se curva en forma de arco durante la prueba de compresión, o cuando se ejerce incluso una ligera fuerza de prueba de compresión, fue difícil una medición precisa de la fuerza de prueba de compresión.

2. Ejemplo de prueba: medición de la dureza de la película de cápsula conformada para proporcionar una cápsula

2-1. Procedimiento de formación de cápsulas

Se formó una cápsula de hipromelosa o PVA de tamaño 2 mediante un método de gelificación en frío de un método de inmersión utilizando una disolución de preparación de cápsulas preparada en el ejemplo de prueba 1 descrito en la sección "1-1. Disolución de preparación de cápsulas" anterior.

Más específicamente, se sumergió un punzón de formación de cápsulas a temperatura ambiente o a una temperatura similar en una disolución de preparación de cápsulas (líquido de inmersión) ajustada a una temperatura de 45 a 60 °C. Posteriormente, el punzón sumergido se extrajo del líquido de inmersión y se enfrió al aire a temperatura ambiente durante 20 a 90 segundos; en consecuencia, la disolución de preparación de cápsulas (líquido de inmersión) adherida a la superficie exterior del punzón se gelificó, formando de este modo una película. Además, la película se dejó reposar durante un periodo de 45 a 90 minutos a temperatura ambiente para secarla. La película de cápsula así formada se retiró del punzón y se cortó con una longitud predeterminada. A continuación, la tapa y el cuerpo se unieron y se sometieron a secado secundario. El secado secundario se realizó durante 30 minutos a aproximadamente 30 °C. Para una cápsula que contenía PVA como ingrediente de base principal, el secado después de la inmersión se realizó a una temperatura de 80 a 150 °C.

2-2. Evaluación de la dureza

Se controló la humedad de la cápsula preparada disponiéndola en un entorno de control de la humedad de 25 °C y una humedad relativa del 43 % (solución acuosa saturada de carbonato potásico) durante una semana; a continuación, la dureza se evaluó mediante una prueba de compresión.

Para evaluar la dureza de la cápsula, la porción de cuerpo de la cápsula con humedad controlada de este modo se fijó en una máquina de pruebas universal Autograph (AGS-J: Shimadzu Corporation) (figuras 3a y 3b), y se comprimió mediante un penetrador metálico (figura 3a), determinando de este modo el valor de la fuerza de prueba de compresión a una profundidad de compresión de 3 mm. La velocidad de compresión fue de 10 mm/min (figura 3a). La compresión por un penetrador metálico se realizó en una porción de la cápsula de 3.4 a 7.9 mm desde el extremo cortado de la cápsula.

2-3. Resultados de la evaluación de la dureza de los ejemplos, ejemplos comparativos y ejemplos de referencia

(1) Película moldeada que contiene el producto de descomposición de almidón

Las tablas 3-1, 3-2 y 3-3 muestran los resultados de la medición de la dureza de las películas moldeadas que contienen un producto de descomposición de almidón como agente mejorador de dureza. Se reveló que cuando se añadía un producto de descomposición de almidón que presentaba un valor de DE de 38 a 13 de modo que su contenido se encontrara dentro de un intervalo de 10 a 30 % en peso, la dureza de la película moldeada devenía superior a la del patrón de referencia (ejemplos 1-1 a 1-32). Por el contrario, no se observó mejora en la dureza cuando se añadió únicamente a la película un producto de descomposición de almidón que presentaba un valor de DE de 40 o superior (ejemplos comparativos 1-1 a 1-3). De manera similar, tampoco se observó mejora en la dureza cuando se añadió únicamente a la película un producto de descomposición de almidón que presentaba un valor de DE de 11 o inferior (ejemplos comparativos 1-4 a 1-9). Los resultados mostraron que un producto de descomposición de almidón que presenta un valor de DE superior a 11 e inferior a 40 presenta un efecto de mejora de la resistencia de la película de cápsula de una cápsula dura. Por otra parte, no se observó mejora en la dureza en los ejemplos comparativos 1-10 en los que se añadió una combinación de una glucosa (monosacárido) y Glucidex IT6 que presenta un valor de DE de 6, que presentaba, por lo tanto, un valor de DE calculado de 29, a una película moldeada. Por el contrario, se observó una mejora en la dureza en el ejemplo 1-33 en el que un producto de descomposición de almidón mixto, que es una mezcla de maltosa (disacárido) que presenta un valor de DE de 50 y Glucidex IT6 que presenta un valor de DE de 6, que presentaba, por lo tanto, un valor de DE

calculado de 29, se añadió a una película moldeada. Además, asimismo se observó una mejora en la dureza en el ejemplo 1-34 en el que un producto de descomposición de almidón mixto, que es una mezcla de maltosa (disacárido) que presenta un valor de DE de 50 y Glucidex IT6 que presenta un valor de DE de 6, que presentaba, por lo tanto, un valor de DE calculado de 13, se añadió a una película moldeada. Se consideró a partir de los resultados que la dureza de la película de cápsula no puede mejorarse mediante la adición de monosacáridos. Además, aunque el producto de descomposición de almidón que presenta un valor de DE de 50 y un producto de descomposición de almidón que presenta un valor de DE de 6 no aseguran un efecto de mejora de la dureza individualmente, devienen capaces de mejorar la dureza de la película de cápsula de una cápsula dura cuando se añaden a una película de cápsula como una mezcla que presenta un valor de DE calculado superior a 11 e inferior a 40. En los ejemplos mostrados en la tabla 3, las películas no se rompieron incluso cuando se doblaron tal como se muestra en la figura 2, posibilitando de esta forma la evaluación de la dureza de la película.

ES 3 019 391 T3

Tabla 3-1 Ej.: Ejemplo Ej. co.: Ejemplo comparativo BN: Equilibrio

Formulación	Valor de viscosidad	Patrón de referencia	Ej. co. 1-1	Ej. co. 1-2	Ej. co. 1-3	Ej. 1-1	Ej. 1-2	Ej. 1-3	Ej. 1-4	Ej. 1-5	Ej. 1-6	Ej. 1-7	Ej. 1-8	Ej. 1-9	Ej. 1-10	Ej. 1-11
Hipromelosa (proporción (partes en peso) sobre la base de la cantidad total de hipromelosa = 100)	3 mPa·s															
	4.5 mPa·s	80														
	6 mPa·s	20	80	80	80	80	80	20		80	20		80	80	20	80
	15 mPa·s		20	20	20	20	20	80	100	20	80	100	20	20	80	20
Valor de viscosidad de hipromelosa		480	780	780	780	780	780	1320	1500	780	1320	1500	780	780	1320	780
Hipromelosa (% en peso)		BN	BN	BN	BN	BN	BN	BN	BN	BN	BN	BN	BN	BN	BN	BN
κ-Carragenano (% en peso)		0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
Cloruro de potasio (% en peso)		0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65
Óxido de titanio (% en peso)		6	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Producto de descomposición de almidón (% en peso)	Glucosa		15													
	Maltosa			15												
	Pinedex #6				15											
	Glucidex IT38					10	15	20	30							
	Glucidex IT33									10	15	30				
	Glucidex IT29												10	15	20	
	M250															10
	Glucidex IT21															
	M200															
	Glucidex IT19															
	Glucidex 17D															
M150																

ES 3 019 391 T3

Formulación	Valor de viscosidad	Patrón de referencia	Ej. co. 1-1	Ej. co. 1-2	Ej. co. 1-3	Ej. 1-1	Ej. 1-2	Ej. 1-3	Ej. 1-4	Ej. 1-5	Ej. 1-6	Ej. 1-7	Ej. 1-8	Ej. 1-9	Ej. 1-10	Ej. 1-11
	Amycol nº 10															
	Pinedex #2															
	M100															
	Glucidex 9															
	Glucidex IT6															
	M040															
Valor de DE del producto de descomposición de almidón (valor de DE calculado cuando se mezclan dos tipos)	0	100	50	40	38	38	38	38	33	33	33	29	29	29	25	
Dureza	100	72	84	95	110	111	120	120	110	117	121	112	112	121	110	
Evaluación de la dureza		x	x	x	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	

ES 3 019 391 T3

Tabla 3-2 Ej.: Ejemplo BN: Equilibrio

Formulación	Valor de viscosidad	Ej. 1-12	Ej. 1-13	Ej. 1-14	Ej. 1-15	Ej. 1-16	Ej. 1-17	Ej. 1-18	Ej. 1-19	Ej. 1-20	Ej. 1-21	Ej. 1-22	Ej. 1-23	Ej. 1-24	Ej. 1-25	Ej. 1-26
Hipromelosa (proporción (partes en peso) sobre la base de la cantidad total de hipromelosa = 100)	3 mPa·s															
	4.5 mPa·s															
	6 mPa·s	80	80	80	20		80	80	20	80	80	80	80	80	80	20
	15 mPa·s	20	20	20	80	100	20	20	80	20	20	20	20	20	20	80
Valor de viscosidad de hipromelosa		480	780	780	780	1320	1500	780	780	1320	780	780	780	780	780	780
Hipromelosa (% en peso)		BN	BN	BN	BN	BN	BN	BN	BN	BN	BN	BN	BN	BN	BN	BN
κ-Carragenano (% en peso)		0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
Cloruro de potasio (% en peso)		0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65
Óxido de titanio (% en peso)		6	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Producto de descomposición de almidón (% en peso)	Glucosa															
	Maltosa															
	Pinedex #6															
	Glucidex IT38															
	Glucidex IT33															
	Glucidex IT29															
	M250	15														
	Glucidex IT21		10	15	20	30										
	M200						10	15	20							
	Glucidex IT19									10	15					
	Glucidex 17D											10	15			
M150													10	15	20	

ES 3 019 391 T3

Formulación	Valor de viscosidad	Ej. 1-12	Ej. 1-13	Ej. 1-14	Ej. 1-15	Ej. 1-16	Ej. 1-17	Ej. 1-18	Ej. 1-19	Ej. 1-20	Ej. 1-21	Ej. 1-22	Ej. 1-23	Ej. 1-24	Ej. 1-25	Ej. 1-26
	Amycol nº 10															
	Pinedex #2															
	M100															
	Glucidex 9															
	Glucidex IT6															
	M040															
Valor de DE del producto de descomposición de almidón (valor de DE calculado cuando se mezclan dos tipos)		0	25	21	21	21	21	20	20	20	19	19	17	17	15	15
Dureza		100	110	117	113	114	120	110	112	116	110	117	114	114	110	114
Evaluación de la dureza			o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o

ES 3 019 391 T3

Tabla 3-3 Ej.: Ejemplo Ej. co.: Ejemplo comparativo BN: Equilibrio

Formulación	Valor de viscosidad	Ej. 1-27	Ej. 1-28	Ej. 1-29	Ej. 1-30	Ej. 1-31	Ej. 1-32	Ej. co. 1-4	Ej. co. 1-5	Ej. co. 1-6	Ej. co. 1-7	Ej. co. 1-8	Ej. co. 1-9	Ej. co. 1-10	Ej. 1-33	Ej. 1-34
Hipromelosa (proporción (partes en peso) sobre la base de la cantidad total de hipromelosa = 100)	3 mPa·s															
	4.5 mPa·s															
	6 mPa·s		80	80	80	20		80	80	80	20	80	80	80	80	80
	15 mPa·s	100	20	20	20	80	100	20	20	20	80	20	20	20	20	20
Valor de viscosidad de hipromelosa		480	1500	780	780	780	1320	1500	780	780	780	1320	780	780	780	780
Hipromelosa (% en peso)		BN	BN	BN	BN	BN	BN	BN	BN	BN	BN	BN	BN	BN	BN	BN
κ-Carragenano (% en peso)		0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
Cloruro de potasio (% en peso)		0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65
Óxido de titanio (% en peso)		6	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Producto de descomposición de almidón (% en peso)	Glucosa													3.675		
	Maltosa														7.84	2.39
	Pinedex #6															
	Glucidex IT38															
	Glucidex IT33															
	Glucidex IT29															
	M250															
	Glucidex IT21															
	M200															
	Glucidex IT19															
	Glucidex 17D															
M150	30															

ES 3 019 391 T3

Formulación	Valor de viscosidad	Ej. 1-27	Ej. 1-28	Ej. 1-29	Ej. 1-30	Ej. 1-31	Ej. 1-32	Ej. co. 1-4	Ej. co. 1-5	Ej. co. 1-6	Ej. co. 1-7	Ej. co. 1-8	Ej. co. 1-9	Ej. co. 1-10	Ej. 1-33	Ej. 1-34
	Amycol nº 10		5	10	15	20	30									
	Pinedex #2							15								
	M100								15							
	Glucidex 9									15	20					
	Glucidex IT6											15		11.325	7.16	12.61
	M040												15			
Valor de DE del producto de descomposición de almidón (valor de DE calculado cuando se mezclan dos tipos)		0	15	13	13	13	13	13	11	10	9	9	6	4	29	29
Dureza		100	114	112	110	114	118	119	106	109	107	104	103	106	95	117
Evaluación de la dureza			o	o	o	o	o	o	x	x	x	x	x	x	x	o

(2) Película moldeada que contiene mineral de arcilla

5 Las tablas 4-1 muestran los resultados de la medición de la dureza de películas moldeadas que contienen un mineral de arcilla como agente mejorador de dureza. Con respecto a la bentonita, se reveló que cuando se añadió Kunipia-F en una cantidad de 1 a 8 % en peso, se mejoró la dureza de la película (ejemplos 2-1 a 2-12). Por el contrario, no se observó una mejora de la dureza en una película moldeada que contenía 0.5 % en peso de bentonita (ejemplo comparativo 2-1). Con respecto al caolín, la dureza de la película moldeada mejoró cuando se añadió caolín en una cantidad de 11 a 40 (ejemplos 2-13 a 2-16). Por el contrario, no se observó una mejora de la dureza en una película moldeada que contenía caolín en una cantidad de 8 % en peso o inferior (ejemplos comparativos 2-3 a 2-5). En los ejemplos que se muestran en la tabla 4, las películas moldeadas no se rompieron incluso cuando se doblaron tal como se muestra en la figura 2, posibilitando de esta forma la evaluación de la dureza de la película.

15 Además, la tendencia a la rotura fácil de la película resultó más significativa cuando se añadió una cantidad excesiva de mineral de arcilla. La película moldeada que contenía bentonita en una cantidad de 10 % en peso o superior, o una película moldeada que contenía caolín o talco en una cantidad superior a 50 % en peso fue particularmente fácil de romper, y presentaba dificultades en la evaluación de la dureza. Además, la dureza de la película moldeada no mejoró cuando se añadió una carga inorgánica, tal como polvo fino de citrato de calcio, silicato de calcio (PS-10: Tomita Pharmaceutical Co., Ltd.), silicato de aluminio sintético superligero o ácido silícico anhidro ligero (AEROSIL (marca registrada) 200FAD: Nippon Aerosil Co., Ltd.), que no era un mineral de arcilla (tabla 4-2).

25 Los resultados mostraron que fue posible mejorar la dureza de la película de cápsula de una cápsula dura añadiendo una cantidad predeterminada del mineral de arcilla específico de la presente invención.

ES 3 019 391 T3

Tabla 4-1

Ej.: Ejemplo	Ej. co.: Ejemplo comparativo	BN: Equilibrio												
Formulación	Valor de viscosidad	Ej. co. 2-1	Ej. 2-1	Ej. 2-2	Ej. 2-3	Ej. 2-4	Ej. 2-5	Ej. co. 2-2	Ej. 2-6	Ej. 2-7	Ej. 2-8	Ej. 2-9	Ej. 2-10	Ej. 2-11
Hipromelosa (proporción (partes en peso) sobre la base de la cantidad total de hipromelosa = 100)	3 mPa·s										60	60		
	4.5 mPa·s													
	6 mPa·s	80	80	80	80		70	80	80	80			80	80
	15 mPa·s	20	20	20	20	100	30	20	20	20	40	40	20	20
	50 mPa·s													
Valor de viscosidad de hipromelosa	780	780	780	780	1500	870	780	780	780	780	780	780	780	780
κ-Carragenano	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
Cloruro de potasio	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65
Óxido de titanio	6	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Kunipia-F	0.5	1	3	5	8									
Veegum F							8							
Veegum HV								1	3	5	8			
Veegum R												8		
Veegum K													3	5
Caolín														
Talco P-3														
Dureza	98	112	111	119	136	117	101	114	112	120	113	110	116	
Evaluación de la dureza	×	○	○	○	○	○	○	×	○	○	○	○	○	○

ES 3 019 391 T3

Formulación	Valor de viscosidad	Ej. 2-12	Ej. co. 2-3	Ej. co. 2-4	Ej. co. 2-5	Ej. 2-13	Ej. 2-14	Ej. 2-15	Ej. 2-16	Ej. 2-17	Ej. 2-18	Ej. 2-19	Ej. 2-20
Hipromelosa (proporción (partes en peso) sobre la base de la cantidad total de hipromelosa = 100)	3 mPa·s	60											
	4.5 mPa·s												
	6 mPa·s		80	80	80	20				20			
	15 mPa·s	40	20	20	20	80	100	100		80	100	100	
	50 mPa·s								100				100
Valor de viscosidad de hipromelosa		780	780	780	780	1320	1500	1500	5000	1320	1500	1500	5000
κ-Carragenano		0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
Cloruro de potasio		0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65
Óxido de titanio		3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	0	0
Kunipia-F													
Veegum F													
Veegum HV													
Veegum R													
Veegum K		8											
Caolín			3	5	8	11	15	20	40				
Talco P-3										11	15	20	40
Dureza		117	101	98	106	110	113	115	127	116	118	126	151
Evaluación de la dureza		o	x	x	x	o	o	o	o	o	o	o	o

Tabla 4-2

Ej. co.: Ejemplo comparativo BN: Equilibrio								
Formulación	Valor de viscosidad	Patrón de referencia	Ej. co.	Ej. co.	Ej. co.	Ej. co.	Ej. co.	Ej. co.
Hipromelosa (proporción (partes en peso) sobre la base de la cantidad total de hipromelosa = 100)	3 mPa·s						60	
	4.5 mPa·s	80						
	6 mPa·s	20	70	70	70			
	15 mPa·s		30	30	30	100	40	100
Valor de viscosidad de hipromelosa		480	870	870	870	1500	780	1500
Hipromelosa (% en peso)		BN	BN	BN	BN	BN	BN	BN
κ-Carragenano (% en peso)		0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
Cloruro de potasio (% en peso)		0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65
Óxido de titanio (% en peso)		6	3	3	3	3	3	3
Polvo fino de citrato de calcio (% en peso)			8					
PS-10 (silicato de calcio) (% en peso)				8				
Silicato de aluminio sintético superligero (% en peso)					8	15		
AEROSIL 200FAD (ácido silícico anhidro ligero) (% en peso)							8	15
Dureza		100	104	94	97	98	96	91
Evaluación de la dureza			x	x	x	x	x	x

(3) Película moldeada que contiene producto de descomposición de almidón y mineral de arcilla

5

La tabla 5 muestra los resultados de la medición de la dureza de películas moldeadas que contienen un producto de descomposición de almidón y un mineral de arcilla. La dureza se mejoró tanto en el ejemplo 3-1 como en el ejemplo 3-2. En particular, la mejora en la dureza en el ejemplo 3-2 fue superior a la del ejemplo 2-7 que se muestra en la tabla 4-1. Los resultados mostraron que fue posible mejorar adicionalmente la dureza de la película de cápsula de una cápsula dura añadiendo una combinación de un producto de descomposición de almidón y un mineral de arcilla a una película de cápsula. En los ejemplos mostrados en la tabla 5, las películas moldeadas no se rompieron incluso cuando se doblaron tal como se muestra en la figura 2, posibilitando de esta forma la evaluación de la dureza de la película.

10

15 Tabla 5

Ej.: Ejemplo BN: equilibrio				
Formulación	Valor de viscosidad	Patrón de referencia	Ej. 3-1	Ej. 3-2
Hipromelosa (proporción (partes en peso) sobre la base de la cantidad total de hipromelosa = 100)	3 mPa·s			
	4.5 mPa·s	80		
	6 mPa·s	20	30	
	15 mPa·s		70	100
Valor de viscosidad de hipromelosa		480	1230	1500
Hipromelosa (% en peso)		BN	BN	BN
κ-Carragenano (% en peso)		0.4	0.4	0.4
Cloruro de potasio (% en peso)		0.65	0.65	0.65
Óxido de titanio (% en peso)		6	3	3

ES 3 019 391 T3

Ej.: Ejemplo BN: equilibrio				
Formulación	Valor de viscosidad	Patrón de referencia	Ej. 3-1	Ej. 3-2
Valor DE y % en peso de producto de descomposición de almidón	DE = 29		10	
	DE = 20			15
Veegum F (% en peso)			3	
Veegum HV (% en peso)				5
Dureza		100	121	121
Evaluación de la dureza			o	o

(4) Evaluación de la película de cápsula que contiene PVA como base

5 Se evaluaron los efectos de mejora de la dureza de un producto de descomposición de almidón o un mineral de arcilla en una película moldeada que contenía PVA como base. Tal como se muestra en los ejemplos 4-1 y 4-2 de la tabla 6, la dureza de la película se mejoró mediante la adición de un producto de descomposición de almidón. Además, tal como se muestra en los ejemplos 4-3 a 4-5, la dureza de la película se mejoró mediante la adición de un mineral de arcilla. Los resultados mostraron que un producto de descomposición de almidón y un mineral de arcilla asimismo mejoraron la dureza de la película de cápsula de una cápsula dura que contenía PVA como base.

10 En los ejemplos que se muestran en la tabla 6, las películas no se rompieron incluso cuando se doblaron tal como se muestra en la figura 2, posibilitando de esta forma la evaluación de la dureza de la película.

Tabla 6

Ej.: Ejemplo (* Ejemplo de referencia) Ej. co.: Ejemplo comparativo BN: Equilibrio						
Formulación	Patrón de referencia	Ej. 4-1*	Ej. 4-2*	Ej. 4-3	Ej. 4-4	Ej. 4-5
PVA (EG-18P)	BN	BN	BN	BN	BN	BN
x-Carragenano	0.4	0.4	0.4	1.5	0.4	0.4
Cloruro de potasio	0.65	0.65	0.65	0.5	0.65	0.65
Óxido de titanio	0	0	0	0	0	0
Producto de descomposición de almidón	DE = 21		15			
	DE = 33			15		
Kunipia-F (% en peso)				3		
Talco (% en peso)					30	
Caolín (% en peso)						15
Dureza	100	126	114	115	138	116
Evaluación de la dureza		o	o	o	o	o

15

(5) Ejemplos de referencia

20 Los ejemplos de referencia que se muestran en la tabla 7 indican que ningún componente distinto de los productos de descomposición de almidón y los minerales de arcilla tuvo influencia sobre la dureza de una película de cápsula. Tal como se muestra en los ejemplos de referencia 7 a 12, la diferencia en el valor de viscosidad de hipromelosa no tuvo influencia sobre la resistencia de la película.

25 Además, en general, el κ-carragenano se ajusta apropiadamente en una cantidad de 0.05 a 0.5 % en peso, y el cloruro de potasio se ajusta apropiadamente en una cantidad de 0.1 a 1.5 % en peso. Además, tal como se muestra en los ejemplos de referencia 1 a 5, la concentración o la presencia/ausencia de agente gelificante (carragenano) o auxiliar gelificante (cloruro de potasio) no tuvo influencia sobre la dureza dentro del intervalo de las pruebas realizadas en la presente solicitud. Además, la adición de óxido de titanio tampoco tuvo influencia sobre la dureza dentro del intervalo de 0 a 30 % en peso (ejemplos de referencia 1, 2 y 12 a 14).

30 En las películas moldeadas de todos los ejemplos, el contenido de humedad basado en la pérdida en el secado después de un control de humedad de 1 semana a una humedad relativa de 43 % y una temperatura de 25 °C se redujo dentro de un intervalo de 4 a 7 %, con respecto al peso total de la película.

ES 3 019 391 T3

Tabla 7 Ej. re.: Ejemplo de referencia BN: Equilibrio

Formulación		Valor de viscosidad	Patrón de referencia	Ej. re. 1	Ej. re. 2	Ej. re. 3	Ej. re. 4	Ej. re. 5	Ej. re. 6	Ej. re. 7	Ej. re. 8	Ej. re. 9	Ej. re. 10	Ej. re. 11	Ej. re. 12	Ej. re. 13	Ej. re. 14
Hipromelosa (proporción (partes en peso) sobre la base de la cantidad total de hipromelosa = 100)		3 mPa·s								100			60				
		4.5 mPa·s	80	80	80	80	80	80	80		100						
		6 mPa·s	20	20	20	20	20	20	20			100		20			
		15 mPa·s											40	80	100	100	100
	Valor de viscosidad de hipromelosa		480	480	480	480	480	480	480	300	450	600	780	1320	1500	1500	1500
	Hipromelosa (% en peso)		BN	BN	BN	BN	BN	BN	BN	BN	BN	BN	BN	BN	BN	BN	BN
	x-Carragenano (% en peso)		0.4	0.4	0.4	0.1	1.5	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
	Cloruro de potasio (% en peso)		0.65	0.65	0.3	1.0	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65
	Óxido de titanio (% en peso)		6	3	3	3	3	3	0	3	3	3	3	3	3	15	30
	Dureza		100	93	96	86	90	89	97	97	100	101	99	101	99	100	102
	Evaluación de la dureza			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	Diferencia en la cantidad de óxido de titanio	A		A					A						B	B	B
	Diferencia en el valor de viscosidad de hipromelosa									C	C	C	C	C	C		
	Diferencia en la cantidad de agente gelificante (CA, KCL)			D	D	D	D	D									
<p>A, B (Ej. re. 1, 6, 12, 13 y 14) muestran que no existe una influencia sobre la dureza cuando la cantidad de óxido de titanio se encuentra dentro de 0 a 30 % C (Ej. re. 7-12) muestran que no existe una influencia sobre la dureza cuando el valor de viscosidad de hipromelosa se encuentra dentro de 3 a 15 mPa·s. D (Ej. re. 1-5) muestran que no existe una influencia sobre la dureza cuando la cantidad de agente gelificante (CA: κ-carragenano) y auxiliar gelificante (KCL) se encuentra dentro de 0.1 a 1.5 % y de 0.3 a 1.0 %, respectivamente.</p>																	

REIVINDICACIONES

1. Cápsula dura que comprende una película que contiene una base y un agente mejorador de dureza, en la que
5 la base es hidroxipropilmetilcelulosa; y
el agente mejorador de dureza es por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en productos de descomposición de almidón que presentan un valor equivalente de dextrosa (DE) de 13 a 38, y dos o más tipos de producto de descomposición de almidón combinados para presentar un valor de DE
10 calculado de 13 a 38, siempre que los dos o más tipos de producto de descomposición de almidón excluyan los productos de descomposición de almidón que presenten únicamente un valor de DE de 5 o menos y monosacáridos.
2. Cápsula dura según la reivindicación 1, en la que el agente mejorador de dureza es dos o más tipos de producto de descomposición de almidón, y los dos o más tipos de producto de descomposición de almidón son
15 seleccionados de entre productos de descomposición de almidón que presentan un valor de DP de más de 5 y no más de 50.
3. Cápsula dura según la reivindicación 1 o 2, en la que la cantidad del agente mejorador de dureza contenido en la cápsula dura es 10 a 30 % en peso basada en 100 % en peso de los componentes de película totales de la
20 cápsula dura, excluyendo la humedad.
4. Cápsula dura según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además un agente gelificante, o un agente gelificante y un auxiliar gelificante.
- 25 5. Cápsula dura según la reivindicación 4, en la que el agente gelificante es κ -carragenano, y el auxiliar gelificante es cloruro de potasio.
6. Cápsula dura según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además un plastificante y/o un agente protector de la luz.
- 30 7. Cápsula dura según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la cápsula dura comprende además por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en bentonita, talco y caolín.
- 35 8. Disolución de preparación de cápsula dura que comprende una base y un agente mejorador de dureza, en la que
la base es hidroxipropilmetilcelulosa; y
40 el agente mejorador de dureza es por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en productos de descomposición de almidón que presentan un valor de equivalente de dextrosa (DE) de 13 a 38, y dos o más tipos de producto de descomposición de almidón combinados para presentar un valor de DE calculado de 13 a 38, siempre que los dos o más tipos de producto de descomposición de almidón excluyan los productos de descomposición de almidón que presenten únicamente un valor de DE de 5 o menos y
45 monosacáridos.
9. Disolución de preparación de cápsula dura según la reivindicación 8, en la que el agente mejorador de dureza es dos o más tipos de producto de descomposición de almidón, y los dos o más tipos de producto de descomposición de almidón son seleccionados de entre productos de descomposición de almidón que presentan un valor de DP de más de 5 y no más de 50.
50
10. Disolución de preparación de cápsula dura según la reivindicación 8 o 9, en la que la cantidad del agente mejorador de dureza contenido en la cápsula dura es de 10 a 30 % en peso basada en 100 % en peso de los componentes totales de la disolución de preparación, excluyendo el disolvente.
- 55 11. Disolución de preparación de cápsula dura según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, que comprende

además un agente gelificante, o un agente gelificante y un auxiliar gelificante.

12. Disolución de preparación de cápsula dura según la reivindicación 11, en la que el agente gelificante es κ -carragenano, y el auxiliar gelificante es cloruro de potasio.

5

13. Disolución de preparación de cápsula dura según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, que comprende además un plastificante y/o un agente protector de la luz.

10

14. Disolución de preparación de cápsula dura según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, en la que la cápsula dura comprende además por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en bentonita, talco y caolín.

15. Método para preparar una cápsula dura, que comprende la etapa de:

15

preparar una cápsula dura utilizando la disolución de preparación de cápsula dura según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 14.

16. Método para preparar una cápsula dura según la reivindicación 15, en el que el método para preparar una cápsula dura es un método de gelificación en frío.

20

17. Método para preparar una cápsula dura según la reivindicación 15 o 16, en el que el método para preparar una cápsula dura es un método para mejorar la dureza de una cápsula dura.

18. Cápsula dura que comprende una película que contiene una base y un agente mejorador de dureza,

25

(i) siendo la base por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en compuestos de celulosa, poli(alcohol vinílico) y copolímeros de poli(alcohol vinílico);

30

siendo el agente mejorador de dureza por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en talco, bentonita y caolín;

35

siendo la cantidad de talco contenida en la cápsula dura más de 10 % en peso y no más de 50 % en peso basada en 100 % en peso de los componentes de película totales de la cápsula dura, excluyendo la humedad;

40

siendo la cantidad de bentonita contenida en la cápsula dura más de 0.5 % en peso y menos de 10 % en peso basada en 100 % en peso de los componentes de película totales de la cápsula dura, excluyendo la humedad; y

45

19. Cápsula dura según la reivindicación 18, que comprende además un agente gelificante, o un agente gelificante y un auxiliar gelificante.

20. Cápsula dura según la reivindicación 19, en la que el agente gelificante es κ -carragenano, y el auxiliar gelificante es cloruro de potasio.

50

21. Cápsula dura según una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, que comprende además un plastificante y/o un agente protector de la luz.

22. Disolución de preparación de cápsula dura que comprende una base y un agente mejorador de dureza,

55

(i) siendo la base por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en compuestos de

celulosa, poli(alcohol vinílico) y copolímeros de poli(alcohol vinílico);

5 siendo el agente mejorador de dureza por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en talco, bentonita y caolín;

 siendo la cantidad de talco contenida en la cápsula dura más de 10 % en peso y no más de 50 % en peso basada en 100 % en peso de los componentes totales de la disolución de preparación, excluyendo el disolvente;

10 la cantidad de bentonita contenida en la cápsula dura es más de 0.5 % en peso y menos de 10 % en peso basada en 100 % en peso de los componentes totales de la disolución de preparación, excluyendo el disolvente; y

15 siendo la cantidad de caolín contenida en la cápsula dura no menos de 10 % en peso y no más de 50 % en peso basada en 100 % en peso de los componentes totales de la disolución de preparación, excluyendo el disolvente.

23. Disolución de preparación de cápsula dura según la reivindicación 22, que comprende además un agente gelificante, o un agente gelificante y un auxiliar gelificante.

20 24. Disolución de preparación de cápsula dura según la reivindicación 23, en la que el agente gelificante es k-carragenano, y el auxiliar gelificante es cloruro de potasio.

25 25. Disolución de preparación de cápsula dura según una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 24, que comprende además un plastificante y/o un agente protector de la luz.

26. Método para preparar una cápsula dura, que comprende la etapa de:

30 preparar una cápsula dura utilizando la disolución de preparación de cápsula dura según una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 25.

27. Método para preparar una cápsula dura según la reivindicación 26, en el que el método para preparar una cápsula dura es un método de gelificación en frío.

35 28. Método para preparar una cápsula dura según la reivindicación 26 o 27, en el que el método para preparar una cápsula dura es un método para mejorar la dureza de una cápsula dura.

Fig. 1

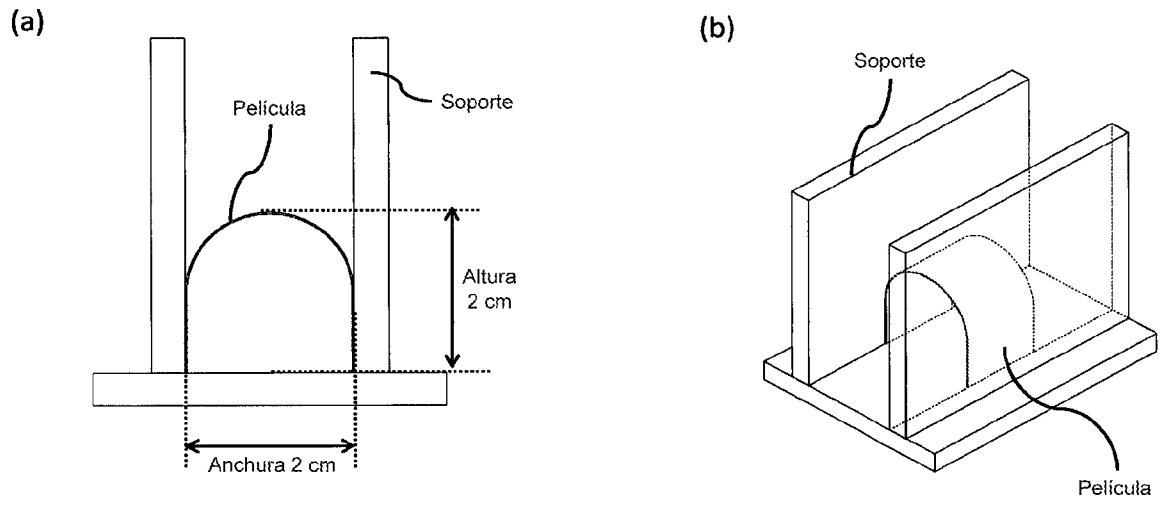


Fig. 2

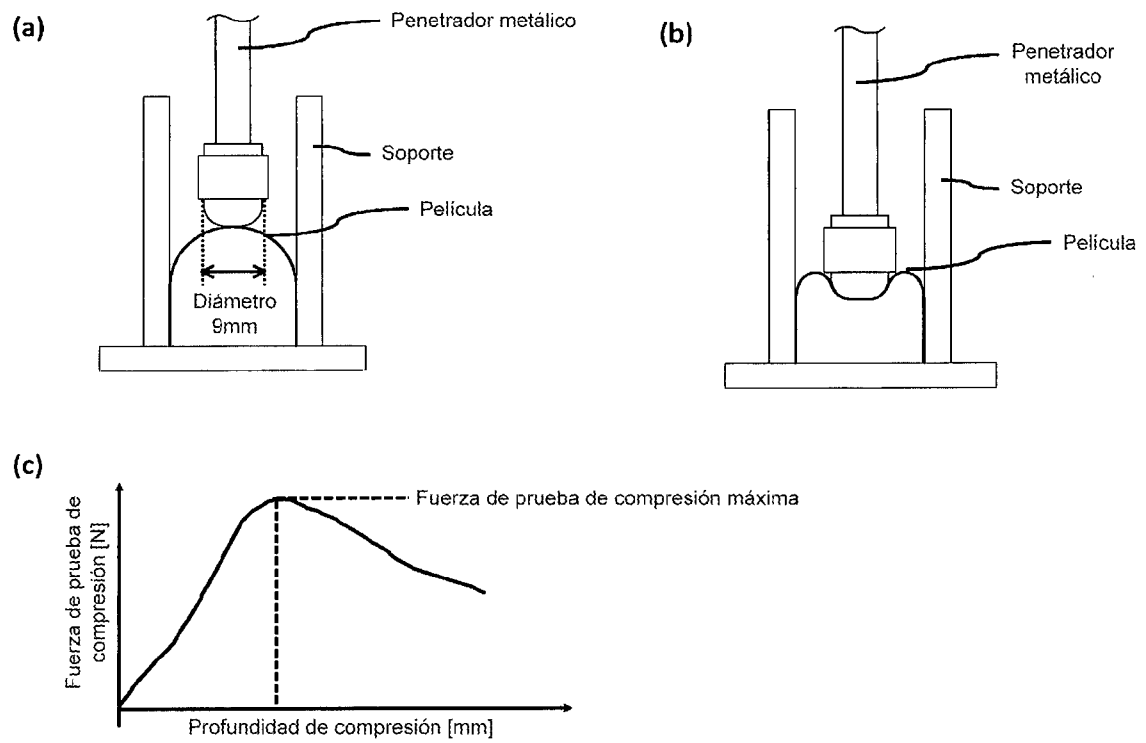
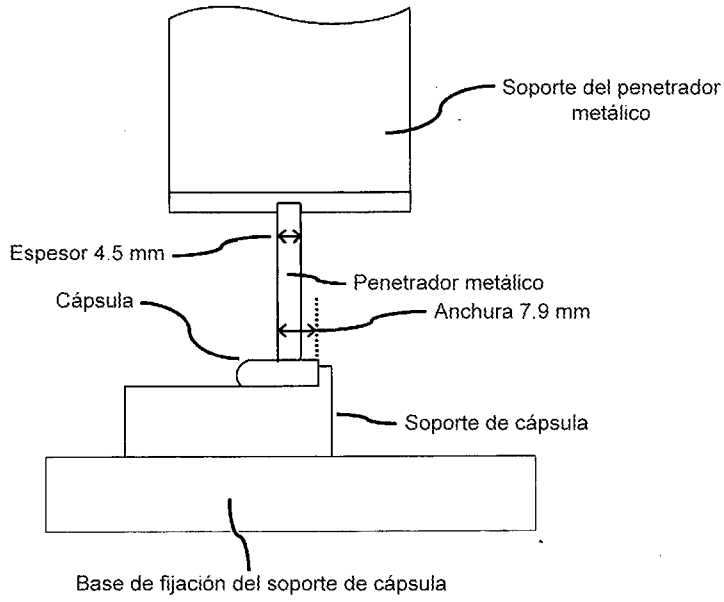


Fig. 3

(a)



(b)

