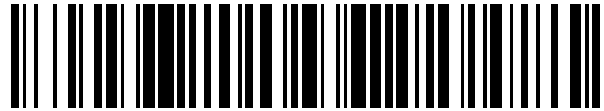


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 985**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.01.2012 E 12705407 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.09.2015 EP 2663294**

54 Título: **Nuevas cápsulas duras que comprenden pululano**

30 Prioridad:

11.01.2011 US 201161431496 P

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

21.01.2016

73 Titular/es:

**CAPSUGEL BELGIUM NV (100.0%)
Rijksweg 11
2880 Bornem, BE**

72 Inventor/es:

**CADE, DOMINIQUE NICOLAS y
TAKUBO, TAKAHISA**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 556 985 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

Nuevas cápsulas duras que comprenden pululano

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevas cápsulas y envolturas de cápsulas duras que comprenden pululano, un proceso de moldeo por inmersión para su fabricación, dispersiones acuosas para uso en el proceso de moldeo por inmersión y el uso de una calidad de pululano específica para la fabricación de cápsulas y envolturas de cápsulas duras.

10

Antecedentes de la invención

Se conocen cápsulas duras y blandas que comprenden pululano.

15 W02005105051 describe una cápsula dura que comprende una calidad de pululano convencional en una cantidad de 85% a 90% en peso, cloruro de potasio en una cantidad de 1,0% a 1,5% en peso, carragenato en una cantidad de 0,1% a 0,4% en peso, uno o más tensioactivos en una cantidad de 0,1% a 0,2% en peso y agua en una cantidad de 10% a 15% en peso sobre el peso de la cápsula. Gracias a la adición de un sistema de fraguado particularmente seleccionado, las cápsulas de W02005105051 están dotadas entre otras con una estabilidad química mejorada (por ejemplo, no existe reticulación polimérica como con la gelatina convencional). W02005105051 no describe o sugiere el uso de ninguna calidad de pululano específica o las ventajas que se derivan de esto.

20

EP-1072633 describe composiciones basadas en pululano y un sistema de fraguado para uso, por ejemplo, en la fabricación de cápsulas blandas o duras. EP-1072633 recalca la importancia de la adición de un sistema de fraguado adecuado aunque no se proporcionan indicaciones para seleccionar una calidad de pululano específica o las ventajas que se derivan de esto.

25

EP-1157691 describe composiciones de pululano para uso, por ejemplo, en la fabricación de cápsulas blandas o duras con propiedades superficiales mejoradas. La ventaja se obtiene utilizando un tensioactivo de calidad farmacéutica o alimentaria. EP-1157691 no describe o sugiere el uso de ninguna calidad de pululano específica o las ventajas que se derivan de esto.

30

EP-1398346 describe la fabricación de productos conformados con un elevado contenido de pululano (tales como cápsulas duras) que comprenden α,α -trehalosa y un pululano que tiene un peso molecular promedio entre 20.000 y 4.000.000 Dalton, preferiblemente entre 50.000 y 2.000.000 Dalton, en una cantidad de 30% o superior sobre una base sólida seca. La presencia de α,α -trehalosa se pondera como el factor clave que transmite a los productos finales propiedades tales como la estabilidad al cambio de humedad, transparencia, brillo, y solubilidad en agua. Aunque se ha descrito el uso de las calidades de pululano PI-20, PF-10 y PF-20, no se proporcionan indicaciones para seleccionar otras calidades de pululano específicas y más ventajosas. También, EP-0586034 describe productos con un elevado contenido de pululano tales como cápsulas, sin embargo, sin ninguna indicación acerca de la calidad.

35

40

JP-5-65222-A describe una cápsula blanda, capaz de estabilizar una sustancia fácilmente oxidable incluida en la anterior, presentando fácil solubilidad, y capaz de resistir un método de producción con punzonado. La cápsula blanda se obtiene mezclando un sustrato pelicular para cápsula tal como gelatina, agar, o carragenato con pululano. No se proporcionan indicaciones para seleccionar una calidad de pululano específica o las ventajas que se derivan de la anterior.

45

Las envolturas de cápsula duras descritas en la técnica anterior presentan determinados inconvenientes, notablemente, una resistencia mecánica de la envoltura que no es completamente satisfactoria (es decir, fragilidad de la envoltura) a un LOD bajo de la envoltura. Mejorar esta propiedad es particularmente una meta deseable para las envolturas de cápsulas duras de pululano. El pululano es de hecho más sensible que otros materiales (por ejemplo, gelatina o HPMC) a las condiciones de humedad baja. Esta sensibilidad se deriva en un aumento de la fragilidad de la envoltura a un bajo contenido de agua. Una fragilidad insatisfactoria significa pérdidas de fabricación mayores, una calidad peor y unos costes globales más elevados. Por otra parte, puede ser deseable reducir el LOD de la envoltura para encapsular aquellos principios activos y sustancias naturales o sintéticas que sean solubles al agua. Se obtiene también una envoltura con un LOD bajo cuando las envolturas duras se rellenan con sustancias higroscópicas que hacen que la humedad de la envoltura migre desde la envoltura al relleno estimulando de esta manera un secado adicional de la envoltura.

50

55

De acuerdo con esto, un objeto de la presente invención es por tanto la provisión de cápsulas y envolturas de cápsulas duras de pululano que superen los inconvenientes de la técnica anterior. En particular, un objeto de la presente invención es la provisión de cápsulas y envolturas duras de pululano nuevas de tal manera que, con respecto a las envolturas de cápsulas duras de pululano de la técnica anterior, presentan características mejoradas en términos de propiedades mecánicas de las envolturas, especialmente a bajos niveles de LOD en las envolturas, y un perfil de disolución de la envoltura, transparencia de la envoltura, propiedades estáticas y de deslizamiento de las superficies de las cápsulas, ausencia de olor desagradable, compatibilidad de las cápsulas con equipo automático de relleno de cápsulas de alta velocidad igualmente bueno o mejorado.

60

65

Otro objeto de la invención es proporcionar un proceso de fabricación mediante moldeo por inmersión que permite la fabricación de envolturas de cápsulas duras mejoradas como anteriormente, de una manera fácil y económica y que permite mantener las especificidades de las dimensiones de la cápsula durante la producción.

5 Sumario de la invención

Los objetos anteriores y otros objetos se consiguen mediante una composición acuosa para la fabricación de envolturas de cápsulas duras caracterizadas por que comprenden (i) un disolvente acuoso, (ii) un pululano exento de mono, di, y oligosacáridos y (iii) un sistema de fraguado en donde la cantidad de mono, di, y oligosacáridos es inferior a un 2,5% en peso sobre el peso total de la muestra de pululano, sobre una base sólida seca, y en donde dicho pululano exento de mono, di, y oligosacáridos está comprendido a un nivel de entre 18% y 40% en peso de la composición acuosa.

El anterior y otros objetos se consiguen también mediante una envoltura de cápsula dura que comprende (I) humedad, (II) un pululano exento de mono, di, y oligosacáridos y (III) un sistema de fraguado en donde la cantidad de mono, di, y oligosacáridos es inferior a un 2,5% en peso sobre el peso total de la muestra de pululano, sobre una base sólida seca, y en donde dicho pululano exento de mono, di, y oligosacáridos está comprendido a un nivel de entre 85% y 96% en peso de la envoltura.

El anterior y otros objetos se consiguen también mediante una cápsula dura que comprende una envoltura como se ha definido anteriormente rellena con una o más sustancias en forma sólida, semisólida y/o líquida.

El anterior y otros objetos se consiguen también mediante un método de moldeo por inmersión para la fabricación de envolturas de cápsulas duras como se ha definido anteriormente, comprendiendo dicho proceso las etapas de:

- (a) sumergir los soportes en una composición acuosa como se ha definido anteriormente
- (b) retirar los soportes de inmersión de la composición acuosa y
- (c) secar la composición adherida sobre los soportes de inmersión con el fin de obtener una envoltura;

en donde las etapas (a) a (c) se llevan a cabo en el orden en el que se presentan.

El anterior y otros objetos se consiguen también mediante el uso de un pululano exento de mono, di, y oligosacáridos para la fabricación de envolturas de cápsulas duras.

35 Figuras

La Figura 1 es una gráfica que representa las propiedades mecánicas de las envolturas (ensayo de tubo) para las envolturas de las invenciones y algunas envolturas de pululano convencionales (comparativo);

La Figura 2 es una gráfica que representa las medidas de transmitancia de las envolturas para las envolturas de las invenciones (Muestra n.º 7 - véanse los detalles de la muestra en el ejemplo 4) y (comparativo) envolturas de pululano convencionales (Muestra n.º 8 - véanse los detalles de la muestra en el ejemplo 4). Se midió la transmitancia con un espectrofotómetro para longitudes de onda de 400 a 700 nm;

La Figura 3 es una gráfica que representa las propiedades de disolución de las envolturas para las envolturas de las invenciones (Muestra n.º 7 - véanse los detalles de la muestra en el ejemplo 4 - identificados como Lote n.º 166181) y (comparativo) envolturas de pululano convencionales (Muestra n.º 8 - véanse los detalles de la muestra en el ejemplo 4 - identificados como Lote n.º 165651). Las envolturas se rellenaron con APAP. Se describen a continuación las condiciones del ensayo. Los resultados de la gráfica son el promedio de los valores obtenidos para 6 cápsulas.

Descripción detallada de la invención

A continuación, cualquier consideración y realización descrita vinculadas con un aspecto de la invención (por ejemplo, la composición acuosa) debe entenderse que se aplican igualmente a otros aspectos de la invención (por ejemplo, envolturas de cápsulas duras, cápsulas duras, los procesos y usos de moldeo por inmersión) hasta el grado que sea técnicamente posible.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición acuosa para la fabricación de envolturas de cápsulas duras caracterizada por que comprende (i) un disolvente acuoso, (ii) un pululano exento de mono, di, y oligosacáridos y (iii) un sistema de fraguado.

En una realización, la composición acuosa de la invención tiene una cantidad total de sólidos comprendida normalmente entre aproximadamente 10% y 55% en peso, preferiblemente entre aproximadamente 15% y 40%, más preferiblemente entre 20% y 30% en peso sobre el peso total de la composición.

En una realización, la composición acuosa de la invención tiene una cantidad total de sólidos de tal manera que la viscosidad de la composición acuosa a una temperatura comprendida entre aproximadamente 50 °C y 60 °C está comprendida entre aproximadamente 0,50 Pa.s (500 cPs) y 1,5 Pa.s (1500 cPs), preferiblemente entre aproximadamente 0,8 Pa.s (800 cPs) y 1 Pa.s (1000 cPs).

Salvo que se indique lo contrario, el término “sólidos” incluye al menos todos los ingredientes no acuosos añadidos a la composición acuosa de la invención. Los sólidos en particular comprenden un pululano exento de mono, di, y oligosacáridos y un sistema de fraguado. Los sólidos comprenden también otros ingredientes opcionales utilizados normalmente en la fabricación de cápsulas duras tales como plastificantes, tensioactivos, agentes secuestrantes, agentes aromatizantes farmacéutica o alimentariamente aceptables, tintes farmacéutica o alimentariamente aceptables y agentes colorantes farmacéutica o alimentariamente aceptables si están presentes.

Salvo que se indique lo contrario, “disolvente acuoso” significa preferiblemente agua, más preferiblemente agua desionizada. Más preferiblemente “disolvente acuoso” consiste en agua desionizada. En una realización, agua desmineralizada es preferiblemente agua desmineralizada para uso farmacéutico como se ha definido para el agua purificada USP en la USP-32.

Pululano (número CAS 9057-02-7; sinónimos clínicos 1,4-1,6- α -D-Glicano, maltotriosa 1, enlace 6- α) es un polímero de polisacárido que consiste en unidades de maltotriosa. Tres unidades de glucosa de la maltotriosa están conectadas por un enlace α -1,4 glicosídico, mientras que las unidades de maltotriosa consecutivas están conectadas entre sí por un enlace α -1,6 glicosídico. Se producen también unidades de maltotetraosa que consisten en cuatro moléculas de glucosa con enlace 1,4, probablemente de forma aleatoria, pero son raras (aproximadamente 6%). Existen también evidencias de una rara incidencia de puntos de ramificación cuando se unen cadenas de poli-maltotriosil a la cadena principal mediante un enlace 1,3-glicosídico.

El pululano se produce generalmente a partir de almidón mediante el hongo *Aureobasidium pullulans*. El pululano tiene buenas propiedades de formación de películas y particularmente una baja permeabilidad al oxígeno. Su existencia se notificó por primera vez en 1938. Hayashibara Company comenzó la producción comercial en 1976.

Salvo que se indique lo contrario, el pululano de la presente invención es un pululano como se ha definido anteriormente que se caracteriza además por estar exento de mono, di, y oligosacáridos. Se puede preparar pululano exento de mono, di, y oligosacáridos tanto a través de una etapa de proceso posterior a la fabricación (por ejemplo, precipitación de los mono, di, u oligosacáridos procedentes de una muestra de calidad de pululano comercial en etanol) o directamente mediante su producción, seleccionando las condiciones adecuadas de fermentación del almidón. El pululano exento de mono, di, y oligosacáridos para uso en esta invención se ha adquirido de Hayashibara Company, Okayama, Japón.

En una realización, el pululano de la presente invención tiene preferiblemente un peso molecular promedio comprendido entre aproximadamente 100 KDa y 400 KDa, preferiblemente entre 150 KDa y 350 KDa, más preferiblemente entre 200 KDa y 330 KDa.

En una realización, el pululano de la presente invención tiene preferiblemente una viscosidad en fundido a aproximadamente 60 °C entre aproximadamente 0,5 Pa.s (500 cPs) y 1,5 Pa.s (1500 cPs), preferiblemente entre aproximadamente 0,8 Pa.s (800 cPs) y 1 Pa.s (1000 cPs).

“Pululano exento de mono, di, y oligosacáridos” significa que la cantidad de mono, di, y oligosacáridos en una muestra de pululano es menor que el 2,5%, preferiblemente menor o igual al 11%, preferiblemente menor que o igual al 0,9%, más preferiblemente menor que o igual al 0,7%, incluso más preferiblemente menor que o igual al 0,6% en peso sobre el peso total de la muestra de pululano, sobre una base sólida seca. En una realización, “base sólida seca” significa preferiblemente que el contenido de mono, di, y oligosacáridos se mide en una muestra de pululano que contiene agua en una cantidad comprendida entre aproximadamente 0,5% y 2% en peso sobre el peso total de la muestra.

Salvo que se indique lo contrario, los mono, di, y oligosacáridos de pululano se miden como unidades de glucosa. Salvo que se indique lo contrario, un monosacárido de pululano es preferiblemente un monómero de glucosa, un disacárido de pululano es preferiblemente un dímero de glucosa, un oligosacárido de pululano comprende preferiblemente entre aproximadamente 3 y 10 monómeros de glucosa.

Mono, di, y oligosacáridos son las impurezas de pululano principales. Una persona experta en la técnica conoce los métodos para calcular el % en peso de mono, di, y oligosacáridos (como unidades de glucosa) sobre el peso total de pululano. Se puede hacer referencia, por ejemplo, al método del ácido antronasulfónico descrito en Morris D.L. (1948) “Quantitative determination of carbohydrates with Dreywood’s anthrone reagent”, *Science* 107: 254-255:

Equipo

Espectrofotómetro que pueda medir la absorbancia a 620 nm

Procedimiento

Preparación del patrón: Pesar con precisión 0,2 g de glucosa, disolver en agua y completar hasta 1 l.

5 Medida de mono, di y oligosacáridos

10 Pesar con precisión 0,8 g de muestra y disolver en agua para preparar 100 ml (solución madre). Colocar 1 ml de solución madre en un tubo de centrífuga. Añadir 0,1 ml de solución saturada de cloruro de potasio. Añadir 3 ml de metanol y mezclar vigorosamente durante 20 s. Centrifugar a 11000 rpm durante 10 minutos. Añadir 0,2 ml del sobrenadante a 5 ml de solución de antrona modificada (0,2 g de antrona en 100 g de ácido sulfúrico al 75% [v/v] preparado de manera reciente). Añadir 0,2 ml de solución patrón de glucosa y 0,2 ml de agua (control blanco) para separar 5 partes de solución de antrona modificada. Mezclar rápidamente. Colocar las muestras en un baño de agua a 90° e incubar durante 15 min. Medir la absorbancia de la solución de ensayo a 620 nm. Calcular el porcentaje de mono, di y oligosacáridos expresados como glucosa (C) en la muestra: $C(\%) = [(At - Ab) \times 0,41 \times G \times 100] / (As - Ab) \times W$

15 donde

At es la absorbancia de la solución de ensayo

20 Ab es la absorbancia del blanco de agua

As es la absorbancia de la solución patrón

25 G es el peso de la glucosa (g)

W es el peso de la muestra (g)

30 Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que el uso de un pululano exento de mono, di, y oligosacáridos tiene mucha importancia para conseguir las propiedades mejoradas de las envolturas y cápsulas de la invención, notablemente en términos de las propiedades mecánicas de las envolturas mejoradas, especialmente a niveles bajos del LOD de las envolturas. Una calidad de pululano comercialmente disponible es por ejemplo Pullulan PI-20 (marca comercial de Hayashibara) donde "P" se utiliza para "pululano", "I" para "desionizado" y la figura 20 designa el peso molecular promedio de aproximadamente 200 kDa. Otra calidad de pululano desionizado comercialmente disponible es PI-10 (marca comercial de Hayashibara) que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 100 kDa.

35 Están también comercialmente disponibles pululanos de calidad alimentaria. Por ejemplo, Hayashibara comercializa calidades PF-10 y PF-20 (ambos nombres comerciales) que tienen pesos moleculares promedio de aproximadamente 100 kDa y 200 kDa, respectivamente. Normalmente, una muestra de calidad de pululano comercialmente disponible (tal como la calidad PI-20) contiene entre 7% y 10% en peso de mono, di, y oligosacáridos sobre el peso total de la muestra de pululano, sobre una base seca. Como se muestra en los ejemplos de la presente solicitud, estos niveles de mono, di y oligosacáridos no permiten obtener las propiedades ventajosas mostradas por las cápsulas y las envolturas de cápsulas duras de la invención.

40 En una realización, la composición acuosa de la invención contiene un pululano exento de mono, di, y oligosacáridos como se ha definido anteriormente en una cantidad adecuada para obtener una envoltura de cápsula dura como se define a continuación que contiene entre 85% y aproximadamente 96% en peso de dicho pululano sobre el peso de la envoltura. Las envolturas de cápsulas duras que cumplen el anterior % de peso pueden fabricarse normalmente mediante moldeo por inmersión utilizando composiciones acuosas que comprenden entre 18% y 40% en peso de dicho pululano sobre el peso total de la composición acuosa.

45 En una realización, el pululano exento de mono, di, y oligosacáridos que se ha definido anteriormente representan preferiblemente un 100% en peso sobre el peso de pululano total presente en la composición acuosa, las envolturas y cápsulas de la presente invención.

50 En una realización, el pululano exento de mono, di, y oligosacáridos se produce a partir de una fuente genérica de almidón, preferiblemente el almidón es almidón de maíz o almidón de tapioca. En una realización, el pululano exento de mono, di, y oligosacáridos se produce a partir de almidón de maíz. En una realización, el pululano exento de mono, di, y oligosacáridos se produce a partir de almidón de tapioca.

55 En una realización, la composición acuosa de la invención comprende opcionalmente polímeros formadores de película adicionales utilizados normalmente en la fabricación de envolturas de cápsulas duras. Normalmente, dichos polímeros formadores de película adicionales se seleccionan del grupo que consiste en: gelatina, alcohol polivinílico, almidón, derivados de almidón (por ejemplo, almidones hidroxietilados e hidroxipropilados), celulosa, derivados de celulosa (por ejemplo HEC, HMC o HPMC tales como HPMC USP30-NF25 calidad 2208, 2906 o, preferiblemente, 2910) y mezclas de los mismos. Preferiblemente, los polímeros formadores de película adicionales se seleccionan del grupo que consiste en gelatina, HPMC, derivados de almidón y mezclas de los

mismos. En una realización, la composición acuosa de la invención comprende opcionalmente gelatina. En una realización, la composición acuosa de la invención comprende opcionalmente HPMC. En una realización, la composición acuosa de la invención comprende opcionalmente derivados de almidón.

5 En una realización, el pululano exento de mono, di, y oligosacáridos que se ha definido anteriormente representa más del 50%, preferiblemente más del 75%, aún más preferiblemente 100% en peso sobre el peso de todos los polímeros formadores de película normalmente utilizados en la fabricación de envolturas de cápsulas duras y opcionalmente presentes en la composición acuosa, las envolturas y cápsulas de la presente invención. Preferiblemente, dichos polímeros formadores de película son como se ha definido anteriormente. La realización en donde el pululano de la
10 invención representa un 100% en peso de todos los polímeros formadores de película en la composición acuosa significa preferiblemente que la composición acuosa de la invención contiene trazas de, o más preferiblemente no contiene ninguno de los siguientes polímeros: gelatina, alcohol polivinílico, almidón, derivados de almidón (por ejemplo, almidones hidroxietilados e hidroxipropilados), celulosa, derivados de celulosa (por ejemplo, HEC, HMC o HPMC tales como HPMC USP30-NF25 calidad 2208, 2906 o preferiblemente 2910) y mezclas de los mismos.

15 Los sistemas de fraguado se basan convencionalmente en la fabricación de envolturas de cápsulas duras mediante procesos de moldeo por inmersión no termogelificantes que transmiten una capacidad de fraguado adecuada con enfriamiento a los polímeros formadores de película (de tipo pululano, HPMC o derivados de almidón) que en estas condiciones tienen per se malas propiedades de gelificación. Los sistemas de fraguado hacen que la composición acuosa fragüe en los soportes de inmersión, garantizando de esta manera un grosor de la envoltura de la cápsula uniforme.
20

Una amplia bibliografía de patentes proporciona directrices para seleccionar el(los) sistema(s) de fraguado más eficaz(es) dependiendo de los polímeros formadores de película que se van a usar en la fabricación de envolturas de cápsulas. Se puede hacer referencia por ejemplo a US-5264223 y EP-714656 (que describen cápsulas de HPMC), EP-1117736 (que describe cápsulas de derivados de almidón); W02005105051 y EP-1072633 (que describen cápsulas de pululano).
25

En una realización, el sistema de fraguado de la invención comprende uno o más agentes gelificantes. En una realización, el sistema de fraguado de la invención comprende uno o más agentes gelificantes y uno o más adyuvantes de gelificación (conocidos también como agentes cogelificantes).
30

En una realización, el uno o más agentes gelificantes se seleccionan del grupo que consiste en alginatos, goma agar, goma guar, goma de garrofín (algarroba), carragenato (preferiblemente kappa y/o iota), goma tara, goma arábica, goma ghatti, goma de khaya grandifolia, goma tragacanto, goma karaya, pectina, arabian (araban), xantana, goma de gelano, almidón, manano konjac, galactomanano, funorano, acetano, welan, ramsano, furcelerano, succinoglicano, escleroglicano, esquizofilano, goma de tamarindo, curdlan, dextrano y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el uno o más agentes gelificantes se seleccionan del grupo que consiste en carragenatos (preferiblemente kappa y/o iota, más preferiblemente carragenatos kappa), goma de gelano y mezclas de los mismos. En una realización, el uno o más agentes gelificantes comprenden, consisten preferiblemente en carragenatos (preferiblemente carragenatos kappa y/o iota, más preferiblemente carragenatos kappa). En una realización, el uno o más agentes gelificantes comprenden, consisten preferiblemente en goma de gelano. En una realización, el uno o más agentes gelificantes comprenden una combinación de dos o más de los agentes relacionados anteriormente. En una realización, el uno o más agentes gelificantes comprenden, consisten preferiblemente en una combinación de goma xantana y goma garrofín. En una
35
40
45

consisten preferiblemente en una combinación de manano xantana con manano konjac.

En una realización, el uno o más adyuvantes gelificantes (conocidos también como agentes de cogelificación) son cationes. En una realización, el uno o más adyuvantes gelificantes se seleccionan del grupo que consiste en: K^+ , Li^+ , Na^+ , NH_4^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el uno o más adyuvantes gelificantes se seleccionan del grupo que consiste en K^+ , NH_4^+ , Ca^{2+} y mezclas de los mismos. Los cationes se pueden añadir al sistema de fraguado en forma de una sal soluble en agua farmacéutica o alimentariamente aceptable (por ejemplo, cloruro, citrato o fosfato).
50

En una realización, el sistema de fraguado de la invención comprende, consiste preferiblemente en:

55 - uno o más agentes gelificantes seleccionados del grupo que consiste en carragenatos (preferiblemente kappa y/o iota, más preferiblemente al menos carragenatos kappa), goma de gelano y mezclas de los mismos, y

60 - una o más sales solubles en agua farmacéutica o alimentariamente aceptables de K^+ , NH_4^+ , Ca^{2+} y mezclas de los mismos.

En una realización, la composición acuosa de la invención contiene uno o más agentes gelificantes como se ha definido anteriormente en una cantidad adecuada para obtener una envoltura de cápsula dura como se define a continuación que contiene entre aproximadamente 0,01 y 3,0% en peso, preferiblemente entre aproximadamente 0,03 y 1,0% en peso, preferiblemente entre aproximadamente 0,1% y 0,5% en peso de dicho(s) agente(s) gelificantes(s) sobre el peso de la envoltura. Las cantidades de agentes gelificantes adecuados ilustrativos están
65

fácilmente disponibles para una persona experta en el campo de la fabricación de cápsulas duras. Se acepta comúnmente, por ejemplo, que las envolturas de cápsulas duras que contienen una cantidad "objetivo" de agentes gelificantes que queda comprendida en los intervalos identificados anteriormente se pueden obtener mediante procesos de moldeo por inmersión utilizando composiciones acuosas que contienen aproximadamente 1/4 (es decir, 25%) de esta cantidad objetivo (expresada como % en peso sobre el peso de la composición).

En una realización, la composición acuosa de la invención contiene uno o más adyuvantes gelificantes como se ha definido anteriormente en una cantidad adecuada para obtener una envoltura de cápsula dura como se define a continuación que contiene aproximadamente menos de 3%, preferiblemente aproximadamente menos de 2,0%, más preferiblemente entre aproximadamente 0,5% y 2,0% incluso más preferiblemente aproximadamente 1,0% y 2,0% en peso de dicho uno o más adyuvantes gelificantes sobre el peso de la envoltura. En el caso en el que los adyuvantes gelificantes sean cationes, los anteriores intervalos se expresan como peso de las sales solubles en agua farmacéutica o alimentariamente aceptables que contienen el(los) catión(es) sobre el peso de la envoltura. Las cantidades de adyuvantes gelificantes adecuadas ilustrativas están fácilmente disponibles para una persona experta en el campo de la fabricación de cápsulas duras. Se acepta comúnmente, por ejemplo, que cuando el agua representa aproximadamente el 75% en peso sobre el peso de la composición acuosa, se pueden obtener envolturas de cápsulas duras que contienen una cantidad "objetivo" de adyuvantes gelificantes mediante un proceso de moldeo por inmersión utilizando composiciones acuosas que contienen aproximadamente 1/4 (es decir, 25%) de esta cantidad objetivo (expresada como % en peso sobre el peso de la composición).

En una realización, la composición acuosa de la invención comprende opcionalmente uno o más tintes y/o agentes colorantes farmacéutica o alimentariamente aceptables.

Dichos tintes y/o agentes colorantes se pueden seleccionar del grupo que consiste en tintes de azo, quinofalona, trifenilmetano, xanteno o indigoide, óxidos o hidróxidos de hierro, dióxido de titanio o tintes naturales y mezclas de los mismos. Ejemplos adicionales son azul patentado V, verde brillante ácido BS, rojo 2G, azorubina, ponceau 4R, rojo D+C 33, rojo D+C 22, rojo D+C 26, rojo D+C 28, amarillo D+C 10, amarillo 2 G, amarillo FD+C 5, amarillo FD+C 6, rojo FD+C 3, rojo FD+C 40, azul FD+C 1, azul FD+C 2, verde FD+C 3, negro brillante BN, negro carbón, óxido de hierro, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, dióxido de titanio, riboflavina, carotenos, antocianinas, cúrcuma, extracto de cochinilla, clorofilina, cantaxantina, caramelo, pigmentos perlescentes de betanina y Candurin®. Candurin® está fabricado y comercializado por Merck KGaA, Darmstadt, Alemania y consiste en dióxido de titanio y/u óxido de hierro - colorantes alimentarios y farmacéuticos homologados en muchos países - y silicato de aluminio potasio como portador del color. El último es un silicato natural, también ampliamente homologado, conocido también con el nombre de 'mica'.

En una realización, la composición acuosa de la invención contiene uno o más tintes y/o agentes colorantes farmacéutica o alimentariamente aceptables como se ha definido anteriormente en una cantidad adecuada para obtener una envoltura de cápsula dura como se define a continuación que contiene entre aproximadamente 0% y 5,0% en peso, preferiblemente entre aproximadamente 0% y 4,0% en peso, más preferiblemente entre aproximadamente 0% y 2,0% en peso de dicho uno o más tintes y/o agentes colorantes farmacéutica o alimentariamente aceptables sobre el peso de la envoltura. Las envolturas de cápsulas duras que cumplen el anterior % de peso ente entre aproximadamente 0% y 0,6% en peso, más preferiblemente pueden fabricarse normalmente mediante moldeo por inmersión utilizando composiciones acuosas que comprenden entre 0% y 0,8% en peso, preferiblemente entre aproximadamente 0% y 0,4% en peso sobre el peso total de la composición acuosa. Se acepta comúnmente, por ejemplo, que cuando el agua representa aproximadamente el 75% en peso sobre el peso de la composición acuosa, se pueden obtener envolturas de cápsulas duras que contienen una cantidad "objetivo" de tintes y/o agentes colorantes mediante un proceso de moldeo por inmersión utilizando composiciones acuosas que contienen aproximadamente 1/4 (es decir, 25%) de esta cantidad objetivo (expresada como % en peso sobre el peso de la composición).

En una realización, la composición acuosa de la invención comprende opcionalmente uno o más agentes secuestrantes farmacéutica o alimentariamente aceptables. Preferiblemente, dicho uno o más agentes secuestrantes se seleccionan del grupo que consiste en ácido EDTA, ácido acético, ácido bórico, ácido cítrico, ácido edético, ácido glucónico, ácido láctico, ácido fosfórico, ácido tartárico, o sus sales, metafosfatos, dihidroxietilglicina, lecitina o beta ciclodextrina y combinaciones de los mismos. Se prefieren especialmente el ácido etilendiaminotetraacético, el ácido cítrico o cualquiera de sus sales farmacéutica o alimentariamente aceptables.

En una realización, la composición acuosa de la invención contiene uno o más agentes secuestrantes como se ha definido anteriormente en una cantidad adecuada para obtener una envoltura de cápsula dura como se define a continuación que contiene entre aproximadamente 0% y 2,0% en peso de dichos agentes secuestrantes sobre el peso de la envoltura. Las cantidades de agentes secuestrantes adecuados ilustrativos están fácilmente disponibles para una persona experta en el campo de la fabricación de cápsulas duras. Se acepta comúnmente, por ejemplo, que cuando el agua representa aproximadamente el 75% en peso sobre el peso de la composición acuosa, se pueden obtener envolturas de cápsulas duras que contienen una cantidad "objetivo" de agentes secuestrantes mediante un proceso de moldeo por inmersión utilizando composiciones acuosas que contienen aproximadamente 1/4 (es decir, 25%) de esta cantidad objetivo (expresada como % en peso sobre el peso de la composición).

En una realización, la composición acuosa de la invención comprende opcionalmente uno o más plastificantes farmacéutica o alimentariamente aceptables.

En una realización, el uno o más plastificantes se seleccionan en el grupo de plastificantes normalmente utilizados en la fabricación de envolturas de cápsulas duras y en particular en el grupo que consiste en: ésteres ftálicos (por ejemplo, ftalato de dimetilo, dietilo, dibutilo, diisopropilo, y dioctilo); ésteres cítricos (por ejemplo, citrato de trietilo, tributilo, acetiltributilo y acetil tributilo); ésteres fosfóricos (por ejemplo, fosfato de trietilo, tricresilo, trifenilfosfato); aceites, (por ejemplo, aceites minerales purificados, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de algodón); estearato de butilo; sebacato de dibutilo; tartrato de dibutilo; adipato de diisobutilo, monoestearato de glicerol; triacetato de glicerol; tributirina; ácido oleico; ácido esteárico; ácido cetílico; ácido mirístico; propilenglicol; glicerol; PEG 4000, PEG 6000 y mezclas de los mismos.

En una realización, y para evitar el excesivo ablandamiento de la envoltura, la composición acuosa de la invención contiene uno o más plastificantes como se ha definido anteriormente en una cantidad adecuada para obtener una envoltura de cápsula dura como se define a continuación que contiene entre aproximadamente 0% y 10% en peso de dicho(s) plastificante(s) sobre el peso de la envoltura. Las envolturas de cápsulas duras que cumplen el anterior % de peso pueden fabricarse normalmente mediante moldeo por inmersión utilizando composiciones acuosas que comprenden menos de aproximadamente 2,0%, más preferiblemente entre 0% y 1,0% en peso sobre el peso total de la composición acuosa.

En una realización, la composición acuosa de la invención comprende opcionalmente uno o más edulcorantes y/o agentes colorantes farmacéutica o alimentariamente aceptables.

En una realización, la composición acuosa de la invención contiene uno o más agentes edulcorantes y/o agentes colorantes farmacéutica o alimentariamente aceptables como se ha definido anteriormente en una cantidad adecuada para obtener una envoltura de cápsula dura como se define a continuación que contiene entre aproximadamente 0% y 1,0% en peso de dichos edulcorantes y/o agentes aromatizantes sobre el peso de la envoltura. Las cantidades de edulcorantes y/o agentes aromatizantes adecuados ilustrativos están fácilmente disponibles para una persona experta en el campo de la fabricación de cápsulas duras. Se acepta comúnmente, por ejemplo, que las envolturas de cápsulas duras que contienen una cantidad "objetivo" de edulcorantes y/o agentes aromatizantes que queda comprendida en los intervalos identificados anteriormente se pueden obtener mediante proceso con moldeo por inmersión utilizando composiciones acuosas que contienen aproximadamente 1/4 (es decir, 25%) de esta cantidad objetivo (expresada como % en peso sobre el peso de la composición).

En una realización, la composición acuosa de la invención comprende opcionalmente uno o más tensioactivos farmacéutica o alimentariamente aceptables. Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que el tensioactivo contribuye a las propiedades superficiales finales de las envolturas de cápsulas duras de tal manera que la cápsula tiene un comportamiento adecuado en equipos automáticos convencionales de relleno de cápsulas a alta velocidad. Se pueden encontrar directrices adicionales sobre las posibles realizaciones del tensioactivo y las ventajas de incluir un tensioactivo en la composición acuosa de la invención en WO2005/105051 presentada por el presente solicitante.

En una realización, el uno o más tensioactivos farmacéutica o alimentariamente aceptables se seleccionan del grupo que consiste en: lauril sulfato de sodio (SLS), sulfosuccinato de dioctil sodio (DSS) cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cetrimida (bromuro de trimetiltetradecilamonio), ésteres azucarados de ácidos grasos, por ejemplo, ésteres de tipo sorbitol (SE) y/o monolaurato de sacarosa (SML) monooleato de glicerilo, ésteres de ácidos grasos de polioxietilenado, alcohol polivinílico, dimetilpolisiloxano, ésteres de sorbitán o lecitina. En una realización preferida, el uno o más tensioactivos farmacéutica o alimentariamente aceptables comprende, más preferiblemente consiste en una mezcla de SE y SML.

En una realización, la composición acuosa de la invención contiene uno o más tensioactivos farmacéutica o alimentariamente aceptables como se ha definido anteriormente en una cantidad adecuada para obtener una envoltura de cápsula dura como se define a continuación que contiene entre aproximadamente 0% y 0,5% en peso de dicho(s) tensioactivo(s) sobre el peso de la envoltura. Las cantidades de edulcorantes y/o agentes tensioactivos aromatizantes adecuadas ilustrativas están fácilmente disponibles para una persona experta en el campo de la fabricación de cápsulas duras. Se acepta comúnmente, por ejemplo, que cuando el agua representa aproximadamente el 75% en peso sobre el peso de la composición acuosa, se pueden obtener envolturas de cápsulas duras que contienen una cantidad "objetivo" de tensioactivos mediante un proceso de moldeo por inmersión utilizando composiciones acuosas que contienen aproximadamente 1/4 (es decir, 25%) de esta cantidad objetivo (expresada como % en peso sobre el peso de la composición).

En una realización, la composición acuosa de la invención consiste en (i) un disolvente acuoso como se ha definido anteriormente, (ii) un pululano exento de mono, di, y oligosacáridos como se ha definido anteriormente (iii) un sistema de fraguado como se ha definido anteriormente y opcionalmente, uno o más de los siguientes ingredientes: uno o más tintes y/o agentes colorantes farmacéutica o alimentariamente aceptables, uno o más agentes secuestrantes farmacéutica o alimentariamente aceptables, uno o más plastificantes farmacéutica o

alimentariamente aceptables, edulcorantes y/o agentes aromatizantes farmacéutica o alimentariamente aceptables y uno o más tensioactivos farmacéutica o alimentariamente aceptables, todos como se ha definido anteriormente.

5 En una realización, la composición acuosa de la invención consiste en (i) un disolvente acuoso como se ha definido anteriormente, (ii) un pululano exento de mono, di, y oligosacáridos como se ha definido anteriormente (iii) un sistema de fraguado como se ha definido anteriormente, uno o más tensioactivos farmacéutica o alimentariamente aceptables como se ha definido anteriormente y opcionalmente, uno o más de los siguientes ingredientes: uno o más tintes y/o agentes colorantes farmacéutica o alimentariamente aceptables, uno o más agentes secuestrantes farmacéutica o alimentariamente aceptables, y uno o más plastificantes farmacéutica o alimentariamente aceptables, edulcorantes y/o
10 agentes aromatizantes farmacéutica o alimentariamente aceptables, todos como se han definido anteriormente.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una envoltura de cápsula dura que comprende (i) humedad, (ii) un pululano exento de mono, di, y oligosacáridos y (iii) un sistema de fraguado.

15 Salvo que se indique lo contrario, en la presente invención las cápsulas duras tienen la misma forma que las cápsulas duras convencionales comercialmente disponibles previstas para la administración oral a un ser humano o animal. Las cápsulas duras de la invención pueden fabricarse utilizando un proceso de moldeo por inmersión no gelificante y equipo convencionalmente utilizado para la fabricación de envolturas de cápsulas de gelatina dura. Como se describe en mayor detalle a continuación, en el proceso de fabricación, los moldes de soporte (mantenidos usualmente a aproximadamente 25 °C, es decir, a T ambiente) se sumergen en una composición acuosa que contiene uno o más polímeros formadores de película, así como todos los ingredientes opcionales (por ejemplo, sistema[s] de fraguado, plastificante[s], agente[s] colorante[s] etc.) y posteriormente se retiran. La composición acuosa se mantiene normalmente a una T generalmente comprendida entre 50° y 70 °C. La película formada en la superficie de los soportes se seca, se despega de los soportes y se corta a una longitud deseada. De esta manera,
20 se obtienen los tapones y los cuerpos de las cápsulas. Normalmente, los tapones y los cuerpos tienen una pared lateral, un extremo abierto y un extremo cerrado. La longitud de la pared lateral de cada una de dichas partes es generalmente mayor que el diámetro de la cápsula. Los tapones y cuerpos de las cápsulas se unen telescópicamente entre sí de tal manera que sus paredes laterales se solapan parcialmente y se obtiene una envoltura de cápsula dura. “Solapar parcialmente” abarca también una realización en donde las paredes laterales de los tapones y los cuerpos tienen sustancialmente la misma longitud de tal manera que, cuando un tapón y un cuerpo se unen telescópicamente, la pared lateral de dicho tapón encaja completamente en la pared lateral de dicho cuerpo. Salvo que se indique lo contrario, “cápsula” se refiere a envolturas de cápsulas rellenas mientras que “envoltura” se refiere específicamente a una cápsula vacía. Como las envolturas de cápsulas duras de la invención se pueden rellenas con sustancias en forma líquida, se prevé que si se desea, las cápsulas duras de la invención se puedan precintar o encintar de acuerdo con las técnicas convencionales. También, las envolturas de cápsulas duras de la invención pueden fabricarse de tal manera que tengan un diseño específico de la envoltura de la cápsula que proporcione determinadas ventajas como la posibilidad de bloquear previamente tapones y cuerpos vacíos y completar la etapa de relleno en diferentes localizaciones/momentos. Un ejemplo de diseños ventajosos adecuados para implementarse en las envolturas de cápsulas duras de la presente invención pueden encontrarse en
30 WO2009/138920 (específicamente cuando el relleno de la carga es una sustancia líquida) o en WO2009/050646.

Las cantidades ilustrativas y preferidas de pululano, sistemas de fraguado, tintes y/o agentes colorantes, agentes secuestrantes, plastificantes, edulcorantes y/o agentes aromatizantes y tensioactivos en la envoltura de la invención se han indicado anteriormente en el contexto de la composición acuosa.

45 Salvo que se indique lo contrario, cuando se discute acerca de envolturas y cápsulas de la invención, la humedad y el agua son términos que se pueden usar de manera indistinta.

Las envolturas de cápsulas duras de la invención comprenden normalmente entre 2% y 20%, preferiblemente entre aproximadamente 5% y 15% en peso de humedad sobre el peso total de la envoltura.

Normalmente, una cápsula de la invención se seca a un LOD comprendido entre aproximadamente 10% y 15% que se pueden considerar aceptables para una envoltura de una cápsula de la invención. Sin embargo, el LOD se puede llevar a un % menor, mediante por ejemplo, secado adicional, almacenamiento de la envoltura de la cápsula a una HR baja o tras el relleno de la envoltura de la cápsula con material higroscópico.

55 En una realización, la envoltura de la cápsula dura de la invención consiste en (I) humedad, (II) un pululano exento de mono, di, y oligosacáridos como se ha definido anteriormente (III) un sistema de fraguado como se ha definido anteriormente y opcionalmente, uno o más de los siguientes ingredientes: uno o más tintes y/o agentes colorantes farmacéutica o alimentariamente aceptables, uno o más agentes secuestrantes farmacéutica o alimentariamente aceptables, uno o más plastificantes farmacéutica o alimentariamente aceptables, edulcorantes y/o agentes aromatizantes farmacéutica o alimentariamente aceptables y uno o más tensioactivos farmacéutica o alimentariamente aceptables, todos como se han definido anteriormente. Se prefiere la presencia de uno o más tensioactivos farmacéutica o alimentariamente aceptables.

65

En una realización, las envolturas de las invenciones pueden revestirse externamente con un agente de revestimiento adecuado del tipo acetato ftalato de celulosa, acetato ftalato de polivinilo, gelatinas de ácidos metacrílicos, ftalato de hipromelosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, ftalatos de hidroxialquil metilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa o mezclas de los mismos para proporcionar, por ejemplo, propiedades entéricas.

En una realización, la envoltura de cápsula dura de la invención es una envoltura obtenible utilizando la composición acuosa de la invención como se ha descrito anteriormente. En una realización, la envoltura de cápsula dura de la invención es una envoltura obtenible utilizando la composición acuosa de la invención como se ha descrito anteriormente y un proceso de moldeo por inmersión de la invención como se describe a continuación.

En una realización, la envoltura de cápsula dura de la invención tiene un grosor de la envoltura (tras secar adicionalmente un LOD de la envoltura de menos de aproximadamente 10%) menor de aproximadamente 250 μm , preferiblemente menor de aproximadamente 150 μm , más preferiblemente mayor de aproximadamente 70 μm , incluso más preferiblemente entre aproximadamente 70 μm y 150 μm , incluso más preferiblemente de aproximadamente 100 μm . Estos valores de grosores de la envoltura no se pueden obtener con métodos de fabricación de moldeo por inmersión (por ejemplo, moldeo por inyección) que normalmente dan envolturas más gruesas de aproximadamente 300 μm a 500 μm .

Con respecto a las envolturas de cápsulas de pululano actuales comercialmente disponibles (por ejemplo, NPCaps® de Capsugel, Francia) las envolturas de la invención presentan características mejoradas en términos de propiedades mecánicas de las envolturas, especialmente a bajos niveles de LOD en las envolturas, y un perfil de disolución de la envoltura, transparencia de la envoltura, propiedades estáticas y de deslizamiento de las superficies de las cápsulas, ausencia de olor desagradable, compatibilidad de las cápsulas con equipo automático de relleno de cápsulas de alta velocidad igualmente bueno o mejorado.

En una realización, los bajos niveles de LOD de la envoltura significan preferiblemente un LOD de la envoltura menor de aproximadamente 9%, preferiblemente menor de aproximadamente 8%, más preferiblemente comprendido entre aproximadamente 7% y 8%. Se adopta comúnmente este valor de LOD cuando se rellenan las envolturas con materiales sensibles a la humedad o materiales higroscópicos de tal manera que una menor fragilidad de la envoltura a estos valores representa una ventaja significativa.

En una realización, las propiedades mecánicas de la envoltura a un LOD de la envoltura específico se ensayan de acuerdo con el denominado "ensayo del tubo". Este ensayo es bien conocido por las personas expertas que trabajan en el campo de las cápsulas duras y se describe también un procedimiento para su realización en la bibliografía (D. Cadé y N. Madit, "Liquid Filling in Hard Gelatin Capsules - Preliminary Steps", Bulletin Technique Gattefossé, 1996). Durante los ensayos, se evaluó el % de envolturas de cápsulas rotas en una muestra de varias decenas de envolturas variando el LOD de la envoltura: cuanto menor es el %, menor es la fragilidad de la envoltura, y mejores son las propiedades mecánicas. Como se muestra en los ejemplos de esta solicitud, las envolturas de cápsulas de la presente invención mostraron una fragilidad estadísticamente reducida con respecto a las cápsulas de pululano convencionales a niveles de LOD de las envolturas menores de aproximadamente 10% y notablemente a niveles de LOD de las envolturas comprendidos entre aproximadamente 7% y 8%.

En una realización, se sometió a ensayo el perfil de disolución de la envoltura rellenando una muestra de 6 envolturas de cápsulas duras con acetaminofeno, y verificando si una o más de las cápsulas rellenas en dicho lote liberan menos de aproximadamente 80% del acetaminofeno relleno en 45 minutos en fluido gástrico simulado (pepsina) tras 6 meses en condiciones de almacenamiento de 40 °C y una HR del 75%. Se evaluó la disolución de acetaminofeno de acuerdo con, y utilizando el equipo y las condiciones del método descrito en la USP-32 para acetaminofeno. Dicho "ensayo de disolución", que utiliza una referencia de liberación inmediata (es decir, acetaminofeno), indica cambios en la velocidad de disolución de las cápsulas debido a las propiedades de disolución inadecuadas del pululano utilizado para la fabricación de la envoltura. En una realización, se llevó a cabo el método para someter a ensayo las propiedades de disolución según se describe en D. Cadé y N. Madit, "Liquid Filling in Hard Gelatin Capsules - Preliminary Steps", Bulletin Technique Gattefossé, 1996.

En una realización, se sometió a ensayo la transmitancia de la envoltura de acuerdo con el siguiente procedimiento: cortar 1 cm^2 de una muestra de película plana procedente de una cápsula (tamaño n.º 2, cuerpo transparente natural), medir a continuación la transmitancia a 25 °C utilizando el espectrofotómetro SHIMADSU UV1600PC desde 400 nm a 700 nm con pasos de 2 nm de barrido continuo.

En una realización, se sometieron a ensayo las propiedades estáticas y de deslizamiento de la envoltura de acuerdo con los métodos descritos en WO03/039522 ("Surface coated capsules"), ejemplos 2 y 1 respectivamente.

En una realización, se sometió a ensayo el olor de la envoltura de acuerdo con el siguiente procedimiento: se colocaron aproximadamente 200 cápsulas en un matraz de 200 ml y a continuación se tapó. Se colocaron cápsulas comparativas en otro matraz y se tapó también. Los matraces se colocaron en un horno a 40 °C durante aproximadamente 1 hora. A continuación, los panelistas comparan la intensidad del olor y lo clasificaron según una escala que comprende cinco niveles de intensidad del olor desde 1 (menor olor) a 5 (olor más fuerte).

En una realización, se sometió a ensayo la compatibilidad de las cápsulas con el equipo automático de relleno de cápsulas a alta velocidad de acuerdo con el siguiente procedimiento: en la máquina de relleno de cápsulas (CFM), se aplicó una presión de vacío de aproximadamente 26,66 kPa (20 cm de Hg) para separar cuerpos y tapones bloqueados previamente en un lote de 1500 cápsulas. Si se pueden separar todas las cápsulas, se repite el ensayo con una presión de aproximadamente 13,33 kPa (10 cm de Hg). Se registró el número de cápsulas que no se podían separar en esta etapa. Otros parámetros que se vigilan son el número de cápsulas que experimentan agrietamiento o deformación durante la separación. Cuanto más elevado es el número de cápsulas que se separan sin defectos, mayor es la compatibilidad con la máquina de CFM.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una cápsula dura que comprende una envoltura como se ha definido anteriormente rellena con una o más sustancias en forma sólida, semisólida y/o líquida.

En una realización, la una o más sustancias que se van a introducir en las envolturas de la invención son sustancias que son sensibles a la humedad o sustancias que son higroscópicas.

Salvo que se indique lo contrario, sustancias que son sensibles a la humedad significa preferiblemente sustancias que experimentan cualquier degradación química conocida tras el contacto con cantidades incluso menores de agua tales como un contenido de humedad típico de cápsulas de gelatina dura (por ejemplo, LOD de la envoltura comprendido entre 12% y 25%).

En una realización, las sustancias preferidas que se pueden rellenar en las envolturas de la invención se seleccionan del grupo que consiste en: polvo de placenta, polvo de extracto de aloe, polen, carbón activado, glucosamina, carnitina, ácido alfa-lipoico, jalea real, extracto de propolis, ajo, extracto de algas marinas, sales minerales, extracto de sésamo, coenzima, quitina, quitosana, condroitina, glutatión, extracto de asteroide, polvo de soja, lecitina, té en polvo o hierbas en polvo, polvo de mazorca de maíz, lactobacillus, bayas, albúmina de trigo, arginina, polvo de cebo, polvo de jengibre, polvos de champiñones, extracto de kiwi, extracto de zanahoria, ácido hialurónico, extracto de semillas de uva, extracto de colágeno, licopeno, extracto de cúrcuma, luteína, catequina, extractos vegetales, ácidos nucleicos, azúcares, Chlorella, vitamina, astaxantina, levadura, extracto de tiburón, extracto de mariscos, otros compuestos antioxidativos, y mezclas de los mismos.

En una realización, las cápsulas duras de la invención se pueden preparar a prueba de manipulaciones usando técnicas adecuadas que hagan la unión entre los tapones y los cuerpos de las cápsulas permanentes. Se pueden usar normalmente técnicas de precintado o encintado y estas técnicas son bien conocidas por cualquier persona experta en el campo de las cápsulas duras. Relacionado con esto, es una práctica convencional llevar a cabo el encintado y/o el precintado utilizando soluciones poliméricas en soluciones de agua/etanol o soluciones de agua/isopropanol. De esta manera, se pueden encontrar trazas de dichos disolventes no acuosos si se realiza un análisis elemental en una cápsula precintada o encintada de la invención sin hacer una distinción entre ingredientes que son parte de la envoltura e ingredientes que son parte del encintado o el precinto aplicado con posterioridad.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un método de moldeo por inmersión para la fabricación de envolturas de cápsulas duras como se ha definido anteriormente, comprendiendo dicho proceso las etapas de:

(a) sumergir los soportes en una composición acuosa como se ha definido anteriormente

(b) retirar los soportes de inmersión de la composición acuosa y

(c) secar la composición adherida sobre los soportes de inmersión con el fin de obtener una envoltura;

en donde las etapas (a) a (c) se llevan a cabo en el orden en el que se presentan.

Se conocen desde hace décadas los procesos de moldeo por inmersión para la fabricación de cápsulas duras utilizando soportes enfriados y una solución de uno o más polímeros formadores de películas y opcionalmente uno o más agentes gelificantes (por ejemplo, carragenatos) y/o agentes cogelificantes (por ejemplo, cationes inorgánicos). Para una revisión de patentes que describen este proceso, se pueden consultar, por ejemplo, US-5264223, US-5756123 y US-5756123 (relacionados todos con las envolturas de cápsulas de HPMC y que conllevan el uso de sistemas de fraguado).

En una realización, el método de la presente invención comprende antes de la etapa (a), una etapa de proporcionar una composición acuosa como se ha definido anteriormente.

En una realización, el método de la presente invención comprende antes de la etapa (a) pero después de la etapa de proporcionar una composición acuosa como se ha definido anteriormente, una etapa adicional de desespumar la composición acuosa proporcionada.

En una realización, el método de la presente invención comprende entre las etapas (b) y (c), una etapa adicional de voltear los soportes desde una posición sumergida de "arriba-abajo" (posición de la etapa [a]) a una posición

de secado de “abajo-arriba” (posición en la etapa [c]). En esta etapa adicional, los soportes se hacen girar alrededor de un eje horizontal de aproximadamente 180° con respecto a la posición sumergida de la etapa (a).

5 En una realización, los soportes en la etapa (a) se mantienen a una temperatura de inmersión del soporte que está preferiblemente comprendida entre aproximadamente 20 °C y 30 °C, más preferiblemente comprendida entre aproximadamente 20 °C y 25 °C.

10 En una realización, la composición acuosa en la etapa (a) se mantiene a una temperatura de inmersión de la composición acuosa que está preferiblemente comprendida entre aproximadamente 45 °C y 65 °C, más preferiblemente entre aproximadamente 50 °C y 65 °C.

15 En una realización, la etapa (c) de secado se realiza de acuerdo con las técnicas de secado convencionales aplicadas normalmente en el campo de las cápsulas duras y utilizando equipo convencional conocido por la persona experta para este fin. En una realización, la etapa (c) de secado se realiza de acuerdo con cualquier técnica comúnmente conocida para este fin, por ejemplo, colocando los soportes en hornos convencionales.

El método de la presente invención permite mantener la dimensión de la cápsula durante la producción.

20 En una realización, se sometió a ensayo el mantenimiento de la dimensión de la cápsula de acuerdo con el siguiente procedimiento en línea: durante la fabricación, un operario toma una muestra de un número predefinido de cápsulas y mide el peso de los cuerpos y tapones de las cápsulas así como el espesor de un lado y la pared superior.

25 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de un pululano exento de mono, di y oligosacáridos para la fabricación de envolturas de cápsulas duras.

30 Serán evidentes las realizaciones y ventajas de la presente invención para un lector experto a la luz de los ejemplos proporcionados a continuación. Salvo que se indique lo contrario, todas las partes y porcentajes son en peso. Se determinaron las viscosidades de la composición mediante un viscosímetro Brookfield.

30 **Ejemplo 1**

35 Fabricación de envolturas de cápsulas duras - se prepararon las muestras 1-3 de acuerdo con el siguiente procedimiento general. Se mezcló polvo de pululano (una cantidad para tener un 22,5% en peso sobre el peso de la composición acuosa final - véanse a continuación los detalles de la calidad pululano) con un agente gelificante (véanse a continuación la definición y la cantidad relativa del sistema de fraguado en cada muestra). A 5 kg de agua desionizada con agitación a temperatura ambiente se añadió un adyuvante de gelificación (véanse a continuación la definición del adyuvante de gelificación y la cantidad relativa en cada muestra), seguido por la adición de la mezcla anterior. La adición de polvo y las velocidades de agitación fueron muy altas a fin de evitar la formación de aglomerados. La solución se calentó hasta 70 °C con agitación para disolver totalmente el agente gelificante y el pululano. Es posible disolver los compuestos directamente a 70 °C, pero la tendencia del pululano a la aglomeración es mucho mayor. La solución de pululano preparada de esta manera se desespumó con agitación lenta y a continuación se vertió en una placa de inmersión de una máquina piloto de un equipo convencional de producción de cápsulas de gelatina dura. Condiciones del proceso: como para la fabricación de cápsulas NPcaps® normalizadas, es decir, temperatura de la placa 60 °C: temperatura del soporte del molde 37 °C - Perfil de inmersión normalizado.

Muestra 1: Tamaño n.º 2, envolturas de cápsulas duras, naturales, transparentes, cantidad de mono, di, y oligosacáridos 1,1% p/p

50 - viscosidad de la solución de pululano de 1470 mPa.s a 60 °C - agente gelificante (carragenato) 0,3% en peso sobre el peso de la envoltura

- agente cogelificante (KCl) 1,65% en peso sobre el peso de la envoltura;

55 *Muestra 2:* Tamaño n.º 2, envolturas de cápsulas duras, naturales, transparentes, cantidad de mono, di, y oligosacáridos 2,4% p/p

- viscosidad de la solución de pululano de 1250 mPa.s a 60 °C - sistema de fraguado análogo a la Muestra 1;

60 *Muestra 3 (comparativo):* Tamaño n.º 2, cápsulas NPcaps® normalizadas, naturales, transparentes (de Capsugel, Francia) fabricadas con calidad de Pululano PI-20 comercial - sistema de fraguado como para la Muestra 1.

Se sometió a ensayo la fragilidad de las Muestras 1-3 mediante el ensayo del tubo tras el almacenamiento en diferentes condiciones de HR:

65

Muestra n.º	% de cápsulas rotas		
	HR 14%	HR 23%	HR 33%
1	100	4	0
2	100	0	0
3 (comparativo)	100	70	14

En comparación con las cápsulas NPCaps® normalizadas fabricadas con la calidad de Pululano PI-20 comercial, se observó una reducción significativa de la fragilidad (nivel de cápsulas rotas) durante el almacenamiento a una HR de 33 y 23%.

5

Ejemplo 2

Muestra 4 (comparativo): Tamaño n.º 2, cápsulas de pululano, natural, transparente, fabricadas con calidad de Pululano PI-10 comercial - sistema de fraguado como para la Muestra 1 - proceso de fabricación como para la Muestra 1 pero se aumentó la concentración de pululano en la composición acuosa desde 20% a 30% p/p.

10

Se sometió a ensayo la fragilidad de las Muestras 3 y 4 (ambas comparativas) mediante el ensayo del tubo tras el almacenamiento a diferentes contenidos de humedad de la envoltura (obtenido mediante el almacenamiento de envolturas en diferentes condiciones de HR):

15

Muestra n.º	% de cápsulas rotas		
	contenido de humedad 12%	contenido de humedad 10%	contenido de humedad 8%
3 (comparativo)	0	5	40
4 (comparativo)	0	20	60

En comparación con las cápsulas NPCaps normalizadas, las cápsulas fabricadas con pululano PI-10 mostraron un significativo aumento en la fragilidad (nivel de cápsulas rotas) cuando se almacenaron para conseguir contenidos de humedad más bajos. Este ejemplo combinado con el Ejemplo 1 muestra que el nivel de mono, di, y oligosacáridos en el pululano es crítico para obtener cápsulas con una fragilidad mejorada mientras que el peso molecular promedio de las cadenas de pululano no lo es.

20

Ejemplo 3

Muestra 5: envolturas de cápsulas duras, naturales, transparentes - cantidad de mono, di, y oligosacáridos 0,5% p/p - la dimensión del lote de pululano es de 400 Kg (escala industrial) - la fuente de pululano es almidón de maíz - proceso de fabricación y sistema de fraguado análogo al de la Muestra 1;

25

Muestra 6: repetición de la muestra 6

30

Se sometió a ensayo la fragilidad de las Muestras 3 y 5-6 mediante el ensayo del tubo tras el almacenamiento en diferentes condiciones de HR:

Muestra n.º	% de cápsulas rotas		
	HR 14%	HR 23%	HR 33%
3 (comparativo)	100	70	14
5	100	18	0
6	100	10	0

El Ejemplo 3 confirma la reproducibilidad y la repetibilidad de los resultados positivos con un lote de pululano a escala industrial procedente de almidón de maíz en una máquina piloto de un equipo de producción convencional de cápsulas de gelatina dura.

35

Ejemplo 4

40

Se fabricaron envolturas de cápsulas duras de las Muestras 7 y 8 en condiciones de producción normalizadas, es decir, con máquinas de fabricación industriales de cápsulas duras de tamaño completo siguiendo el procedimiento general descrito en "Multiparticulate Oral Drug Delivery, editado por Isaac Ghebre-Sellassie Drugs and the Pharmaceutical Sciences Vol. 65 Marcel Dekker, Inc. 1994 - Capítulo 14, Capsule Shell composition and Manufacturing Ronnie Millender págs. 357-383". Se optimizó la composición acuosa para la fabricación de cápsulas de pululano y consistió en:

45

- Pululano 22,5% en peso sobre el peso de la composición,

- Agente gelificante (carragenato) 0,067 en peso sobre el peso de la composición

- Agente cogelificante (KCl) 0,371% en peso sobre el peso de la composición

- Agua hasta 100%

Muestra 7: Lote de cápsulas n.º 166181 - Tamaño n.º 2 envolturas de cápsulas duras naturales transparentes - mono, di, y oligosacáridos 0,5% p/p - la fuente de pululano no era almidón de maíz GMO;

Muestra 8 (comparativo): Lote de cápsulas n.º 165651 - NPcaps® convencional fabricadas utilizando Pululano PI-20 de calidad comercial

Se sometió a ensayo la fragilidad de las Muestras 7 y 8 mediante el ensayo del tubo tras el almacenamiento en diferentes condiciones de HR:

Muestra n.º	% de cápsulas rotas		
	HR 11%	HR 22%	HR 50%
7	2	0	0
8 (comparativo)	63	5	0

A pesar de la optimización de la formulación, la diferencia en términos de fragilidad tras el almacenamiento a una HR baja entre cápsulas de calidad pululano convencional y las cápsulas de la presente invención es notable.

Ejemplo 5

Muestra 9: Lote de cápsulas n.º 175451 - Tamaño n.º 2 envolturas de cápsulas duras naturales transparentes - cantidad de mono, di, y oligosacáridos 0,5% p/p - la fuente de pululano era almidón de tapioca - el proceso de fabricación y el sistema de fraguado fueron análogos al Ejemplo 4;

Se sometió a ensayo la fragilidad de las Muestras 7 y 9 mediante el ensayo del tubo tras el almacenamiento en diferentes condiciones de HR:

Muestra n.º	% de cápsulas rotas		
	HR 11%	HR 22%	HR 50%
7	2	0	0
9	5	0	0

El Ejemplo 5 muestra que las cápsulas de pululano de la invención procedentes de almidón de tapioca son equivalentes en términos de propiedades mecánicas en condiciones de humedad baja para las cápsulas de pululano de la invención que no proceden de almidón de maíz GMO.

Ejemplo 6

Muestra 10: Lote n.º 180531 - Tamaño n.º 2, envolturas de cápsulas duras naturales transparentes - cantidad de mono, di, y oligosacáridos

0,9% p/p - lote de pululano n.º 0A2921 - la fuente de pululano era almidón de tapioca - las condiciones del proceso y el sistema de fraguado fueron análogos a los del Ejemplo 4;

Muestra 11: Lote n.º 180541 - Tamaño n.º 2 cuerpo blanco opaco y envolturas de cápsulas duras con tapón de pululano - cantidad de mono, di, y oligosacáridos 0,9% p/p - lote de pululano n.º 0A2921 - la fuente de pululano era almidón de tapioca - las condiciones del proceso fueron como sigue: Se dispersó TiO₂ en una solución acuosa, a continuación se vertió en una solución acuosa de pululano para obtener 2,0% p/p de contenido de pigmento con TiO₂ en la cápsula acabada. Las envolturas de las cápsulas se fabricaron de acuerdo con el método y utilizando el sistema de fraguado descrito en el Ejemplo 4;

Muestra 12: Lote n.º 180981 - Tamaño n.º 2 envolturas de cápsulas duras naturales transparentes - cantidad de mono, di, y oligosacáridos 2,4% p/p - lote de pululano n.º 0B0321 - la fuente de pululano era almidón de tapioca - las condiciones del proceso y el sistema de fraguado fueron análogos a los del Ejemplo 4;

Muestra 13: Lote n.º 180521 - Tamaño n.º 2 cuerpo blanco opaco y envolturas de cápsulas duras con tapones de pululano - cantidad de mono, di, y oligosacáridos 2,4% p/p - lote de pululano n.º 0B0321 - la fuente de pululano era almidón de tapioca - las condiciones del proceso y el sistema de fraguado fueron análogos a los del Ejemplo 11;

Se sometió a ensayo la fragilidad de las Muestra 8-13 mediante el ensayo del tubo tras 1 semana de almacenamiento a una HR del 11%:

Muestra n.º	% de cápsulas rotas
9	8
10	10
11	33
12	15
13	55
8 (comparativo)	80

5 Este ejemplo muestra (i) un efecto positivo sobre la fragilidad de la envoltura de las cápsulas reduciendo el contenido de mono, di, y oligosacáridos (ii) la inclusión de TiO₂ como opacificante conlleva un ligero empeoramiento en la fragilidad de las envolturas. De esta manera, en el caso de que se deseen cápsulas opacas, es preferible utilizar cantidades pequeñas de mono, di, y oligosacárido, cantidades tan pequeñas como de aproximadamente 1,0% p/p.

10 **Ejemplo 7**

Muestra 14: Lote n.º 179801 - Tamaño n.º 2 envolturas de cápsulas duras naturales transparentes - NPCaps® convencionales fabricadas utilizando Pululano PI-20 de calidad comercial - las condiciones del proceso y el sistema de fraguado fueron análogos a los del Ejemplo 4;

Se rellenaron 3 lotes (de aproximadamente 50 cápsulas cada uno) de cápsulas de pululano naturales, transparentes (un lote de la Muestra 9, un lote de la Muestra 10 y un lote de la Muestra 14) con los siguientes productos higroscópicos:

- 20 - Extracto de ajo en polvo PS-II de Musyu-NinNiku Osada Co. LTD; contenido inicial de humedad del polvo: 1,3% p/p
- Extracto de arándanos de Bilbelon-25 de Tokiwa Phytochemical Co., LTD; contenido inicial de humedad del polvo: 1,8% p/p
- 25 - Extracto de garcinia de garcitrina (Garcinol 0,5%) Sabinsa Japan Co., LTD; contenido inicial de humedad del polvo: 2,1% p/p

Tras 1 semana de almacenamiento en condiciones ambientales (20 °C, 50% HR) se controló la humedad de las cápsulas:

Muestra n.º	% de LOD inicial de la cápsula	% de LOD de la cápsula tras 1 semana de almacenamiento		
		Ajo	Arándano	Garcinia
9	11,6	6,5	7,1	6,7
10	11,4	6,3	6,8	6,8
14 (comparativo)	12,0	6,5	7,0	7,3

30 Como era previsible, el intercambio de humedad entre el relleno higroscópico y la envoltura de la cápsula dio como resultado la deshidratación de las cápsulas. Tras el control de la humedad, las cápsulas rellenas se ensayaron de acuerdo con el ensayo del tubo:

Muestra n.º	% de cápsulas rotas		
	Ajo	Arándano	Garcinia
9	0	0	0
10	0	0	0
14 (comparativo)	12	0	4

35 Este ejemplo confirma además la ventaja de las cápsulas de la presente invención en términos de fragilidad a un LOD de aproximadamente 7%.

40 **Ejemplo 8**

Muestra 15: Lote n.º 93181 - Tamaño n.º 2, cuerpo opaco blanco y envolturas de cápsulas duras con tapones de pululano - NPCaps® convencionales fabricadas utilizando Pululano PI-20 de calidad comercial - las condiciones del proceso y el sistema de fraguado fueron análogos a los del Ejemplo 11;

- 5 2 lotes (de aproximadamente 50 cápsulas cada uno) de cápsulas de pululano opacas blancas (un lote de la Muestra 11 y un lote de la Muestra 15) se rellenaron con extractos de ajo y garcinia (véase el Ejemplo 7 para los detalles):

Tras 1 semana de almacenamiento en condiciones ambientales (20 °C, 50% HR) las cápsulas se sometieron al ensayo del tubo de ensayo:

10

Muestra n.º	% de cápsulas rotas	
	Ajo	Garcinia
11	4	0
15 (comparativo)	80	8

Es evidente una mejora significativa en términos de fragilidad entre las cápsulas de pululano comerciales normalizadas y las cápsulas de la presente invención.

15 **Ejemplo 9**

Se midió el olor de la cápsula por un grupo de 5 panelistas sobre las cápsulas de la Muestra 7 y la Muestra 8:

Muestra n.º	Puntuación de cada panelista n.º							
	n.º 1	n.º 2	n.º 3	n.º 4	n.º 5	Prom.	Desv.	Tot.
7	3	3	3	3	3	3	0	15
8 (comparativo)	3	3	2	3	3	2,8	0,4	14

- 20 No se detectaron diferencias significativas en el olor entre las cápsulas de pululano de la invención y las cápsulas NPCaps de pululano comercial.

Ejemplo 10

- 25 Tras el procedimiento de ensayo descrito en la presente solicitud, se evaluó la compatibilidad con CFM (máquinas de relleno de cápsulas) para las cápsulas de las muestras 7 y 8:

Muestra n.º	Agrietamiento de las cápsulas - Lote de cápsulas = 1000 cápsulas	No hubo separación a 13,33 kPa (10 cm de Hg) - Lote de cápsulas = 1500 cápsulas
	7	0
8 (comparativo)	0	0

- 30 Este ejemplo muestra que la compatibilidad de las envolturas con las modernas máquinas de relleno es sustancialmente idéntica para las envolturas de cápsulas duras de la presente invención y las envolturas de cápsulas duras de pululano convencional.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición acuosa para la fabricación de envolturas de cápsulas duras **caracterizada por que** comprenden (i) un disolvente acuoso, (ii) un pululano exento de mono, di, y oligosacáridos y (iii) un sistema de fraguado en donde la cantidad de mono, di, y oligosacáridos es inferior a un 2,5% en peso sobre el peso total de la muestra de pululano, sobre una base sólida seca, y en donde dicho pululano exento de mono, di, y oligosacáridos está comprendido a un nivel de entre 18% y 40% en peso de la composición acuosa.
- 10 2. La composición acuosa de la reivindicación 1 que consiste en: (i) un disolvente acuoso, (ii) un pululano exento de mono, di, y oligosacáridos (iii) un sistema de fraguado y opcionalmente, uno o más de los siguientes ingredientes: uno o más tintes y/o agentes colorantes farmacéutica o alimentariamente aceptables, uno o más agentes secuestrantes farmacéutica o alimentariamente aceptables, uno o más plastificantes farmacéutica o alimentariamente aceptables, edulcorantes y/o agentes aromatizantes farmacéutica o alimentariamente aceptables y uno o más tensioactivos farmacéutica o alimentariamente aceptables.
- 15 3. Una envoltura de cápsula dura que comprende (I) humedad, (II) un pululano exento de mono, di, y oligosacáridos y (III) un sistema de fraguado en donde la cantidad de mono, di, y oligosacáridos en una muestra de pululano es inferior a un 2,5% en peso sobre el peso total de la muestra de pululano, sobre una base sólida seca, y en donde dicho pululano exento de mono, di, y oligosacáridos está comprendido a un nivel de entre 85% y 96% en peso de la envoltura.
- 20 4. La envoltura de cápsula dura de la reivindicación 3, en donde el pululano exento de mono, di, y oligosacáridos tiene un peso molecular promedio comprendido entre aproximadamente 100 KDa y 400 KDa.
- 25 5. La envoltura de cápsula dura de la reivindicación 3, en donde el pululano exento de mono, di, y oligosacáridos tiene una viscosidad en fundido a aproximadamente 60 °C entre aproximadamente 0,5 Pa.s (500 cPs) y 1,5 Pa.s (1500 cPs).
- 30 6. La envoltura de cápsula dura de la reivindicación 3, en donde la cantidad de mono, di, y oligosacáridos en una muestra de pululano es inferior a 1,0% en peso sobre el peso total de la muestra de pululano, sobre una base sólida seca.
- 35 7. La envoltura de cápsula dura de la reivindicación 3, en donde el pululano exento de mono, di, y oligosacáridos se produce a partir de almidón de maíz o almidón de tapioca.
- 40 8. La envoltura de cápsula dura de la reivindicación 3 que consiste en (I) humedad, (II) un pululano exento de mono, di, y oligosacáridos (III) un sistema de fraguado y opcionalmente, uno o más de los siguientes ingredientes: uno o más tintes y/o agentes colorantes farmacéutica o alimentariamente aceptables, uno o más agentes secuestrantes farmacéutica o alimentariamente aceptables, uno o más plastificantes farmacéutica o alimentariamente aceptables, edulcorantes y/o agentes aromatizantes farmacéutica o alimentariamente aceptables y uno o más tensioactivos farmacéutica o alimentariamente aceptables.
- 45 9. Una cápsula dura que comprende una envoltura como se ha definido anteriormente rellena con una o más sustancias en forma sólida, semisólida y/o líquida.
- 50 10. Un método de moldeo por inmersión para la fabricación de envolturas de cápsulas duras como se ha definido anteriormente, comprendiendo dicho proceso las etapas de:
 - (a) sumergir los soportes en una composición acuosa como se ha definido anteriormente
 - (b) retirar los soportes de inmersión de la composición acuosa y
 - (c) secar la composición adherida sobre los soportes de inmersión con el fin de obtener una envoltura;
- 55 en donde las etapas (a) a (c) se llevan a cabo en el orden en el que se presentan.
- 60 11. Uso de un pululano exento de mono, di, y oligosacáridos para la fabricación de envolturas de cápsulas duras según las reivindicaciones 3 a 8 en donde la cantidad de mono, di, y oligosacáridos en una muestra de pululano es inferior a 2,5% en peso sobre el peso total de la muestra de pululano, sobre una base sólida seca.
12. Uso según la reivindicación 11 para reducir la fragilidad de las envolturas de cápsulas duras.

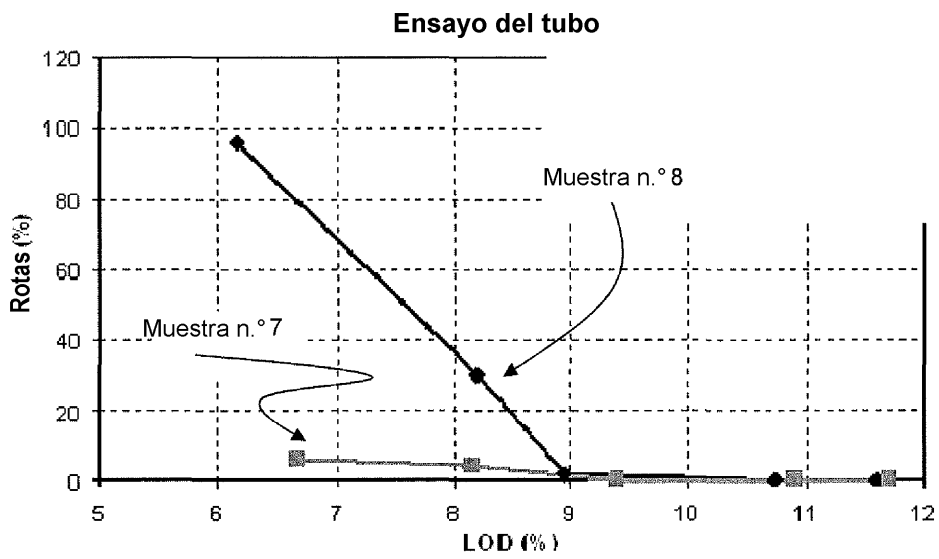


Fig. 1

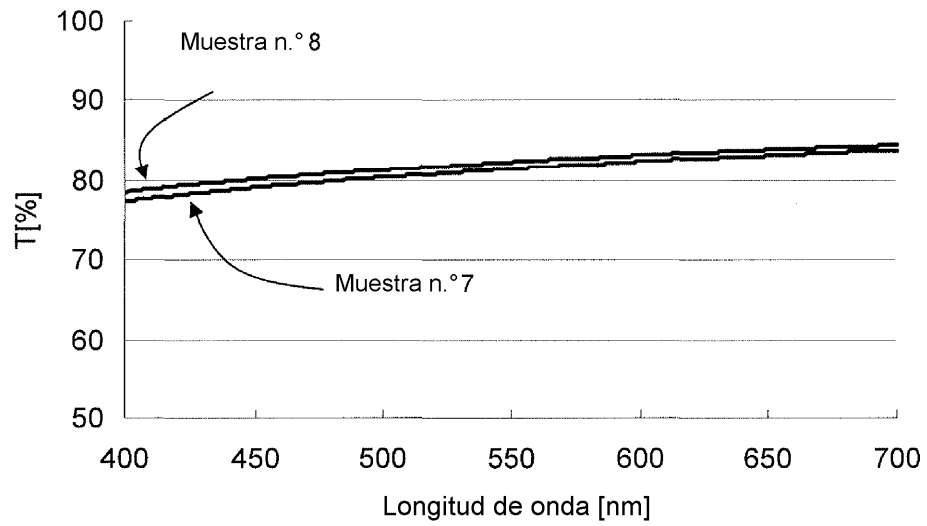


Fig. 2

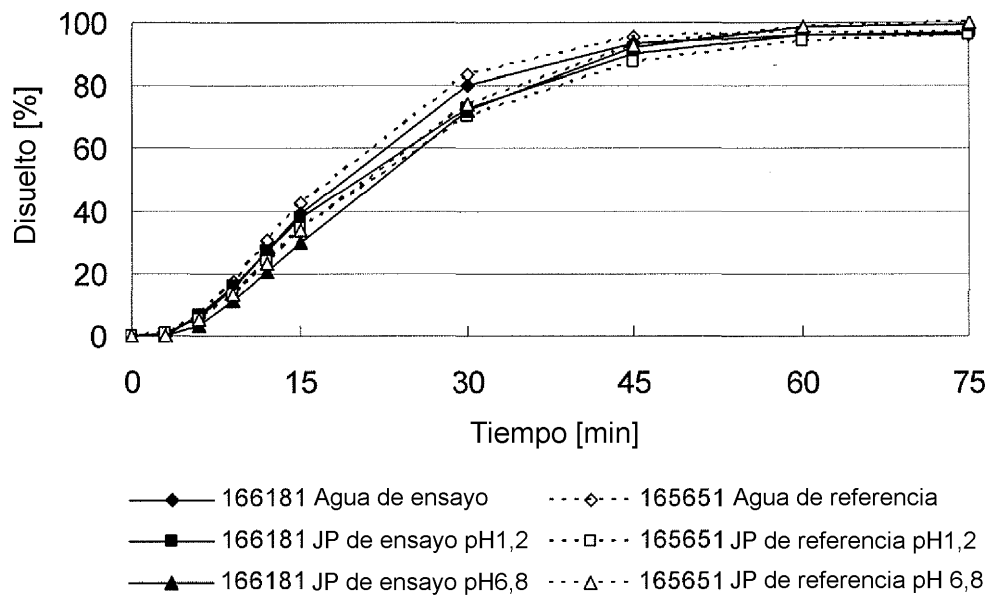


Fig. 3