

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 443**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05004319 .9**

96 Fecha de presentación: **28.02.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1570843**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.09.2005**

54

Título: **MEZCLAS DE DIFERENTES GOMAS DE GELAN ACILO Y ALMIDÓN.**

30

Prioridad:
02.03.2004 US 791478

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.02.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.02.2012

73

Titular/es:
**BRUNOB II B.V.
VELPERWEG 76
6824 BM ARNHEM, NL**

72

Inventor/es:
**Chantranukul, Arjnarong;
Xiao, Chaodong;
Li, Zhixin;
Chakrabarti, Siby y
Okoniewska, Monika K.**

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 373 443 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

Mezclas de diferentes gomas de gelán acilo y almidón

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de producir una mezcla de diferentes gomas de gelán acilo con almidón y un plastificante que tenga textura y propiedades funcionales similares en comparación con gelatina. La presente invención se refiere a un procedimiento de fabricar películas y cápsulas blandas preparadas usando tales mezclas y el procedimiento de fabricar tales películas y cápsulas.

10 La gelatina se usa en diversas aplicaciones farmacéuticas incluyendo cubiertas de cápsulas de gelatina blandas y cubiertas de cápsulas de gelatina duras así como en muchas aplicaciones alimentarias diferentes. Las cápsulas blandas se usan para encapsular una solución o dispersión, por ejemplo de un agente activo nutricional o farmacéutico, en un vehículo líquido y tienen muchas ventajas sobre otras formas de dosificación, permitiendo la administración segura de una dosis unitaria en una forma fácil de ingerir, transportable, esencialmente insípida.

15 Sin embargo, la gelatina tiene muchos inconvenientes, incluyendo el coste y la continuidad de un suministro seguro. Las fuentes bovinas son también indeseables para ciertos individuos, tales como vegetarianos y aquellos que desean mantener los estándares de Kosher o de Halal. Adicionalmente, la gelatina es propensa a reticulación, causada por la edad o debida a reacción con compuestos tales como aldehídos, que reducen su solubilidad en jugos gástricos.

20 La gelatina proporciona buen sellado de la cápsula a una temperatura por encima del punto de fusión de la película, una película húmeda lo suficientemente resistente para sobrevivir a la manipulación en la máquina de encapsulación, con disolución en jugos gástricos y con suficiente elasticidad para permitir formación de una cápsula. Con la preocupación creciente de la enfermedad encefalopatía espongiforme bovina (BSE) en productos derivados de vacas, se han hecho muchos intentos para reemplazar gelatina, tal como para reemplazar el 25-45 % presente en cápsulas blandas. Aun así, estas aproximaciones típicamente han fallado porque los productos resultantes tuvieron propiedades de textura y/o funcionales diferentes inaceptables.

25 Sorprendentemente, ahora se ha encontrado que el uso de una mezcla que forma películas de diferentes gelán acilos con almidón proporciona una película húmeda excelente con un módulo alto y una resistencia y elongación excelentes. Adicionalmente, las cápsulas blandas fabricadas con tales mezclas o películas tienen buena sellabilidad.

30 La Patente EP-A 622408 (reivindicaciones 1, 5; página 3, líneas 18-24) describe composiciones de formación de películas para fabricar cápsulas libres de gelatina que comprenden goma de gelán referidas a mezclas o combinaciones de goma de gelán alta en acetilo (HA) y goma de gelán baja en acetilo (LA) que contienen adicionalmente glicerina. Sin ninguna revelación de almidón.

35 El documento WO A 0018835 (reivindicaciones 1, 6, 12, 13, 18, 19; página 1, líneas 2-10; página 9, ejemplo 3) usa una composición de cápsula que comprende goma de gelán, almidón hidroxietilado o hidroxipropilado y glicerol. La goma de gelán no se especifica adicionalmente.

Sumario de la invención

40 La presente invención se refiere a un procedimiento de producir una mezcla que forma películas de diferentes gomas de gelán acilo con almidón y un plastificante que tiene propiedades de textura y funcionales similares en comparación con gelatina y que puede usarse como un reemplazo de la misma. Las películas preparadas usando tales mezclas tienen un módulo alto y resistencia y elongación excelentes. La presente invención también se refiere a cápsulas blandas preparadas usando mezclas o películas, que tienen buena sellabilidad.

Goma de gelán, como se usa en el presente documento, hace referencia al polisacárido extracelular obtenido por la fermentación aeróbica del microorganismo *Pseudomonas elodea* en un medio de nutriente adecuado. Diversas formas de goma de gelán se han descrito en la técnica y se pueden usar en la presente invención.

45 Sobre una base húmeda, como se usa en el presente documento, se desea para querer decir en sólidos al 50 % (p/p).

Cubiertas de cápsula, como se usa aquí, se desea para querer decir la cápsula sin el material de carga.

Descripción detallada de la invención

50 La presente invención se refiere a un procedimiento de producir una mezcla formadora de película de diferentes gomas de gelán acilo con almidón y un plastificante que tiene propiedades de textura y funcionales similares en comparación con gelatina. Las películas preparadas usando tales mezclas tienen un módulo alto y resistencia y elongación excelentes. La presente invención también se refiere a cubiertas de cápsulas blandas preparadas usando tales mezclas o películas, que tienen buena sellabilidad.

Una cubierta de cápsula que comprende una composición que comprende:

- a. una goma de gelán alta en acilo que tiene más del 40 % de acetilo y más del 45 % de sustituyentes de residuos de glicerilo por unidad repetida;
- 5 b. una goma de gelán baja en acilo que tiene menos del 25 % de acetilo y menos del 15 % de sustituyentes de residuos de glicerilo por unidad repetida;
- c. un almidón; y
- d. un plastificante,

en el que la goma de gelán alta en acilo está presente en una cantidad desde el 0,3 hasta el 5 % y la goma de gelán baja en acilo está presente en una cantidad desde el 0,1 al 4 % en peso de la composición sobre una base húmeda.

- 10 En otra realización, el gelán bajo en acilo está presente en una cantidad de aproximadamente desde el 0,1 hasta el 2 % en peso de la composición sobre una base húmeda. En una realización, la proporción (p/p) de gelán alto en acilo frente a gelán bajo en acilo es al menos 0,25 a 1,0 y no más de 30,0 a 1,0. La mezcla de gelán puede usarse en cualquier cantidad necesaria para lograr el efecto reforzador de gel deseado, tanto el módulo como la resistencia y en una realización se usa en una cantidad del 0,4 al 10 % en peso de la composición sobre una base húmeda.
- 15 Alternativamente, la mezcla de gelán puede usarse en una cantidad del 1 al 5 %, en peso de la composición sobre una base húmeda. El gelán también está presente para permitir la reversibilidad de calor del sistema, que puede potenciarse disminuyendo la cantidad de gelán bajo en acilo al extremo inferior del intervalo.

- 20 La mezcla también comprende al menos un almidón. Almidón, como se usa en el presente documento, se desea para incluir todos los almidones derivados de cualquier fuente nativa, cualquiera de los cuales puede ser adecuado para usar en el presente documento. Un almidón nativo como se usa en el presente documento, es uno como se encuentra en la naturaleza. También son adecuados almidones derivados de una planta obtenida por técnicas de cría apropiadas incluyendo cruzamiento, translocación, inversión, transformación o cualquier otro procedimiento de ingeniería genética o cromosómica para incluir variaciones de la misma. Además, el almidón derivado de un cultivo vegetal a partir de mutaciones y variaciones artificiales de la composición genérica anterior, que puede producirse por procedimientos estándar conocidos de cultivo de mutaciones, es también adecuado en el presente documento.

- 25 Las fuentes típicas para los almidones son cereales, tubérculos, raíces, legumbres y frutas. La fuente nativa puede ser cualquier variedad de maíz (choclo), guisante, patata, patata dulce, plátano, cebada, trigo, arroz, avena, sagú, amaranto, tapioca, arrurruz, cana, sorgo y las variedades cerosa y de amilosa alta del mismo. Como se usa en el presente documento, "ceroso" se desea para incluir un almidón que contenga no más del 10 %, particularmente no más del 5 %, particularmente no más del 3 %, y lo más particularmente no más del 1 % de amilosa en peso. Como se usa en el presente documento, el término "de amilosa alta" se desea para incluir un almidón que contiene al menos el 40 %, particularmente al menos el 70 %, más particularmente al menos el 80 % en peso de amilosa. Como se usa en el presente documento, el término "que contiene amilosa" se desea para incluir un almidón que contiene al menos 10 % en peso de amilosa. En una realización, los almidones adecuados son aquellos que son almidones que contienen amilosa, en otras almidones que contienen amilosa que no son de amilosa alta.

- 35 Los almidones pueden pregelatinizarse usando técnicas conocidas en la técnica y se revelan por ejemplo en las Patentes de los Estados Unidos N.ºs: 4.465.702, 5.037.929, 5.131.953 y 5.149.799. Véase también, Capítulo XXII-"Production and Use of Pregelatinized Starch", Starch: Chemistry and Technology, Vol. I II-Industrial Aspects, R.L. Whistler y E.F. Paschall, Editores, Academic Press, Nueva York 1967.

- 40 El almidón puede ser un almidón nativo, o un almidón modificado. Almidón modificado, como se usa en el presente documento, se desea para incluir almidones que se han modificado físicamente, químicamente y/o por hidrólisis. La modificación física incluye por cizallamiento o por inhibición térmica, por ejemplo por el procedimiento descrito en la Patente de los Estados Unidos N.º: 5.725.676.

- 45 El almidón puede estar químicamente modificado, incluyendo sin limitación, derivados del mismo reticulados, acetilados, esterificados orgánicamente, hidroxietilados, hidroxipropilados, fosforilados, esterificados inorgánicamente, catiónicos, aniónicos, no iónicos, iónicamente híbridos y de succinato y de succinato sustituido. Tales modificaciones se conocen en la técnica, por ejemplo en el documento Modified Starches: Properties and Uses, Ed. Wurzburg, CRC Press, Inc., Florida (1986).

- 50 Los almidones pueden hidrolizarse y los almidones adecuados incluyen almidones de fluidez o almidones de ebullición finos preparados por oxidación, hidrólisis ácida, hidrólisis enzimática, dextrinización por calor o dextrinización ácida. Estos procedimientos se conocen bien en la técnica.

- 55 Cualquier almidón que tenga propiedades adecuadas para usar en el presente documento puede purificarse por cualquier procedimiento conocido en la técnica para retirar del almidón aromas y colores que son nativos al polisacárido o creados durante el procesamiento. Procedimientos de purificación adecuados para tratar almidones se revelan en la familia de patentes representada por el documento EP 554 818 (Kasica, y cols.). Técnicas de

lavado alcalinas, para almidones deseados para usar bien en forma granular o bien en forma pregelatinizada, son también útiles y se describen en la familia de patentes representada por los documentos EE.UU. 4.477.480 (Seidel) y 5.187.272 (Bertalan y cols.).

5 Los almidones adecuados en la presente invención incluyen aquellos que están estabilizados, incluyendo almidones hidroxialquilados tales como almidones hidroxipropilados o almidones hidroxietilados y almidones acetilados. También son adecuados almidones dextrinizados. En una realización, estos almidones tendrán una viscosidad baja, con una fluidez de agua en la gama de 20 a 90. En otra realización, los almidones tendrán una fluidez de agua en la gama de 65 a 85. La fluidez de agua se conoce en la técnica y como se usa en el presente documento, se mide usando un viscosímetro de tipo Thomas Rotational Shear (comercialmente disponible de Arthur A. Thomas Co., Filadelfia, PA), estandarizado a 30 °C con un aceite estándar que tiene una viscosidad de 0,02473 pascales · segundo (24,73 cps), aceite que requiere $23,12 \pm 0,05$ segundos para 100 revoluciones. Se obtienen medidas cuidadosas y reproducibles de fluidez de agua determinando el tiempo que transcurre para 100 revoluciones a niveles de sólidos diferentes dependiendo del grado de conversión del almidón: a medida que se incrementa la conversión, decrece la viscosidad. La conversión puede ser por cualquier procedimiento conocido en la técnica incluyendo oxidación, conversión de enzimas, hidrólisis ácida, calor y/o dextrinización ácida.

El almidón puede usarse en cualquier cantidad necesaria para lograr la viscosidad deseada y el grosor de película deseado. En una realización, el almidón se usará en una cantidad del 15 al 40 %, en otra 20 al 35 %, en peso de la composición en una base húmeda. En una realización, el almidón se añade, en una base de peso seco, a una proporción de al menos 6 a 1 y no más de 60 a 1, en peso del gelán total.

20 La mezcla incluye adicionalmente al menos un plastificante. El plastificante usado dependerá en parte de la aplicación de uso final y se desea para incluir alcoholes polihídricos tales como glicerina, sorbitol, maltitol, propilenglicol y polietilenglicol, sacáridos y polisacárido. En una realización adecuada, los plastificantes incluyen glicerina y sorbitol. El plastificante puede usarse en cualquier cantidad necesaria para lograr el efecto plastificante deseado. En una realización, el plastificante se usará en una cantidad del 10 al 25 %, en otra a 13 al 22 %, en peso de la composición en una base húmeda. El plastificante se une típicamente a un nivel de peso seco del 30 al 80 % en peso del almidón.

30 En otra realización, se añaden las partículas coloidales hidrófilas o modificadas hidrófilamente en superficie. Tales partículas incluyen, sin limitación, partículas cristalinas de celulosa y partículas de silicona, tales como dióxido de silicio. En una realización, las partículas son dióxido de silicio coloidal. Estas partículas se pueden usar en cualquier cantidad necesaria para lograr la resistencia de película deseada y para reducir el tiempo de secado de la película y mejorar el flujo de polvo de la mezcla. En una realización, las partículas están presentes en una cantidad del 0,5 al 10 %, en otra al 0,5 al 5 %, en peso de la composición en una base húmeda. Las partículas coloidales hidrófilas o modificadas hidrófilamente en superficie se añaden, en una base de peso seco, en una proporción de al menos 0,2 a 1,0 y no más de 5,0 a 1,0 en peso de la mezcla de gelán.

35 Otros aditivos pueden incluirse opcionalmente en la película como es común en la industria mientras que no afecten adversamente la película, incluyendo sin limitación colores, aromas, conservantes, agentes opacificadores, agentes inhibidores de fragilización, disgregantes y tampones. Aun así, las mezclas están preferentemente libres de gelatina. En una realización, la mezcla contiene menos del 0,1 % de gelatina, en otra menos del 0,05 % de gelatina y en una realización adicional nada de gelatina.

40 La mezcla es ventajosa porque tiene una viscosidad de líquido caliente adecuada para moldeo en el tambor de un troquel rotatorio, un procedimiento conocido en la técnica para producir cubiertas de cápsulas blandas. En una realización, las mezclas adecuadas tendrán una viscosidad caliente desde 2 hasta 100 pascales · segundo (2.000 hasta 100.000 centipoises), en otra desde 4 hasta 40 pascales · segundo (4000 a 40.000 centipoises), a una concentración de sólidos del 30 al 70 % y a una temperatura de 60 a 100 °C.

45 La mezcla seca se añade al agua para formar una concentración de sólidos adecuada para los procedimientos usados de películas o de cubiertas de cápsulas. Para el moldeo de un líquido caliente en un tambor frío, la concentración es típicamente adecuada a 30 al 70 % de sólidos. Se pueden usar otros procedimientos conocidos en la técnica para formar una película incluyendo extrusión sin limitación, bien directamente o bien a partir de sedimentos prefabricados. La película puede fabricarse durante el procedimiento de encapsulación o puede prefabricarse para uso posterior.

50 La película húmeda resultante tiene un módulo de 5 a 200 kPa. En otra realización, el módulo de la película mojada es 10 a 250 kPa. El módulo, como se usa en el presente documento, se define como estrés de película por tensión elongacional unitaria medida por Analizador de Textura TA-XT2 usando una velocidad de 2 mm/s. Las películas se enfrían típicamente hasta temperatura ambiente a partir de temperatura de moldeo de película alrededor de 60-95 °C y antes de pérdida de humedad de manera significativa.

La película también tiene una resistencia húmeda de 10 a 1000 kPa. En otra realización, la resistencia húmeda es 20 a 500 kPa. La resistencia húmeda, como se usa en el presente documento, se define como un área de una curva de estrés/tensión para un ensayo de elongación, donde la tensión es un porcentaje sin unidades.

La película adicionalmente tiene un módulo seco de 0,5 a 50 MPa. En otra realización, el módulo seco es 1 a 20 MPa. El módulo seco, como se usa en el presente documento, se define como el módulo de una película que se seca a humedad relativa al 50 % durante más de 12 horas. La película tiene una resistencia seca de 0,1 a 100 Mpa. En otra realización, la resistencia seca es desde 0,2 hasta 50 MPa. La película mojada tiene típicamente una elongación en rotura del 50 % al 500 % y la película seca tiene típicamente una elongación en rotura del 20 % al 150 %.

Los atributos de la película permiten usarla para formar cubiertas de cápsulas esencialmente libres de gelatina usando técnicas conocidas en la técnica, incluyendo en una máquina rotatoria. Las cubiertas de cápsulas blandas tienen las mismas propiedades excelentes que la película y excelente sellabilidad. En algunas realizaciones, las cubiertas de cápsulas pueden sellarse en contenidos de humedad del 20 al 60 % en peso a una temperatura de aproximadamente 40-95 °C. En realizaciones adicionales, las cubiertas de cápsulas pueden estar selladas a contenidos de humedad del 30 al 55 % en peso a las mismas temperaturas. En realizaciones alternas, las temperaturas de sellado están en el intervalo de 45 a 75 °C. Sello excelente, como se usa en el presente documento, se desea para querer decir un sello que resistirá el procesamiento y el transporte adicionales de la cápsula de tal forma que ella llegue al consumidor sin filtraciones o desgarros.

Las cubiertas de cápsulas usando los procedimientos de molde rotatorio serán similares en apariencia y sensación que producen a cubiertas de cápsula de gelatina, que tienen un grosor húmedo de 0,25 a 1,8 mm, en otra realización 0,6 a 1,4 mm. Los materiales de relleno para las cubiertas de cápsulas blandas pueden ser cualesquiera de aquellos típicamente usados en la técnica, incluyendo aceites, líquidos hidrófobos y emulsiones que contienen agentes activos. Los materiales de carga incluyen cosméticos, aceites de baño, alimentos, vitaminas, detergentes, líquidos, semisólidos, suspensiones, aromas y productos farmacéuticos. Después de cargar, las cápsulas pueden secarse usando técnicas convencionales en la técnica, incluyendo la bandeja de secado.

Las siguientes realizaciones se presentan para ilustrar adicionalmente y explicar la presente invención y no deberían tomarse como limitantes en ninguna consideración.

1. Una cubierta de cápsula que comprende una composición que comprende:

- (a) una goma de gelán alta en acilo;
- (b) una goma de gelán baja en acilo;
- (c) un almidón; y,
- (d) un plastificante;

en la que la goma de gelán alta en acilo tiene más del 40 % de acetilo y más del 45 % de sustituyentes de residuos de glicerilo por unidad repetida,

en la que la goma de gelán baja en acilo tiene menos del 25 % de acetilo y menos del 15 % de sustituyentes de residuos de glicerilo por unidad repetida;

en la que la goma de gelán alta en acilo está presente en una

cantidad desde el 0,3 hasta el 5 % y

la goma de gelán baja en acilo está presente en una cantidad desde el 0,1 hasta el 4 % en peso de la composición en una base

húmeda.

2. La composición de la realización 1, en la que la proporción de goma de gelán alta en acilo a goma de gelán baja en acilo es de 0,25:1,0 a 30,0:1,0.

3. La composición de la realización 1, en la que el almidón es un almidón que contiene amilosa.

4. La composición de la realización 1, en la que el almidón es un almidón estabilizado.

5. La composición de la realización 1, en la que el almidón está seleccionado del grupo que consiste en un almidón hidroxipropilado, un almidón hidroxietilado, un almidón acetilado y mezclas de los mismos.

6. La composición de la realización 1, en la que el almidón es un almidón dextrinizado.

7. La composición de la realización 1, en la que el almidón está presente en una cantidad desde el 15 % hasta el 40 %, en peso de la composición en una base de película húmeda.

8. La composición de la realización 1, en la que el plastificante es glicerina y está presente en una cantidad desde el 30 hasta el 80 % en peso del almidón.

9. La composición de la realización 1, comprendiendo adicionalmente partículas hidrófilas o partículas coloidales modificadas hidrófilamente en superficie.

Ejemplos

5 Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar y explicar adicionalmente la presente invención y no deberían tomarse como limitantes en ninguna consideración. Todos los porcentajes usados son en base al peso.

La siguiente medida de viscosidad se usa en la totalidad de los ejemplos:

Una solución cocida en baño de vapor se vierte inmediatamente en una célula térmica precalentada (a 90 °C). La temperatura de solución se dejó estabilizar después a 90 °C. La viscosidad estática se midió usando viscosímetro de Brook Field DV-II + y huso número 21 ó 27.

10 Los siguientes ingredientes se usan en la totalidad de los ejemplos:

Almidón A, un almidón de maíz hidroxipropilado con fluidez en agua de 80.

Almidón B, un almidón de maíz ceroso hidroxipropilado con fluidez en agua de 60.

Almidón C, un almidón de maíz ceroso hidroxipropilado, soluble en agua fría, con fluidez en agua de 75.

Almidón D, un almidón de maíz ceroso altamente degradado.

15 Almidón E, un almidón de tapioca hidroxipropilado con fluidez en agua de 40.

Almidón F, un almidón ceroso hidroxipropilado con fluidez en agua de 70.

Almidón G, un almidón ceroso hidroxipropilado con fluidez en agua de 65.

Kelcogel LT 100, una goma de gelán alta en acilo comercialmente disponible de CP Kelco (Wilmington, Delaware).

Kelcogel F, una goma de gelán baja en acilo comercialmente disponible de CP Kelco (Wilmington, Delaware).

20 Aerosil 200, una carga de sílice comercialmente disponible de Degussa (Akron, Ohio).

Avicel PH101, una micropartícula de celulosa cristalina comercialmente disponible de FMC (Filadelfia, Pensilvania)

Glicerina, comercialmente disponible de Aldrich (Milwaukee, Wisconsin).

Sorbitol, comercialmente disponible de Aldrich (Milwaukee, Wisconsin).

Ejemplo 1 - Preparación de la mezcla

25 a. Una mezcla en polvo se premezcló con 1,5 g de Kelcogel LT100, 1 g de Kelcogel F, 1 g de Aerosil 200 y 30 g de almidón A. La mezcla de polvo se añadió en un matraz conteniendo 18 g de glicerina disuelta en 48,5 g de agua destilada. La mezcla total se mezcló formando una pasta gruesa. La pasta se coció después en agitación a alrededor de 90 °C-100 °C usando un baño de vapor durante 1-2 horas hasta que la solución llegó a ser fluida, cercana a transparente. La viscosidad final fue 30 - 50 pascales · segundo (30.000 - 50.000 centipoises).

30 b. El Ejemplo 1 se repitió salvo porque no se usó nada de Aerosil y el agua estaba en una cantidad de 49,5. La viscosidad finalizada y la resistencia de la película húmeda estaban ligeramente disminuidas con respecto a 1a.

c. El Ejemplo 1a se repitió salvo porque el almidón A se reemplaza con almidón E. La viscosidad finalizada fue de 70 pascales · segundo (70.000 centipoises). La resistencia de la película húmeda fue ligeramente más alta que aquella de 1a.

35 d. El Ejemplo 1a se repitió salvo porque se usó glicerina en una cantidad de 13 g y agua destilada en una cantidad de 53,5 g. La viscosidad resultante fue similar a aquella de 1a y la película seca tuvo un módulo más alto y menos elongación que aquella de 1a.

e. El Ejemplo 1a se repitió salvo porque se usaron 15 g de sorbitol en lugar de glicerina y se usó agua destilada en una cantidad de 51,5 g. La viscosidad resultante fue similar a aquella de 1a.

40 f. El Ejemplo 1 se repitió salvo en las cantidades de Kelcogel LT 100, Kelcogel F fue 2 g y 0,5 g. La viscosidad de solución se incrementó, la resistencia de la película húmeda se incrementó y la sellabilidad se mejoró en comparación con 1a.

45 g. El Ejemplo 1a se repitió salvo porque la cantidad de almidón y agua fue de 45 g y de 33,5 g, respectivamente. La viscosidad estaba alrededor de 15 pascales · segundo (15.000 cps) y la resistencia de película húmeda se mejoró a partir de 1a.

- h. Se preparó el Ejemplo 1a salvo porque se usaron 3 g de Avicel PH 101 en lugar de Aerosil y la cantidad de agua usada fue 46,5 g. La viscosidad de solución se incrementó ligeramente y la resistencia de película húmeda se mejoró a partir de 1a.
- 5 i. El Ejemplo 1a se repitió salvo porque se añadió cloruro de sodio a la mezcla de agua-glicerina dando como resultado una pasta final con concentración 100 milimolar de cloruro de sodio. La resistencia de película húmeda se mejoró a partir de 1a.
- j. El Ejemplo 1a se repitió salvo porque se añadió nitrato de calcio a la mezcla de agua-glicerina dando como resultado una pasta final con concentración 10 milimolar de nitrato de calcio. La resistencia de la película húmeda se mejoró a partir de 1a.
- 10 k. El Ejemplo 1a se repitió salvo porque Kelcogel F se reemplazó con goma guar. La resistencia de película húmeda se disminuyó a partir de 1a. El ejemplo se repitió después usando agar en vez de la goma guar y la resistencia de la película húmeda se disminuyó también.
- 15 l. El Ejemplo 1a se preparó salvo porque la cantidad de agua fue de 60 g. La viscosidad de solución estaba alrededor de 5 pascuales · segundo (5000 cps). La resistencia de la película húmeda se disminuyó. Se necesitó secado adicional de la película con el fin de sellar las cápsulas.

Ejemplo 2 - Preparación de películas

- Las soluciones finalizadas a partir del ejemplo 1 se dejaron desgasificar rápidamente manteniendo mientras la temperatura y se moldeó una película sobre un sustrato de vidrio o de metal revestido con una capa fina de aceite vegetal u otro agente de liberación, usando un girador de película con un hueco de 0,6-1,4 mm.
- 20 Se tomaron muestras de cada película húmeda de forma correcta después de que la película se enfriara hasta temperatura ambiente, alrededor de 22,5 °C. Se tomaron muestras de una película después de secar durante alrededor de 24 horas a 22,5 °C y a humedad relativa del 50 %.

Ejemplo 3 - Realización de pruebas mecánicas

- 25 Las muestras de películas se cortaron a 20 mm de anchura y 55 mm de longitud. Estas películas, después de sujeción con abrazaderas a al Analizador de Textura TA-XT2, dieron una longitud de película inicial de 20 mm. Se extendieron después a una velocidad constante de 2 mm/minuto hasta rotura. La tensión se midió con un transductor de Analizador de Textura de 5 kg. Las curvas de estrés-tensión se registraron automáticamente.
- El módulo se calculó según la resistencia máxima dividida por la elongación en la rotura. La resistencia de película se calculó integrando el área por debajo de las curvas de estrés-tensión.

Ejemplo 4 - Propiedades mecánicas

- 30 El Ejemplo 1a se midió con resultados de un módulo de película húmeda de 28 kPa y una resistencia de película húmeda de 98 kPa y una elongación en rotura de película húmeda de alrededor del 320 % y un módulo de película seca de 4,5 MPa y una resistencia de película seca de 25 Mpa y una elongación en rotura de película seca de alrededor del 59 %.

Ejemplo 5 - Preparación de cápsulas cargadas

- 35 5a. Las películas húmedas del Ejemplo 2 se usaron formando cápsulas usando una prensa manual y se usó un aceite vegetal como una carga ejemplar. Primero, la película se colocó en un metal calentado con una cavidad pequeña y se usó una aspiradora conformando la película húmeda para la cavidad de superficie. El aceite se añadió después rápidamente cargando la cavidad. Otra película húmeda se situó en la parte superior. Finalmente, una pieza de metal provista de corazón se usó presionando contra la pieza de metal del fondo. Una cápsula se formó y se retiró de la prensa. La prensa manual se mantuvo a 45-75 °C.
- 40 5b. Una cápsula se formó igual que en 5a salvo porque, la humedad en la película húmeda se disminuyó. La sellabilidad se incrementó y la cápsula fue más fuerte.

Ejemplo 6 - Preparación de una cinta

- 45 Se produjeron cintas largas usando un revestidor de rodillo con una alimentador de muestra a temperatura controlada. Las cintas se moldearon sobre un sustrato de polietileno tereftalato (PET), con una camisa interior de un único lado. La película pasó por un túnel de secado permitiendo eliminar la humedad.
- 6a. Las cintas fabricadas se suministraron directamente dentro de una máquina de cápsulas formando cápsulas.

6b. Las cintas secadas se almacenaron para uso posterior. Rehumedecer, tal como pasando la película por un vapor de agua, fue útil en proporcionar a la película suficiente flexibilidad para encapsulación después de almacenamiento.

Ejemplo 7 - Propiedades de las cápsulas

- 5 Las cápsulas pueden fabricarse también en diferentes tamaños y formas usando diferentes troqueles en una máquina de cápsulas usando revestidores de tambor.

Las cápsulas eran claras y tenían una ligera propiedad translúcida. Las cápsulas secadas fueron estables durante al menos seis meses y las cápsulas dieron disolución razonable tanto en agua como en fluido gástrico.

REIVINDICACIONES

1. Una cubierta de cápsula que comprende una composición que comprende:
- 5 a. una goma de gelán alta en acilo que tiene más del 40 % de acetilo y más del 45 % de sustituyentes de residuos de glicerilo por unidad repetida;
- b. una goma de gelán baja en acilo que tiene menos del 25 % de acetilo y menos del 15 % de sustituyentes de residuos de glicerilo por unidad repetida;
- c. un almidón; y,
- d. un plastificante,
- 10 en la que la goma de gelán alta en acilo está presente en una cantidad desde el 0,3 hasta el 5 % y la goma de gelán baja en acilo está presente en una cantidad desde el 0,1 al 4 % en peso de la composición sobre una base húmeda.
2. La cubierta de cápsula de la reivindicación 1, en la que la proporción de gelán alto en acilo frente a gelán bajo en acilo es de 0,25:1,0 a 30,0:1,0.
- 15 3. La cubierta de cápsula de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en la que el almidón es un almidón que contiene amilosa.
4. La cubierta de cápsula de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que el almidón es un almidón estabilizado.
- 20 5. La cubierta de cápsula de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el almidón está seleccionado del grupo que consiste en almidón hidroxipropilado, un almidón hidroxietilado, un almidón acetilado y mezclas de los mismos.
6. La cubierta de cápsula de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que el almidón es un almidón dextrinizado.
7. La cubierta de cápsula de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el almidón está presente en una cantidad desde el 15 % al 40 %, en peso de la composición en base a película húmeda.
- 25 8. La cubierta de cápsula de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que el plastificante es glicerina y está presente en una cantidad desde el 30 % hasta el 80 % en peso del almidón.
9. La cubierta de cápsula de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende adicionalmente partículas coloidales hidrófilas o modificadas hidrófilamente en superficie.