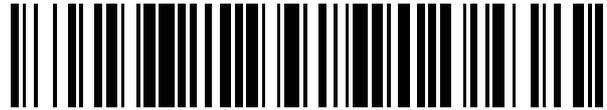


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 081**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.05.2002 E 02767147 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la • [**2013**] a europea: **28.04.2004 EP 1411902**

54 Título: **Cápsula de cubierta dura de dos partes fabricada de poli(1,4-alfa-D-glucano) y almidón**

30 Prioridad:

01.06.2001 EP 01113347

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.01.2013

73 Titular/es:

**SÜDZUCKER AG MANNHEIM/OCHSENFURT
(100.0%)
MAXIMILIANSTRASSE 10
68165 MANNHEIM, DE**

72 Inventor/es:

**HAUSMANN, STEPHAN y
LUPPE, WOLFGANG**

74 Agente/Representante:

ZUAZO ARALUZE, Alexander

ES 2 394 081 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Cápsula de cubierta dura de dos partes fabricada de poli(1,4- α -D-glucano) y almidón.

5 Cápsula de cubierta dura de dos partes que consiste esencialmente en poli(1,4- α -D-glucano) y almidón.

La presente invención se refiere a cápsulas de cubierta dura que consisten en dos partes fabricadas de una composición a base de poli(1,4- α -D-glucano) y almidón y a la fabricación de las mismas, preferentemente mediante un procedimiento de moldeo de espiga e inmersión.

10 Actualmente, para producir cápsulas de cubierta dura satisfactorias están usándose gelatina y/o colágeno, principalmente junto con plastificantes. Se dan a conocer procedimientos para su fabricación así como tales cápsulas en sí mismas, por ejemplo, en los documentos US 1.787.777; US 3.032.700; US 3.802.272; US 4.026.986; US 4.196.564; US 4.250.007; US 4.268.265; US 4.576.284; US 4.738.817, Nduele *et al.*, "The use of cassava starch in hard gelatine capsules formulations" J. Pharm. Belg. (1993), 48(5), págs. 325-34, documentos WO 96/10996 y US 4.780.316.

20 Estas cápsulas de cubierta dura de dos partes están procesándose principalmente en procedimientos de moldeo en estado fundido y disolución. Puesto que la gelatina y el colágeno son de origen animal y su consumo da lugar a preocupaciones higiénicas y éticas, en particular con respecto a enfermedades animales tales como EEB (encefalopatía esponjiforme bovina), actualmente los productos fabricados de gelatina y/o colágeno encuentran un rechazo extendido por parte de los consumidores, y hasta ahora no está claro si hay riesgo de enfermar con EEB tras el consumo de tales productos.

25 Cápsulas medicinales de almidón que consisten en dos partes producidas mediante un procedimiento de refuerzo a partir de una espuma de almidón en un molde gofrado estaban en uso en la primera parte del siglo XX. Estas cápsulas de almidón se llenaban manualmente con el principio activo y tenían una resistencia mecánica insuficiente para usarse en autómatas de llenado modernos.

30 Se dieron a conocer cápsulas de almidón de dos partes moldeadas por inyección por ejemplo en los documentos US 4.738.818; US 4.738.724; US 4.539.060 y US 491.475. Las cápsulas obtenidas de esta manera consistían sustancialmente en almidón amorfo con lo cual se producía fragilidad y las cápsulas no eran resistentes al impacto y deformación en unidades de llenado de alto rendimiento.

35 Por las anteriores razones ha habido muchos intentos en la técnica de desarrollar otras cápsulas de cubierta dura que consistan en material de origen no animal con propiedades satisfactorias, al menos con respecto a la resistencia mecánica. En el documento JP 202003 se dan a conocer cápsulas fabricadas de hemicelulosa, carboximetilcelulosa o almidón nativo, que son polisacáridos de tipo poli(β -D-glucano) o poli(α -D-glucano), respectivamente. En el documento WO 00/18835 se dan a conocer cápsulas que consisten esencialmente en éteres de almidón y almidón oxidado, mientras que el documento WO 96/10996 describe cápsulas basadas en I(iota)-carragenano. Además, se han sugerido derivados de celulosa solubles en agua para la fabricación de cápsulas de cubierta dura en un procedimiento de moldeo por inmersión por ejemplo en los documentos US 5.698.155 y US 5.431.917. Estas sustancias son bastante caras, y por tanto esta posibilidad no se acepta generalmente por los consumidores de cápsulas. Sin embargo, a pesar de tantos intentos, ninguno ha tenido éxito en la fabricación de cápsulas de celulosa u otras cápsulas de origen no animal en grandes cantidades con suficiente uniformidad para ser adecuadas para el llenado en máquinas de llenado de alta velocidad modernas.

50 El documento WO 99/02600 se refiere a una mezcla termoplástica basada en 1,4- α -D-poliglucano, métodos para su producción y su uso como una estructura o película para cuatro envases.

Por tanto, no se han descrito ni están disponibles en la técnica cápsulas de cubierta dura que consistan en material no animal completamente satisfactorias.

55 A la vista de los hechos anteriormente mencionados existe una gran necesidad en la técnica de desarrollar nuevas cápsulas de cubierta dura que consistan esencialmente en material de origen no animal como excipiente, siendo estas nuevas cápsulas superiores a cápsulas que consisten esencialmente en material de origen no animal ya desarrolladas en la técnica al menos con respecto a la resistencia mecánica.

60 Por tanto, un objeto de la presente invención era proporcionar cápsulas de cubierta dura fabricadas de material no animal, que deben ser altamente resistentes al impacto y deformación con el fin de poder aplicarse en equipo de llenado de alto rendimiento del estado de la técnica, convenientes para propósitos médicos y cosméticos, y esas cápsulas deben ser superponibles y sostenibles durante periodos de tiempo prolongados.

65 Objetos adicionales de la presente invención no mencionados explícitamente aquí pueden derivarse fácilmente de los hechos anteriormente mencionados.

La solución a los objetos anteriormente mencionados de la presente invención se consigue disponiendo las realizaciones tal como se caracterizan en las reivindicaciones.

5 En una realización la presente invención se refiere a cápsulas de cubierta dura de dos partes que consisten esencialmente en una composición que comprende

(a) al menos el 1% en peso de poli(1,4- α -D-glucano) (basándose en el contenido total de hidratos de carbono de la presente composición), y

10 (b) como máximo el 99% en peso de almidón (basándose en el contenido total de hidratos de carbono de la presente composición), preferiblemente almidón químicamente modificado, y

(c) entre el 1 y el 60% en peso basándose en el contenido total de hidratos de carbono de la presente composición de un plastificante,

15 en la que el poli(1,4- α -D-glucano) se caracteriza porque:

(i) la razón molar de unidades de (1-4,-6)-anhidrogucano ramificado y (1-4)-anhidrogucano no ramificado es $\leq 1 \times 10^{-3}$,

20 (ii) el grado de polimerización promedio en número D(p)N se encuentra en el intervalo de entre 40 y 300, y

(iii) la fracción de cristalinidad en peso $f_{\text{cristalina}}$ es $\geq 0,35$; y en la que el almidón se caracteriza porque

25 (iv) el grado de polimerización promedio en número D(p)N es $\geq 1 \times 10^2$, y

(v) la razón molar de unidades de (1-4,-6)-anhidrogucano ramificado y (1-4)-anhidrogucano no ramificado es $\geq 0,2 \times 10^2$, y

30 en la que la Q_{rama} resultante de la composición tras el mezclado de (a) y (b) es $\geq 1 \times 10^{-5}$.

Preferiblemente, la presente composición consiste en el 5-50% en peso, basándose en el contenido total de hidratos de carbono de la presente composición, de poli(1,4- α -D-glucano), más preferiblemente el 10-40%, lo más preferiblemente el 10-30%.

35 Preferiblemente, la presente composición consiste en el 50-95% en peso, basándose en el contenido total de hidratos de carbono de la presente composición, de almidón, más preferiblemente el 60-90%, los más preferiblemente el 70-90%

40 Poli(1,4- α -D-glucano) es un polímero de unidades de α -D-anhidrogucano unidas por enlaces semiacetálicos α -1,4. La estructura química del polímero descrito es una molécula lineal en la que las unidades de D-anhidrogucano están acopladas por enlaces α -1,4 entre el átomo de carbono (1) y el átomo de carbono (4) de las unidades de anhidrogucano vecinas.

45 A partir del almidón, en la técnica se conocen bien estructuras de poli(1,4- α -D-glucano) con un determinado grado de ramificación 1-6 de unidades de anhidrogucano, que dan como resultado moléculas ligeramente ramificadas (amilosa y amilopectina, respectivamente, con grados de ramificación de desde aproximadamente $>10^3$ (amilosa) hasta $3 \times 10^2 - 7 \times 10^2$ (amilopectina)).

50 Para los fines de la presente invención, las unidades ramificadas se designan "unidades de (1-4,-6)-anhidrogucano", las unidades no ramificadas se designan "unidades de (1-4)-anhidrogucano".

Sorprendentemente los inventores hallaron durante la experimentación excesiva que condujo a la presente invención que una característica esencial del poli(1,4- α -D-glucano) útil en la presente invención es que la razón molar de las unidades de (1-4,-6)-anhidrogucano y de las unidades de (1-4)-anhidrogucano es limitada.

55 Los inventores suponen que esto es necesario para permitir una aparición suficiente de segmentos de cadena lineal en la molécula, que posiblemente pueden desempeñar un papel en los procedimientos de recristalización, pero esto sigue sin estar claro.

60 Para los propósitos de la presente invención, la razón molar entre unidades de (1-4,-6)-anhidrogucano y unidades de (1-4)-anhidrogucano se designa Q_{rama} .

65 Según la presente invención, el valor limitante superior para Q_{rama} del poli(1,4- α -D-glucano) es preferiblemente de 1×10^{-3} , es decir que las moléculas de poli(1,4- α -D-glucano) que pueden usarse en la presente invención varían

desde moléculas con Q_{rama} de 1×10^{-3} hasta moléculas que son estrictamente lineales ($Q_{rama} = 0$). Más preferiblemente el valor limitante superior es de $1,5 \times 10^{-4}$, y un valor limitante superior incluso más preferido es de $1,5 \times 10^{-5}$, y lo más preferido es cuando el valor limitante superior es de $1,5 \times 10^{-6}$.

5 Se ha encontrado que en la composición de la presente invención, las moléculas de poli(1,4- α -D-glucano) estrictamente lineales son las más adecuadas para obtener cápsulas de cubierta dura completamente satisfactorias. Por otro lado, se encontró que un ligero grado de ramificación (hasta 1×10^{-3}) puede ser tolerable con el fin de obtener cápsulas de cubierta dura con resistencia mecánica suficiente.

10 Q_{rama} se mide tal como se describe en: Hitzukuri, S.: "Starch: Analytical Aspects in Carbohydrates", en Food, ed. por Eliasson, A.-Ch., Marcel Decker Inc. NY, Basel, Hong Kong, 1996.

Se encontró además que el poli(1,4- α -D-glucano) útil en la presente invención tiene preferiblemente un grado de polimerización promedio en número $D(p)N$ de al menos 40, preferiblemente este valor se encuentra en un intervalo de desde 40 hasta 300 y más preferiblemente en un intervalo de entre 50-100.

15 El grado de polimerización promedio en número se define como:

$$D(p)N = \sum n_i \times Dp_i / \sum n_i$$

20 en la que:

n_i = número de moléculas con un grado de polimerización dado

25 Dp_i = grado de polimerización dado

i = índice de serie

30 $D(p)N$ se mide mediante GPC y MALDI-TOF, tal como se describe por C. Koch, "Methods for studying starch characteristics" PhD-Thesis 1999, Departamento de Ciencias Alimentarias, Universidad Sueca de Ciencia Agrícola, Uppsala, n.º Agraria 163.

Además se encontró que la cristalinidad del poli(1,4- α -D-glucano) que puede usarse en la presente invención se correlaciona además de otras cosas con la linealidad de la molécula (Q_{rama}) y el respectivo $D(p)N$ de la molécula.

35 Para poder comparar la cristalinidad de diferentes muestras se usa el siguiente procedimiento estandarizado de cristalización:

40 En un volumen limitado se disuelven 5 g de la muestra de poli(1,4- α -D-glucano) en 95 de agua a 137°C y se mantiene la disolución a esta temperatura durante 3 minutos. Entonces se enfría la disolución hasta 22°C y se mantiene durante 48 horas a esta temperatura al 30% de humedad. La sustancia seca resultante se caracteriza mediante difracción de rayos X de ángulo alto. Se pueden encontrar métodos para medir la cristalinidad de una muestra de polisacáridos en Frech, D, J. Jpn. Soc. Starch, 1972 19,8 y Zobel, H.F., Starch/Starke 1988, 40, 1.

45 La distribución resultante de la intensidad en unidades arbitrarias como una función del ángulo de difusión se integra entre los límites de integración de 5 a 35 grados de ángulo de difusión y se designa I_{total} .

El mismo procedimiento se realiza para la distribución de intensidad de la difusión por las cristalitas y se designa $I_{cristalina}$.

50 El cociente $I_{cristalina} / I_{total} = f_{cristalina}$ es la fracción cristalina o cristalinidad de la muestra.

Se ha encontrado que la cristalinidad ($f_{cristalina}$) del poli(1,4- α -D-glucano) que puede usarse en la presente invención debe ser de al menos 0,35. Más preferiblemente, el valor es $\geq 0,4$ y un valor más preferible es $\geq 0,45$.

55 Siempre que se apliquen el intervalo de Q_{rama} anteriormente mencionado y el $D(p)N$ anteriormente mencionado así como la $f_{cristalina}$ mencionada, puede usarse cualquier poli(1,4- α -D-glucano) de cualquier fuente dada según la invención.

60 Además se ha encontrado que la composición de la presente invención es especialmente adecuada para el propósito previsto si la Q_{rama} resultante tras mezclar juntos los componentes (a) y (b) es igual o superior a 1×10^{-5} , un valor preferido es igual o superior a 1×10^{-4} , es más preferido cuando este valor es igual o superior a 2×10^{-3} , y lo más preferido es cuando este valor es igual o superior a 1×10^{-2} .

En una realización preferida de la presente invención el poli(1,4- α -D-glucano) se produce mediante un método enzimático usando la encima amilosacarasa dada a conocer en el documento WO 95/31553.

En una realización preferida adicional de la presente invención, el poli(1,4- α -D-glucano) que puede usarse en la presente invención se prepara a partir de almidones nativos, por ejemplo mediante métodos de desramificación enzimáticos y/o químicos bien conocidos en la técnica.

Además, el poli(1,4- α -D-glucano) que puede usarse en la presente invención puede obtenerse de fuentes animales como el glicógeno.

El poli(1,4- α -D-glucano) también puede obtenerse de fuentes como, por ejemplo, bacterias, hongos o algas, que se han modificado genéticamente con el fin de producir los poli(1,4- α -D-glucanos) anteriores con valores bajos de Q_{rama} o que sean estrictamente lineales.

El poli(1,4- α -D-glucano) que puede usarse en la presente invención puede estar químicamente modificado. Estas modificaciones pueden efectuarse por ejemplo mediante esterificación, eterificación u oxidación selectiva en la posición 2, 3 ó 6.

Para los fines de la presente invención, el término "modificación" significa que cualquier grupo hidroxilo libre del poli(1,4- α -D-glucano) puede usarse para introducir nuevas entidades químicas. En principio cualquier modificación descrita en mayor detalle más adelante en el contexto del componente de almidón de la presente composición también puede aplicarse al poli(1,4- α -D-glucano).

Se prefiere poli(1,4- α -D-glucano) no modificado.

El poli(1,4- α -D-glucano) descrito anteriormente muestra una tendencia notablemente pronunciada a generar estructuras con conformación regular, por ejemplo dobles hélices y muestra un alto grado de cristalinidad, que puede mostrarse mediante difracción de rayos X y resonancia magnética nuclear de ^{13}C .

Los autores suponen que debido a esta tendencia el poli(1,4- α -D-glucano) anterior es especialmente adecuado como componente esencial de la composición según la presente invención.

Como un resultado de las características definidas anteriormente del poli(1,4- α -D-glucano) preferido, especialmente con respecto a $D(p)N$ y Q_{rama} este poliglucano muestra una tendencia pronunciada a ser insoluble en agua.

La insolubilidad en agua del poli(1,4- α -D-glucano) usado según la invención es convenientemente tal que al menos el 98%, en particular al menos el 99,5% del poli(1,4- α -D-glucano) usado es insoluble en agua en condiciones estándar ($T=25^{\circ}C$, $p=101325$ pascal), según las clases 4-7 de la Farmacopea Alemana DAB, Wissenschaftliche Verlagsbuchhandlung mbH, Stuttgart, Govi-Verlag GmbH, Frankfurt, 9ª edición 1987.

Estas clases corresponden a las categorías moderadamente soluble, poco soluble, muy poco soluble y prácticamente insoluble.

Además de otras ventajas de la cápsula de cubierta dura de dos partes de la invención, los inventores encontraron que mediante el uso de tal poli(1,4- α -D-glucano) insoluble en agua como parte de la composición usada para producir dicha cápsula, pueden producirse fácilmente cápsulas de cubierta dura con tendencia notablemente reducida de migración/sorción de agua y con higroscopicidad reducida, lo que da como resultado una vida útil y durabilidad mejoradas del producto comercial, por ejemplo cápsula más principio activo.

Por ejemplo, la higroscopicidad del producto comercial, por ejemplo la cápsula de la presente invención, puede determinarse midiendo el aumento de peso de la cápsula a lo largo del tiempo en una atmósfera con concentración de agua definida. Estos métodos se conocen muy bien por los expertos en la técnica.

La aparición de un efecto tan ventajoso fue sorprendente, puesto que es suficiente si sólo la parte de poli(1,4- α -D-glucano) de la composición es insoluble en agua, mientras que la otra, la parte de almidón, de la composición no lo es.

Por tanto, se prefiere que el poli(1,4- α -D-glucano) usado según la invención pertenezca a las clases 4-7 de la DAB. Se prefiere más si el poli(1,4- α -D-glucano) pertenece a las clases 5-7 de la DAB. Se prefiere incluso más que el poli(1,4- α -D-glucano) pertenezca a las clases 6-7 de la DAB.

El otro componente principal de la composición de la invención es almidón, o bien nativo o bien químicamente modificado.

Almidones preferiblemente útiles en la presente invención tienen un grado de polimerización promedio en número $D(p)N \geq 10^2$ y la Q_{rama} respectiva es $\geq 1 \times 10^{-6}$, preferiblemente $\geq 1 \times 10^{-4}$ y lo más preferiblemente $\geq 2 \times 10^{-3}$.

Por tanto, los almidones que pueden usarse preferiblemente en la presente invención pueden distinguirse fácilmente del poli(1,4- α -D-glucano) que forma el otro componente principal de la composición de la presente invención, ya que el poli(1,4- α -D-glucano) que puede usarse en la presente invención tiene una $B_{rama} \leq 10^{-3}$.

Según la presente invención, puede usarse cualquier almidón siempre que se apliquen los anteriores $D(p)N > 10^2$ y $Q_{rama} \geq 2 \times 10^{-3}$. También pueden aplicarse mezclas de diferentes tipos de almidones. Los ejemplos de almidones que pueden usarse según la presente invención comprenden, entre otros, almidón de tubérculos, tales como patatas, mandioca, tapioca, maranta, patata dulce, de semillas tales como trigo, maíz, centeno, arroz, cebada, mijo, avena, sorgo, de frutos tales como castañas, bellotas, judías, guisantes y otras legumbres, plátano y de médula de plantas, por ejemplo de la palma del sagú.

Los almidones que pueden usarse en la presente invención consisten esencialmente en amilosa y amilopectina en diversas razones.

Según la presente invención, el término "almidón modificado" significa cualquier almidón que se alteró con el fin de cambiar sus propiedades o comportamiento en diferentes circunstancias. Las modificaciones introducidas comprenden alterar la razón amilosa/amilopectina, gelatinización anterior al uso, degradación parcial hidrolítica o basada en enzimas o introducción de nuevas entidades químicas.

Especialmente, almidones modificados son almidones con nuevos grupos químicos introducidos, por ejemplo dialdehído-almidones, carboxi-almidones, almidones hidroxipropilados o almidones nativos con grupos laterales catiónicos y/o aniónicos introducidos. En la técnica se conocen bien almidones modificados químicamente.

Por tanto, la modificación se consigue principalmente mediante reacciones en el polímero, en las que el almidón se trata con reactivos mono o polifuncionales o agentes oxidantes. Esto implica preferiblemente convertir los grupos hidroxilo de los poliglucanos del almidón mediante esterificación, eterificación u oxidación selectiva. Otra posibilidad consiste en copolimerización por injerto, iniciada por radicales libres, de monómeros insaturados copolimerizables en la estructura principal del almidón.

Los almidones modificados químicamente particulares incluyen, entre otros, ésteres de almidón tales como xantatos, acetatos, fosfatos, sulfatos, nitratos, éteres de almidón tales como, por ejemplo, éteres de almidón no iónicos, aniónicos o catiónicos, oxidados.

Se encontró que con el fin de producir cápsulas de cubierta dura a partir la composición mencionada anteriormente, se necesita que al menos el 1% en peso de la composición resultante esté representado por el poli(1,4- α -D-glucano). Un valor limitante superior es del 99% en peso.

Lo mismo se aplica para el componente de almidón de la presente invención.

Siempre que se mantengan los valores anteriores, la composición de la presente invención puede usarse para producir cápsulas de cubierta dura con propiedades mejoradas. Los autores de la presente invención encontraron que la composición resultante es especialmente adecuada para la producción de cápsulas de cubierta dura, si el valor medio resultante de $Q_{rama(total)}$ de la composición de la invención tras mezclar el poli(1,4- α -D-glucano) y el componente de almidón, respectivamente, es igual o superior a 2×10^{-3} .

Un tercer componente esencial de la composición de la presente invención es un plastificante. El plastificante puede elegirse del grupo que consiste en agua; polialcoholes tales como por ejemplo etilenglicol, glicerol, propanodiol, eritriol, manitol, sorbitol; ácidos carbónicos alifáticos multivalentes tales como por ejemplo ácido maleico, ácido succínico; ácidos carbónicos hidroxialifáticos multivalentes tales como por ejemplo ácido láctico, ácido 2-hidroxibutanoico, ácido cítrico, ácido málico; dimetilsulfóxido, urea u otros disolventes del almidón.

De este grupo, los plastificantes preferidos son agua y glicerol. Se prefiere especialmente el agua.

Aunque se necesita un plastificante con el fin de desarrollar la presente invención, la naturaleza del plastificante no es tan importante como los componentes (a) y (b) descritos anteriormente de la composición de la presente invención. Por otro lado, ya que las cápsulas de cubierta dura de la presente invención están principalmente destinadas a uso médico y cosmético, es decir para administración oral, queda claro para un experto en la técnica de fabricación de cápsulas que este plastificante debe ser en sí mismo comestible, es decir no tóxico. Por tanto, cualquier disolvente comestible, no tóxico para almidón conocido en la técnica puede usarse como un plastificante según la invención. Por las mismas razones, el agua es el plastificante preferido según la invención.

Para un experto en la técnica queda claro que pueden usarse mezclas de plastificantes sin abandonar el alcance de la invención.

Además de los componentes esenciales (a), (b) y (c) anteriormente mencionados la composición de la presente invención puede comprender además aditivos, por ejemplo lubricantes, cargas y sustancias aromatizantes. Estos aditivos pueden añadirse dependiendo del uso previsto de la cápsula. Los respectivos aditivos se conocen bien en la técnica, y no hay necesidad de indicarlos aquí.

Sorprendentemente los inventores encontraron que mezclas de poli(1,4- α -D-glucano) sintetizado por la encima amilosacarasa a partir de sacarosa *in vitro* tal como se da a conocer en el documento WO 95/31553 y almidón, preferiblemente almidón modificado, dan capas de gran flexibilidad y resistencia mecánica en el recubrimiento y secado a partir de sus disoluciones acuosas.

Se prepararon películas conformadas como cápsulas a partir de mezclas que comprendían poli(1,4- α -D-glucano) y almidón modificado con equipos de llenado de alto rendimiento normalmente usados para fabricar cápsulas de gelatina dura que consisten en dos partes mediante un procedimiento de moldeo e inmersión de espiga.

Se encontró además que las propiedades mecánicas de las películas pueden mejorarse mediante aditivos, por ejemplo cargas y lubricantes.

La recristalización de la composición de poli(1,4- α -D-glucano) y almidón tiene lugar durante el enfriamiento y secado de la disolución recubierta en el molde de espiga en el procedimiento de formación de cápsulas. Los inventores suponen que debido a la rápida recristalización (alrededor de 10-20 segundos) de la composición de la presente invención que consiste esencialmente en poli(1,4- α -D-glucano) y almidón recubierta en las espigas en el procedimiento de moldeo de espiga se forma un gel acuoso, que estabiliza la capa recubierta y que permite el movimiento de aire en la sección de secado de la máquina de moldeo. En ausencia de una fase de gel elástico el movimiento del aire de secado deformaría la capa acuosa recubierta. La rápida formación de la fase de gel elástico de la disolución acuosa de poli(1,4- α -D-glucano) y almidón permite la formación y estabilización de capa estable durante el procedimiento de secado.

Esto puede ser una explicación para el hecho sorprendente que composiciones con al menos un determinado grado del poli(1,4- α -D-glucano) y almidón anteriormente definidos pueden construir películas que son suficientemente estables con el fin de usarse para producir las cápsulas de cubierta dura de la presente invención, ya que se supone que la rápida recristalización depende de moléculas de poli(1,4- α -D-glucano) que pueden usarse en la presente invención lineales o al menos que muestran un grado muy pequeño de ramificación y preferiblemente pequeño ($D_p(N)$ pequeño).

La máquina de moldeo por inmersión que puede usarse en la presente invención consiste en un recipiente para disoluciones del material de cubierta de cápsula, barras de espiga que llevan el molde con forma de espiga, el mecanismo que transporta las barras de espiga en la máquina, campanas con entradas y salidas para el aire con humedad controlada (la humedad de aire a temperatura T se expresa en % en peso de la humedad de aire saturado con vapor de agua a temperatura T) y dispositivos para cortar el borde abierto de las cubiertas de cápsula en el molde de espiga y la liberación de las cubiertas de cápsula del molde. Esta máquina se describe en detalle en el documento US 1.787.777. En el procedimiento convencional de cápsula de cubierta dura se coloca la disolución acuosa de gelatina y aditivos dentro del recipiente y se recubren las espigas con un lubricante y se ajustan hasta una temperatura seleccionada. El mecanismo de transporte para las barras del molde introduce las espigas dirigidas hacia abajo en la disolución de gelatina y las retira tras una duración seleccionada para el recubrimiento. Entonces se rotan las barras de espiga números enteros pares para que el número de semi-rotaciones de como resultado espigas orientadas hacia arriba en las barras que se transportan dentro del espacio cubierto por la primera campana. Se mantiene la circulación de aire alrededor de las espigas recubiertas con la disolución de gelatina. Se transportan las barras de espiga continuamente dentro del espacio cubierto por campanas adicionales. Se controlan la temperatura y nivel de la disolución de gelatina en el recipiente, la humedad y temperatura en las campanas y la velocidad de transporte de las barras de espiga. Se corta el extremo abierto de la cubierta de cápsula en la espiga y se liberan las cubiertas de las espigas. Entonces se limpian las barras del molde en un procedimiento automático y se reintroducen en el procedimiento de moldeo.

En la presente invención las especificaciones para las disoluciones, temperaturas, humedad del aire y velocidades de transporte se adaptan a la composición que contiene poli(1,4- α -D-glucano) y almidón sustituyendo a la gelatina en la disolución acuosa colocada dentro del recipiente de la máquina de fabricación de cápsulas:

- La fracción en peso del poli(1,4- α -D-glucano) en la disolución acuosa aplicada está en el intervalo de 0,01 - 0,7, preferentemente está en el intervalo de 0,05 - 0,5, más preferentemente está en el intervalo de 0,1 - 0,2.
- El poli(1,4- α -D-glucano) y el almidón se disuelven en agua y aditivos a temperaturas T1 en el intervalo de $50 < T1 < 180^{\circ}\text{C}$, preferentemente en el intervalo de $50 < T1 < 100^{\circ}\text{C}$.

• La disolución acuosa de la composición de poli(1,4- α -D-glucano) y almidón se mantiene en el recipiente a valores controlados de temperatura T2 en el intervalo de $50 < T2 < 95^{\circ}\text{C}$.

5 • La temperatura T3 y humedad h1 del aire que circula en la primera campana se mantienen a valores controlados en los intervalos de $10 < T3 < 140^{\circ}\text{C}$ y $h1 < 99\%$ con el fin de permitir un enfriamiento controlado de la disolución acuosa que recubre las espigas de la máquina de moldeo e inmersión de espiga.

10 • La temperatura T4 y humedad h2 del aire que circula en la segunda campana se mantienen a valores controlados en los intervalos de $10 < T4 < 135^{\circ}\text{C}$ y $5 < h2 < 95\%$ con el fin de permitir un enfriamiento controlado de la disolución acuosa que recubre las espigas de la máquina de moldeo e inmersión de espiga.

15 • La temperatura T5 y humedad h3 del aire que circula en la tercera campana se mantienen a valores controlados en los intervalos de $10 < T5 < 130^{\circ}\text{C}$ y $5 < h3 < 90\%$ con el fin de permitir un enfriamiento controlado de la disolución acuosa que recubre las espigas de la máquina de moldeo e inmersión de espiga.

• La temperatura T6 y humedad h4 del aire que circula en la cuarta campana se mantienen a valores controlados en los intervalos de $10 < T6 < 125^{\circ}\text{C}$ y $5 < h4 < 85\%$ con el fin de permitir un enfriamiento controlado de la disolución acuosa que recubre las espigas de la máquina de moldeo e inmersión de espiga.

20 • La temperatura T7 y humedad h5 del aire que circula en la quinta campana se mantienen a valores controlados en los intervalos de $10 < T6 < 120^{\circ}\text{C}$ y $5 < h4 < 80\%$ con el fin de permitir un enfriamiento controlado de la disolución acuosa que recubre las espigas de la máquina de moldeo e inmersión de espiga.

25 • El transporte de las barras de espiga a través de la máquina se ajusta a velocidades para lograr que la

- duración del recubrimiento dure de 0,1 a 30 segundos, preferentemente de 1 a 10 segundos;
- duración de la rotación dure de 0,1 a 10 segundos, preferentemente de 1 a 3 segundos;
- duración para el enfriamiento de las barras de espiga en las cinco campanas dure de 5 a 50 minutos, preferentemente de 20 a 40 minutos

30 Las cápsulas pueden usarse para cualquier fin de encapsulado, y son especialmente adecuadas para fines farmacéuticos y/o cosméticos y/o alimenticios, aditivos alimenticios o suplementos alimenticios o ingredientes alimenticios.

35 Además, las cápsulas son especialmente adecuadas para la encapsulación de fragancias o colorantes/tintes, por ejemplo en forma de bolas de pintura.

Para ilustrar la invención se proporcionan los siguientes ejemplos no limitativos y ejemplos comparativos.

40 Como ejemplos comparativos se disolvieron en agua almidones nativos con contenido en amilosa $< 70\%$ en peso y almidones sustituidos químicamente solubles en agua preparados a partir de los mismos y se usaron en el procedimiento de moldeo por inmersión según la presente invención. Esto dio como resultado una película con resistencia mecánica insuficiente frente a fuerzas generadas durante las etapas de fabricación del procedimiento de moldeo por inmersión: secado y liberación del molde. Las películas resultantes eran frágiles con la deformación. Se

45 observaron las mismas propiedades insuficientes cuando las cápsulas de dos partes se fabrican en un procedimiento de moldeo por inyección, independientemente de si la composición aplicada contiene poli(1,4- α -D-glucano) o no.

50 Ejemplo 1

Se usaron poli(1,4- α -D-glucano) caracterizado por $Q_{\text{rama}} < 10^{-6}$, $f_{\text{cristalina}} = 0,45$ y $D(p)N = 80$, y almidón de patata (aproximadamente el 80% de amilopectina) para producir cápsulas. Se combinó el 10% en peso de poli(1,4- α -D-glucano) con el 90% en peso de Amyloplast PE 004. A 1 kg de esta composición se le añadieron 0,2 kg de plastificante que contenía glicerol, sorbitol y otros alcoholes de azúcares preparados mediante reducción de

55 azúcares y se disolvió con 8,8 kg de agua a 140°C en volumen cerrado. Se mantuvo la disolución de poli(1,4- α -D-glucano), almidón y plastificante a 90°C durante 2 horas y se transfirió al recipiente en la máquina de moldeo por inmersión. La temperatura del recipiente para la disolución de almidón era de 90°C . La máquina de moldeo por inmersión para producir las cubiertas de cápsula estaba equipada con barras de espiga que llevaban diez espigas de 20 cm de longitud y 4 cm de diámetro. El transporte de las barras de espiga se seleccionó para dar 30 minutos

60 para el recubrimiento, el secado, el corte y la liberación del molde. Se transportaron las espigas recubiertas a través de 5 campanas con temperaturas de aire de secado de 65, 40, 25, 20 y 15°C ; la humedad del aire de secado fue del 60, 50, 30, 20 y 10%. Se cortaron la cápsulas resultantes en tiras y se determinó la elongación y la tensión a la rotura (véase la tabla 1).

Ejemplo 2

5 Se combinó el 5% en peso del poli(1,4- α -D-glucano) del ejemplo 1 con el 95% en peso del almidón de patata y se usó esta composición en este ejemplo en un procedimiento, por lo demás, igual al ejemplo 1. Las propiedades mecánicas de las películas producidas se facilitan en la tabla 1.

Ejemplo 3

10 Se combinó el 15% en peso del poli(1,4- α -D-glucano) del ejemplo 1 con el 85% en peso del almidón de patata y se usó esta composición en este ejemplo en un procedimiento, por lo demás, igual al ejemplo 1. Las propiedades mecánicas de las películas producidas se facilitan en la tabla 1.

Ejemplo comparativo 1

15 Se reemplazó el almidón de patata por poli(1,4- α -D-glucano) del ejemplo 1 en un procedimiento, por lo demás, igual al ejemplo 1. Las propiedades mecánicas de las películas producidas se facilitan en la tabla 1.

Ejemplo comparativo 2

20 Se reemplazó el poli(1,4- α -D-glucano) del ejemplo 1 por almidón de patata en este ejemplo en un procedimiento, por lo demás, igual al del ejemplo 1. Las propiedades mecánicas de las películas producidas se facilitan en la tabla 1.

Tabla 1: resultados de los ejemplos 1-3 y ejemplos comparativos 1-2

N.º de ejemplo	f _{cristalina}	Q _{rama} **	D(p)N	tensión [MPa] a la rotura de muestras de película de cubierta de cápsula	deformación
Ejemplo 1	n.d.	0,9x10 ⁻²	3800	30	1,5
Ejemplo 2	n.d.	0,95x 10 ⁻²	3900	20	1,2
Ejemplo 3	n.d.	0,85x10 ⁻²	3700	50	1,7
Ejemplo comparativo 1	0,45	0	80	*	*
Ejemplo comparativo 2	0,02	10 ⁻²	4000	<1	<1,05
*no pudo producirse ninguna capa					
**tras mezclar juntos los componentes (a) y (b), por ejemplo, poli(1,4- α -D-glucano) y almidón					

25 Los resultados de los ejemplos 1 a 3 muestran que una combinación de poli(1,4- α -D-glucano) y almidón de patata (Amyloplast™) da como resultado películas útiles en el procedimiento aplicado para fabricar cápsulas de cubierta dura de dos partes. Los resultados de los ejemplos comparativos 1 y 2 muestran que ni el poli(1,4- α -D-glucano) ni el Amyloplast solos da como resultado películas útiles en el procedimiento aplicado para fabricar cápsulas de cubierta dura de dos partes. Además, las propiedades mecánicas resultantes de las capas secas de las cubiertas de cápsula (su elongación de al menos 1,2 y su tensión a la rotura de al menos 20 MPA) cumplen con las recomendaciones para su aplicabilidad.

30

REIVINDICACIONES

1. Cápsula de cubierta dura de dos partes, consistiendo la cubierta esencialmente en una composición que comprende
- 5 (a) al menos el 1% en peso de poli(1,4- α -D-glucano), basándose en el contenido total de hidratos de carbono de la composición, y
- 10 (b) como máximo el 99% en peso de almidón, basándose en el contenido total de hidratos de carbono de la composición, preferiblemente almidón químicamente modificado, junto con
- (c) entre el 1 y el 60% en peso de un plastificante, basándose en el contenido total de hidratos de carbono de la composición,
- 15 en la que el poli(1,4- α -D-glucano) (a) se caracteriza porque:
- (i) la razón molar de unidades de (1-4,-6)-anhidroglucano ramificado y (1-4)-anhidroglucano no ramificado es $< 1 \times 10^{-3}$,
- 20 (ii) el grado de polimerización promedio en número D(p)N se encuentra en el intervalo de entre 40 y 300, y
- (iii) la fracción de cristalinidad en peso $f_{\text{cristalina}}$ es $> 0,35$; y en la que el almidón (b) se caracteriza porque
- (iv) el grado de polimerización promedio en número D(p)N es $> 10^2$, y
- 25 (v) la razón molar de unidades de (1-4,-6)-anhidroglucano ramificado y (1-4)-anhidroglucano no ramificado es $> 0,2 \times 10^{-2}$, y en la que
- (vi) la Q_{rama} resultante de la composición tras el mezclado de (a) y (b) es $\geq 1 \times 10^{-5}$.
- 30 2. Cápsula de cubierta dura de dos partes según la reivindicación 1, siendo la Q_{rama} resultante (vi) de la composición tras el mezclado de (a) y (b) $\geq 0,2 \times 10^{-2}$.
- 35 3. Cápsula de cubierta dura de dos partes según la reivindicación 1, siendo la razón molar del punto (i) de unidades de (1-4,-6)-anhidroglucano ramificado y (1-4)-anhidroglucano no ramificado $< 1,5 \times 10^{-4}$, preferiblemente $< 1,5 \times 10^{-5}$.
- 40 4. Cápsula de cubierta dura de dos partes según la reivindicación 1, siendo el Dp(N) del punto (ii) de desde 50 hasta 100.
5. Cápsula de cubierta dura de dos partes según la reivindicación 1, siendo la $f_{\text{cristalina}}$ del punto (iii) $\geq 0,4$, preferiblemente $\geq 0,45$.
- 45 6. Cápsula de cubierta dura de dos partes según la reivindicación 1, siendo la fracción de almidón (b) del 50-95% en peso, basándose en el contenido de hidratos de carbono de la composición, de almidón, preferiblemente del 60-90% en peso, lo más preferiblemente del 70-90% en peso.
- 50 7. Procedimiento de moldeo e inmersión de espiga de cápsula de cubierta dura de dos partes según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6,
- en el que
- 55 - se usa una máquina de moldeo por inmersión que consiste en un recipiente para disoluciones del material de cubierta de cápsula, barras de espiga que llevan el molde con forma de espiga, el mecanismo que transporta las barras de espiga en la máquina, campanas con entradas y salidas para aire con humedad controlada y dispositivos para cortar el borde abierto de las cubiertas de cápsula en el molde de espiga y la liberación de las cubiertas de cápsula del molde;
- 60 - se coloca una disolución acuosa de una composición que consiste esencialmente en poli(1,4- α -D-glucano) y almidón y plastificante en el recipiente y se recubren las espigas con un lubricante y se ajustan hasta una temperatura seleccionada;
- el mecanismo de transporte para las barras del molde introduce las espigas dirigidas hacia abajo en la disolución y las retira tras una duración seleccionada para el recubrimiento;
- 65

- entonces se rotan las barras de espiga números enteros pares para que el número de semi-rotaciones dé como resultado espigas orientadas hacia arriba en las barras que se transportan dentro del espacio cubierto por la primera campana;
- 5 - se mantiene circulación de aire alrededor de las espigas recubiertas con la composición;
- las barras de espiga se transportan continuamente dentro del espacio cubierto por campanas adicionales;
- 10 - se controlan la temperatura y el nivel de la disolución en el recipiente, la humedad y la temperatura en las campanas y la velocidad de transporte de las barras de espiga;
- se corta el extremo abierto de la cubierta de cápsula en la espiga y se liberan las cubiertas de las espigas;
- 15 - entonces se limpian las barras del molde en un procedimiento automático y se reintroducen en el procedimiento de moldeo;
- en el que
- 20 - la fracción en peso del poli(1,4- α -D-glucano) en la disolución acuosa aplicada está en el intervalo de 0,01 - 0,7;
- se disuelven poli(1,4- α -D-glucano) y almidón en agua y plastificante a temperaturas T1 en el intervalo de $50 < T1 < 180^{\circ}\text{C}$;
- 25 - se mantiene la composición de la disolución acuosa del poli(1,4- α -D-glucano) y almidón en el recipiente a valores controlados de temperatura T2 en el intervalo de $50 < T2 < 95^{\circ}\text{C}$;
- se mantienen la temperatura T3 y humedad h1 del aire que circula en la primera campana a valores controlados en los intervalos de $10 < T3 < 140^{\circ}\text{C}$ y $h1 < 99\%$ con el fin de permitir un enfriamiento controlado de la disolución acuosa que recubre las espigas de la máquina de moldeo e inmersión de espiga;
- 30 - se mantienen la temperatura T4 y humedad h2 del aire que circula en la segunda campana a valores controlados en los intervalos de $10 < T4 < 135^{\circ}\text{C}$ y $5 < h2 < 95\%$ con el fin de permitir un enfriamiento controlado de la disolución acuosa que recubre las espigas de la máquina de moldeo e inmersión de espiga;
- 35 - se mantienen la temperatura T5 y humedad h3 del aire que circula en la tercera campana a valores controlados en los intervalos de $10 < T5 < 130^{\circ}\text{C}$ y $5 < h3 < 90\%$ con el fin de permitir un enfriamiento controlado de la disolución acuosa que recubre las espigas de la máquina de moldeo e inmersión de espiga;
- 40 - se mantienen la temperatura T6 y humedad h4 del aire que circula en la cuarta campana a valores controlados en los intervalos de $10 < T6 < 125^{\circ}\text{C}$ y $5 < h4 < 85\%$ con el fin de permitir un enfriamiento controlado de la disolución acuosa que recubre las espigas de la máquina de moldeo e inmersión de espiga;
- 45 - se mantienen la temperatura T7 y humedad h5 del aire que circula en la quinta campana a valores controlados en los intervalos de $10 < T6 < 120^{\circ}\text{C}$ y $5 < h4 < 80\%$ con el fin de permitir un enfriamiento controlado de la disolución acuosa que recubre las espigas de la máquina de moldeo e inmersión de espiga;
- 50 - el transporte de las barras de espiga a través de la máquina se ajusta a velocidades para lograr que la
 - 55 - duración del recubrimiento dure de 0,1 a 30 segundos;
 - duración de la rotación dure de 0,1 a 10 segundos;
 - duración para el enfriamiento de las barras de espiga en las cinco campanas dure de 5 a 50 minutos.
- 60 8. Uso de la cápsula según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de una preparación médica.
- 65 9. Cápsula de cubierta dura de dos partes según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que contiene un aditivo, suplemento o ingrediente alimenticio.

10. Cápsula de cubierta dura de dos partes según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que contiene principios farmacéuticamente activos.