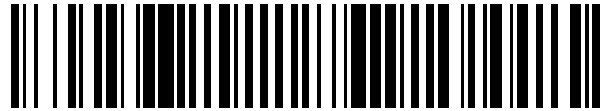


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 108**

51 Int. Cl.:

A61J 3/07 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2010 E 10711203 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.02.2013 EP 2410970**

54 Título: **Método y dispositivo para fabricar cápsulas blandas**

30 Prioridad:

26.03.2009 EP 09156266

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

29.04.2013

73 Titular/es:

**SWISS CAPS RECHTE UND LIZENZEN AG
(100.0%)**

**Hausenstrasse 49
9533 Kirchberg, CH**

72 Inventor/es:

**BROCKER, ERICH;
PETER, ALOIS y
SYDOW, GEORG**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 402 108 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

Método y dispositivo para fabricar cápsulas blandas

La presente invención hace referencia a un método para la fabricación de cápsulas blandas de acuerdo con el concepto general de la reivindicación 1. Además, la presente invención hace referencia a un dispositivo para fabricar cápsulas blandas de acuerdo con el concepto general de la reivindicación 9.

Actualmente, las cápsulas blandas se fabrican convencionalmente de acuerdo con el método de troquelado rotativo, el cual ha sido descrito por primera vez en la patente US-2 288 327. En dicho método dos bandas de capa delgada compuestas, por ejemplo, de una solución acuosa de gelatina, se conducen conjuntamente a través de rodillos de moldeado que rotan en sentidos opuestos, y dichas bandas se sellan una con otra. Dichos rodillos de moldeado presentan depresiones (entalladuras) en su superficie, que se encuentran delimitadas por nervaduras. Ambas bandas se calientan de manera apropiada hasta alcanzar el punto de fusión, y se sellan una con otra mediante la acción de fuerzas ejercidas por las nervaduras. Al mismo tiempo, mediante el sellado por presión de las bandas se extraen cuerpos moldeados en forma de cápsulas blandas. Durante el sellado de las bandas, se dosifica producto de llenado en la cápsula conformada en dicha etapa, a través de conductos delgados en la cuña de llenado. El principio de encapsulado mediante troquelado rotativo se describe, por ejemplo, en Fahrig/Hofer, La cápsula, Stuttgart 1983, pág. 70 y pág. siguientes. En la patente EP 1 103 254 se describe un método y un dispositivo para la fabricación de cápsulas blandas utilizando bandas de capa delgada amiláceas, que presentan un proceso termoplástico.

La dosificación del producto de llenado se realiza con la ayuda de bombas dosificadoras de precisión (bombas dosificadoras de pistón), que conforme a la clase corresponden a máquinas de desplazamiento por elevación. El volumen de fluido medido se conduce en una pluralidad de empujes, en relación con la magnitud del volumen, a través de conductos individuales de 30 a 70 cm de longitud para cada cápsula, a través de la cuña de llenado hacia ambos lados de las mitades de la cápsula. Además, se puede utilizar tanto el principio de la dosificación por mitades en ambas mitades de la cápsula (conducto en forma de Y), así como la conducción a través de un conducto (conducto en forma de I) hasta el extremo de la cuña de llenado (segmento del orificio del cabezal). Además, en dicho punto las cápsulas obtenidas se arquean, en cuanto un empuje de la bomba con producto de llenado presiona hacia el interior de la cavidad de la cápsula. Aunque el principio ha sido descrito previamente en 1935, el modo constructivo de las bombas y de la cuña de llenado hasta la fecha no ha presentado esencialmente modificaciones, y se utiliza de la misma manera que antes.

En la patente US 5 8 97 910 se describe un método no comparable con el principio de troquelado rotativo, para la fabricación de comprimidos recubiertos. Además, se introducen dos bandas de capa delgada entre dos rodillos de calandria, en donde el material del comprimido a recubrir se proporciona en forma de fluido entre ambas capas delgadas.

En la patente EP 2 042 165 se ha descrito un método con el que se pueden encapsular masas de fundición como producto de llenado, utilizando un material para recubrir que presenta un proceso termoplástico.

Sin embargo, generalmente de acuerdo con el estado del arte, no se pueden encapsular productos de llenado con una viscosidad mayor a 5000 mPa·s. También en la patente EP 2 042 165 se utiliza preferentemente un dispositivo convencional de troquelado rotativo, en el que la bomba dosificadora de pistón con la que se realiza la dosificación del producto de llenado, se encuentra dispuesta en la cuña de llenado de manera apartada a una distancia considerable (generalmente alrededor de 50 cm) del propio lugar de llenado de las cápsulas, y el producto de llenado dosificado se conduce a lo largo de dicho recorrido a través de conductos delgados en la cuña de llenado. Los productos de llenado altamente viscosos, cuya viscosidad depende en gran parte de la temperatura, no se pueden descargar, dado que no se pueden transportar de manera satisfactoria a través de los conductos delgados o bien, se pueden solidificar en dichos conductos. También la reducción de la viscosidad mediante el incremento de la temperatura del producto de llenado, de acuerdo con el estado del arte, se puede realizar sólo de manera limitada, dado que la temperatura del producto de llenado se encuentra bajo la temperatura de sellado de las bandas de la cubierta, hecho que en el caso de las soluciones de gelatina asciende a alrededor de 40°C, para soluciones de almidón/carragenina a alrededor de 60°C.

En la fabricación de masas de llenado fundidas que contienen una o una pluralidad de sustancias activas (en este caso API = ingrediente farmacéutico activo, en donde entre ellos también se consideran, por ejemplo, sustancias cosméticas o sustancias alimenticias) se puede confirmar que la preparación convencional de una masa fundida generalmente plantea también problemas de estabilidad. Mientras que en la preparación convencional de una matriz que contiene ingredientes farmacéuticos activos, cuyo llenado en cápsulas blandas se puede realizar en un periodo de tiempo de varias horas a temperaturas de hasta 40°C, sin pérdidas significantes de ingredientes farmacéuticos activos debido a la destrucción térmica o térmica oxidativa, ante temperaturas que superan los 100°C no se puede garantizar un almacenamiento del producto de llenado sin consecuencias indeseables. La patente EP1216680 revela un dispositivo con todas las características técnicas del concepto general de la reivindicación 9.

5 Por consiguiente, el objeto de la presente invención consiste en crear un método de la clase mencionada en la introducción, con el cual se puedan alimentar cápsulas blandas mediante el principio de troquelado rotativo con productos de llenado altamente fundentes o bien, viscosos. Además, se crea un dispositivo apropiado para dicho método, que resulta económico de fabricar y simple de mantener. Además, las masas fundidas altamente viscosas se deben poder dosificar de la manera más precisa posible.

10 Dicho objeto en relación con el método, se resuelve con un método que presenta las características de la reivindicación 1. De manera diferente a las bombas dosificadoras de pistón convencionales, el medio de distribución genera conforme a la presente invención, al menos, un flujo de producto de llenado continuo, preferentemente sin fluctuación de presión. Dicho flujo se distribuye en porciones individuales a través de un dosificador dispuesto de manera separada del medio de distribución, preferentemente en el interior de la cuña de llenado, antes de que dichas porciones alcancen el lugar para el llenado de las cápsulas.

15 Por lo tanto, el principio básico de la presente invención consiste en que la dosificación del producto de llenado no se realiza como hasta el momento, separadas espacialmente del propio lugar para el llenado de las cápsulas en la cuña de llenado, sino que se realiza directamente en dicho lugar. De esta manera, se evita la delicada distribución del producto de llenado altamente viscoso a través de conductos delgados y extensos.

De manera particularmente ventajosa, el producto de llenado se prepara en el medio de distribución obteniendo una masa fundida viscosa, con una temperatura de 51° a 200°C. De esta manera, el medio de distribución cumple una doble función, es decir, funciona como una bomba y como un dispositivo de fundición.

20 De manera ventajosa, la presión de distribución y el recorrido de distribución entre el medio de distribución y el lugar para el llenado de las cápsulas, se dimensiona de manera que el producto de llenado, después de abandonar el medio de distribución, alcance el lugar para el llenado de las cápsulas en un periodo de tiempo menor a 30 minutos, preferentemente menor a 10 minutos, y de manera particularmente preferente en un periodo de tiempo menor a 3 minutos. Se ha comprobado sorprendentemente que dicha ventana de tiempo de algunos minutos resulta suficiente para mantener lo suficientemente estable una cantidad considerable de ingredientes farmacéuticos activos en el producto de llenado, también ante temperaturas de 51 a 200°C.

25 También resulta particularmente ventajoso, cuando el flujo de producto de llenado es distribuido por el dosificador en, al menos, dos flujos parciales que conducen hacia lugares de llenado por separado, en donde la distribución se realiza de manera desfasada, de manera que el llenado final de las cápsulas se logra con los flujos parciales uno después de otro, y respectivamente se libera el segundo flujo parcial antes de que se interrumpa el primer flujo parcial. Dicho modo de funcionamiento permite que se pueda mantener un flujo de distribución sin fluctuaciones de presión entre el medio de distribución y el dosificador.

30 Los resultados ventajosos se pueden lograr cuando las porciones individuales del flujo de producto de llenado se conducen entre el dosificador y el lugar para el llenado de las cápsulas, a lo largo de una distancia de 0 a 50mm como máximo, preferentemente hasta 30mm como máximo. Ante las temperaturas elevadas mencionadas anteriormente, dichas distancias resultan suficientes para evitar depósitos en las paredes de los conductos o una obstrucción de dichos conductos.

35 En primer lugar el producto de llenado se puede fundir como una mezcla compuesta por un material de matriz y una sustancia activa, y después se puede almacenar temporalmente en un estado sólido y fragmentado. A continuación, se puede fundir nuevamente el producto de llenado ya preparado, y se puede suministrar al dosificador mediante el medio de distribución, en cargas muy reducidas como máximo. De esta manera, siempre se puede solicitar un producto de llenado deseado, sin dañar la sustancia activa.

40 La distribución del flujo de producto de llenado hacia el dosificador se realiza, de manera ventajosa, con un medio de distribución de desplazamiento rotativo. Además, se puede tratar de una bomba helicoidal, preferentemente de un dispositivo de extrusión de fundición. Las bombas helicoidales presentan la ventaja de una distribución sin pulsaciones. Sin embargo, resultan concebibles, por ejemplo, también las bombas de engranajes o las bombas de paletas.

45 Mediante dicho método se logran ventajas adicionales cuando durante la dosificación del flujo de producto de llenado, dicho flujo presenta una viscosidad dinámica mayor a 5000 mPa*s ante una temperatura ambiente, es decir, a una temperatura de 0° a 60°C, preferentemente de 0° a 50°C. Por el contrario, en el caso que la temperatura sea mayor a 50°C, la viscosidad debe ser, al menos, mayor a 10 mPa*s, preferentemente mayor a 1000 mPa*s, se prefiere particularmente mayor a 5000 mPa*s.

50 El objeto de la presente invención en relación con el dispositivo, se resuelve con un dispositivo que presenta las características de la reivindicación 9. Además, se prefiere particularmente la disposición del dosificador en el interior de la cuña de llenado. En el interior de la cuña de llenado significa entre ambas superficies convexas de la cuña, y lo

más cerca posible de la superficie. En casos determinados y según el dimensionamiento de la cuña de llenado, también resultaría concebible ubicar el dosificador en el exterior de la cuña de llenado, es decir, por ejemplo, en un lado frontal o en el lado superior de la cuña de llenado.

5 Como se ha mencionado anteriormente, el medio de distribución es de manera ventajosa un medio de distribución de desplazamiento rotativo, particularmente una bomba helicoidal, y preferentemente es un dispositivo de extrusión de fundición. Entre el dosificador y el lugar para el llenado de las cápsulas en las superficies de la cuña de llenado, se encuentran dispuestos conductos de distribución con una longitud máxima de 50mm, aunque preferentemente sólo de 30mm.

10 Para evitar picos de presión, el flujo de producto de llenado se puede distribuir en el dosificador, al menos, en dos flujos parciales que se pueden conducir directamente o a través de conductos de distribución separados hacia lugares de llenado separados, en donde los flujos parciales se pueden lograr de manera desfasada uno después de otro. Para dicho fin, se pueden descubrir una después de otra las secciones transversales de orificios para cada flujo parcial, en correspondencia con unas curvas superpuestas en forma sinusoidal, y dichas secciones se pueden cerrar nuevamente.

15 El dosificador puede presentar, al menos, un eje dosificador hueco que se encuentra alojado de manera que pueda rotar en la cuña de llenado, y que presenta orificios de salida que en, al menos, una posición angular de rotación corresponde a un orificio o bien, a un conducto en la cuña de llenado. Un eje dosificador hueco de esta clase se puede utilizar de manera que se economice espacio, y se puede montar próximo a las superficies de la cuña de llenado. El eje dosificador hueco puede penetrar en la cuña de llenado, desde ambos lados frontales o desde la
20 superficie de la cuña de llenado, en cualquier posición relativa. Sin embargo, resulta particularmente ventajoso cuando el eje dosificador hueco se encuentra alojado de manera paralela a los ejes de rotación de los rodillos de moldeado, y porque cada orificio de salida se puede conectar ya sea con un conducto que conduce hacia las superficies de la cuña, o con un conducto que conduce hacia el extremo de la cuña de llenado. También resulta concebible la aplicación de una pluralidad de ejes dosificadores huecos, por ejemplo, en cada lateral de la cuña de
25 llenado. Cuando los ejes dosificadores huecos rotan en sentidos opuestos, se puede neutralizar un par de fuerzas generado por la fricción en la cuña de llenado.

Sin embargo, el dosificador puede presentar también, al menos, una corredera de dosificación que se encuentra alojada en la cuña de llenado de manera que se pueda desplazar de manera lineal, y con la cual se pueden descubrir o bien, cerrar de forma cíclica los conductos de alimentación para el producto de llenado. También una
30 corredera de dosificación de esta clase podría penetrar en la cuña de llenado, desde cualquier lateral de la cuña de llenado, exceptuando las superficies de la cuña. También en este caso resulta concebible la aplicación de una pluralidad de correderas de dosificación o de pares de correderas de dosificación. De manera ventajosa la, al menos una, corredera de dosificación se encuentra alojada perpendicular a un plano que se extiende a través de ambos ejes de rotación de los rodillos de moldeado. Esto presenta la ventaja de que no se ejerce ningún par de fuerzas en la cuña de llenado alojada de manera flotante, y se proporciona más espacio para el alojamiento sobre la cuña de
35 llenado.

Sin embargo, la corredera de dosificación puede estar conformada también como un tubo dosificador a través del cual se puede suministrar el producto de llenado. De esta manera, la función del tubo dosificador resulta comparable con la del eje dosificador hueco, en donde, sin embargo, el desplazamiento no se desarrolla de manera rotativa, sino
40 lineal.

Finalmente, resulta concebible el dosificador conformado como una válvula con, al menos, una aguja de válvula que actúa junto con un asiento de válvula en la cuña de llenado. De esta manera, la distribución del flujo de producto de llenado se puede realizar con carreras de la válvula muy reducidas, según el dimensionamiento del asiento de
válvula.

45 De acuerdo con la presente invención, por un producto de llenado altamente viscoso se entiende un material que presenta una viscosidad mayor a 5000 mPa*s cuando se dosifica en las cápsulas blandas. Dado que generalmente se realiza una transición del estado sólido al líquido (masa fundida) o bien, una reducción de la viscosidad mediante el incremento de la temperatura, dicho valor límite de 5000 mPa*s se entiende como la temperatura más baja posible en términos técnicos, para la dosificación y el encapsulado.

50 De acuerdo con la presente invención, el producto de llenado se prepara en un dispositivo de distribución de masa fundida viscosa, en forma de una masa fundida. A continuación, el producto de llenado fundido se conduce a través de un dosificador dispuesto, al menos, parcialmente de manera directa en la cuña de llenado. Dicho dosificador está compuesto preferentemente por un eje dosificador giratorio que se describe en detalle a continuación.

55 De acuerdo con la presente invención, por un dispositivo de distribución de masa fundida viscosa, se entiende preferentemente un dispositivo de extrusión de fundición o una bomba de fundición (1 ó 2 extrusores de eje). El

dosificador se encuentra conectado directamente en un extremo con el dispositivo de distribución de masa fundida viscosa, y se encuentra montado de manera que se pueda mover en la cuña de llenado.

5 En otra forma de ejecución de acuerdo con la presente invención, el dosificador se puede conformar como una corredera, en donde la corredera de dosificación se encuentra conectada con el dispositivo de extrusión de fundición en un extremo, y en una sección que se encuentra en la cuña de llenado presenta, al menos, una perforación que se puede encontrar abierta o bien, cerrada mediante un empuje hacia delante o hacia atrás de una unidad de cierre. Las disposiciones presentadas a continuación para un eje dosificador, también se pueden utilizar para una corredera de esta clase, con la diferencia de que los conductos de dosificación no se liberan con la ayuda de un movimiento giratorio, sino con la ayuda de un movimiento de avance y retroceso.

10 En otra forma de ejecución de acuerdo con la presente invención, el dosificador puede estar compuesto por un conducto dosificador que se encuentra conectado en un extremo con el dispositivo de extrusión de fundición, y en una sección que se encuentra en una cuña de llenado presenta, al menos, una perforación, en donde el conducto dosificador se encuentra dispuesto de manera fija en la cuña de llenado, y la, al menos una, perforación se puede abrir o bien, cerrar mediante una válvula. Preferentemente, las válvulas se pueden controlar mediante un árbol de levas.

15 Se prefiere constructivamente el eje dosificador que se presenta en detalle a continuación dado que mediante la selección de los materiales, por ejemplo, acero cubierto con PTFE (politetrafluoretileno), acero templado, o cerámica, se puede adaptar de una manera exacta, y se puede accionar con o sin agentes lubricantes y de hermeticidad. Además, el eje dosificador puede rotar/pivotar de forma cíclica o continua, y la velocidad del movimiento se puede adaptar de una manera simple a la viscosidad, al tamaño de la cápsula, al diámetro del conducto de llenado, etc.

20 Una sección del eje dosificador se encuentra en la cuña de llenado y presenta perforaciones. Dichas perforaciones (orificios) conectan el eje dosificador, ya sea directamente o a través de conductos reducidos, con depresiones en los rodillos de moldeado.

25 El eje dosificador se encuentra dispuesto en la cuña de llenado de manera tal que su sección que presenta perforaciones, se encuentre posicionada directamente en el propio lugar de llenado de las cápsulas, o sólo algo apartada de dicho lugar.

30 De acuerdo con una forma de ejecución de la presente invención, entre el dosificador y el orificio de salida de producto de llenado, se encuentra dispuesto un conducto dosificador con una longitud menor a 50 mm, preferentemente menor a 30 mm. Sin embargo, de manera ideal el dosificador, preferentemente el eje dosificador, es directamente el mecanismo de cierre del orificio de producto de llenado, y evita la utilización de un conducto de producto de llenado.

35 El producto de llenado altamente viscoso se conduce sin problemas hacia la cuña de llenado, a través del eje dosificador de grosor comparativamente considerable, hasta alcanzar el propio lugar de llenado de las cápsulas. Resulta particularmente ventajoso que en dicho recorrido reducido no se puedan producir descensos de la presión o de la temperatura que no se puedan controlar.

40 Una masa viscosa se puede dosificar a través de las perforaciones en el dosificador, preferentemente del eje dosificador, hacia las depresiones de los rodillos de moldeado, cuando las perforaciones y las depresiones se encuentran unidas entre sí de manera que se encuentran comunicadas unas con otras. En una primera posición, este es el caso en el que las perforaciones del eje dosificador se abren exactamente hacia las depresiones de los rodillos de moldeado, o en el que las perforaciones del eje dosificador se encuentran dispuestas en coincidencia con precisión de ajuste con los orificios de los conductos provistos en la cuña de llenado, en donde los orificios de salida de los conductos, por su parte, se encuentran posicionados coincidiendo con precisión de ajuste con las depresiones en los rodillos de moldeado.

45 Mientras exista dicha conexión de comunicación, el producto de llenado se dosifica en las depresiones de los rodillos de moldeado. Dicha conexión de comunicación se cancela mediante la rotación del eje dosificador desde la primera posición, de manera que las perforaciones del eje dosificador ya no se abran directamente hacia las depresiones del rodillo de moldeado, o hacia los conductos de conexión en la cuña de llenado. De esta manera, mediante la rotación del eje dosificador con una velocidad determinada, se puede lograr que una cantidad de producto de llenado dosificada de manera exacta, llegue a las depresiones de los rodillos de moldeado a través de las perforaciones.

50 De esta manera, de acuerdo con la presente invención, se utiliza un principio de dosificación completamente diferente al principio convencional del estado del arte, con bombas dosificadoras de pistón. La dosis ya no es un volumen medido previamente mediante el volumen del pistón, y descargado mediante una pluralidad de

distribuciones de "columna" hidrostática, sino que se trata de un volumen que se descarga en las cápsulas a través de los orificios definidos en relación con el tiempo, la temperatura, la viscosidad y la presión.

5 Un eje dosificador conforme a la presente invención presenta preferentemente, al menos, la longitud de una cuña de llenado, es decir, 7,5 pulgadas, 10 pulgadas, etc., un diámetro de 2-5 cm y un grosor de pared de 1-5 mm. Los orificios (perforaciones) para la salida del producto de llenado viscoso, se pueden conformar de manera circular o en forma de ranura.

10 La dosificación se puede lograr también mediante la rotación correspondiente de los rodillos de moldeado. Sin embargo, se prefiere lograr el corte del flujo de producto de llenado mediante la rotación del eje dosificador, dado que de esta manera dicha tarea no debe ser realizada por las bandas de capa delgada sensibles o bien, no puede ingresar producto de llenado entre la cuña de llenado y la banda.

De manera muy similar, se puede utilizar una corredera de dosificación, es decir, una pieza preformada hueca rellena con producto de llenado, en forma de barra circular o rectangular y plana, o de forma compleja, que también presenta orificios de salida cuyo mecanismo de apertura y de cierre no funciona mediante rotación o balanceo, sino mediante un empuje de avance y de retroceso.

15 También las perforaciones (orificios) dispuestos en un conducto dosificador fijo (por ejemplo, un cilindro dosificador), se pueden abrir y cerrar mediante válvulas para el paso de producto de llenado viscoso.

20 De acuerdo con una forma de ejecución preferida de la presente invención, el eje dosificador presenta en su sección que se encuentra en la cuña de llenado, al menos, dos perforaciones que en una primera posición conducen directamente hacia las depresiones de dos rodillos de moldeado, y en una segunda posición se encuentran separadas de las depresiones en los rodillos de moldeado, en donde desde la primera posición se puede pasar a la segunda posición mediante la rotación ya se del eje dosificador o de los rodillos de moldeado. Se prefiere la primera variante (rotación del eje dosificador), dado que como se ha explicado anteriormente, el corte del flujo de producto de llenado se logra mediante la rotación del eje dosificador.

25 De acuerdo con otras formas de ejecución de la presente invención, en la cuña de llenado existe, al menos, un conducto que en una primera posición comunica una perforación del eje dosificador con las depresiones de los rodillos de moldeado. Dicho conducto es corto en comparación con los conductos que existen en la cuña de llenado en el estado del arte. Como se ha descrito, mientras que en el estado del arte el producto de llenado se dosifica en una bomba dosificadora apartada, y a continuación se conduce hacia el propio lugar de llenado a través de conductos delgados de 1-3 mm de diámetro a lo largo de un recorrido de alrededor de 50 cm, los conductos en la presente invención se utilizan sólo para conformar un puente para la distancia reducida entre las perforaciones del eje dosificador dispuesto en el interior de la cuña de llenado, hacia las depresiones en los rodillos de moldeado. Dentro de dicha distancia reducida, tampoco se presentan problemas cuando se utiliza un producto de llenado altamente viscoso, como por ejemplo, solidificación u obstrucción de los conductos.

35 Preferentemente, los conductos no presentan una longitud mayor a 30 mm, de manera aún más preferente, no mayor a 5 mm. El diámetro del conducto de llenado asciende, al menos, a 1 mm, preferentemente a 2 mm, de manera aún más preferente a 1/3 del diámetro de la cápsula o bien, 1/3 del ancho de la copa que pasa frente al orificio de llenado.

40 De acuerdo con la presente forma de ejecución, se pueden realizar diferentes conformaciones del conducto o de los conductos. Por ejemplo, puede existir un único conducto que, en la primera posición, conecta una perforación del eje dosificador con una cavidad conformada por dos depresiones de diferentes rodillos de moldeado, y que puede conducir producto de llenado hacia dicha cavidad (llenado a través del orificio del cabezal).

45 De acuerdo con otra forma de ejecución, en la cuña de llenado existe un conducto que se conforma en forma de Y. En otras palabras, el conducto se divide partiendo del extremo en el eje dosificador orientado hacia la perforación, en dos conductos que conducen respectivamente a una depresión de un rodillo de moldeado. En este caso, las depresiones de los rodillos de moldeado se llenan por separado, de manera que en el sellado a continuación para obtener la cápsula final, el producto de llenado ya se encuentre en el interior de la cápsula.

50 De acuerdo con otra forma de ejecución, en la cuña de llenado se proporcionan una pluralidad de conductos separados que se pueden conectar de manera secuencial con perforaciones del eje dosificador y depresiones en los rodillos de moldeado. De esta manera, se puede realizar una dosificación de forma cíclica del producto de llenado. Preferentemente, en este caso se proporcionan cuatro conductos separados en la cuña de llenado, que se encuentran dispuestos de a pares a la izquierda y a la derecha del eje dosificador, de manera que en una primera posición ambos conductos dispuestos más abajo en la cuña de llenado, comuniquen dos perforaciones del eje dosificador con las depresiones de los rodillos de moldeado, y de manera que en una segunda posición ambos conductos dispuestos más arriba en la cuña de llenado, comuniquen dos perforaciones del eje dosificador con las

depresiones de los rodillos de moldeado, en donde la primera posición puede pasar a la segunda posición mediante la rotación del eje dosificador.

5 El número de perforaciones en el eje dosificador puede ser seleccionado por el experto en el arte como rutina, en correspondencia con las condiciones del proceso. En una conformación convencional conforme a la presente invención, el eje dosificador presenta cuatro perforaciones. Las perforaciones se encuentran distanciadas unas de otras preferentemente mediante un segmento cuadrante. En la forma de ejecución anteriormente descrita con una pluralidad de conductos, preferentemente cuatro conductos separados, puede resultar ventajosa la selección de una distancia reducida entre dos perforaciones adyacentes, por ejemplo, un segmento con la octava parte de un círculo. En correspondencia, se incrementa la distancia en relación con la siguiente perforación (en el caso de 4 perforaciones).

10 Las perforaciones se encuentran dispuestas en la sección del eje dosificador que se encuentra en la cuña de llenado, de manera tal que dichas perforaciones se pueden conectar de manera que comuniquen con las depresiones de los rodillos de moldeado directamente o a través de conductos en la cuña de llenado, y presentan preferentemente un diámetro que corresponde al diámetro del o de los conductos en la cuña de llenado.

15 El eje dosificador se puede montar en una cuña de llenado utilizada convencionalmente de un dispositivo de troquelado rotativo. Además, se realiza una perforación en la cuña de llenado, que presenta un diámetro levemente mayor que el diámetro exterior del eje dosificador, de manera que el eje dosificador pueda rotar sin fricción en el interior de la cuña de llenado. Además, en comparación con una cuña de llenado convencional, no se requiere el conducto de longitud convencional de la bomba dosificadora de pistón (que generalmente no se encuentra presente conforme a la presente invención) que conduce hacia el propio lugar de llenado y, por lo tanto, generalmente se omite. En lugar de ello, se proporciona el, al menos un, conducto anteriormente descrito en la cuña de llenado, que conecta, al menos, una perforación del eje dosificador con las depresiones de los rodillos de moldeado.

20 Sin embargo, de acuerdo con una forma de ejecución de la presente invención, además del dispositivo dosificador descrito en este caso, se puede proporcionar una alimentación convencional de producto de llenado mediante una bomba dosificadora de pistón por separado, de manera que cuando sea necesario también se pueda accionar de una manera convencional el dispositivo de troquelado rotativo conforme a la presente invención.

25 Conforme a la presente invención, el eje dosificador atraviesa la cuña de llenado. Como se ha descrito anteriormente, un extremo del eje dosificador se conecta con un dispositivo de distribución de masa fundida viscosa. El otro extremo del eje dosificador que abandona la cuña de llenado del lado opuesto al dispositivo de distribución de masa fundida viscosa, se conecta con un motor que puede generar un movimiento de rotación del eje dosificador. Además, se puede utilizar cualquier motor convencional que pueda generar un movimiento continuo u oscilatorio del eje dosificador.

30 La velocidad de rotación o la velocidad oscilatoria del eje dosificador, puede ser seleccionada libremente por el experto en el arte en correspondencia con las condiciones del proceso deseadas, y de esta manera se sincroniza la velocidad con que se proporcionan las copas de las cápsulas, de manera que comience un llenado poco después del posicionamiento del orificio de llenado dentro del borde de la copa de la cápsula, y de manera que finalice poco antes del posicionamiento del orificio de llenado frente al borde enfrentado de la copa de la cápsula.

35 La cuña de llenado anteriormente descrita con el eje dosificador, o la corredera dosificadora, o el conducto dosificador con válvulas, se montan, conforme a la presente invención, en un dispositivo convencional de troquelado rotativo junto con el dispositivo de extrusión de fundición. Los dispositivos de troquelado rotativo y el método de troquelado rotativo se conocen en general y se describen, por ejemplo, en la patente EP-1 103 254 A1. Se remite de manera explícita a la revelación correspondiente de la patente EP-1 103 254 A1.

40 Para la preparación del producto de llenado, se puede utilizar cualquier dispositivo convencional de extrusión de fundición. Dichos dispositivos son conocidos por el experto en el arte, por lo tanto, no resulta necesaria una explicación detallada en este caso.

45 Para compensar eventuales fluctuaciones de presión en el eje dosificador debidas al funcionamiento del dispositivo de distribución de masa fundida viscosa, de acuerdo con una forma de ejecución preferida de la presente invención, en el eje dosificador se puede proporcionar una bomba con una unidad de ajuste de la presión diferencial, por ejemplo, entre el dispositivo de distribución de masa fundida viscosa y el eje dosificador.

50 Mediante la presente invención se logra la fabricación de cápsulas blandas con un producto de llenado que se puede fundir, con las protecciones térmicas posibles, mediante la técnica de troquelado rotativo, y se logra el perfeccionamiento de la tecnología de dosificación, principalmente para el caso de índices de viscosidad elevados del producto de llenado.

Para aprovechar dicho rendimiento en la fabricación de cápsulas con productos de llenado altamente fundentes, se deben considerar algunos principios, y se deben trasladar al dispositivo conforme a la presente invención:

o Fabricación continua sin latencias del producto de llenado, y llenado de las cápsulas blandas (sin procesos por lotes);

5 o Dosificación de ingredientes farmacéuticos activos, mezclado con la matriz del producto de llenado y fundición para obtener una masa homogénea, o refundición de una masa fundida homogénea enfriada directamente antes de la dosificación y el encapsulado ("fundición por demanda");

o Dosificación precisa con fluctuaciones mínimas de presión;

10 o Corte suave de la dosis dosificada de la "columna" altamente viscosa, sin participación de la masa de la cubierta, es decir, sin contacto con dicha masa de la cubierta;

o Control / compensación de las pérdidas térmicas;

o Enfriamiento rápido después del moldeado;

Por consiguiente, la presente invención hace referencia también a un método para la fabricación de cápsulas blandas, que comprende las siguientes etapas:

15 a) Preparación de un producto de llenado en un dispositivo de distribución de masa fundida viscosa a una temperatura en el rango de 51°C a 200°C,

b) Alimentación continua del producto de llenado hacia el interior de una cápsula conformada por dos bandas de capa delgada mediante los rodillos de moldeado,

20 caracterizado porque las etapas a) y b) se realizan en un dispositivo anteriormente descrito, en el transcurso de un periodo de tiempo menor a 30 minutos, preferentemente menor a 10 minutos, y de manera aún más preferente menor a 3 minutos.

25 Con el dispositivo de acuerdo con la presente invención, se puede cumplir simultáneamente con dichos principios. Mediante la cuña de llenado anteriormente descrita, diseñada para la dosificación con índices elevados de viscosidad, se permite un acoplamiento directo de conductos de alimentación de masa de llenado desde los dispositivos de extrusión de fundición, sometido a una presión elevada y a una temperatura elevada. De esta manera, en el caso del dispositivo conforme a la presente invención, se logra un enfriamiento mínimo manteniendo una presión uniforme. El producto de llenado se proporciona de manera localizada y sincronizada.

30 De acuerdo con la presente invención, la introducción del producto de llenado se realiza en la etapa de moldeado de la cápsula (por ejemplo, el método de troquelado rotativo) también ante una temperatura elevada que presenta, al menos, una magnitud tal que el producto de llenado fundido puede fluir de una manera óptima y se puede dosificar, aunque 10-150°C menos, preferentemente 20-50°C menos que la temperatura de sellado de la capa delgada termoplástica envolvente.

35 Se ha demostrado que la fórmula convencional del producto de llenado en el proceso por lotes, es decir, la fabricación de una cantidad mayor de producto de llenado en una fórmula, preferentemente en un depósito, significa una carga térmica considerable para los ingredientes farmacéuticos activos que contiene dicha fórmula, particularmente porque el almacenamiento de una masa, generalmente después de la fabricación, requiere de una pluralidad de horas hasta incluso días, y el producto de llenado completo se debe mantener a una temperatura elevada en estado fluido.

40 La estabilidad puede verse perjudicada generalmente por el tiempo, la temperatura (ecuación de Arrhenius), la cristalinidad (o bien la distribución de la dispersión molecular (solución)) y la presencia de otras sustancias reactivas (mezclas de sustancias).

45 Se ha revelado previamente la fabricación de esta clase de masas y la problemática de la degradación térmica. Sin embargo, resulta novedoso el envasado en cuerpos moldeados compuestos por un núcleo y una cubierta, como las cápsulas blandas. De manera sorprendente, se ha demostrado que para las sustancias activas farmacéuticas "nutricionales" que se utilizan generalmente (vitaminas, minerales, etc., en este caso ingredientes farmacéuticos activos en general) la curva de tiempo-temperatura permanece sin efectos negativos, la cual se obtiene ante temperaturas elevadas a partir del procesamiento en un extrusor y de la dosificación rápida en correspondencia en el encapsulado mediante troquelado rotativo. Este es el caso particularmente cuando:

a) los componentes individuales de la materia prima han sido fundidos al vacío o bien, bajo una atmósfera de gas protector;

5 b) se realiza una mezcla de los componentes en el último instante antes de la introducción en la cápsula (resulta particularmente apropiado un método continuo de fundición, mezclado y desgasificación, como en el caso de un extrusor de un eje o de dos ejes);

c) la dosificación en las mitades de las cápsulas se realiza en el menor tiempo posible después de la fundición, que se realiza conforme a la presente invención mediante una nueva forma de conducción de la masa y de dosificación;

d) se realiza un enfriamiento rápido de la cápsula fabricada;

10 e) el material termoplástico de la cubierta es tolerante en relación con los ciclos de ablandamiento y de choques de enfriamiento;

f) se considera la presión del vapor de agua o bien, la concentración de agua en los procesos de encapsulado y de enfriamiento (pobre en agua).

15 Aunque la presente invención se basa en la utilización de productos de llenado altamente viscosos, mediante el dispositivo conforme a la presente invención también se pueden utilizar para el llenado, de manera muy satisfactoria, productos de llenado poco viscosos, y dado que se transporta y se dosifica de manera isobárica, no cooscila ningún volumen hidrostático y se dosifica directamente en la cápsula sin volumen muerto.

20 Conforme a la presente invención, preferentemente el producto de llenado se prepara directamente antes del encapsulado, de manera continua a partir de los componentes básicos correspondientes, mediante fundición y mezclado. Preferentemente, al menos, una sustancia activa se dosifica en estado sólido y se mezcla en un extrusor de 2 ejes, continuamente junto con una matriz de producto de llenado apropiada, se funden juntas, y de manera ideal se disuelven en relación con los componentes seleccionados. Se obtiene una masa fundida molecularmente dispersa.

25 Conforme a la presente invención, por "molecularmente dispersa" se entiende una solución o una distribución similar a una solución, incluso una distribución coloidal del ingrediente farmacéutico activo, que esencialmente no presenta acumulaciones de concentración de dicho ingrediente que se puedan establecer de manera macroscópica, de forma cristalina o amorfa. La fase molecularmente dispersa puede ser líquida (solución), semisólida (sólida y líquida al mismo tiempo) o sólida (vidrio o semicristalina/cristalina).

30 La longitud (L) y el diámetro (D), así como la configuración de los tornillos sin fin de distribución que se encuentran en el interior del dispositivo de distribución de masa fundida viscosa, pueden ser seleccionados por el experto en el arte como una rutina procedimental en correspondencia con las condiciones de aplicación deseadas.

35 Lo mismo se considera para el perfil de la temperatura, la presión en la tobera de salida, el tiempo de permanencia y la capacidad de distribución en el extrusor. Sin embargo, dichas variables no son completamente independientes una de otras, de manera que se ha comprobado que resulta ventajosa la selección, a través de una bomba de masa fundida, por ejemplo, del volumen a transportar y de la presión para proporcionar al sistema de dosificación, diferente a la presión del extrusor.

En otra variante conforme a la presente invención, la matriz de masa fundida se puede conformar para obtener una columna, sola o como una masa fundida que contiene ingredientes farmacéuticos activos, se puede enfriar, cortar y almacenar temporalmente.

40 De manera particularmente ventajosa en términos de logística, en otra etapa en un sistema denominado "fundición por demanda", como se provee comercialmente, por ejemplo, por Robatech, Muri, Suiza o ITW Dynatec, 31 Volunteer Drive, Hendersonville, TN, el material se controla por porciones rápidamente y se funde nuevamente de manera cuidadosa, y mediante una bomba de masa fundida se proporciona nuevamente las presiones, las temperaturas y las capacidades de distribución deseadas para el sistema de dosificación de las cápsulas.

45 En otra forma de ejecución, el ingrediente farmacéutico activo se puede introducir en forma cristalina en una matriz previamente fundida, cuando otro dosificador mezcla el ingrediente farmacéutico activo durante el desarrollo de la extrusión con dos ejes, o cuando la mezcla de la matriz preparada en un primer extrusor se introduce en otro extrusor para amasar. En dicha forma de ejecución (1 eje, 2 ejes), el experto en el arte puede seleccionar como rutina procedimental el tamaño y la longitud (L/D) del extrusor, en correspondencia con las condiciones de aplicación deseadas (sustancia, flujo, temperatura, viscosidad, tiempo). De esta manera, si se desea, también se puede
50 garantizar la obtención de la cristalinidad del ingrediente farmacéutico activo. De manera particularmente preferente,

la sustancia activa se adiciona a la masa fundida con un tamaño granular controlado o con una forma de micropartícula controlada (micronizada, peletizada o recubierta).

5 En una forma de ejecución para los procesos rápidos de fundición y mezclado, y para masas de baja viscosidad, después de la fabricación en extrusores, además de la dosificación conforme a la presente invención, se puede dosificar además directamente mediante una bomba de pistón convencional, en una cápsula blanda con una cubierta termoplástica.

10 En una forma de ejecución particularmente preferida, se conecta en serie con un extrusor o una pluralidad de extrusores o sistemas de fundición por demanda, una bomba de fundición con un controlador de presión diferencial. Dicha bomba permite una distribución prácticamente sin fluctuaciones de presión, de la masa fundida hacia el dosificador. Esta clase de sistemas se pueden obtener comercialmente, por ejemplo, en Harrel Inc., East Norwalk, CT, Estados Unidos. Las bombas de fundición apropiadas también se pueden obtener en Robatech, Muri, Suiza; Kreyenborg, Münster, Alemania; Witte, Uetersen, Alemania o de otros fabricantes de la industria de materiales plásticos.

15 Conforme a la presente invención, se recomienda un sistema de dosificación que puede dosificar sin latencias masas fundidas calientes altamente viscosas en mitades de cápsulas, y con una conexión directa con un extrusor o con una bomba de fundición. Conforme a la presente invención, para la mayoría de ingredientes farmacéuticos activos, las temperaturas se encuentran por debajo de los 150°C, preferentemente debajo de los 120°C, preferentemente debajo de los 90°C, y una duración del proceso desde la dosificación hasta la introducción en la cápsula menor a 30 minutos, preferentemente menor a 10 minutos, de manera aún más preferente menor a 3 minutos.

Para dichas condiciones, el experto en el arte selecciona la composición de la sustancia de una masa fundida con menor viscosidad. El sistema conforme a la presente invención garantiza un margen de tolerancia para la viscosidad esencialmente mayor en comparación con la tecnología convencional para la fabricación de cápsulas blandas, aunque también para los componentes de la sustancia que se pueden utilizar (monómeros y polímeros).

25 Conforme a la presente invención, después de la fabricación la cápsula se enfría preferentemente por choques de enfriamiento para vitrificar el producto de llenado. Esto se realiza preferentemente mediante gases fríos (nitrógeno, aire, CO₂) o mediante un baño frío compuesto de líquidos compatibles con la cubierta.

30 Mediante la presente invención se logran trasladar las ventajas galénicas conocidas a partir de la fabricación de formas de dosificación por extrusión de fundición, por ejemplo, Metrex, (particularmente la propiedad de acción retardada del producto farmacéutico y la capacidad de dispersión molecular) a estructuras de núcleo/cáscara y, de esta manera, a formas de presentación recubiertas completamente y de manera uniforme, es decir, las cápsulas blandas. De esta manera, las ventajas de la tecnología de extrusión de fundición para la dosificación de determinados ingredientes farmacéuticos activos, se combinan con las ventajas de las formas de presentación completamente recubiertas (encapsulado). En particular, mediante la utilización de capas delgadas conformadas mediante un proceso termoplástico, para el recubrimiento de las cápsulas para los productos de relleno, fabricadas mediante la tecnología de extrusión de fundición, también se pueden utilizar, por ejemplo, acrilatos. Esto permite, por ejemplo, la conformación de las cápsulas con una cubierta compuesta por acrilatos resistentes a los jugos gástricos y, con ello, la acción farmacológica retardada del producto de llenado mediante una etapa a través de los acrilatos u otros polímeros.

40 Sin embargo, también resulta concebible la utilización de un material termoplástico para la cubierta y el producto de llenado, particularmente pobre en agua, que se disuelve en relación con el pH o mediante enzimas digestivas o que se puede desintegrar generalmente en puntos definidos mediante las enzimas.

45 Mediante la presente invención, las cápsulas blandas que comprenden una cubierta y un producto de llenado con, al menos, una sustancia farmacológica o fisiológicamente activa, se pueden fabricar en principio de manera que la cubierta esté compuesta por un material polimérico que se puede someter a un proceso termoplástico mediante extrusión de fundición, con una temperatura de sellado de hasta 250°C, y el producto de llenado fundido se alimenta a una temperatura elevada de entre 50-180°C, aunque menor a la temperatura de sellado del material de la cubierta, con índices de viscosidad de hasta 100.000 mPa·s. Los límites para la viscosidad ante la temperatura del proceso, se encuentran limitados para los valores inferiores exclusivamente mediante la tolerancia de los dispositivos de extrusión de fundición (en los extrusores, por ejemplo, el espacio entre la carcasa y el tornillo sin fin), y para los valores superiores mediante las relaciones de tiempo/presión que se encuentran a disposición para el llenado de las cápsulas.

Mediante la presente invención, se superan una serie de obstáculos tecnológicos que no se han podido solucionar en el estado del arte de hasta el momento:

- Protección de las sustancias activas ante un calor perjudicial en la preparación/fabricación;
 - Procesamiento de masas fundidas altamente viscosas;
 - Conformación continua y método de una etapa (en comparación con el moldeo por inyección o el calandrado o la conformación seguida del recubrimiento);
- 5 - Adaptación de las temperaturas del proceso de la cubierta y la masa de relleno, de manera que mediante los índices de viscosidad elevados que se pueden aceptar, el producto de llenado se pueda procesar, al menos, a 20°C menos que la masa de la cubierta, de manera que se logre una fusión óptima de ambas bandas de la cubierta y, de esta manera, se logra un revestimiento que presenta el mismo grosor de manera continua;
- 10 - Ajuste variable del método de liberación (resistencia de la cubierta a los jugos gástricos, liberación inmediata o retardada de la sustancia activa);
- Prevención de la recristalización de los ingredientes farmacéuticos activos o de la matriz del producto de llenado, compuestos por sistemas vítreos o semicristalinos;
 - Prevención considerable el uso de disolventes (sustancias de bajo peso molecular con una presión de vapor elevada), excepto en el caso que la formulación del producto de llenado requiera de la presencia de disolventes, debido a la solubilidad del ingrediente farmacéutico activo.
- 15 En comparación con el estado del arte, de acuerdo con la presente invención se obtienen las siguientes ventajas:
- La cápsula blanda conforme a la presente invención es mecánicamente flexible y estable. Las cápsulas se encuentran cerradas en todos sus lados, no se pueden vaciar, y en la superficie exterior de la cubierta no presentan ingredientes farmacéuticos activos;
- 20 - Los productos de llenado de las cápsulas blandas conformes a la presente invención, se pueden formular fácilmente de manera que se liberen de manera retardada;
- Las propiedades mecánicas/químicas de la cubierta de la cápsula blanda conforme a la presente invención, se pueden adaptar fácilmente a diferentes propiedades del producto de llenado o al ambiente de almacenamiento;
 - La cubierta de la cápsula puede estar conformada por diversos materiales termoplásticos, particularmente también por polímeros resistentes a los jugos gástricos. En las cápsulas blandas conformes a la presente invención, se suprime un recubrimiento adicional.
- 25 - La cubierta de la cápsula contiene antes y durante el proceso termoplástico y la conformación, y durante el almacenamiento de la cápsula, sólo la cantidad máxima de agua que pueda aceptar el material polimérico, debido a la absorción en relación con la humedad del depósito. Por consiguiente, la composición del producto de llenado no varía en absoluto mediante la penetración de agua o de agente de ablandamiento. Naturalmente, también se puede utilizar un polímero que ha sido secado, o al cual se han agregado cantidades de agente de ablandamiento, de disolvente o de agua, necesarias para la plasticidad o para los datos mecánicos durante la utilización;
- 30 - Se pueden utilizar no sólo matrices del producto de llenado con base de polímeros, sino también con base de moléculas reducidas que se disuelven rápidamente en agua, que se funden y se solidifican de manera vítrea, cristalina o semicristalina;
- 35 - Se puede eliminar la interacción de la cubierta con el producto de llenado, dado que con el incremento de solidez y el incremento en la uniformidad de las fases del producto de llenado, decrece también particularmente el intercambio de agente de ablandamiento o de otras moléculas reducidas (difusión);
- 40 - El grado de dispersión molecular de los productos de llenado se puede conservar con un incremento en la solidez y con un incrementeo en la uniformidad de las fases. Se evita la recristalización de la sustancia activa.
- Mediante la presente invención se pueden realizar nuevas combinaciones de material de cubierta y producto de llenado, que hasta el momento no se podían realizar por razones de la tecnología de procesos. Dado que con el dispositivo conforme a la presente invención, ante temperaturas elevadas también se pueden encapsular productos de llenado altamente viscosos, también se pueden utilizar otros materiales de recubrimiento.
- 45 El material de recubrimiento se compone de un material polimérico que se puede someter a un proceso termoplástico mediante extrusión de fundición. Por extrusión de fundición en el sentido de la presente invención, se

entiende la fabricación, la deformación y el sellado de una masa termoplástica ante presiones mayores a 1 bar (preferentemente mayores a 10 bares, se prefiere particularmente mayores a 100 bares) y temperaturas mayores a 60°C, preferentemente mayores a 80°C, se prefiere particularmente mayores a 100°C.

5 En la extrusión de fundición se conforma una banda a partir del material correspondiente, en tanto que se obtiene una forma de capa delgada del material a través de una boquilla de ranura lineal o con la ayuda de un método de soplado, ante índices de viscosidad que no permiten un procesamiento utilizando la fuerza de gravedad (colada). Por lo tanto, en la extrusión de fundición se deben incrementar necesariamente la temperatura (alrededor de, al menos, 20-50°C), así como la presión (a más de 10 o incluso mayor a 100 bares) en comparación con las condiciones del ambiente. Eventualmente, al material que se puede someter a un proceso termoplástico, se puede
10 adicionar un agente de ablandamiento y/o agua, así como aditivos usuales, como por ejemplo, lubricantes. La extrusión de fundición se puede realizar en un extrusor de doble tornillo sin fin, o en un extrusor de tornillo sin fin único, como resultan lo suficientemente conocidos por el experto en el arte.

15 Conforme a la presente invención, el material polimérico que se puede someter a un proceso termoplástico mediante extrusión de fundición, se puede seleccionar, por ejemplo, del grupo compuesto por polivinilpirrolidona, éster de celulosa y éter de celulosa, polivinilalcohol, acetales de polivinilalcohol, polímeros de injerto de polietilenglicol-polivinilalcohol, ácido poliacrílico (Carbopol), éster de ácido poliacrílico, polioxietileno (Polyox), polioisopropileno, almidón, ácido poliláctico, ácido coglicólico poliláctico, gelatina, carragenina, caseína, gluten y sus mezclas.

20 Por ejemplo, para los materiales apropiados conforme a la presente invención, se prefieren las mezclas que contienen almidón reveladas en la patente EP 1 103 254 A1, así como los materiales de recubrimiento revelados en la patente EP 1 586 436 A1, en donde en el último caso se prefieren materiales de recubrimiento con base de PVACL.

25 Conforme a la presente invención, se pueden utilizar también los polímeros termoplásticos descritos en la patente EP-1 586 436 A1, que se seleccionan del grupo compuesto por polivinilalcohol, éter de celulosa, policaprolactona, poliamidas, ácido poliacrílico, polivinilpirrolidona, ácido poliláctico, o acetales de polivinilalcohol (PVACL), derivados o mezclas de dichos compuestos. Se remite de manera explícita a la revelación correspondiente de la patente EP-1 586 436 A1.

30 Además, todos los polímeros que se pueden someter a un proceso termoplástico, con una temperatura suficiente de circulación y de sellado de entre 80°C y alrededor de 250°C, así como con una solidez suficiente y una deformación por tracción próxima a la temperatura de sellado, una flexibilidad suficiente y una resistencia al choque, se pueden utilizar como material de recubrimiento, independientemente de si dichos polímeros son hidrosolubles o no.

35 Como polímeros interesantes para la administración oral en personas (sin realizar una enumeración definitiva), además de los grupos o agentes individuales mencionados anteriormente, se pueden considerar la hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), etilcelulosa (EC), celulosa acetato ftalato (CAP), hidroxipropilmetilcelulosa ftalato (HPMCP), acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS, Acoat), carboximetil celulosa de sodio (CMC), polivinilpirrolidona (PVP), copolímero de polivinilpirrolidona vinil acetato (Kollidon VA), polímero de injerto de polivinilalcohol-polietilenglicol (Kollicoat IR), Carbopol (policarbofil), copolímero de ácido metacrílico (Eudragit), copolímero de etilacrilato y de ácido metacrílico (Eudragit), copolímero de aminoalquilmetacrilato (Eudragit), polietilenglicol, poliox, proteína de maíz (zeína), proteína de trigo (gluten) y proteína de soja.

40 Conforme a la presente invención, la cubierta está compuesta preferentemente por un polímero termoplástico hidrosoluble a 37°C, para la administración oral en el sector de los productos alimenticios o de los productos farmacéuticos.

Además, conforme a la presente invención, la cubierta está compuesta preferentemente de polímeros resistentes a los jugos gástricos, o que se disuelven en relación con el pH.

45 A partir de dichos materiales, mediante la extrusión de fundición se generan capas delgadas que en el método de fabricación convencional de cápsulas blandas, como por ejemplo, el método de troquelado rotativo, se pueden procesar hasta obtener cápsulas blandas. De esta manera, se obtienen ventajas significativas en comparación con el estado del arte de hasta el momento de las cápsulas blandas, en donde para lograr determinadas propiedades de la cubierta, como resistencia a los jugos gástricos, en una segunda etapa la cápsula blanda conformada se debe
50 recubrir con un polímero funcional.

En comparación con el material de la cubierta, para el cual en el caso de la temperatura de procesamiento (alimentación, deformación en el llenado, sellado) se establecen determinados requisitos mínimos en relación con las propiedades mecánicas, en el caso de la masa fundida del producto de llenado, sólo se debe considerar que cuando se introduce en la mitad de la cápsula blanda, la temperatura de la masa se encuentra por debajo de la

temperatura de procesamiento de la banda. Los datos mecánicos restantes no cumplen con una función esencial, excepto la viscosidad máxima.

5 La formulación del material de llenado se selecciona de manera que no se exceda una viscosidad máxima para la dosificación en el caso de la temperatura de procesamiento de la banda. Además, resulta suficiente la selección de las sustancias apropiadas (polímeros, mezclas de polímero/monómero) o bien, la selección de las longitudes de cadena correctas de un polímero.

10 Para la utilización como formas de presentación oral en el sector de los productos alimenticios o farmacéuticos, los productos de llenado conforme a la presente invención deben presentar una biodisponibilidad potencial suficiente ante el contacto con el agua. Por "biodisponibilidad potencial suficiente" se entiende unas propiedades del ingrediente farmacéutico activo en el tracto intestinal del estómago, que se adapten inmediatamente a la acción farmacológica y a las circunstancias fisiológicas, o molecularmente dispersa y de acción retardada. Ante una hidrosolubilidad óptima de la sustancia, se debe disolver, al menos, el 80% del ingrediente farmacéutico activo en el tiempo requerido en los líquidos del tracto digestivo del estómago, hecho que se puede medir mediante una simulación que comprenda la denominada liberación. Para ingredientes farmacéuticos activos con una baja hidrosolubilidad o lipófilos, que no se pueden mezclar con agua, se entiende la emulsificación de, al menos, el 80% del ingrediente farmacéutico activo en forma de gotículas, estructuras coloidales u otras estructuras complejas con una superficie de, al menos, 1000 veces la "superficie de origen del producto de llenado de la cápsula".

20 La transición del estado "sólido" a los estados "plástico" o "líquido", en el caso de las sustancias con un bajo peso molecular y que inician la cristalización, se puede describir mediante el denominado punto de fusión (Smp.). Como temperatura de fusión se indica la temperatura en la que una sustancia se funde, es decir, que pasa del estado sólido al estado líquido. La temperatura de fusión depende de la sustancia, en comparación con la temperatura de sellado, aunque depende en menor medida de la presión (presión de fusión). La temperatura de fusión y la presión de fusión se indican juntas como el punto de fusión, en donde dicho punto describe el estado de una sustancia pura, y forma parte de la curva de fusión en el diagrama de fases de la sustancia. Para una sustancia pura, el punto de fusión es idéntico al punto de congelación, y permanece constante durante el proceso de fusión completo.

30 Para los polímeros, las sustancias amorfas o vítreas, resulta característica la temperatura de transición o la temperatura de transición del estado vítreo. La temperatura de transición del estado vítreo o de reblandecimiento (Tg) es la temperatura en la que un vidrio presenta la mayor variación en su capacidad de deformación. La denominada transición del estado vítreo separa la zona quebradiza con energía elástica que se encuentra por debajo (=zona vítreo) de la zona blanda con entropía elástica que se encuentra por encima (=zona elástica como el caucho). El paso hacia la zona de flujo del material plástico amorfo resulta fluido. Los materiales plásticos semicristalinos presentan una temperatura de transición del estado vítreo, por debajo de la cual se "congela" la fase amorfa (acompañada de fragilidad), así como una temperatura de fusión en la que se disuelve la fase cristalina. La temperatura de fusión separa notablemente la zona que presenta entropía elástica de la zona de flujo. En comparación, los materiales plásticos cristalinos presentan sólo una temperatura de fusión.

40 Para cantidades y mezclas de toda clase, resulta apropiado, por ejemplo, el índice del flujo de fusión para la descripción de la proporción de la viscosidad en relación con la temperatura. La medición del índice de fusión es un método tecnológico de comprobación para determinar rápidamente de manera cualitativa las propiedades del flujo de las masas moldeables termoplásticas. El índice de fusión presenta una magnitud para la fluidez de la masa fundida de polímeros en la temperatura seleccionada, y se determina en primer lugar mediante el peso molecular medio. El índice de fusión (MFI = índice del flujo de fusión) en g/10 min. a una temperatura T, se define como aquella masa que en el transcurso de un periodo de tiempo de 10 minutos, con una potencia del émbolo establecida y una temperatura de la masa determinada T, se presiona a través de una tobera normalizada.

45 En comparación con el estado del arte, los sistemas de producto de llenado hasta el momento, molecularmente dispersos, sólo se pueden introducir en cápsulas cuando aún se pueden bombear a la temperatura de sellado del material de la cubierta. El incremento de la temperatura de sellado de los materiales de la cubierta, condicionado por el nuevo procesamiento termoplástico que se puede realizar de los polímeros de la cubierta para obtener capas delgadas, permite proporcionar masas altamente fundentes (>51°C) y altamente viscosas. El experto en el arte obtiene esencialmente un margen de tolerancia mayor en la selección de la sustancia, para la formulación de un sistema de producto de llenado que contenga, al menos, un ingrediente farmacéutico activo. La dependencia de la temperatura y la viscosidad permite lograr el desarrollo de la masa de llenado de acuerdo con un parámetro u otros parámetros.

50 Como cápsulas blandas fabricadas conforme a la presente invención, no consideradas como limitantes, se mencionan:

55

Ejemplo 1:

Gelucire 50/13 (Lauroil macrogol glicéridos, mp 44°C) 262.5 mg

Lutrol F127 (Pluronic F127, poloxámero 407, mp 57°C) 262.5 mg

Diclofenac sodio (mp 284°C) 75.0 mg

- 5 La suspensión de la masa fundida viscosa ha sido cargada en cápsulas blandas con una cubierta de PVA/almidón a una temperatura de tobera del extrusor de 75°C y con una viscosidad de 5000 mPa·s; se han obtenido cápsulas con una liberación retardada (retrasada) con un contenido sólido y blanco. La distribución del tamaño de partícula del Diclofenac permanece prácticamente sin modificaciones.

Ejemplo 2:

- 10 Ácido ascórbico (m.p./dec. 190°C) 180 mg

Klucel EF (hidroxipropilcelulosa)(T. calen. >130°C) 180 mg

Sorbitol (Sorbidex P16616 /Cargill)(m.p. 166-168°C) 50 mg

Trietilcitrato 40 mg

- 15 La mezcla se ha procesado a 130-140°C obteniendo una masa pastosa, opaca y blanca, que ha presentado una viscosidad realmente elevada (aprox. 100'000 mPa·s), y que ha sido cargada en cápsulas blandas de 7,5 mínimas con una cubierta de PVA/almidón a una temperatura de la tobera del extrusor de 110°C. Se han obtenido cápsulas con una liberación retardada (retrasada).

Ejemplo 3:

Ibuprofeno (mp 74-77°C) 210 mg

- 20 Kollidon K30 (polivinilpirrolidona)(T. calen. >150°C) 260 mg

Isomalt (mp 145-150°C) 47 mg

Agua 3 mg

- 25 En el extrusor se han fundido los componentes anteriormente mencionados para obtener una masa fundida viscosa, clara y homogénea de alrededor de 20'000 a 50'000 mPa·s (alrededor de 110°C) a 120°C como máximo, y se ha cargado en cápsulas de almidón ovaladas de 10 mínimas, con una temperatura de tobera de 90°C. Se ha liberado alrededor del 80% de ibuprofeno en 45 min. (900 ml de agua, 37°C, paletas 100rpm).

A continuación, la presente invención se explica mediante las formas de ejecución preferidas y los dibujos que no se consideran como limitantes. Muestran:

Figura 1 un dispositivo convencional de troquelado rotativo,

- 30 Figura 1a una vista detallada del dispositivo de acuerdo con la figura 1,

Figura 2 una representación esquemática de una instalación de troquelado rotativa conforme a la presente invención, para el procesamiento de una masa fundida viscosa,

Figura 3 una representación en perspectiva de una cuña de llenado con un dosificador incorporado,

Figura 4 una representación esquemática del sistema de control de un dosificador,

- 35 Figura 5 una representación considerablemente simplificada de un dosificador con agujas de válvula,

Figura 6a y 6b representaciones considerablemente simplificadas de un dosificador con un tubo dosificador en la posición de apertura y en la posición de cierre,

Figura 7 una representación esquemática de un dispositivo de troquelado rotativo, con un dosificador conformado como un eje dosificador hueco,

Figura 8 el dispositivo de acuerdo con la figura 7 con otras particularidades,

5 Figura 9 un corte transversal a través de una cuña de llenado con un conducto de distribución con forma de Y, y con un eje dosificador hueco que rota de manera permanente,

Figura 10 un corte transversal a través de una cuña de llenado con conductos de distribución que conducen directamente a las paredes de la cuña, y un eje dosificador hueco oscilante,

Figura 11 un corte transversal a través de una cuña de llenado con un conducto de distribución hacia el extremo de la cuña, y

10 Figura 12 un corte transversal a través de una cuña de llenado con orificios de salida del eje dosificador hueco, que limitan directamente con la superficie de la cuña.

La figura 1 muestra un dispositivo convencional de troquelado rotativo, con una bomba dosificadora de pistón convencional 15 como medio de distribución para el producto de llenado 4. El producto de llenado llega a la cuña de llenado 6 a través de la bomba dosificadora de pistón, y debajo de dicha cuña se conducen juntas dos bandas continuas de capa delgada 2, 2', por ejemplo, de una solución de gelatina, hacia ambos rodillos de moldeado 3, 3', y se moldean para obtener cápsulas. El producto de llenado se introduce en la cavidad de la cápsula 7 (figura 1a), antes del cierre y del sellado por presión de las cápsulas 1. La bomba dosificadora de pistón 15 se encuentra dispuesta distanciada de la cuña de llenado 6, y dosifica de forma cíclica un volumen en correspondencia con el grado de llenado deseado de la cápsula. El producto de llenado dosificado debe superar un recorrido de alrededor de 50 cm, antes de llegar al propio lugar para el llenado de las cápsulas. Además, el producto de llenado recorre dicho recorrido como una columna que avanza de forma cíclica, hecho que, como se ha descrito en la introducción, en el caso de los líquidos altamente viscosos sometidos a temperaturas elevadas, repercute de manera negativa en el comportamiento de la estabilidad, la velocidad de dosificación y la precisión de dosificación, así como en la presión requerida y en la estabilidad mecánica de los componentes constitutivos.

25 En la figura 2 se representa esquemáticamente una instalación completa para un proceso de troquelado rotativo conforme a la presente invención. En un dispositivo convencional dosificador o bien, mezclador 10, se preparan los componentes en polvo o líquidos de la matriz inactiva, y en una instalación de fundición y mezclado 12 se prepara de manera homogénea (como por ejemplo, un extrusor de dos ejes). El ingrediente farmacéutico activo se puede adicionar también en dicha etapa mediante un mezclador o un dosificador.

30 El producto obtenido se puede modelar, cortar, enfriar y se puede almacenar temporalmente en un depósito intermedio 14, desde el cual se puede continuar preparando, en una fase posterior, mediante un dispositivo convencional mezclador y de fundición 13 (por ejemplo, un extrusor de dos ejes o de un eje) o una instalación de fundición por demanda 17 para obtener la masa fundida. Resulta particularmente ventajoso en términos de logística, la refundición de esta clase de masas de producto de llenado con la ayuda de un sistema de fundición por demanda 17, como se obtiene comercialmente, por ejemplo, de Robatech, Muri, Suiza o ITW Dynatec, 31 Volunteer Drive, Hendersonville TN, Estados Unidos.

40 De manera alternativa, se puede fundir la matriz sólida sin ingredientes farmacéuticos activos, que proviene del depósito intermedio 14 en la instalación de fundición y mezclado 13, y el ingrediente farmacéutico activo se puede adicionar amasando desde el mezclador/dosificador 11 en forma cristalina o generalmente en forma de partículas, y se puede procesar para obtener una masa fundida homogénea, aunque también una masa fundida en suspensión. El experto en el arte puede seleccionar el modo constructivo del extrusor y sus condiciones de funcionamiento en correspondencia con las condiciones de aplicación deseadas. De esta manera, también se puede garantizar la obtención de la cristalinidad del ingrediente farmacéutico activo. De manera particularmente preferente, la sustancia activa se adiciona a la masa fundida con un tamaño granular controlado o con una forma de micropartícula controlada (micronizada, peletizada o recubierta).

45 El material viscoso deseado y generado al finalizar 13 ó 17, se dosifica directamente en la cápsula 1 mediante una bomba dosificadora convencional 15, o de manera alternativa se dosifica en la cápsula 1 mediante una bomba de fundición 16 a través del dosificador 8. En una forma de ejecución particularmente preferida, se conecta en serie con un extrusor o una pluralidad de extrusores o sistemas de fundición por demanda, una bomba de fundición 16 con un controlador de presión diferencial. Dicho controlador garantiza que no se presenten fluctuaciones de presión, con lo cual se puede lograr un flujo sumamente uniforme. Esta clase de bombas de fundición se pueden obtener comercialmente, por ejemplo, en Harrel Inc., East Norwalk, CT, Estados Unidos. Sin embargo, las bombas de fundición apropiadas también se pueden obtener en Robatech, Muri, Suiza o en otros fabricantes de máquinas de la industria de materiales plásticos.

El experto en el arte selecciona dichos dispositivos para la tarea establecida de la dosificación exacta para lograr un proceso óptimo, a partir de las variantes indicadas. Para dicho fin, en principio se encuentran a disposición todos los equipos conocidos de la industria para materiales plásticos o adhesivos calientes.

En la instalación de acuerdo con la figura 2, de manera evidente tanto los extrusores 12 y 13 así como la bomba de fundición 16, cumplen la función de un medio de distribución indicado en general con el símbolo de referencia 5, con el fin de transportar un flujo de material lo más uniforme posible y sin fluctuaciones de presión, hacia el dosificador 8. No se consideran apropiados para ello los dispositivos de distribución que operan de acuerdo con el principio de desplazamiento de elevación, como por ejemplo, las bombas de pistón. Sin embargo, una bomba dosificadora de pistón convencional 15 se puede integrar en el sistema, con el fin de procesar el producto de llenado de una manera convencional y sin el dosificador 8, para obtener cápsulas 1, con procesos de fundición y de mezclado rápidos y con masas de baja viscosidad.

La figura 3 muestra esquemáticamente una cuña de llenado 6, en la que el dosificador 8 se conforma como una corredera doble con ambos elementos de corredera 26, 26' que se desplazan de manera vertical. Además, un tubo de alimentación central 30 se divide en conductos de distribución separados 18, 18', en donde dichos conductos de distribución se pueden abrir y cerrar de manera alternada mediante los elementos de la corredera 26, 26'. Los conductos de distribución 18, 18' conducen a orificios de salida del producto de llenado 9, 9' en ambas superficies enfrentadas de la cuña 24, 24'. En el tubo de alimentación central 30 se alimenta con masa fundida con una presión constante.

Los tiempos de apertura y las secciones transversales del orificio se seleccionan en los elementos de la corredera, de manera que ante una presión que permanece invariable, el caudal sea proporcional a la cantidad dosificada que fluye a través de los orificios de salida 9 hacia la cápsula. Para no generar fluctuaciones de presión, y para seccionar lentamente el caudal viscoso, las respectivas secciones transversales libres del orificio de las cápsulas rellenas de manera sucesiva, se extienden de forma sinusoidal, es decir, que se superponen de manera sinusoidal. Dicha situación se representa esquemáticamente en la figura 4. Las secciones transversales de los orificios 19a, 19b se superponen, en donde se generan dos curvas senoidales 20a, 20b que se extienden en sentidos opuestos y que también se superponen. La amplitud de dicha curva corresponde respectivamente a la sección transversal máxima liberada. Evidentemente, en el caso de un control de esta clase, se reduce de manera continua la sección transversal de los orificios de una hilera, mientras que previamente se abre la sección transversal de los orificios de la siguiente hilera. Un control de esta clase de los elementos de la corredera, se puede realizar, por ejemplo, mediante un árbol de levas.

La figura 5 muestra un ejemplo de ejecución de una cuña de llenado 6, en la que el dosificador presenta una pluralidad de agujas de válvula 28 sincronizadas que corresponden a la cantidad de cápsulas a llenar, que funcionan junto con asientos de válvula 29 correspondientes. Las agujas de válvula se encuentran alojadas por encima de la cuña de llenado, y se desplazan en el eje de simetría de la cuña de llenado en el sentido perpendicular. El tubo de alimentación central 30 transporta la masa fundida bajo una presión uniforme, en el ángulo derecho hacia las agujas de válvula. Desde el asiento de válvula 29, un conducto de distribución central conduce a los orificios de salida 9, 9' (conducto en forma de Y). También las agujas de válvula se abren y se cierran preferentemente en correspondencia con una curva senoidal, y se accionan, por ejemplo, mediante un árbol de levas o mediante un sistema neumático o hidráulico controlado de manera electrónica.

En las figuras 6a, 6b se representa otro ejemplo de ejecución de un dosificador, que opera de acuerdo con el principio de la corredera. En lugar de las agujas de válvula, en una hilera en la cuña de llenado se encuentran dispuestos una pluralidad de tubos dosificadores 27 que se pueden controlar de igual manera o de manera similar. La masa fundida que proviene del medio de distribución se conduce, por ejemplo, a través de conductos flexibles 31 hacia los tubos dosificadores. El extremo inferior libre de cada tubo dosificador, se presiona de forma cíclica contra un asiento de válvula 29 y, de esta manera, se cierra de la manera que se representa en la figura 6a. En cuanto se eleva el tubo, el producto de llenado fluye a través de conductos muy reducidos hacia los orificios del producto de llenado 9, 9'. La posición de los orificios se representa en la figura 6b.

En el ejemplo de ejecución de acuerdo con las figuras 7 y 8, el dosificador está compuesto por un eje dosificador hueco 21 que se encuentra dispuesto paralelo a los ejes de rotación 23 de los rodillos de moldeado 3, 3', de manera que pueda rotar en la cuña de llenado. Como se representa de forma más detallada a continuación, dicho eje dosificador hueco se encuentra provisto de orificios de salida en su superficie lateral, y se encuentra conectado directamente con el medio de distribución 16, 13 ó 17 para la alimentación de masa fundida sin fluctuaciones de presión. El eje dosificador hueco 21 se puede mover, por ejemplo, mediante un motor eléctrico 32 de manera continua en el mismo sentido de rotación o de manera oscilante en ambos sentidos de rotación. Además, el motor de accionamiento se encuentra dispuesto del lado opuesto al conducto de alimentación para la masa fundida. Para la conexión con el medio de distribución 5, se requieren cierres de anillos deslizantes correspondientes, que permitan el movimiento de rotación.

5 En la figura 9 se representa un primer ejemplo de ejecución de un eje dosificador hueco 21. El eje dosificador hueco que conduce el producto de llenado, está provisto de cuatro orificios de salida 22 dispuestos en la división angular regular. En el caso de una rotación en el mismo sentido del eje dosificador hueco 21, en una división angular dichos orificios corresponden en cada caso a un conducto de distribución 18, que conduce en forma de Y hacia orificios de salida separados que se encuentran a la misma altura y que llenan en cada caso una mitad de cápsula. Mediante la selección del ángulo del orificio o bien, de la ranura, de la velocidad de rotación correcta y, de esta manera, del tiempo de permanencia o de barrido de los orificios de salida 22 sobre los conductos de distribución 18, se dosifica la masa en relación con la viscosidad y la presión. El diámetro de los conductos de distribución 18 asciende, al menos, a 1 mm, sin embargo, asciende preferentemente, al menos, a 2 mm, y de manera aún más preferente a un tercio del diámetro de la cápsula o bien, un tercio del ancho de una copa 33 en el rodillo de moldeado, que pasa por el orificio de llenado. Para una mayor claridad en la representación, en los ejemplos de ejecución descritos y en los que se encuentran a continuación, no se representa la banda de capa delgada entre los rodillos de moldeado y la cuña de llenado.

15 En la figura 10 se representa otro ejemplo de ejecución de un eje dosificador hueco 21. En este caso, a cada lado de la cuña de llenado se encuentran dispuestas dos hileras separadas de conductos de distribución 18, desde las cuales cada conducto conduce a una copa separada, desplazada lateralmente, en el rodillo de moldeado. Los orificios de salida 22 no se encuentran en la división angular regular, sino que se disponen juntos de a pares, y el eje dosificador hueco 21 no se desplaza en el mismo sentido, sino que se desplaza de manera oscilante en ambos sentidos de rotación. Además, en el cambio se liberan los conductos de distribución individuales.

20 En el ejemplo de ejecución de acuerdo con la figura 11, el eje dosificador hueco 21 se acciona simultáneamente, y se conforma como en el ejemplo de ejecución de acuerdo con la figura 9. Sin embargo, un conducto de distribución individual 18 conduce directamente hacia el extremo de la cuña 25 hacia la cavidad de la cápsula 7 a conformar. En este caso, se trata de un proceso denominado llenado a través del orificio del cabezal. El eje dosificador hueco, en lugar de realizar un movimiento continuo, podría oscilar naturalmente también en ambos sentidos de rotación.

25 Finalmente, la figura 12 muestra otro ejemplo de ejecución en el que se suprimen por completo de manera efectiva los conductos de distribución. Los orificios de salida 22 en el eje dosificador hueco 21 coinciden prácticamente con los orificios de salida del producto de llenado 9 en las superficies 24 de la cuña de llenado. En el caso de dicha solución, el eje dosificador hueco 21 no puede presentar el mismo diámetro exterior de manera continua, dado que de lo contrario la punta de la cuña no se podrá conectar con el resto de la cuña de llenado, con una estabilidad mecánica suficiente. En cambio, mediante el estrechamiento del eje dosificador entre los puntos de dosificación, se puede lograr un empalme a rosca de la punta de la cuña de llenado con el cuerpo de la cuña de llenado.

30 Conforme a la presente invención, después de la fabricación, la cápsula se enfría preferentemente por choques de enfriamiento para vitrificar el producto de llenado. Esto se realiza preferentemente mediante gases fríos (nitrógeno, aire, CO₂) o mediante un baño frío compuesto de líquidos compatibles con la cubierta.

35 Las cápsulas blandas conformes a la presente invención, se pueden utilizar para todos los fines convencionales para los que se utilizan las cápsulas blandas. A modo de ejemplo, se pueden mencionar la aplicación oral, rectal o vaginal, en donde la cápsula se puede aplicar como un complemento alimenticio, un producto farmacéutico, un producto medicinal o con fines cosméticos o técnicos.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Método para la fabricación de cápsulas blandas (1) de acuerdo con el principio de troquelado rotativo, en el que se convierten en cápsulas dos bandas de capa delgada (2, 2') que se conducen de manera conjunta y continua entre dos rodillos de moldeado (3, 3') que rotan en sentidos opuestos, en donde un producto líquido de llenado (4) se introduce en la cavidad que se conforma en la cápsula (7), con la ayuda de un medio de distribución (5) bajo presión a través de una cuña de llenado (6), **caracterizado porque** el medio de distribución (5) genera, al menos, un flujo de producto de llenado continuo, preferentemente sin fluctuación de presión, el cual se distribuye en porciones individuales a través de un dosificador (8) dispuesto de manera separada del medio de distribución, preferentemente en el interior de la cuña de llenado, antes de que dichas porciones alcancen el lugar (9) para el llenado de las cápsulas.
- 10 2. Método de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el producto de llenado se prepara en el medio de distribución (5) obteniendo una masa fundida viscosa, con una temperatura de 51° a 200°C.
- 15 3. Método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado porque** la presión de distribución y el recorrido de distribución entre el medio de distribución (5) y el lugar (9) para el llenado de las cápsulas, se dimensiona de manera que el producto de llenado, después de abandonar el medio de distribución, alcance el lugar para el llenado de las cápsulas en un periodo de tiempo menor a 30 minutos, preferentemente menor a 10 minutos, y de manera particularmente preferente en un periodo de tiempo menor a 3 minutos.
- 20 4. Método de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** el flujo de producto de llenado es distribuido por el dosificador (8) en, al menos, dos flujos parciales que conducen hacia dos lugares de llenado por separado (9), en donde la distribución se realiza de manera desfasada, de manera que el llenado final de las cápsulas se logra con los flujos parciales uno después de otro, y se libera respectivamente el segundo flujo parcial antes de que se interrumpa el primer flujo parcial.
- 25 5. Método de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** las porciones individuales del flujo de producto de llenado, se conducen entre el dosificador (8) y el lugar (9) para el llenado de las cápsulas, a lo largo de una distancia de 0 a 50mm como máximo, preferentemente hasta 30mm como máximo.
- 30 6. Método de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** en primer lugar el producto de llenado se funde como una mezcla compuesta por un material de matriz y una sustancia activa, y después se almacena temporalmente en un estado sólido y fragmentado, antes de que se funda nuevamente y se suministre al dosificador (8) mediante el medio de distribución.
- 35 7. Método de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** la distribución del flujo de producto de llenado hacia el dosificador (8) se realiza con un medio de distribución de desplazamiento rotativo, particularmente con una bomba helicoidal, y preferentemente se realiza con un dispositivo de extrusión de fundición.
- 40 8. Método de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado porque** cuando se dosifica el flujo de producto de llenado ante una temperatura de 0° a 60°C, preferentemente de 0° a 50°C, dicho flujo presenta una viscosidad dinámica mayor a 5000 mPa·s, o ante una temperatura mayor a 50°C presenta una viscosidad de, al menos, 10 mPa·s, preferentemente mayor a 1000 mPa·s, se prefiere particularmente mayor a 5000 mPa·s.
- 45 9. Dispositivo para la fabricación de cápsulas blandas (1) de acuerdo con el principio de troquelado rotativo, con dos rodillos de moldeado (3, 3') que se pueden accionar en sentidos opuestos uno de otro, entre los cuales se pueden moldear en forma de cápsulas dos bandas de capa delgada (2, 2') que se pueden conducir de manera continua, con una cuña de llenado dispuesta en la zona de entrada de los rodillos de moldeado, para el suministro de un producto líquido de llenado (4) en la cavidad que se conforma en la cápsula (7), así como con un medio de distribución (5) para la aplicación de presión en el producto de llenado, **caracterizado porque** con el medio de distribución se puede generar, al menos, un flujo de producto de llenado continuo, preferentemente sin fluctuación de presión, y porque el flujo de producto de llenado se puede distribuir en porciones individuales con un dosificador (8) dispuesto de manera separada del medio de distribución, preferentemente en el interior de la cuña de llenado (6), y dichas porciones se pueden suministrar al lugar (9) para el llenado de las cápsulas.
- 50 10. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizado porque** el medio de distribución es un medio de distribución de desplazamiento rotativo, particularmente una bomba helicoidal, y preferentemente es un dispositivo de extrusión de fundición.
11. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 9 ó 10, **caracterizado porque** entre el dosificador (8) y el lugar (9) para el llenado de las cápsulas en las superficies de la cuña de llenado (6), se encuentran dispuestos conductos de distribución (18) con una longitud máxima de 50mm, preferentemente de 30mm.

12. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 11, **caracterizado porque** el flujo de producto de llenado se puede distribuir en el dosificador (8), al menos, en dos flujos parciales que se pueden conducir directamente o a través de conductos de distribución separados hacia lugares de llenado separados (9), en donde los flujos parciales se pueden lograr de manera desfasada uno después de otro.
- 5 13. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 12, **caracterizado porque** para la alimentación de ambos flujos parciales, en el dosificador (8) se pueden descubrir una después de otra las secciones transversales de orificios (18) para cada flujo parcial, en correspondencia con curvas superpuestas en forma sinusoidal, y dichas secciones se pueden cerrar nuevamente.
- 10 14. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 13, **caracterizado porque** el dosificador (8) presenta, al menos, un eje dosificador hueco (21) que se encuentra alojado de manera que pueda rotar en la cuña de llenado (6), y que presenta orificios de salida (22) que en, al menos, una posición angular de rotación corresponde a un orificio o bien, a un conducto en la cuña de llenado (6).
- 15 15. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 14, **caracterizado porque** el eje dosificador hueco (21) se encuentra alojado de manera paralela a los ejes de rotación (23) de los rodillos de moldeado, y porque cada orificio de salida (22) se puede conectar ya sea con un conducto que conduce hacia las superficies de la cuña (24, 24'), o con un conducto que conduce hacia el extremo (25) de la cuña de llenado (6).
- 20 16. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 13, **caracterizado porque** el dosificador (8) presenta, al menos, una corredera de dosificación (26, 26') que se encuentra alojada en la cuña de llenado (6) de manera que se pueda desplazar de manera lineal, y con la cual se pueden abrir o bien, cerrar de forma cíclica los conductos de alimentación para el producto de llenado.
- 25 17. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 16, **caracterizado porque** la corredera de dosificación se encuentra alojada perpendicular a un plano que se extiende a través de ambos ejes de rotación de los rodillos de moldeado.
18. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 16 ó 17, **caracterizado porque** la corredera de dosificación se conforma como un tubo dosificador a través del cual se puede suministrar el producto de llenado.
19. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 13, **caracterizado porque** el dosificador (8) presenta, al menos, una aguja de válvula (28) que actúa junto con un asiento de válvula (29) en la cuña de llenado.

Fig. 1

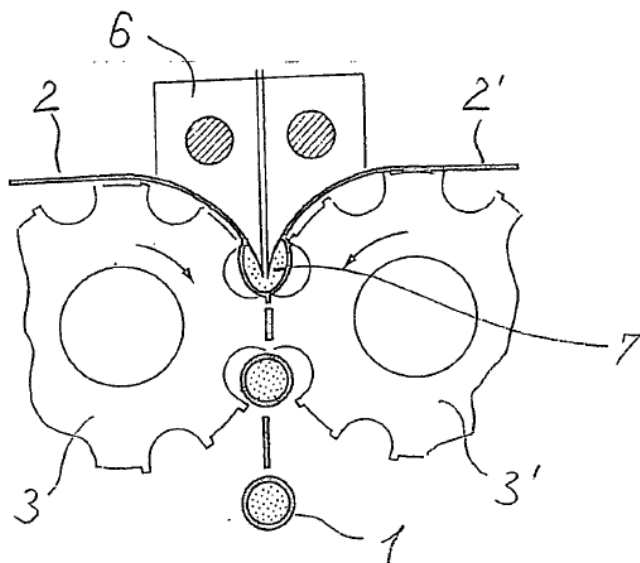
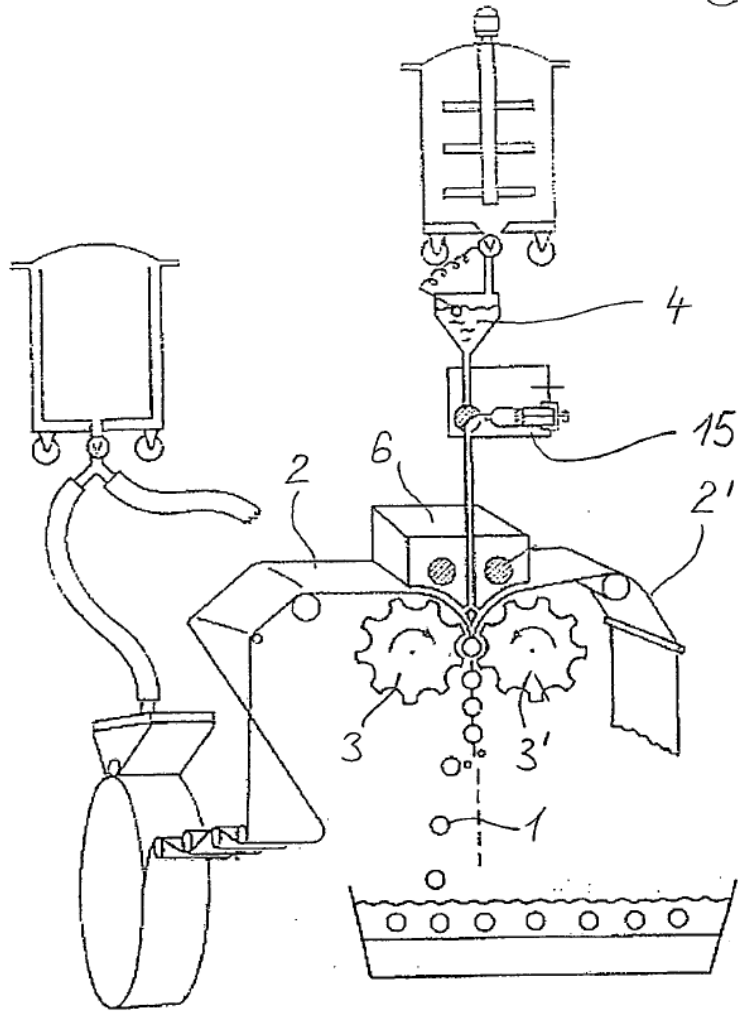


Fig. 1a

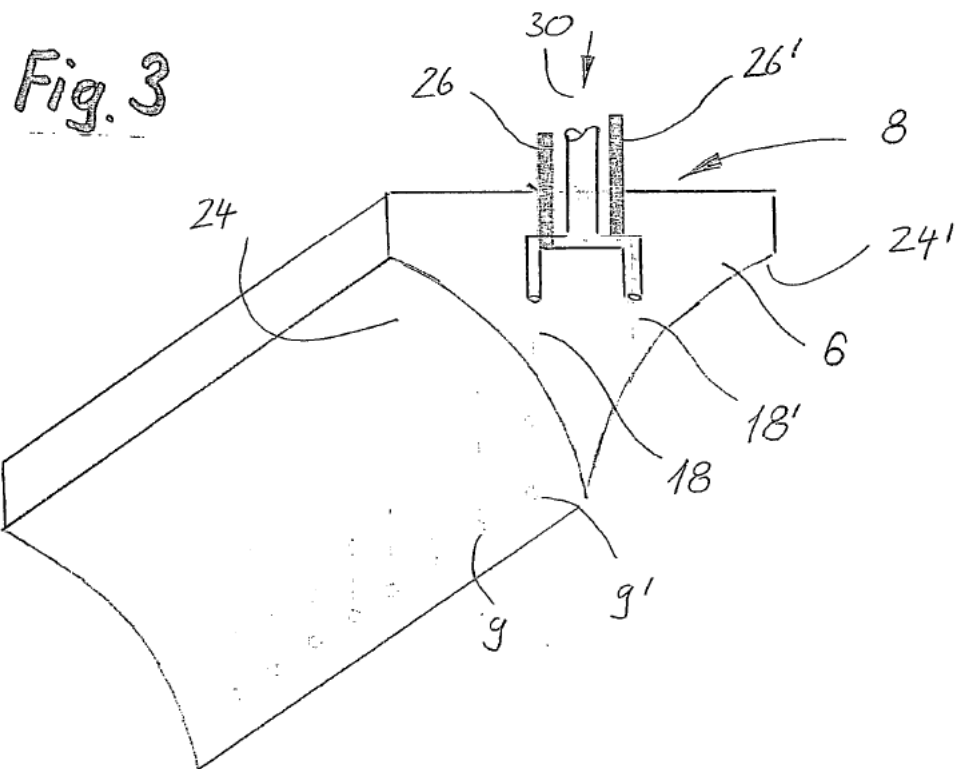
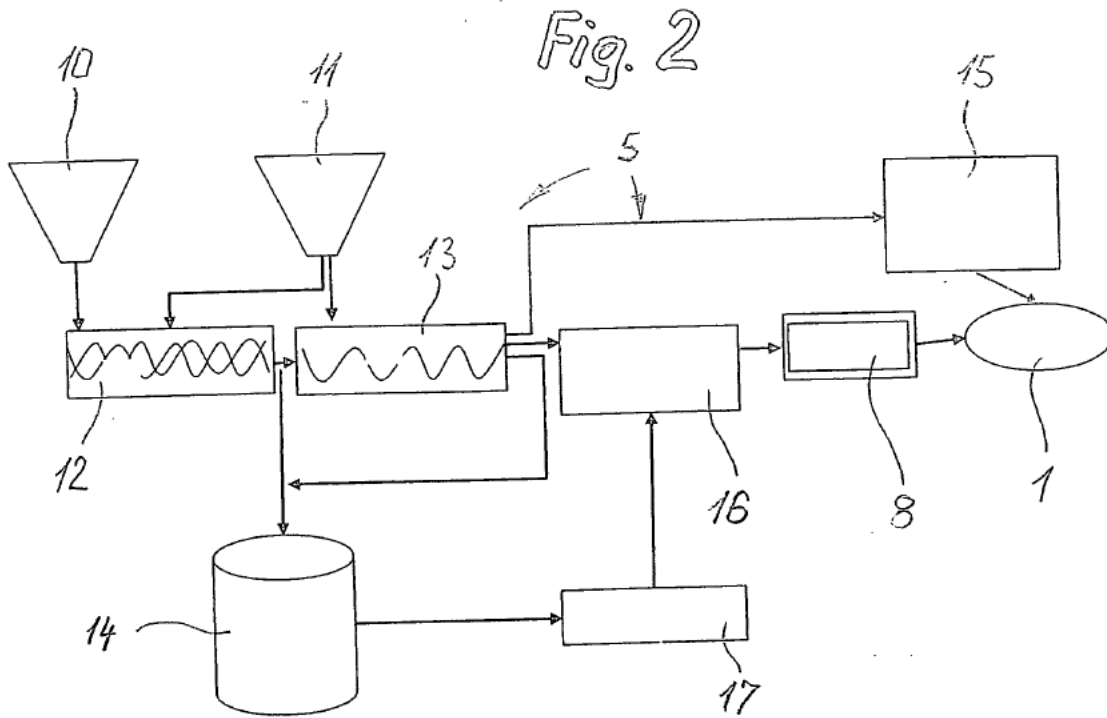


Fig. 4

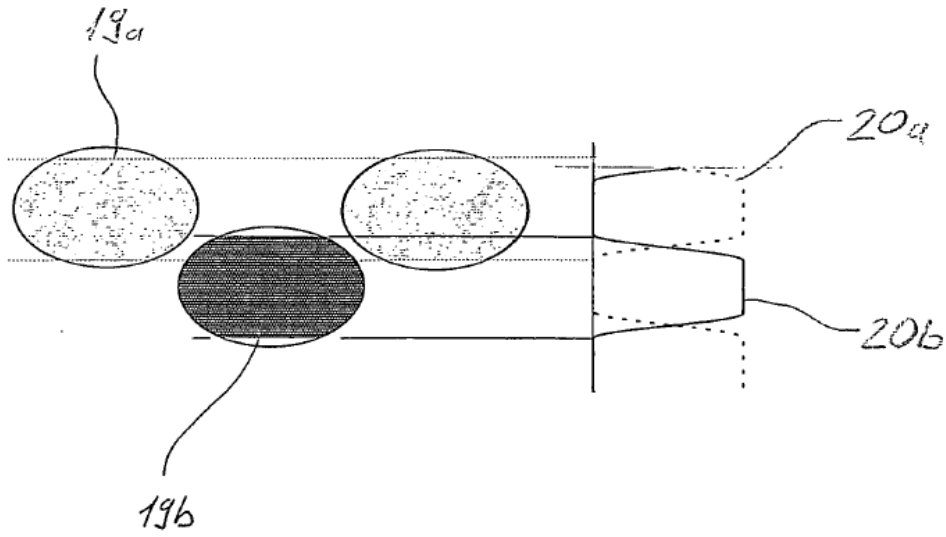


Fig. 5

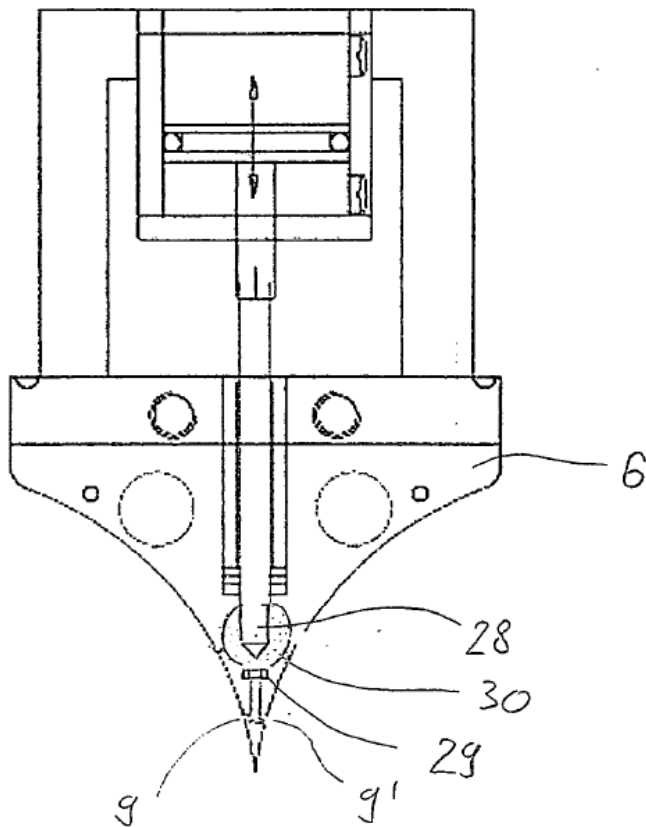


Fig. 6a

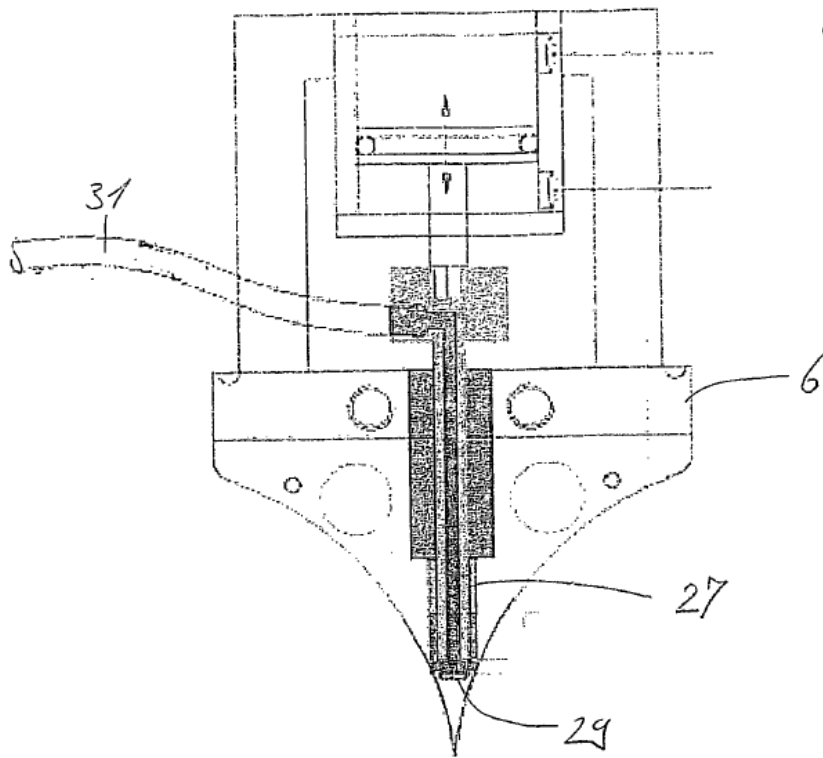
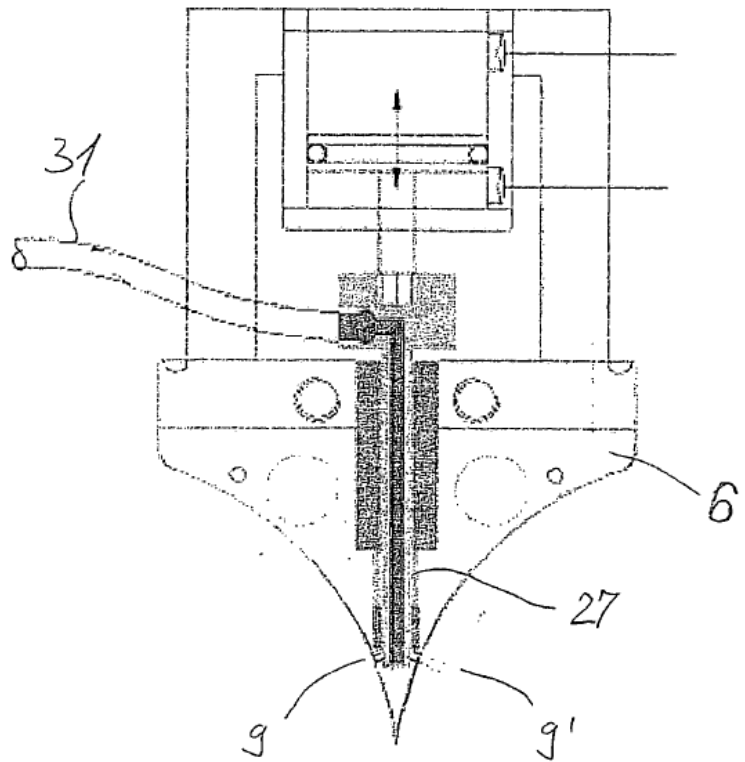


Fig. 6b



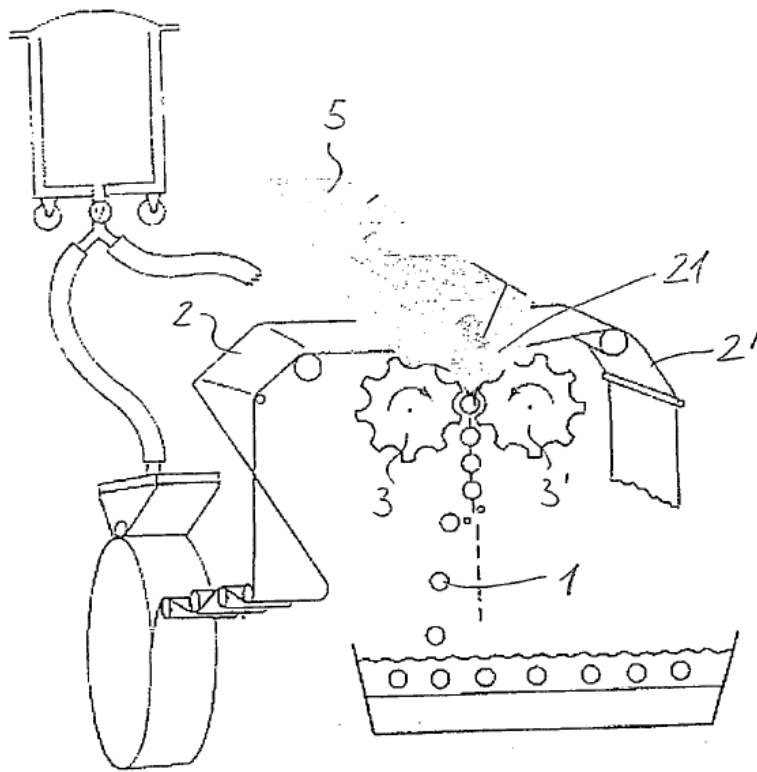


Fig. 7

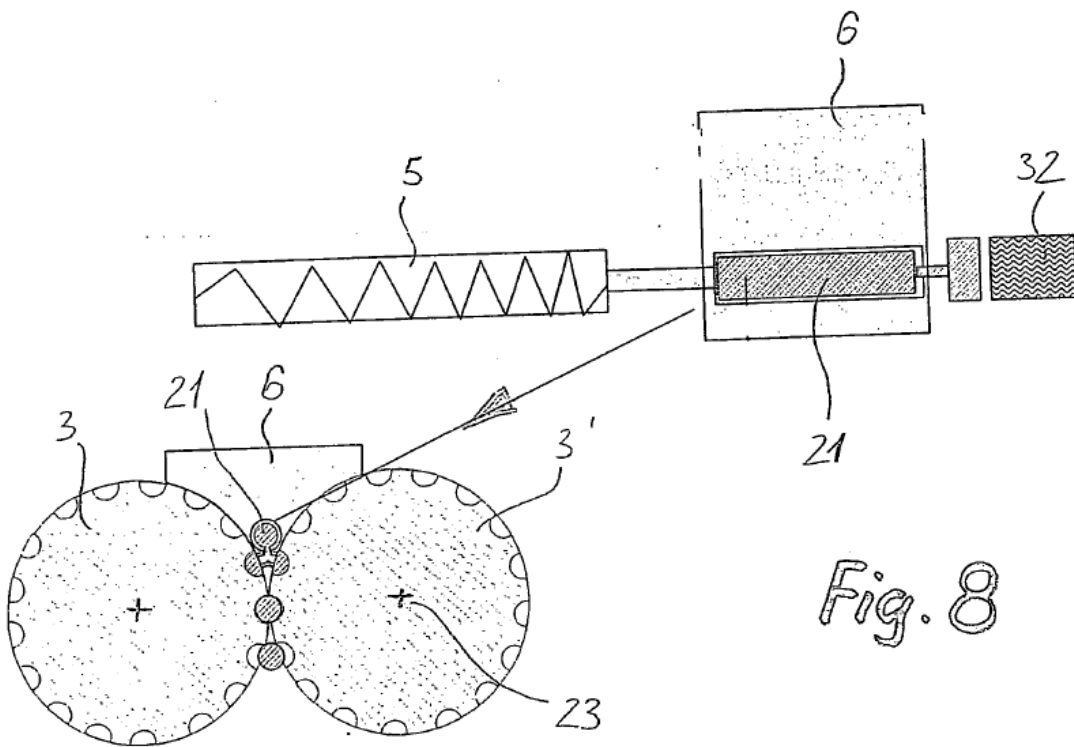


Fig. 8

