



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **3 015 728**

⑮ Int. Cl.:

**A61K 9/48** (2006.01)  
**A61K 8/11** (2006.01)  
**A61K 8/20** (2006.01)  
**A61K 8/34** (2006.01)  
**A61K 8/73** (2006.01)  
**A61J 3/07** (2006.01)  
**A23L 5/00** (2006.01)  
**A23L 29/231** (2006.01)  
**A23L 29/256** (2006.01)  
**A23L 29/269** (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧6 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.11.2017 PCT/JP2017/041048**

⑧7 Fecha y número de publicación internacional: **14.06.2018 WO18105339**

⑨6 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.11.2017 E 17878539 (0)**

⑨7 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2025 EP 3552629**

---

⑮ Título: **Cápsula dura que muestra una deposición mejorada de adyuvante de gelificación, y método para la preparación de la misma**

⑩ Prioridad:

**07.12.2016 JP 2016237791**

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**07.05.2025**

⑬ Titular/es:

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

⑭ Inventor/es:

**OSAKI, YOSHIRO y  
ASO, MAKOTO**

⑮ Agente/Representante:

**CURELL SUÑOL, S.L.P.**

**ES 3 015 728 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

5 Cápsula dura que muestra una deposición mejorada de adyuvante de gelificación, y método para la preparación de la misma

10 **Campo técnico**

15 [0001] La presente invención se refiere a una cápsula dura mejorada en la deposición de un auxiliar ("aid") de gelificación, a una disolución para preparar la cápsula dura, y a un método para preparar la cápsula dura.

20 **Antecedentes de la técnica**

25 [0002] El método para producir cápsulas duras que comprenden un compuesto de celulosa como componente principal de una base incluye métodos de gelificación térmica y métodos de gelificación en frío. El método de gelificación en frío puede producir cápsulas duras mediante el mismo procedimiento que la producción de cápsulas duras utilizando gelatina, reduciendo así el coste del dispositivo. Además, el método de gelificación en frío es ventajoso en términos de coste energético debido a que la temperatura en el momento del secado puede ser tan baja como la temperatura ambiente hasta aproximadamente 40 °C, y asimismo resulta preferido en términos de protección medioambiental.

30 [0003] Cuando se forma una cápsula dura que comprende un compuesto de celulosa como componente principal de una cubierta de cápsula mediante un método de gelificación en frío, se utilizan un agente gelificante y un auxiliar gelificante (asimismo denominado "promotor de la gelificación"). En particular, el kappa-carragenano utilizada como agente gelificante y el KCl utilizado como auxiliar gelificante presentan un alto comportamiento gelificante a bajas temperaturas, son excelentes en términos de capacidad de fabricación (productividad) de cápsulas duras, y son eficaces para mantener la dureza de la película de las cápsulas duras.

35 [0004] El alto comportamiento gelificante a baja temperatura significa que cuando un pasador de molde mantenido a temperatura ambiente se sumerge en una disolución de preparación de cápsula dura y se extrae de la misma, y después se enfria la disolución de preparación de cápsula dura, la disolución de preparación de cápsula dura exhibe un aumento rápido y brusco de la viscosidad con una disminución de la temperatura; y tiende a gelificarse más fácilmente. Si una disolución de preparación de cápsula dura adherida a la superficie del pasador de molde se cura sólo por evaporación de la humedad, se necesitan varios minutos a varias decenas de minutos para curar completamente la disolución de preparación de cápsula. Durante el tiempo de curado, el material de película adherido al pasador gotea, y por lo tanto no se obtiene una película de cápsula uniforme. Cuando la disolución de preparación de cápsula presenta un alto comportamiento gelificante, la disolución se cura en un corto período de tiempo. Por lo tanto, se pueden obtener cápsulas duras con un grosor de película uniforme. Además, si una película de cápsula dura que está casi completamente curada por gelificación se seca después a un ritmo acelerado (por ejemplo, se sopla aire a una temperatura más alta durante el secado, o se aumenta la cantidad de aire) para evaporar la humedad de la película, es menos probable que la cápsula dura obtenida tenga defectos, tales como arrugas. Un alto comportamiento gelificante asimismo conduce a un acortamiento del tiempo de secado, y puede aumentar la cantidad de cápsulas duras producidas por unidad de tiempo.

40 [0005] En general, cuanto mayor sea la cantidad de agente gelificante añadida, mayor será el comportamiento gelificante del agente gelificante. Sin embargo, cuando se utiliza un agente gelificante en una cantidad excesivamente grande, la película de cápsula se rompe fácilmente. En consecuencia, en general, la cantidad de agente gelificante añadida es típicamente 0.4 partes en masa, basada en 100 partes en masa de hipromelosa (bibliografía de patentes (PTL) 1). La cantidad de auxiliar gelificante aumenta a medida que se utiliza una mayor cantidad de agente gelificante. En general, la cantidad de auxiliar gelificante añadida es típicamente 0.6 partes en masa o menos, basada en 100 partes en masa de hipromelosa (PTL 1).

45 [0006] Para mejorar la capacidad de fabricar cápsulas duras, es deseable acortar el tiempo de curado tanto como sea posible mejorando el comportamiento gelificante. Una forma concebible de mejorar el comportamiento gelificante es, además de mejorar el comportamiento gelificante del propio agente gelificante, aumentar la cantidad de auxiliar gelificante para promover la gelificación.

50 [0007] Por otra parte, sin embargo, la adición de una gran cantidad de auxiliar gelificante genera un problema en cuanto a la deposición del auxiliar gelificante debido a su cristalización, en particular cuando la cápsula dura obtenida se almacena en condiciones de alta humedad. En particular, cuando la cápsula dura es transparente, la adhesión del polvo blanco se confirma de manera visual fácilmente. Por lo tanto, asimismo es indeseable en términos de aspecto externo y/o estética.

55 [0008] Se ha informado que tal deposición se puede inhibir mediante el uso de hipromelosa que presenta un grado de sustitución adecuado; más específicamente, mediante la adición de hipromelosa que presenta un grado de sustitución de 2208 en una cantidad de 20 a 100 %, basada en 100 % del contenido total de hipromelosa en una cápsula dura (bibliografía de patentes (PTL) 2).

Listado de referenciasBibliografía de patentes

5

[0009]

PTL 1: JP2010-27003A  
 PTL 2: JP2000-297102A

10

**Sumario de la invención**Problema técnico

15 [0010] Aunque el método descrito en PTL 2 presenta un efecto inhibidor de la deposición de auxiliar gelificante, es difícil mejorar la productividad de las cápsulas duras aumentando aún más la cantidad de auxiliar gelificante que se debe añadir.

20 [0011] Un objetivo de la presente invención es proporcionar una cápsula dura inhibida de la deposición de un auxiliar gelificante, es decir, una cápsula dura mejorada en la deposición de un auxiliar gelificante, incluso cuando se utiliza una mayor cantidad de auxiliar gelificante.

Solución al problema

25 [0012] Los presentes inventores llevaron a cabo una investigación exhaustiva, y descubrieron que la adición de un disacárido no reductor o un alcohol de disacárido no reductor a una película de cápsula dura puede proporcionar un notable efecto inhibidor de la deposición sin perjudicar las propiedades ventajosas de una cápsula dura que comprende un compuesto de celulosa como componente principal de una base, tales como la resistencia mecánica (dureza, resistencia al agrietamiento) y disolución. La presente invención se ha llevado a cabo basándose en este hallazgo, e incluye las formas de realización que se caracterizan en las reivindicaciones adjuntas.

Efectos ventajosos de la invención

35 [0013] Según la presente invención, se puede proporcionar una cápsula dura mejorada en términos de deposición de un auxiliar gelificante. La cápsula dura presenta un comportamiento de gelificación mejorado, y además se puede esperar que mejore la capacidad de fabricación (productividad) de las cápsulas duras.

**Breve descripción de los dibujos**

40 [0014]

La figura 1 representa una película colocada en un probador Autograph. la figura 1(a) es una vista frontal, y la figura 1(b) es una vista en perspectiva.

45 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 penetrador presenta un diámetro de 9 mm.

50 **Descripción de las formas de realización**1. Cápsula dura

55 [0015] La cápsula dura de la presente invención comprende una película que contiene (1) un compuesto de celulosa, (2) un agente gelificante, (3) un auxiliar gelificante, y (4) por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en disacáridos no reductores y alcoholes de disacáridos no reductores.

60 [0016] En la presente memoria descriptiva, "cápsula dura" se refiere a un tipo de cápsula que se produce produciendo primero una película de cápsula, y después encapsulando el contenido en la película de cápsula producida. La cápsula está compuesta normalmente por una porción de tapa y una porción de cuerpo, y asimismo se denomina cápsula dura o cápsula de dos piezas. La "cápsula dura" de la presente invención no abarca cápsulas blandas, que se producen colocando el contenido entre dos láminas de película y después adhiriendo las dos láminas de película entre sí; cápsulas sin costuras, que se producen añadiendo gota a gota el contenido con una disolución de película a un líquido de solidificación; o microcápsulas, que se preparan incorporando un principio activo en su interior mediante deposición o emulsionamiento de material base.

[0017] Los ejemplos de compuestos de celulosa que se pueden utilizar en la presente invención incluyen éteres de celulosa solubles en agua en los que uno o más átomos de hidrógeno de los grupos hidroxilo de la celulosa se sustituyen con por lo menos uno de grupos alquilo o grupos hidroxialquilo. Los ejemplos de "grupos alquilo" en los grupos alquilo o grupos hidroxialquilo incluyen grupos alquilo inferior lineales o ramificados que presentan 1 a 6 átomos de carbono, y preferentemente 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos específicos incluyen metilo, etilo, butilo y propilo. Los ejemplos específicos de compuestos de celulosa solubles en agua incluyen alquilcelulosas inferiores, tal como metilcelulosa; hidroxialquilcelulosas inferiores, tales como hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa; e hidroxialquilalquilcelulosas inferiores, tales como hidroxietilmethylcelulosa, hidroxietiletilcelulosa e hidroxipropilmethylcelulosa (asimismo denominada en la presente memoria a veces hipromelosa o HPMC). Entre estos compuestos de celulosa, la hidroxipropilmethylcelulosa es la más preferida debido a sus excelentes propiedades formadoras de películas y resistencia mecánica en condiciones de baja humedad. La aplicación de un compuesto de celulosa a una cápsula dura incluye, por ejemplo, las descritas en la patente US nº 2526683, la patente US nº 2718667, la patente US nº 3617588, la patente US nº 4365060, la patente US nº 4993137, la patente US nº 5032074, la patente US nº 5431917, la patente US nº 5756123, la patente US nº 6517865, la patente US nº 6649180, la patente US nº 2010/0168410, la patente US nº 9138920 y la patente US nº 921165-9. Los ejemplos de hidroxipropilmethylcelulosa que se pueden utilizar en la presente invención incluyen la hipromelosa que se muestra en la tabla 1, que se prescribe en la Japanese Pharmacopoeia.

Tabla 1

Tipo de grado de sustitución	Grupo metoxi	Grupo hidroxipropoxi
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

[0018] Los ejemplos de la hidroxipropilmethylcelulosa de la presente invención incluyen además hipromelosa del siguiente peso molecular, que se ha aprobado para uso como aditivo alimentario en Japón.

#### Peso molecular

[0019]

30 Unidades estructurales no sustituidas: 162.14

35 Unidades estructurales sustituidas: aproximadamente 180 (grado de sustitución: 1.19), aproximadamente 210 (grado de sustitución: 2.37)

40 Polímero: aproximadamente 13,000 (n = aproximadamente 70) a aproximadamente 200,000 (n = aproximadamente 1000).

[0020] La hidroxipropilmethylcelulosa disponible comercialmente presenta típicamente una relación 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) utilizados 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 la sección "Size-Exclusion Chromatography" del capítulo "Chromatography" en "The United States Pharmacopeia: USP30/The National Formulary: NF25".

[0021] Los ejemplos de hidroxipropilmethylcelulosa disponibles comercialmente incluyen la serie TC-5, la serie SB-4 (marca registrada) y la serie METOLOSE (marca registrada) de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.; la serie AnyCoat-C (marca registrada) de Lotte (anteriormente Samsung) Precision Chemistry Co. Ltd.; y la serie Methocel (marca registrada) de The Dow Chemical Company. Además, la hipromelosa que se puede utilizar 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 de hipromelosa al 2 % en peso.

[0022] En la presente invención, la hipromelosa se puede utilizar de forma individual o en una combinación de dos o más. En cualquier caso, se puede utilizar preferentemente hipromelosa que presenta un "valor de viscosidad de la hipromelosa" comprendido dentro del intervalo de 300 a 5000, preferentemente 300 a 1500, y más preferentemente 300 a 960. El "valor de viscosidad de la hipromelosa" se refiere a la suma de los 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, entre la proporción (partes en peso) de cada hipromelosa, basada en 100 partes en peso de la cantidad total de hipromelosa. Más específicamente, cuando hipromelosa con una viscosidad de 6 mPa·s, medida en forma de una disolución acuosa de hipromelosa al 2 % en peso, se utiliza sola para producir una película de cápsula, el "valor de viscosidad de

5 hipromelosa" es 600, que se obtiene mediante el siguiente cálculo: 6 mPa·s x 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 de hipromelosa al 2 % en peso, 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 x 30 partes en peso + 6 mPa·s x 70 partes en peso.

10 [0023] En general, un menor peso molecular conduce a una menor viscosidad. Un peso molecular bajo, es decir, una viscosidad baja, proporciona una mejor solubilidad de las cápsulas duras; sin embargo, las cápsulas duras con una viscosidad baja tienden a romperse fácilmente.

15 [0024] Por lo tanto, para productos farmacéuticos orales en los que es importante una buena solubilidad, la viscosidad es preferentemente 300 a 960. Por otro lado, para medicamentos inhalables o alimentos en los que es importante la resistencia a la rotura, la viscosidad es preferentemente 500 a 1500.

20 [0025] Los ejemplos de agentes gelificantes incluyen aquellos que se pueden combinar con un agente gelificante, tales como carragenano, pectina o goma gelana para gelificar la disolución de preparación de cápsula dura. Estos se pueden utilizar individualmente o en una combinación de dos o más.

25 [0026] Entre los agentes gelificantes anteriores, el carragenano presenta una alta resistencia de gel. Además, el carragenano, incluso cuando se utiliza 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 e iota-carragenano con una dureza y una capacidad de gelificación relativamente altas. La pectina se puede clasificar 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 gellan natural) y goma gelana desacilada, según la presencia o ausencia de acilación. En la presente invención, se puede utilizar cualquiera de los anteriores, independientemente del tipo.

30 [0027] La cantidad de agente gelificante contenida en la película de la cápsula dura de la presente invención es 0.05 a 10 % en masa, preferentemente 0.1 a 9.5 % en masa, más preferentemente 0.2 a 9 % en masa, e incluso más preferentemente 0.3 a 8 % en masa, basada en 100 % en masa de los componentes totales de la película de la cápsula dura, excluyendo la humedad.

35 [0028] El agente gelificante asimismo se puede seleccionar según el tipo de agente gelificante utilizado. El agente gelificante presenta el efecto de promover la gelificación del agente gelificante, o puede contribuir a acelerar la gelificación actuando directamente sobre el compuesto de celulosa para aumentar o disminuir la temperatura de gelificación o la temperatura del punto de turbidez. Cuando se utiliza carragenano como agente gelificante, por ejemplo, se pueden utilizar los siguientes auxiliares gelificantes en combinación con carragenano. Para kappa-carragenano, los ejemplos de auxiliares gelificantes utilizables incluyen compuestos capaces de generar uno o 40 más iones seleccionados de entre iones de sodio, potasio, amonio y calcio, tales como cloruro de potasio, fosfato de potasio, cloruro de amonio, acetato de amonio y cloruro de calcio. Se prefieren compuestos capaces de generar iones de sodio, iones de potasio o iones de calcio en disoluciones acuosas. Para iota-carragenano, los ejemplos de auxiliares gelificantes utilizables incluyen compuestos capaces de generar iones de calcio en agua, tales como 45 cloruro de calcio. Cuando se utiliza goma gelana como agente gelificante, los ejemplos de auxiliares gelificantes que se pueden utilizar en combinación con el agente gelificante incluyen compuestos capaces de generar en agua uno o más iones seleccionados de entre iones de sodio, potasio, calcio y magnesio, tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio y sulfato de magnesio. Además, asimismo se puede utilizar ácido cítrico o citrato de sodio como ácido orgánico o una sal soluble en agua del mismo.

50 [0029] La cantidad de auxiliar gelificante contenida en la película de la cápsula dura de la presente invención se puede ajustar según la cantidad de agente gelificante, y está en el intervalo de más de 0.6 % en masa a no más de 5 % en masa, basada en 100 % en masa de los componentes totales de la película de cápsula dura, excluyendo la humedad. El límite inferior de la cantidad de auxiliar gelificante es preferentemente 0.65 % en masa o más, más preferentemente 0.7 % en masa o más, incluso más preferentemente 1 % en masa o más, y todavía incluso más preferentemente 2.6 % en masa o más. El límite superior de la cantidad de auxiliar gelificante es preferentemente 4 % en masa o menos, y todavía más preferentemente 3.5 % en masa o menos. El límite superior y el límite inferior se pueden combinar adecuadamente.

60 [0030] Cuando se utiliza hidroxipropilmetilcelulosa como compuesto de celulosa, el agente gelificante utilizado en combinación con este compuesto de celulosa es preferentemente, por ejemplo, carragenano, y particularmente de manera preferida kappa-carragenano; y el auxiliar gelificante utilizado con este carragenano es preferentemente, por ejemplo, cloruro de potasio.

65 [0031] En la presente memoria descriptiva, el "disacárido" significa un azúcar compuesto por dos monosacáridos enlazados entre sí, tales como sacarosa, trehalosa, maltosa, lactosa, turanosa y celobiosa. En la presente invención, se utiliza como disacárido un disacárido no reductor. La presencia o ausencia de reductibilidad depende

de la presencia o ausencia de un grupo aldehido en la molécula. El disacárido no reductor es preferentemente por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en sacarosa y trehalosa. Tanto la sacarosa como la trehalosa están representadas por la fórmula química C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub> y presentan propiedades no reductoras, que son excepcionales para los disacáridos.

5 [0032] Como se utiliza en la presente memoria, "alcohol de disacárido" incluye alcoholes de azúcar producidos por reducción del carbonilo de la aldosa o cetosa como componente del disacárido. En la presente invención, se utiliza un alcohol de disacárido no reductor como alcohol de disacárido. El alcohol de disacárido no reductor es preferentemente por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en maltitol, lactitol e isomalt. La reductibilidad de los sacáridos o alcoholes de azúcar se puede determinar en disoluciones acuosas mediante la reacción de Fehling descrita en la "4.03 Digestion Test" de las "General Tests" de la 16th Japanese Pharmacopoeia. Sin embargo, la reductibilidad de un azúcar o alcohol de azúcar deriva de la reductibilidad del grupo aldehido contenido en la estructura química que se puede formar en una disolución acuosa.

10 15 [0033] Los presentes inventores llevaron a cabo una amplia investigación sobre el efecto de añadir un hidrato de carbono, tales como diversos monosacáridos, disacáridos o alcoholes de disacáridos, a una película de cápsula que comprende principalmente un compuesto de celulosa. Como resultado, los inventores descubrieron que los disacáridos no reductores y los alcoholes de disacáridos pueden proporcionar efectos inhibidores notables sobre la deposición de auxiliares gelificantes. En particular, se descubrió que los disacáridos no reductores eran más preferidos, debido a que su adición proporciona un efecto inhibidor de la deposición de auxiliares gelificantes sin reducir sustancialmente la dureza de la película de cápsula.

20 25 [0034] El efecto inhibidor de la deposición del agente gelificante que se consigue utilizando hipromelosa de grado de sustitución tipo 2208, como se describe en PTL 2, no es tan alto como el efecto conseguido con por lo menos un hidrato de carbono seleccionado de entre el grupo que consiste en disacáridos no reductores y alcoholes de disacáridos no reductores. Sin embargo, una combinación de la hipromelosa y por lo menos un hidrato de carbono seleccionado de entre el grupo que consiste en disacáridos no reductores y alcoholes de disacáridos no reductores puede proporcionar un efecto inhibidor más notable sobre la deposición del agente gelificante.

30 35 [0035] El contenido del por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en disacáridos no reductores y alcoholes de disacáridos no reductores en la película de cápsula dura se ajusta dentro del intervalo de cantidad descrito a continuación. Cuando se utilizan por lo menos dos hidratos de carbono seleccionados de entre el grupo que consiste en disacáridos no reductores y alcoholes de disacáridos no reductores, la cantidad total de los hidratos de carbono se ajusta dentro del intervalo de cantidad descrito a continuación. El contenido del por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en disacáridos no reductores y alcoholes de disacáridos no reductores está dentro del intervalo de 2 % en masa a 10 % en masa, basado en 100 % en masa de los componentes totales de la película de cápsula dura, excluyendo la humedad. El límite inferior del contenido es preferentemente 3 % en masa o más. El límite superior del contenido es preferentemente 9 % en masa o menos, y más preferentemente 8 % en masa o menos. Cuando la cantidad total del por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en disacáridos no reductores y alcoholes de disacáridos no reductores supera 10 % en masa, la cápsula dura presenta dureza reducida. Por lo tanto, se define que la cantidad total no supera 10 % en masa.

40 45 [0036] La película de cápsula dura de la presente invención puede comprender un plastificante, un lubricante, un secuestrante, un colorante, un agente protector de la luz, humedad residual (asimismo denominada simplemente humedad), etc., como componentes de la película de cápsula dura, si es necesario.

50 55 [0037] Se puede utilizar cualquier plastificante sin limitación, siempre que pueda utilizarse para productos farmacéuticos o composiciones alimentarias. Los ejemplos de plastificantes incluyen adipato de dioctilo, poliéster de ácido adípico, aceite de soja epoxidado, diéster de ácido epoxihexahidroftálico, caolín, citrato de trietilo, glicerol, éster de ácido graso 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 concentrada, aceite de ricino, fitosterol, ftalato de dietilo, ftalato de dioctilo, ftalato de dibutilo, ftalil butil glicolato 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, linoleato de isopropilo, y similares. Cuando se utiliza un plastificante, el plastificante se puede añadir habitualmente, por ejemplo, en una cantidad de 15 % en masa o menos, preferentemente 13 % en masa o menos, más preferentemente 11 % en masa o menos, y todavía más preferentemente 8 % en masa o menos, basada en 100 % en masa de los componentes totales de la película de cápsula dura, excluyendo la humedad.

60 65 [0038] 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,  $\beta$ -ciclodextrina, y combinaciones de los mismos.

[0039] Se puede utilizar cualquier lubricante sin limitación, siempre que se pueda utilizar 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 graso de sacarosa, ácido silílico anhidro ligero, macrogol, talco, aceite vegetal hidrogenado, y similares.

[0040] Se pueden utilizar sin limitación cualquier colorante y cualquier agente protector de la luz, siempre que puedan utilizarse para productos farmacéuticos o composiciones alimentarias. Los ejemplos de colorantes incluyen tanino de gambir en polvo, extracto de cúrcuma, cloruro de metilrosanilinio, óxido de hierro amarillo, sesquióxido de hierro amarillo, OPASPRAY K-1-24904, esencia de naranja, óxido de hierro marrón, negro de carbón, caramelo, carmín, líquido de caroteno,  $\beta$ -caroteno, elemento sensible a la luz nº 201, extracto de regaliz, hoja de oro, extracto de *Sasa albomarginata*, óxido de hierro negro, ácido silílico anhidro ligero, *Daemonorops draco (kekrets)*, óxido de zinc, óxido de titanio, sesquióxido de hierro, amarillo disazo, azul alimentario nº 1 y su laca de aluminio, azul alimentario nº 2 y su laca de aluminio, amarillo alimentario nº 4 y su laca de aluminio, amarillo alimentario nº 5 y su laca de aluminio, verde alimentario nº 3 y su laca de aluminio, rojo alimentario nº 2 y su laca de aluminio, rojo alimentario nº 3 y su laca de aluminio, rojo alimentario nº 102 y su laca de aluminio, rojo alimentario nº 104 y su laca de aluminio, rojo alimentario nº 105 y su laca de aluminio, rojo alimentario nº 106 y su laca de aluminio, 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 fenol, fluoresceína sódica, d-borneol, verde malaquita, miristato de octildodecilo, azul de metileno, carbón medicinal, butirato de riboflavina, riboflavina, té verde en polvo, fosfato de amonio y manganeso, fosfato de riboflavina y sodio, aceite de rosa, color cúrcuma, clorofila, color ácido carmínico, rojo alimentario nº 40 y su laca de aluminio, achiote soluble en agua, clorofilina de hierro y sodio, caroteno de dunaliella, color pimentón, caroteno de zanahoria, norbixina potásica, norbixina sódica, caroteno de aceite de palma, betanina, color pericarpio de uva, color grosella negra, color monascus, color rojo cártamo, color amarillo cártamo, color caléndula, fosfato de riboflavina sódica, color rubia roja, color alkanet, aluminio, caroteno de patata, color bamba, color krill, color naranja, color cacao, negro de carbón de cacao, color ostra, color cangrejo, color algarroba, lámina de escamas de pescado, plata, color *kusagi (Clerodendrum trichotomum)*, color azul gardenia, color rojo gardenia, color amarillo gardenia, color kooroo, clorofina, color kaoliang, negro de carbón de hueso, color hierba de bambú, color nuez de karité, color raíz de litospermo, color sándalo rojo, negro de carbón vegetal, color sappan, color espirulina, color cebolla, color tamarindo, color maíz, color tomate, color cacahuete, color phaffia, color nuez pecana, amarillo *monascus*, achiote en polvo, color algas *haematococcus*, color batata púrpura, color maíz morado, color fiame morado, color de hollín de aceite vegetal, color laca, rutina, extracto de enju (*Styphnolobium japonicum*), extracto de planta entera de trigo sarraceno, color palo de Campeche, color col lombarda, color arroz rojo, color rábano rojo, color judía adzuki, extracto de hoja de *Hydrangea serrata*, color sepia, color *uguisukagura (Lonicera gracilipes)*, color baya del saúco, té de oliva, color arándano rojo, color grosella espinosa, color arándano, color baya salmón, color fresa, color cereza dulce oscura, color cereza, color baya dedal, color zarzamora, zumo de piña, color arándano rojo, color zumo de uva, color grosella negra, color mora, color ciruela, color arándano azul, zumo de bayas, color mora boysen, color arándano, color mora, color cereza morello, color frambuesa, color grosella roja, zumo de limón, color mora logan, polvo de clorella, cacao, color azafrán, color planta de bistec, color achicoria, color alga marina, color hibisco, extracto de malta, pimentón en polvo, zumo de remolacha, zumo de zanahoria, y similares.

[0041] Los ejemplos de agentes protectores de la luz incluyen óxido de titanio, sesquióxido de hierro, sesquióxido de hierro amarillo, óxido de hierro negro, laca de aluminio de azul alimentario nº 1, laca de aluminio de azul alimentario nº 2, laca de aluminio de amarillo alimentario nº 4, laca de aluminio de amarillo alimentario nº 5, laca de aluminio de verde alimentario nº 3, laca de aluminio de rojo alimentario nº 2, laca de aluminio de rojo alimentario nº 3, laca de aluminio de rojo alimentario nº 102, laca de aluminio de rojo alimentario nº 104, laca de aluminio de rojo alimentario nº 105, laca de aluminio de rojo alimentario nº 106, laca de aluminio de rojo alimentario 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 los rayos ultravioleta, etc.

[0042] En general, la película de cápsula después de la preparación contiene preferentemente un pequeño porcentaje de humedad residual. Cuando las cápsulas después del moldeo se secan a una temperatura 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. Naturalmente, 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 período de 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 de la película de cápsula después del secado completo a 30 a 100 °C se estabiliza a un valor constante, si la película se almacena además a unas temperatura y humedad relativa constantes durante varios días después del secado. En la presente invención, se utiliza el nivel de humedad saturada después del almacenamiento a temperatura ambiente y una humedad relativa de 43 % durante varios días.

[0043] Resulta preferido que contenga 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 por lo menos 1 % o más, preferentemente 2 % o más, y más preferentemente 3 % o más, basado en el peso total de la película de cápsula. Por otro lado, 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 8 % o menos, y más preferentemente 6 % o menos.

- 5 [0044] El nivel de humedad saturada residual se puede expresar en términos de contenido de agua calculado a partir de la pérdida por secado, y se puede medir de la siguiente manera.

Método para determinar el contenido de agua de la película de cápsula mediante el método de pérdida por secado

- 10 [0045] Se coloca una muestra (una cápsula dura o una película) en un desecador que presenta una atmósfera en la que la humedad se hace constante colocando una disolución acuosa saturada de carbonato de potasio en el desecador, y se sella el desecador. 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 humedad.
- 15 A continuación, la muestra se calienta a 105 °C durante 2 horas, y se mide nuevamente 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 disminuida por el calentamiento y secado a 105 °C durante 2 horas (contenido de agua) según la siguiente fórmula.

- 20 Contenido de agua (%) = [(peso húmedo de la muestra)-(peso seco de la muestra)/peso húmedo de la muestra] x 100

2. Disolución de preparación de cápsula dura

- 25 [0046] La disolución de preparación de cápsula para formar la cápsula dura según esta forma de realización comprende un disolvente y unos componentes de película descritos anteriormente en la sección 1. El disolvente no está particularmente limitado, siempre que sea un disolvente acuoso. Los ejemplos de disolventes preferidos incluyen agua, etanol, y una mezcla de los mismos. El agua es más preferida.

- 30 [0047] La película de la cápsula dura se puede formar mediante el método de gelificación en frío. Sobre la base de 100 % en masa de los componentes totales de la película de la disolución, excluyendo el disolvente, la cantidad de agente gelificante en los componentes totales de la película, excluyendo la humedad, de la disolución es 0.05 a 10 % en masa, preferentemente 0.1 a 9.5 % en masa, más preferentemente de 0.2 a 9 % en masa, y todavía más preferentemente 0.3 a 8 % en masa.

- 35 [0048] La cantidad de auxiliar gelificante puede ajustarse según la cantidad de agente gelificante. Sobre la base de 100 % en masa de los componentes totales de la película de la disolución de preparación de cápsula dura, excluyendo el disolvente, la cantidad de auxiliar gelificante contenida en los componentes totales de la película, excluyendo el disolvente, está en el intervalo de por lo menos más de 0.6 % en masa a no más de 5 % en masa.
- 40 El límite inferior de la cantidad de auxiliar gelificante es preferentemente 0.65 % en masa o más, más preferentemente 0.7 % en masa o más, incluso más preferentemente 1 % en masa o más, y todavía incluso más preferentemente 2.6 % en masa o más. El límite superior de la cantidad de auxiliar gelificante es preferentemente 4 % en masa o menos, y todavía más preferentemente 3.5 % en masa o menos. El límite superior y el límite inferior pueden combinarse adecuadamente.

- 45 [0049] El contenido del por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en disacáridos no reductores y alcoholes de disacáridos no reductores en la disolución de preparación de cápsula dura en los componentes totales de la película, excluyendo el disolvente, está en el intervalo de 2 % en masa a 10 % en masa, basado en 100 % en masa de los componentes totales de la película de la disolución, excluyendo el disolvente. El límite inferior del contenido es preferentemente 3 % en masa o más. El límite superior del contenido es preferentemente 9 % en masa o menos, y más preferentemente 8 % en masa o menos.

- 55 [0050] Cuando se utilizan dos o más hidratos de carbono seleccionados de entre el grupo que consiste en disacáridos no reductores y alcoholes de disacáridos no reductores, la cantidad total de los hidratos de carbono utilizada debe estar dentro del intervalo del contenido descrito anteriormente.

- 60 [0051] La concentración final en la disolución de preparación de cápsula puede ser, por ejemplo, la siguiente concentración. La concentración final se refiere a la concentración en la disolución final, es decir, la concentración en la disolución realmente utilizada para preparar la cápsula. El intervalo de concentración final de la cantidad total de los componentes de la película, excluyendo el disolvente, en la disolución de preparación de cápsula puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 10 a 30 % en masa, preferentemente 12 a 25 % en masa, y más preferentemente 14 a 20 % en masa.

- 65 [0052] El intervalo de concentración final del compuesto de celulosa, que es un componente principal, puede ser, por ejemplo, 10 a 30 % en masa, preferentemente 12 a 25 % en masa, y más preferentemente 14 a 20 % en masa. La concentración final del agente gelificante puede ser, por ejemplo, 0.005 a 0.5 % en masa, preferentemente 0.01

5 a 0.45 % en masa, y más preferentemente 0.015 a 0.4 % en masa. La concentración final del auxiliar gelificante puede ser, por ejemplo, 0.06 a 3 % en masa. El límite inferior de la cantidad de auxiliar gelificante es preferentemente 0.07 % en masa o más, más preferentemente 0.1 % en masa o más. El límite superior de la cantidad de auxiliar gelificante es preferentemente 1.8 % en masa o menos, más preferentemente 1.5 % en masa o menos, y todavía más preferentemente 1.2 % en masa o menos. El límite superior y el límite inferior se pueden combinar adecuadamente.

10 [0053] La concentración final del por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en disacáridos no reductores y alcoholes de disacáridos no reductores puede estar dentro del intervalo de 0.03 a 2.5 % en masa. El límite inferior del contenido es preferentemente 0.1 % en masa o más, y más preferentemente 0.2 % en masa o más. El límite superior del contenido es preferentemente 3.5 % en masa o menos, más preferentemente 3 % en masa o menos, y todavía más preferentemente 2.5 % en masa o menos. Cuando la disolución de preparación de cápsula 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 se puede ajustar dentro del intervalo de 0.5 % en masa o menos.

### 15 3. Método para preparar cápsula dura

20 [0054] El método para preparar la disolución de preparación de cápsula (líquido de inmersión) no está particularmente limitado. Los ejemplos de métodos incluyen, pero no se limitan a, un método en el que después de que un agente gelificante, un auxiliar gelificante, un disacárido no reductor y un alcohol de disacárido no reductor se dispersan y/o disuelven en agua purificada calentada a aproximadamente 70 a 80 °C, un compuesto de celulosa soluble en agua se dispersa en el agua purificada, y después la dispersión se enfriá a una temperatura deseada del líquido de inmersión (generalmente 35 a 60 °C, preferentemente 40 a 60 °C) para disolver el compuesto de celulosa soluble en agua, preparando así una disolución de preparación de cápsula uniforme (líquido de inmersión); y un método en el que después de que se dispersa un compuesto de celulosa soluble en agua en agua caliente de aproximadamente 70 a 90 °C, y una vez que se enfriá la dispersión para disolver el compuesto de celulosa soluble en agua, la disolución resultante se calienta de nuevo a aproximadamente 30 a 60 °C, y se añaden un agente gelificante y un auxiliar gelificante y se disuelven en la disolución para preparar una disolución de preparación de cápsula uniforme (líquido de inmersión), seguido del ajuste de la disolución a una temperatura deseada del líquido de inmersión. La viscosidad de la disolución de preparación de cápsula no está particularmente limitada. Preferentemente, la viscosidad de la disolución de preparación de cápsula se puede ajustar a 100 a 20,000 mPa·s, y más preferentemente 300 a 10,000 mPa·s, en las condiciones de temperatura utilizadas para la inmersión de un pasador formador de cápsulas (temperatura del líquido de inmersión) (30 a 80 °C, preferentemente 40 a 60 °C). El contenido de disolvente de la disolución de preparación de cápsula puede ser, por ejemplo, típicamente 60 a 90 % en masa, y preferentemente 70 a 85 % en masa.

40 [0055] La viscosidad se refiere entonces 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 de menos de 500 mPa·s, un rotor nº 3 para una viscosidad de por lo menos 500 mPa·s y menos de 2000 mPa·s, y un rotor nº 4 para una viscosidad de 2000 mPa·s o más. La concentración de cada componente contenido en la disolución de preparación de cápsula se describe a continuación.

45 [0056] El método para preparar (moldear) una cápsula dura no está particularmente limitado, siempre que la disolución de preparación de cápsula según la presente invención se utilice para preparar una cápsula. Una cápsula dura se produce generalmente sumergiendo un pasador de molde, que es un molde para formar cápsulas, en una disolución acuosa de componentes formadores de película de cápsula; después curando y secando la película que se adhiere al pasador de molde cuando el pasador de molde se extrae de la disolución, para obtener de ese modo una cápsula con una forma y un grosor deseados (el método de inmersión). Específicamente, el método para preparar una cápsula dura puede comprender las etapas de: preparar una disolución de preparación de cápsula, por ejemplo produciendo una disolución de preparación de cápsula mediante el método anterior, o adquiriendo una disolución de preparación de cápsula; y sumergiendo un pasador formador de cápsulas en la disolución de preparación de cápsula, y después extrayendo el pasador de la disolución para permitir que la disolución que se adhiere al pasador formador de cápsulas gelifique, seguido del secado de la película gelificada a una temperatura de 20 a 80 °C para preparar una cápsula. Más específicamente, la cápsula dura utilizada en la presente invención se puede producir a través de las siguientes etapas de moldeo:

60 (1) una etapa de sumergir un pasador formador de cápsulas en una disolución de preparación de cápsula (líquido de inmersión) que contiene un compuesto de celulosa, un agente gelificante, un auxiliar gelificante, y por lo menos un elemento seleccionado de entre disacáridos no reductores y alcoholes de disacáridos no reductores (etapa de inmersión);

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

(3) una etapa de secar la película de cápsula gelificada (película gelificada) formada en la superficie exterior del pasador formador de cápsulas (etapa de secado); y

(4) una etapa de retirar la película de cápsula seca del pasador formador de cápsulas (etapa de extracción).

5

[0057] 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 30 a 150 °C, que se realiza después de la etapa de gelificación (2) y que puede ser antes, después o simultáneamente con la etapa de secado (3) o después de la etapa de extracción (4).

[0058] Cuando se utiliza una disolución que contiene kappa-carragenano como agente gelificante como disolución de preparación de cápsula (líquido de inmersión), la etapa de gelificación (2) se puede realizar ajustando la temperatura circundante de la máquina de fabricación de cápsulas a típicamente 35 °C o menos, preferentemente 30 °C o menos, y más preferentemente temperatura ambiente o inferior, para permitir que la disolución de preparación de cápsula que se adhiere a la superficie exterior del pasador formador de cápsulas se enfríe (método de gelificación en frío), que se basa en el hecho de que el agente gelificante se convierte en un gel a una temperatura de aproximadamente 40 °C o menos. Específicamente, en la etapa de inmersión (1), un pasador formador de cápsulas, que se ajusta a una temperatura apropiada de 10 a 30 °C, preferentemente 13 a 28 °C, y más preferentemente 15 a 25 °C, según la temperatura del líquido de una disolución de preparación de cápsula (líquido de inmersión), se sumerge en la disolución de preparación de cápsula, que se mantiene a una temperatura constante de 35 a 60 °C, preferentemente 40 a 60 °C. Posteriormente, en la etapa de gelificación (2), el pasador formador de cápsulas se extrae de la disolución de preparación de cápsula (líquido de inmersión) para permitir que la disolución de preparación de cápsula que se adhiere a la superficie exterior del pasador formador de cápsulas gelifique.

[0059] La etapa de secado (3) se puede realizar a temperatura ambiente. La etapa de secado (3) se realiza habitualmente soplando aire a temperatura ambiente. La etapa de extracción (4) se realiza desprendiendo, del pasador formador de cápsulas, la película de cápsula seca formada sobre la superficie del pasador moldeador de cápsulas.

[0060] La etapa de calentamiento opcional (5) se puede realizar después de la etapa de gelificación (2), es decir, después de que la disolución de preparación de cápsula se convierta en un gel (se solidifique). El tratamiento de calentamiento se puede realizar en cualquier etapa después de la etapa de gelificación (2); y se puede realizar, por ejemplo, antes, después o simultáneamente con la etapa de secado (3), o después de la etapa de extracción (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 seco o semiseco. El tratamiento de calentamiento se puede realizar habitualmente enviando aire de 20 a 50 °C. La temperatura de calentamiento no está particularmente limitada, siempre que esté dentro del intervalo de 20 a 150 °C. La temperatura de calentamiento está preferentemente en el intervalo de 25 a 80 °C, y más preferentemente 30 a 50 °C.

[0061] La película de cápsula así preparada se corta hasta una longitud predeterminada, y después se proporciona como una cápsula dura, acoplándose entre sí o no un par de una porción de cuerpo y una porción de tapa.

[0062] El grosor de la película de las cápsulas duras está habitualmente en el intervalo de 50 a 200 µm. En particular, el grosor de la pared lateral de las cápsulas disponibles actualmente en el mercado es normalmente 70 a 150 µm, y preferentemente 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.

[0063] Además, el método para preparar una cápsula dura asimismo es un método para inhibir la deposición de un auxiliar gelificante sobre la cápsula dura después de la preparación.

#### 4. Llenado de la cápsula dura con el contenido, y utilización de la cápsula dura

[0064] El método de llenado de la cápsula dura con contenido no está particularmente limitado.

[0065] El llenado de la cápsula dura con contenido se puede realizar, por ejemplo, utilizando una máquina llenadora de cápsulas conocida, tal como una máquina llenadora de cápsulas completamente automática (nombre de modelo: LIQFIL super 80/150, producida por Qualicaps Co., Ltd.) o una máquina llenadora y selladora de cápsulas (nombre de modelo: LIQFIL super FS, producida por Qualicaps Co., Ltd.), como se describe, por ejemplo, en los documentos JP2007-144014A o JP2000-226097A.

[0066] En el método de llenado, la unión provisional y la unión verdadera de cápsulas duras se aseguran mediante un mecanismo de bloqueo como se describe en la patente US nº 3508678, la patente US nº 3823843, la patente

US nº 4040536, la patente US nº 4822618, la patente US nº 5769267, etc. La dureza de la cápsula dura asimismo es importante para mantener de manera estable dicho mecanismo de bloqueo.

- 5 [0067] Para evitar la apertura maliciosa y la entrada de materias extrañas, y para evitar de forma segura las fugas de materiales de llenado líquidos mediante un sellado más seguro además del mecanismo de bloqueo descrito anteriormente frotando la tapa y el cuerpo entre sí, la parte de ajuste de la cápsula puede sellarse utilizando el sello de banda descrito en los documentos JP2005-187412A o JP2009-504630A. La utilización de la cápsula dura de la presente invención no está particularmente limitada. Los ejemplos preferidos de utilizaciones incluyen preparaciones orales, preparaciones para inhalación, y similares.
- 10 [0068] Preferentemente, las preparaciones orales se disuelven rápidamente en el estómago o los intestinos. Para permitir que una película de cápsula se disuelva en los intestinos y libere un agente farmacéutico en los intestinos, asimismo se pueden formar cápsulas entéricas mediante la superficie de la película de cápsula con un material de base entérico. Las cápsulas entéricas asimismo se pueden formar obteniendo una película de cápsula en sí misma utilizando exclusiva o parcialmente un material de base entérico. La cápsula entérica no está particularmente limitada siempre que presente la propiedad de no disolverse en el estómago, sino que se disuelva 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 más de 2 horas, y que se disuelven en una disolución amortiguadora de pH 6.8 (Japanese Pharmacopoeia, segundo fluido).
- 15 20 [0069] Además, un fármaco puede liberarse de la cápsula dura de manera sostenida. Para una liberación sostenida gradual de un fármaco, la superficie de la película de cápsula se puede recubrir con una película de liberación sostenida.
- 25 [0070] Las preparaciones para inhalación se pueden producir sellando una dosis única de un fármaco en cada cápsula dura y colocando la cápsula en un dispositivo, como se describe, por ejemplo, en la patente US nº 4069819, la patente US nº 4210140, la patente US nº 7669596 o la patente US nº 2010-0300440A. La cápsula se perfora con un pequeño alfiler, o se rompe para permitir la inhalación del fármaco en su interior a un caudal adecuado.
- 30 [0071] El contenido encapsulado en la cápsula dura no está particularmente limitado. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, productos farmacéuticos para seres humanos y animales, cuasifármacos, cosméticos, y alimentos. La forma del contenido tampoco está particularmente limitada. Por ejemplo, el contenido puede estar en forma de un líquido, gel, polvo, gránulos, comprimidos, peletes, o una mezcla de los mismos (un estado hibrido).
- 35 [0072] Cuando el contenido encapsulado en la cápsula dura es un producto farmacéutico, los ejemplos del producto farmacéutico incluyen por lo menos un tipo de ingrediente farmacéutico seleccionado de entre tónicos nutritivos, 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 40 antiepilépticos, estimulantes del nervio simpático, digestivos, antiácidos, fármacos antiulcerosos, fármacos antitusivos/expectorantes, fármacos antieméticos, promotores de la respiración, broncodilatadores, fármacos antialérgicos, fármacos para odontología y cavidad oral, fármacos antihistamínicos, fármacos cardiotónicos, fármacos antiarrítmicos, fármacos diuréticos, fármacos antihipertensivos, vasoconstrictores, vasodilatadores 45 coronarios, vasodilatadores periféricos, fármacos antihiperlipídicos, colagogos, antibióticos, fármacos quimioterápicos, fármacos antidiabéticos, fármacos antiosteoporóticos, fármacos antirreumáticos, relajantes musculares esqueléticos, fármacos espasmolíticos, preparaciones hormonales, narcóticos alcaloides, fármacos sulfamidas, fármacos antiguatos, fármacos anticoagulantes, fármacos antineoplásicos, y similares. Dichos ingredientes farmacéuticos no están particularmente limitados, y pueden seleccionarse, por ejemplo, de entre una amplia variedad de ingredientes farmacéuticos conocidos. Los ejemplos específicos incluyen los ingredientes 50 descritos en los párrafos [0055] a [0060] del documento WO2006/070578.
- [0073] Cuando el contenido encapsulado en la cápsula dura es un alimento, los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ingredientes funcionales, tales como ácido docosahexaenoico, ácido eicosapentaenoico, ácido  $\alpha$ -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, clorella, glucosamina, ginseng, coenzima Q10, azúcar moreno, colágeno, condroitina, políporos, escualeno, estevia, ceramida, taurina, saponina, lecitina, dextrina, *Houttuynia cordata*, niacina, *Bacillus natto*, bittern, bacterias de ácido láctico, saw palmetto, miel, *Coix lacryma-jobi* var. *ma-yuen*, extracto de albaricoque japonés (*ume*), 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*.

5. Evaluación de la deposición del auxiliar gelificante

[0074] La deposición del auxiliar gelificante sobre la película de cápsula dura se evalúa, por ejemplo, preparando la disolución de preparación de cápsula descrita anteriormente; después formando una película utilizando un aplicador de película moldeada, y evaluando la deposición del auxiliar gelificante sobre la película. La película obtenida presenta un grosor de  $100 \mu\text{m} \pm 5 \mu\text{m}$ . La película se corta en un tamaño de 10 mm x 50 mm, y después se deja reposar en las condiciones de 25 °C y una humedad relativa de 60 % (en presencia de una disolución acuosa saturada de nitrato de amonio) durante una semana. La deposición del auxiliar gelificante se puede evaluar comprobando visualmente si la película deviene turbia. Cuando no se observa visualmente turbidez, la película de cápsula se puede evaluar como que "no presenta deposición".

6. Evaluación de la dureza

[0075] La dureza de la cápsula dura se puede evaluar, por ejemplo, preparando la disolución de preparación de cápsula descrita anteriormente, después formando una película usando un aplicador de película moldeada, y evaluando la dureza de la película. La película obtenida presenta un grosor de  $100 \mu\text{m} \pm 5 \mu\text{m}$ . La película se corta en un tamaño de 10 mm x 50 mm, y después se controla su humedad a 25 °C y la humedad relativa de 43 % (una disolución acuosa saturada de carbonato de potasio), por ejemplo durante 1 semana, y después se evalúa la dureza de la película en una prueba de compresión.

[0076] La dureza se evalúa de la siguiente manera. La película de humedad controlada, curvada en una forma de arco, se coloca en el soporte de un probador Autograph (por ejemplo, AGS-J: Shimadzu Corporation) (como se muestra en la figura 1a, la película colocada en el soporte tenía una anchura de 2 cm y una altura de 2 cm). Se comprime una parte superior de película de 5 a 8 mm con un penetrador metálico (figura 2b), y se determina el pico del valor de fuerza de prueba de compresión de la película (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 de la probeta, excepto el hidrato de carbono; y que contiene la base en una cantidad aumentada en una cantidad correspondiente a la cantidad de hidrato de carbono), evaluando así la dureza. La velocidad de compresión es, por ejemplo, 50 mm/min, y el diámetro del penetrador metálico es, por ejemplo, 9 mm (figura 2b).

[0077] La dureza se puede evaluar, por ejemplo, según los siguientes criterios, definiéndose la fuerza de prueba de compresión de la referencia patrón sin hidrato de carbono descrita a continuación como 100. Una fuerza de prueba de compresión de 90 se puede evaluar como "dureza inalterada". Una fuerza de prueba de compresión menor que 90 se puede evaluar como "debilitamiento".

**Ejemplos**

[0078] La presente invención se describe a continuación con mayor detalle haciendo referencia a los ejemplos.

1. Preparación de la película de cápsula

[0079] Cuando se evalúa la deposición de un auxiliar gelificante sobre una película de cápsula dura y la dureza de una cápsula dura, los valores de medida cambian dependiendo del grosor de la película de cápsula, en particular el grosor de la película de la porción del cuerpo de la cápsula comprimida por un penetrador de metal. En particular, en la evaluación de la dureza, es importante hacer una comparación utilizando muestras de película que tengan un grosor idéntico. Por lo tanto, la deposición de un auxiliar gelificante y la dureza, que dependen de los tipos y cantidades de componentes de la cápsula dura, se evaluaron produciendo, en lugar de cápsulas duras formadas por un método de inmersión, películas que presentan las mismas composiciones que las de las cápsulas duras mediante un método de moldeo, para cada composición de la cápsula dura; y evaluando estas películas. En los siguientes ejemplos, la evaluación se realizó produciendo, en lugar de cápsulas duras formadas por un método de inmersión, películas que presentan las mismas composiciones que las de las cápsulas duras. Las películas presentan una excelente uniformidad en el grosor y una excelente reproducibilidad en la evaluación, reflejando así deseablemente efectos inhibidores sobre la deposición del auxiliar gelificante y la dureza de la película de cápsula.

1-1. Preparación de la disolución de preparación de cápsula

[0080] Como se muestra en la tabla 2, la HPMC utilizada como base en los siguientes ejemplos es una mezcla de dos o tres tipos de HPMC de grado de sustitución tipo 2910 que presentan diferentes pesos moleculares. Se ha confirmado que la deposición del auxiliar gelificante y la dureza de la película de cápsula no dependen del valor de viscosidad de la hipromelosa. Los productos de hipromelosa de un grado de sustitución tipo 2910 utilizados en los experimentos fueron AW4 y AW6, que son de la serie AnyCoat-C con grados de viscosidad 4 y 6 producidos por Samsung (actualmente conocido como Lotte); y TC-5R, que es una serie TC-5 con grado de viscosidad 6 producido por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. Cuando el nivel de grado de viscosidad (valor de viscosidad) fue el mismo, no se observó ninguna influencia debido a la diferencia en el fabricante de hipromelosa en la deposición del auxiliar gelificante o la dureza.

5 [0081] La concentración de los componentes de la película de la cápsula dura, excluyendo el disolvente, en la disolución de preparación de cápsula se ajustó adecuadamente dentro del intervalo de 10 a 25 % en masa, con el fin de obtener una película moldeada de un grosor deseado. Las tablas 2 y 3 muestran la cantidad de cada componente, basada en 100 % en masa de los componentes totales de la película de cápsula, excluyendo la humedad.

10 15 [0082] Se añadieron kappa-carragenano y cloruro de sodio o cloruro de potasio como auxiliar gelificante a agua purificada, y se dispersaron mediante agitación, y se calentaron a 80 °C. Después de confirmar la disolución de los materiales, se disolvió por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en disacáridos no reductores y alcoholes de disacáridos no reductores. A continuación, mientras la temperatura del líquido se mantenía a 80 °C, se añadió y dispersó HPMC, y la dispersión se dejó reposar durante 30 minutos. Las burbujas de aire se eliminaron mediante desaireación al vacío. Posteriormente, mientras se agitaba con un motor tres-uno, la dispersión se enfrió a 50 °C a 60 °C y se agitó con el motor tres-uno durante 1 hora, preparando así una disolución gelatinosa de preparación de cápsulas.

Tabla 2

Tabla 2

Composición			Ej. 1 de ref.	Ej. 2 de ref.	Ej. 1 comp.	Ej. 2 comp.	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 3 comp.
K-Carragenano (% en masa)			1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
Cloruro de potasio (% en masa)			0.5	0.8	0.8	0.8	0.7	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
Azúcar añadido	Nombre del producto	Nombre del fabricante										
Monosacárido	Glucosa	D(+)-glucosa	Merck									
Disacárido	Fructosa	D(-)-Fructosa	Wako Pure Chemical Industries, Ltd.									
	Trehalosa	Trehalosa 100PH	Hayashibara Co., Ltd.									
	Sacarosa	Azúcar blanco purificado	Wako Pure Chemical Industries, Ltd.									
	Lactosa	Pharmatose 100M	DFE Pharma									
	Maltosa	Maltosa monohidrato	Merck									
	Sucralosa	Sucralosa P	B Food Science Co., Ltd.									
Alcohol de azúcar	Maltitol	SweetPearl P200	Roquette									
	Lactitol	Lactitol LC-0	B Food Science Co., Ltd.									
	Xilitol	XILLSORB 700	Roquette									
	Manitol	PERLITOL 50C	Roquette									
	Eritritol	Eritritol T	Mitsubishi-Chemical Foods Corporation									
	Sorbitol	NEOSORB P 20/60	Roquette									
	Isomalt	galeriQ800	Beneo									
Dureza												
Día en el que se confirmó la deposición de KCL (hasta 1 semana)			○	Después de 1 día	Después de 1 día	○	○	○	○	○	○	Después de 2 días

Composición	Ej. comp.	4	Ej. comp.	5	Ej. comp.	6	Ej. comp.	7	Ej. comp.	8	Ej. comp.	9
K-Carragenano (% en masa)		1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
Cloruro de potasio (% en masa)		0.8	0.8	0.7	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
Monosacárido	Azúcar añadido	Nombre del producto	Nombre del fabricante									
Glucosa	D(+)-glucosa	D(-)-Fructosa	Merck									
Disacárido			Wako Pure Chemical Industries, Ltd.									
	Trehalosa	Trehalosa 100PH	Hayashibara Co., Ltd.									
	Sacarosa	Azúcar blanco purificado	Wako Pure Chemical Industries, Ltd.									
	Lactosa	Pharmatose 100M	DFE Pharma									
	Maltosa	Maltosa monohidrato	Merck	8								
	Sucralosa	Sucralosa P	B Food Science Co., Ltd.	8								
Alcohol de azúcar	Malitol	SweetPearl P200	Roquette	3	8							
	Lactitol	Lactitol LC-0	B Food Science Co., Ltd.		8							
	Xilitol	XILLISORB 700	Roquette			8						
	Manitol	PERLITOL 50C	Roquette				8					
	Eritritol	Eritritol T	Mitsubishi-Chemical Foods Corporation					8				
	Sorbitol	NEOSORB P 20/60	Roquette							8		
	Isomalt	galenIQ800	Beneo	109	115	106	101	103	82	94	94	8
Dureza				Después de 5 días	○	○	○	○	Después de 1 día	Después de 1 día	Después de 1 día	104 ○
Día en el que se confirmó la deposición de KCL (hasta 1 semana)												

Tabla 3

Composición				Ej. 3 de ref.	Ej. 10	Ej. 10 comp.
κ-Carragenano (% en masa)				1.5	1.5	1.5
Cloruro de potasio (% en masa)				0.8	0.8	0.8
	Azúcar añadido	Nombre del producto	Nombre del fabricante			
Monosacárido	Glucosa	D(+)-glucosa	Merck			
Disacárido	Fructosa	D(-)-Fructosa	Wako Pure Chemical Industries. Ltd.			
	Trehalosa	Trehalosa 100PH	Hayashibara Co.. Ltd.		8	
	Sacarosa	Azúcar blanco purificado	Wako Pure Chemical Industries. Ltd.			
	Lactosa	Pharmatose 100M	DFE Pharma			
	Maltosa	Maltosa monohidrato	Merck			
	Sucralosa	Sucralosa P	B Food Science Co.. Ltd.			
Alcohol azúcar de	Maltitol	SweetPearl P200	Roquette			
	Lactitol	Lactitol LC-0	B Food Science Co., Ltd.			
	Xilitol	XILISORB 700	Roquette			
	Manitol	PERLITOL 50C	Roquette			
	Eritritol	Eritritol T	Mitsubishi-Chemical Foods Corporation			8
	Sorbitol	NEOSORB P 20/60	Roquette			
Isomalt				Beneo		
Dureza				100	103	81
Día en el que se confirmó la deposición de NaCl (hasta 1 semana)				Después de 5 días	○	Después de 2 días

1-2. Método para formar película

5 [0084] Para obtener una película moldeada, se colocó un aplicador metálico sobre una superficie de vidrio o una película de PET mantenida a temperatura ambiente. Se vertió una disolución de preparación de cápsula a una temperatura de 50 °C a 60 °C y se movió a una velocidad constante, produciendo así una película uniforme de 100 µm. Para asegurar un grosor de película uniforme de 100 µm, se utilizó un aplicador con una separación de 0.4 mm a 1.5 mm según fuera necesario. A continuación, la película se secó a temperatura ambiente hasta 30 °C durante aproximadamente 10 horas.

2. Evaluación de la deposición del auxiliar gelificante

15 [0085] Después de cortar la película obtenida en un tamaño de 10 mm x 50 mm, la película se dejó reposar a 25 °C y una humedad relativa de 60 % (en presencia de una disolución acuosa saturada de nitrato de amonio) durante 1 semana. La deposición del auxiliar gelificante se evaluó comprobando visualmente si la película se puso turbia.

20 [0086] Cuando no se observa visualmente turbidez, se puede evaluar que la película de cápsula "no presenta deposición" del auxiliar gelificante.

3. Evaluación de la dureza

25 [0087] La película preparada se cortó en tiras de 10 mm x 50 mm, y después se controló su humedad a 25 °C y una humedad relativa de 43 % (una disolución acuosa saturada de carbonato de potasio) durante una semana. Despues del control de la humedad, se evaluó la dureza mediante una prueba de compresión.

[0088] La dureza se evaluó colocando la película de humedad controlada, curvada en una forma de arco, en el soporte de un comprobador Autograph (AGS-J: Shimadzu Corporation) (como se muestra en la figura 1a, la película colocada en el soporte tenía una anchura de 2 cm y una altura de 2 cm). Se comprimió una parte superior de película de 5 a 8 mm con un penetrador metálico (figura 2b), y se determinó el pico de la fuerza de prueba de compresión de la película (figura 2c). La velocidad de compresión es, por ejemplo, 50 mm/min, y el diámetro del penetrador metálico es 9 mm (figura 2b). De este modo, se reprodujo de forma simulada el estado de aplicación de la fuerza de prueba de compresión a la parte del cuerpo de una cápsula dura.

[0089] La tensión de compresión medida de cada película se comparó con el valor de la fuerza de prueba de compresión de un patrón de referencia (una película producida utilizando los mismos componentes que los de la probeta, excepto un 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), evaluando así la dureza. La tensión de compresión relativa se evaluó asumiendo que la fuerza de prueba de compresión del patrón de referencia era 100.

#### 15 4. Resultados

[0090] Las tablas 2 y 3 muestran las composiciones de las películas obtenidas, así como los resultados de la evaluación del efecto inhibidor de la deposición del auxiliar gelificante y la dureza. En las tablas 2 y 3, “○” indica que no se observó deposición del auxiliar gelificante ni siquiera 1 semana después de la preparación de la película.

20 La composición del ejemplo 1 de referencia que se muestra en la tabla 2 comprende cloruro de potasio como auxiliar gelificante cuyo contenido está al mismo nivel que el contenido del auxiliar gelificante de la película de cápsula dura convencional. Puesto que no se observó deposición del auxiliar gelificante en el ejemplo 1 de referencia, los resultados muestran que cuando el contenido de cloruro de potasio está al mismo nivel que el contenido del auxiliar gelificante convencional, no se produce una deposición problemática del auxiliar gelificante 25 después de preparar las cápsulas. Como se muestra en los resultados del ejemplo 2 de referencia en la tabla 2, cuando la cantidad de cloruro de potasio utilizada como auxiliar gelificante se aumentó a 0.8 % en masa, se depositó cloruro de potasio. Esta tendencia asimismo se observó en el ejemplo 3 de referencia, en el que se añadió cloruro de sodio en una cantidad de 0.8 % en masa; 5 días después de la preparación de la película, se observó 30 deposición de cloruro de sodio.

35 [0091] Por otra parte, los efectos inhibidores de la deposición del auxiliar gelificante de diversos monosacáridos, disacáridos y alcoholes de disacáridos se confirmaron en condiciones de mayores contenidos de auxiliar gelificante. Sólo cuando se añadió un disacárido no reductor, tal como trehalosa o sacarosa, o un alcohol de disacárido no reductor, tal como maltitol, lactitol o isomalt, no se observó deposición de cloruro de potasio ni 40 siquiera después de 1 semana. Cuando se añadieron otros hidratos de carbono a la película en la misma cantidad que la del disacárido no reductor o el alcohol de disacárido no reductor, los sacáridos distintos de disacáridos no reductores y alcoholes de disacáridos no reductores no inhibieron la deposición del auxiliar gelificante. Cuando se añadió lactosa en el ejemplo 3 Comparativo, como se muestra en la tabla 2, se perdió la transparencia.

45 [0092] Incluso cuando se utilizó cloruro de sodio como auxiliar gelificante, la adición de trehalosa inhibió de manera similar la deposición de cloruro de sodio. Estos resultados sugieren que los disacáridos no reductores y los alcoholes de disacáridos no reductores son eficaces para inhibir la deposición de auxiliares gelificantes.

50 [0093] Además, cuando se añadió un disacárido no reductor o un alcohol de disacárido no reductor, casi no se observó ninguna reducción en la dureza de la película. Por el contrario, cuando se añadió xilitol o eritritol, que son alcoholes de azúcar monosacárido, se observó una ligera reducción en la dureza de la película. Estos resultados sugieren que los disacáridos no reductores y los alcoholes de disacáridos no reductores asimismo son eficaces para inhibir la deposición de un auxiliar gelificante, manteniendo al mismo tiempo la dureza adecuada de una cápsula dura.

## REIVINDICACIONES

1. Cápsula dura que comprende
  - 5 una película que contiene
    - (1) un compuesto de celulosa,
    - (2) un agente gelificante,
    - (3) un auxiliar gelificante, y
    - (4) por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en un disacárido no reductor y un alcohol de disacárido no reductor,
  - 10 en la que
  - 20 la película contiene el agente gelificante en una cantidad de 0.05 a 10 % en masa, el auxiliar gelificante en una cantidad de más de 0.6 % en masa y no más de 5 % en masa, y el por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en un disacárido no reductor y un alcohol de disacárido no reductor en una cantidad de 2 a 10 % en masa, basado en 100 % en masa de los componentes de película totales de la cápsula dura, excluyendo la humedad.
- 25 2. Cápsula dura según la reivindicación 1, en la que el compuesto de celulosa es un éter de celulosa soluble en agua en el que uno o más átomos de hidrógeno de los grupos hidroxilo de la celulosa se sustituyen con por lo menos un grupo seleccionado de entre el grupo que consiste en grupos alquilo inferior lineales o ramificados que presentan 1 a 6 átomos de carbono y grupos hidroxialquilo inferior lineales o ramificados que presentan 1 a 6 átomos de carbono.
- 30 3. Cápsula dura según la reivindicación 1 o 2, en la que el compuesto de celulosa es hidroxipropilmethylcelulosa.
4. Cápsula dura según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el agente gelificante es por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en carragenano, pectina, y goma gelana.
- 35 5. Cápsula dura según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el agente gelificante es kappa-carragenano.
6. Cápsula dura según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el auxiliar gelificante es un compuesto capaz de generar iones de sodio, iones de potasio, o iones de calcio en una disolución acuosa.
- 40 7. Cápsula dura según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el auxiliar gelificante es cloruro de potasio.
8. Cápsula dura según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el disacárido no reductor es por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en trehalosa y sacarosa.
- 45 9. Cápsula dura según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el alcohol de disacárido no reductor es por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en maltitol, lactitol e isomalt.
- 50 10. Cápsula dura según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende además un plastificante y/o un agente protector de la luz.
11. Disolución de preparación de cápsula dura que contiene
  - 55 (1) un compuesto de celulosa,
  - (2) un agente gelificante,
  - (3) un auxiliar gelificante, y
  - (4) por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en un disacárido no reductor y un alcohol de disacárido no reductor,
- 60 en la que
- 65

la disolución contiene el agente gelificante en una cantidad de 0.05 a 10 % en masa, el auxiliar gelificante en una cantidad de más de 0.6 % en masa y no más de 5 % en masa, y el por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en un disacárido no reductor y un alcohol de disacárido no reductor en una cantidad de 2 a 10 % en masa, en los componentes de película totales, excluyendo el disolvente, basado en 100 % en masa de los componentes totales de la disolución, excluyendo el disolvente.

- 5 12. Disolución de preparación de cápsula dura según la reivindicación 11, en la que el compuesto de celulosa es un éter de celulosa soluble en agua en el que uno o más átomos de hidrógeno de los grupos hidroxilo de la celulosa se sustituyen con por lo menos un grupo seleccionado de entre el grupo que consiste en grupos alquilo inferior 10 lineales o ramificados que presentan 1 a 6 átomos de carbono y grupos hidroxialquilo inferior lineales o ramificados que presentan 1 a 6 átomos de carbono.
- 10 13. Disolución de preparación de cápsula dura según la reivindicación 11 o 12, en la que el compuesto de celulosa es hidroxipropilméticelulosa.
- 15 14. Disolución de preparación de cápsula dura según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en la que el agente gelificante es por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en carragenano, pectina y goma gelana.
- 20 15. Disolución de preparación de cápsula dura según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en la que el agente gelificante es kappa-carragenano.
- 25 16. Disolución de preparación de cápsula dura según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, en la que el auxiliar gelificante es un compuesto capaz de generar iones de sodio, iones de potasio, o iones de calcio en una disolución acuosa.
- 30 17. Disolución de preparación de cápsula dura según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16, en la que el auxiliar gelificante es cloruro de potasio.
- 35 18. Disolución de preparación de cápsula dura según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 17, en la que el disacárido no reductor es por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en trehalosa y sacarosa.
- 40 19. Disolución de preparación de cápsula dura según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 18, en la que el alcohol de disacárido no reductor es por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en maltitol, lactitol e isomalt.
- 45 20. Disolución de preparación de cápsula dura según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 19, que comprende además un plastificante y/o un agente protector de la luz.
- 40 21. Método para preparar una cápsula dura que comprende la etapa de preparar una cápsula dura que utiliza la disolución de preparación de cápsula dura según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 20.
- 45 22. Método para preparar una cápsula dura según la reivindicación 21, en el que el método es un método de gelificación en frío.

Fig. 1

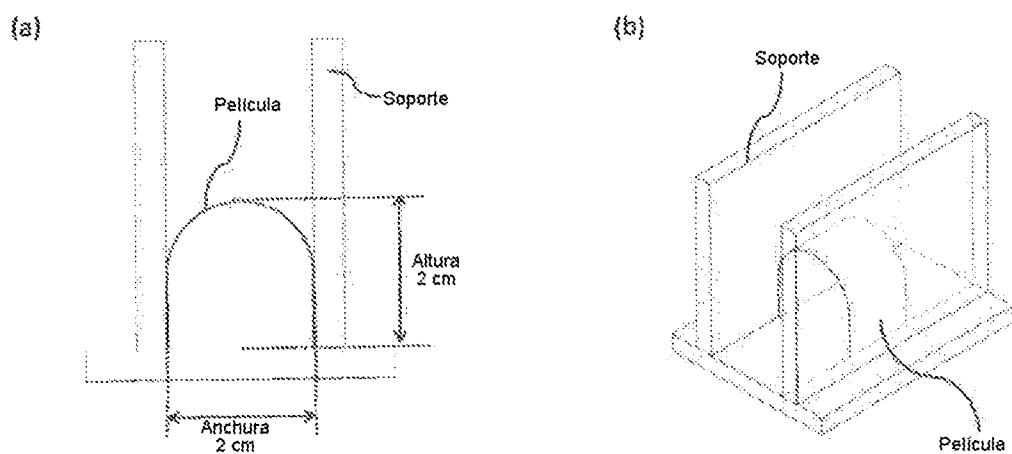


Fig. 2

