



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61J 3/07 (2021.08); A61K 9/48 (2021.08)

(21)(22) Заявка: 2019113369, 08.12.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
08.12.2017Дата регистрации:
25.01.2022

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
08.12.2016 US 62/431,569

(43) Дата публикации заявки: 13.01.2021 Бюл. № 2

(45) Опубликовано: 25.01.2022 Бюл. № 3

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 08.07.2019(86) Заявка РСТ:
US 2017/065398 (08.12.2017)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2018/107080 (14.06.2018)Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, БОКС-1125

(72) Автор(ы):

ФУЛПЕР, Лестер Дэвид (US),
ХАРТ, Нортон (US)

(73) Патентообладатель(и):

Р.П. ШЕРЕР ТЕКНОЛОДЖИС, ЛЛС (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 5200191 A, 06.04.1993. Mara
Coppola, Phase Diagram of Gelatin Plasticized
by Water and Glycerol, Macromolecular
Symposia, 273(1), 56-65. First published: 16
December 2008, найдено онлайн, найдено в
Интернете: <https://doi.org/10.1002/masy.200851308>. Dejugnat, Cet al., (2007).
Membrane Densification of Heated
Polyelectrolyte Multilayer Capsules (см. прод.)(54) СПОСОБ СНЯТИЯ НАПРЯЖЕНИЯ В ОБОЛОЧКАХ КАПСУЛ ДЛЯ УМЕНЬШЕНИЯ
ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К РАЗЛОМУ

(57) Реферат:

Способ обработки оболочки мягкой или твердой капсулы для уменьшения или устранения напряжения в оболочке капсулы. Способ включает этап нагревания по меньшей мере участка оболочки мягкой или твердой капсулы до температуры, которая выше температуры стеклования оболочки капсулы, но ниже температуры расплава оболочки капсулы, на

протяжении времени, достаточного для уменьшения внутреннего напряжения в оболочке капсулы. Способ может быть использован для уменьшения образования трещин в оболочках твердых или мягких капсул путем применения тепловой обработки к наполненным оболочкам капсул после изготовления и наполнения. 11 з.п. ф-лы, 7 ил.

(56) (продолжение):

Characterized by Soft X-ray Microscopy. Advanced Materials, 19(10), 1331-1336, найдено онлайн, найдено в
Интернете: <https://doi.org/10.1002/adma.200602643>. стр. 1332. Köhler K. et al., Heat Treatment of Polyelectrolyte
Multilayer Capsules: A Versatile Method for Encapsulation // Adv. Funct. Mater. 2007. Vol. 17, 13. P. 2053-2061,
найденно онлайн, найдено в Интернете: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/adfm.200600593>. G. Aguirre-

Alvarez, The effect of drying temperature on mechanical properties of pig skin gelatin films. El efecto de la temperatura de secado sobre las propiedades mecánicas de películas de gelatina de cerdo, CyTA - Journal of Food, 9:3, 243-249, найдено онлайн, найдено в Интернете: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/19476337.2010.523902?needAccess=true>, фиг. 3. US 8790692 B2, 29.04.2014. US 20150342892 A1, 03.12.2015.

RU 2 7 6 5 0 7 4 C 2

RU 2 7 6 5 0 7 4 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61J 3/07 (2021.08); A61K 9/48 (2021.08)(21)(22) Application: **2019113369, 08.12.2017**

(24) Effective date for property rights:
08.12.2017

Registration date:
25.01.2022

Priority:

(30) Convention priority:
08.12.2016 US 62/431,569

(43) Application published: **13.01.2021 Bull. № 2**(45) Date of publication: **25.01.2022 Bull. № 3**(85) Commencement of national phase: **08.07.2019**

(86) PCT application:
US 2017/065398 (08.12.2017)

(87) PCT publication:
WO 2018/107080 (14.06.2018)

Mail address:
190000, Sankt-Peterburg, BOKS-1125

(72) Inventor(s):

**FULPER, Lester Devid (US),
KHART, Norton (US)**

(73) Proprietor(s):

R.P. SHERER TEKNOLODZHIS, LLS (US)

(54) **METHOD FOR RELIEVING STRESS IN CAPSULE SHELLS FOR REDUCING THE PREDISPOSITION TO FRACTURING**

(57) Abstract:

FIELD: physical processes.

SUBSTANCE: method for processing the shell of a soft or hard capsule for the purpose of reducing or eliminating stress in the capsule shell. The method includes the stage of heating at least a section of the shell of a soft or hard capsule to a temperature higher than the glass point of the capsule shell but lower than

the melt point of the capsule shell for a time sufficient to reduce the internal stress in the capsule shell.

EFFECT: method can be used to reduce fracturing in the shells of hard or soft capsules by applying heat treatment to the filled capsule shells after manufacturing and filling.

12 cl, 7 dwg

1. Область техники

[0001] Настоящее изобретение относится к способу обработки оболочки капсулы для снятия напряжения внутри оболочки капсулы и уменьшения вероятности образования трещин в оболочке во время хранения или манипуляций, или ее

5 повреждения.

2. Уровень техники

[0002] Капсулы являются хорошо известными формами дозирования и обычно состоят из оболочки, наполненной наполнительным материалом, содержащим одно или более фармацевтических или других веществ. Такие капсулы могут иметь мягкую

10 или твердую оболочку капсулы.

[0003] Оболочки твердых капсул обычно изготавливают с использованием способов формования окунанием. В этом способе капсулы изготавливают путем погружения формующих штифтов в раствор полимера, при необходимости содержащий один или более желирующих веществ или сожелирующих веществ. Формующие штифты

15 выполнены с возможностью формования крышки и соответствующего корпуса капсулы. Крышка и корпус капсулы формуют для обеспечения телескопической посадки между указанными двумя частями. Формующие штифты затем убирают, переворачивают и высушивают для образования пленки на поверхности. Высушенные пленки капсул затем снимают с форм и обрезают до нужной длины. Крышки, выполненные с

20 возможностью телескопической посадки, затем собирают с наполненным корпусом капсулы, и часто наносят жидкий клеящий раствор для соединения крышки и корпуса капсулы друг с другом. Клеящему раствору позволяют высохнуть и капсулу упаковывают. Один пример капсулы и способа такого типа описан в европейском патенте №1915121.

[0004] В патенте США №8,181,425 раскрыто устройство для уплотнения телескопически соединенных капсул с твердой оболочкой путем однородного нанесения уплотняющей текучей среды на зазор в капсуле, образования области низкого давления вокруг капсулы для удаления излишней уплотняющей текучей среды. Капсулу нагревают для затвердевания уплотняющей текучей среды с целью уплотнения капсулы.

[0005] Также для изготовления капсул с твердой оболочкой используют технологию капсулирования жидкости путем микрораспыления (Liquid Encapsulated Microspray Sealing). Согласно этому способу, микрораспыляемая вода/этанол проникает в участки

35 сплавления участков корпуса и крышки.

[0006] В связи с растущей популярностью наполненных жидкостью твердых капсул (LFHC), существует необходимость в решении проблемы образования трещин в оболочке капсулы. Это может являться особенно проблематичным при наполнении капсул гигроскопическими наполнительными материалами, которые могут приводить к разлому

40 капсул. Если разломы в капсулах, наполненных порошками, могут создавать неудобства, разлом наполненных жидкостью твердых капсул является недопустимым, так как одна разломанная капсула может загрязнить всю упаковку.

[0007] Иногда капсулы спонтанно разламываются после склеивания во время высыхания клеящих веществ на лотках. Разлом обычно происходит только в крышке

45 капсулы. Это проблема может быть связана с процессом погружения, используемым для изготовления капсул, который может обуславливать наименьшую толщину плечевой зоны капсул и, следовательно, наибольшую уязвимость этой области капсулы. Кроме того, плечевая зона крышки совпадает с механизмом фиксирующего кольца,

используемым для соединения крышки с корпусом капсулы, причем для предотвращения раскрывания капсул после закрывания используют плотную посадку с натягом между корпусом и крышкой капсулы. Эта посадка с натягом на фиксирующем кольце обуславливает дополнительное напряжение в плечевой зоне крышки.

5 [0008] Значительное количество капсул не подвергается разлому. Это важно, так как это указывает на наличие характеристик капсул, которые, если они определены и контролируются, могут обеспечивать капсулы, которые являлись бы приемлемыми для использования с гигроскопическими наполнительными материалами. В предыдущих исследованиях было определено, что разность во влажности в помещении во время
10 изготовления оказывала влияние на процент образования трещин в капсулах. Это относится к капсулам, наполненным гигроскопическими материалами, так как вода в оболочке капсулы может приводить к образованию трещин под воздействием гигроскопического наполнительного материала вследствие перехода воды от оболочки к наполнению.

15 [0009] Также было зафиксировано существование «концентраторов напряжений». «Концентраторы напряжений» представляют собой точки или области оболочки капсулы, в которых сконцентрировано напряжение. Существование концентраторов напряжений в оболочке капсулы после завершения процесса изготовления может увеличивать риск возникновения трещин в оболочке капсулы. Трещины образуются
20 при превышении концентрированного напряжения расчетной когезионной прочности материала. (Фактический порог материала, или «прочность на разрушение», всегда меньше расчетного значения вследствие концентраторов напряжений.) Концентраторы напряжений могут представлять собой острый угол переходной зоны, предварительно образованное отверстие или трещину или поверхность взаимодействия между двумя
25 разными материалами или двумя материалами, имеющими разные микроструктуры.

[00010] Ранее было исследовано три разных возможных решения проблемы образования трещин, как описано в источниках «Influence of mechanical stress on the formation of cracks in two-piece capsules», Fulper и др., Tablet and Capsules, январь 2010, и «Evaluation of capsule cracking with hygroscopic fills: An alternative view», Fulper и др., Tablet
30 and Capsules, сентябрь 2009. Каждое из этих решений обеспечило определенное преимущество и в некоторой степени объяснило причины образования трещин.

[00011] Во-первых, толщина оболочки плечевой зоны может быть увеличена. Однако на определенном значении толщина перестает влиять на количество обнаруженных трещин. Во-вторых, уменьшение относительной влажности во время процесса
35 изготовления приводит к меньшему перепаду содержания воды по толщине оболочки, а также уменьшает частоту случаев образования трещин. Однако уменьшение относительной влажности в большинстве случаев обуславливает большую хрупкость оболочки капсулы, что в результате обеспечивает капсулы, более подверженные разлому вследствие ударных сил. В заключение, изменения формы фиксирующего кольца могут
40 быть использованы для уменьшения количества и влияния «концентраторов напряжений» в области фиксирующего кольца. Однако изменение конструкции фиксирующего кольца может иметь отрицательное влияние на надежность прикрепления крышки и корпуса друг к другу.

[00012] Проблемы с образованием трещин также существуют во время изготовления
45 мягких эластичных капсул, так как концентраторы напряжений могут присутствовать в оболочке капсулы после высыхания капсулы после процесса наполнения. Мягкие эластичные капсулы обычно содержат пластификаторы для снижения температуры расплава или стеклования оболочки капсулы для предотвращения или уменьшения

вызванного напряжения в оболочке капсулы. Однако такие пластификаторы могут приводить к излишней мягкости капсулы и/или уменьшать теплостойкость до недопустимого предела, таким образом оказывая негативное влияние на характеристики капсулы. Дополнительно, пластификаторы могут иметь негативное влияние на

5 устойчивость капсулы. В результате, в связи с этими причинами устранение пластификатора из оболочки капсулы или уменьшение его содержания является желательным. Однако слишком малое содержание пластификатора может приводить к хрупкости оболочки капсулы и/или ее разлому в областях высокого напряжения.

[00013] Таким образом, требуется система и способы обработки и/или изготовления

10 капсул для уменьшения образования трещин в оболочках капсул и/или для обеспечения возможности использования меньшего количества пластификаторов в оболочках капсул.

РАСКРЫТИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В первом варианте реализации изобретение относится к способу обработки оболочки

15 мягкой или твердой капсулы. Способ включает этап нагревания по меньшей мере участка оболочки мягкой или твердой капсулы до температуры, которая выше температуры стеклования оболочки капсулы, но ниже температуры расплава оболочки капсулы, на протяжении времени, достаточного для уменьшения внутреннего напряжения в оболочке капсулы.

В следующем варианте реализации участок оболочки капсулы могут нагревать до температуры, которая на 2-10°C ниже температуры расплава оболочки капсулы, или до температуры, которая на 2-7°C ниже температуры расплава оболочки капсулы или на 2-3°C ниже температуры расплава оболочки капсулы.

В каждом из следующих вариантов реализации оболочка капсулы может являться

25 оболочкой твердой капсулы. В этом варианте реализации участок оболочки твердой капсулы может представлять собой участок крышки или участок оболочки твердой капсулы может представлять собой участок, в котором участок крышки перекрывает участок корпуса оболочки капсулы, или участок оболочки твердой капсулы может являться всей оболочкой капсулы.

В каждом из вариантов реализации оболочки твердой капсулы этап нагревания может быть осуществлен непосредственно перед закрыванием оболочки твердой капсулы путем соединения участков крышки и корпуса друг с другом или после закрывания оболочки твердой капсулы путем соединения участков крышки и корпуса друг с другом.

В альтернативных вариантах реализации оболочка капсулы может представлять собой оболочку мягкой эластичной капсулы. В этом варианте реализации этап тепловой обработки может быть осуществлен одновременно с высушиванием оболочки мягкой эластичной капсулы или после завершения высушивания оболочки мягкой эластичной капсулы. В каждом из вариантов реализации оболочки мягкой капсулы участок

40 оболочки мягкой эластичной капсулы может представлять собой всю оболочку капсулы.

В каждом из следующих вариантов реализации время может составлять от 2 секунд до 24 часов или от 12 часов до 24 часов, или от 2 секунд до 1 часа, или от 1 часа до 12 часов, или от 1 часа до 2 часов.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[00014] На фиг. 1 показана схематическая диаграмма полимерных цепей в капсуле во время процесса высушивания и нагревания.

[00015] На фиг. 2 показана блок схема, изображающая этапы способа изготовления и обработки двухкомпонентной твердой капсулы в соответствии с первым вариантом

реализации изобретения

[00016] На фиг. 3 показана блок схема, изображающая этапы способа изготовления и обработки эластичной капсулы, наполненной формой, в соответствии со вторым вариантом реализации изобретения.

5 [00017] На фиг. 4 показан график, изображающий температуру расплава пластифицированного глицерином желатина в зависимости от относительной влажности во время процесса изготовления.

[00018] На фиг. 5 показан график, изображающий температуру стеклования пластифицированного глицерином желатина в зависимости от относительной влажности
10 во время процесса изготовления.

[00019] На фиг. 6 показан график, изображающий показатели твердости и ударной прочности в зависимости от равновесной относительной влажности во время изготовления капсул, обработанных в соответствии с вариантом реализации настоящим изобретением, по сравнению с контрольным вариантом реализации.

15 [00020] На фиг. 7 показан график, изображающий показатели ударной прочности и твердости капсул, обработанных в соответствии с вариантом реализации настоящего изобретения, по сравнению с контрольным вариантом реализации.

ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[00021] Для иллюстративных целей принципы настоящего изобретения описаны
20 путем ссылки на различные приведенные в качестве примера варианты реализации. Несмотря на то, что некоторые варианты реализации изобретения конкретно описаны в настоящем документе, специалисту в данной области техники будет понятно, что одни и те же принципы в равной степени применимы и могут быть использованы в других системах и способах. Прежде чем подробно пояснить раскрытые варианты
25 реализации настоящего изобретения, следует отметить, что изобретение не ограничено в его применении подробностями любого конкретного представленного варианта реализации. Кроме того, используемая в настоящем документе терминология предназначена для описания, а не ограничения. Кроме того, несмотря на то, что некоторые способы описаны со ссылкой на этапы, представленные в настоящем
30 документе в определенном порядке, во многих случаях указанные этапы могут быть осуществлены в любом порядке, что будет понятно специалисту в данной области техники; поэтому новый способ не ограничивается конкретным порядком этапов, описанным в настоящем документе.

[00022] Следует отметить, что в данном документе и в прилагаемой формуле
35 изобретения формы единственного числа включают множественное число, если из контекста явно не следует иное. Кроме того, термины в единственном числе, «один или более», и «по меньшей мере один» могут использоваться взаимозаменяемо в настоящем документе. Термины «содержащий», «включающий», «имеющий» и «состоящий из» также могут быть использованы взаимозаменяемо.

40 [00023] Если не указано иное, следует понимать, что все числа, выражающие количества ингредиентов, такие характеристики как молекулярная масса, процентное содержание, соотношение, условия реакции и так далее, используемые в описании и формуле изобретения во всех случаях включают значение термина «приблизительно», независимо от того, присутствует термин «приблизительно» или нет. Соответственно,
45 если не указано иное, числовые параметры, приведенные далее в описании и формуле изобретения, являются приближенными значениями, которые могут меняться в зависимости от желаемых свойств, обеспечение которых требуется от настоящего изобретения. По меньшей мере и не в качестве попытки ограничить применение

доктрины эквивалентов к объему формулы изобретения, каждый числовой параметр следует по меньшей мере рассматривать в свете количества приведенных значащих цифр и с применением обычных методов округления. Несмотря на то, что числовые диапазоны и параметры, определяющие широкий объем изобретения, являются

5 приближениями, численные значения, описанные в конкретных примерах, указаны как можно точнее. Однако любое числовое значение по своей сути содержит определенные ошибки, неизбежно возникающие в результате стандартного отклонения в ходе соответствующих тестовых измерений.

[00024] Следует понимать, что каждый компонент, соединение, заместитель или

10 параметр, раскрытый в настоящем документе, следует интерпретировать как раскрытый для использования отдельно или в сочетании с одним или более из всех и каждого другого компонента, соединения, заместителя или параметра, описанных в настоящем документе.

[00025] Следует также понимать, что каждое количество/значение или диапазон

15 количеств/значений для каждого компонента, соединения, заместителя или параметра, раскрытые в настоящем документе, следует интерпретировать как также раскрытые в сочетании с каждым количеством/значением или диапазоном количеств/значений, раскрытых для любого другого компонента (компонентов), соединения (соединений), заместителя (заместителей) или параметра (параметров), раскрытых в настоящем

20 документе, и что любое сочетание количеств/значений или диапазонов количеств/значений для двух или более компонентов, соединений, заместителей или параметров, раскрытых в настоящем документе, таким образом, также раскрыты в сочетании друг с другом для целей данного описания.

[00026] Кроме того, следует понимать, что каждый нижний предел каждого диапазона,

25 раскрытый в настоящем документе, следует интерпретировать как раскрытый в сочетании с каждым верхним пределом каждого диапазона, раскрытого в настоящем документе для того же компонента, соединений, заместителя или параметра. Таким образом, раскрытие двух диапазонов следует интерпретировать как раскрытие четырех диапазонов, полученных путем сочетания каждого нижнего предела каждого диапазона

30 с каждым верхним пределом каждого диапазона. Раскрытие трех диапазонов следует интерпретировать как раскрытие девяти диапазонов, полученных путем сочетания каждого нижнего предела каждого диапазона с каждым верхним пределом каждого диапазона и так далее. Кроме того, конкретные количеств а/значения компонента, соединения, заместителя или параметра, раскрытые в описании или примере, следует

35 интерпретировать как раскрытие нижнего или верхнего предела диапазона и, следовательно, могут быть объединены с любым другим нижним или верхним пределом диапазона или конкретным количеством/значением для того же компонента, соединения, заместителя или параметра, раскрытого в другой части заявки, с образованием диапазона для этого компонента, соединения, заместителя или параметра.

[00027] В одном варианте реализации настоящее изобретение относится к способу

40 для снятия напряжения в оболочке капсулы для уменьшения или предотвращения образования трещин оболочки. Без привязки к теории, предполагается, что гибкие полимерные цепи, расположенные внутри оболочки капсулы, утрачивают некоторую молекулярную подвижность во время процесса формирования оболочки, таким образом

45 закрепляя полимерные цепи в более жесткой структуре, которая является более хрупкой, следовательно увеличивая предрасположенность капсулы к образованию трещин. Предполагается, что способ тепловой обработки настоящего изобретения позволяет ослабить полимерные цепи до менее хрупкого состояния, которое удерживается после

охлаждения, таким образом уменьшая хрупкость и внутренние напряжения оболочки капсулы. Предположительно это уменьшает или предотвращает образование трещин в обработанных капсулах. Способ является особенно полезным для капсул, наполненных гигроскопическим наполнительным материалом, которые в противном случае обладали бы большой склонностью к образованию трещин.

[00028] Во время производства или изготовления капсулы, участка крышки и/или корпуса капсулы, в оболочке капсулы могут быть образованы концентраторы напряжений, которые могут приводить к преждевременному разрушению капсулы. Материалы, такие как желатин, используемые в изготовлении капсул, затвердевают и сокращаются во время процесса высушивания. Полимерные цепи развивают напряжения из-за того, что они не могут быть легко перестроены после достижения оболочкой определенного уровня сухости. Мягкие эластичные капсулы могут обычно содержать пластификаторы для снижения температуры расплава или стеклования оболочки капсулы для предотвращения или уменьшения вышеуказанных ситуаций вызванных напряжениями. Однако такие пластификаторы могут иметь негативное влияние на характеристики капсулы или устойчивость капсулы, и, следовательно, уменьшение или устранение пластификатора из оболочки капсулы является желаемым.

[00029] Термины «двухкомпонентная капсула» и «капсула с твердой оболочкой» используются взаимозаменяемыми, и оба обозначают капсулы, изготовленные с использованием двухкомпонентной системы, в которой указанные две части соединяют друг с другом обычно с использованием посадки с натягом после введения наполнительного материала. Капсулы с твердой оболочкой обычно имеют соотношение пластификатора к желатину или полимеру, составляющее от 0 до 0,25.

[00030] Настоящая система и способ применимы к высушиванию капсул с твердой оболочкой и мягких эластичных капсул. Термин «мягкая эластичная капсула» может относиться к желатиносодержащим мягким капсулам, а также другим типам мягких капсул, не содержащих желатин. Подобные испытания могут быть использованы для капсул, не содержащих желатин, для определения температур расплава и температур стеклования для конкретного состава капсулы, подлежащей термической обработке в описанных ниже процессах. «Мягкая капсула», «мягкая желатиновая капсула» и «мягкая эластичная капсула» по всему тексту описания относится к капсулам, содержащим желатин или другой полимер(ы) в сочетании с явным пластификатором, таким как глицерин, или веществом, которому присущи свойства пластификатора, таким как вода.

[00031] «Твердость» или «мягкость» капсулы может быть определена соотношением пластификатора к желатину или другому полимеру. Твердые капсулы имеют более низкое соотношение, обычно от 0 до 0,25, а мягкие капсулы имеют более высокое соотношение, которое обычно находится в диапазоне от 0,25 до приблизительно 0,7.

[00032] Этот способ использует тепло для снятия напряжений, вызванных во время изготовления и/или высушивания оболочки капсулы. Применение тепла и при необходимости контролируемого высушивания может быть использовано для уменьшения концентраторов напряжения посредством расположения молекул оболочки и, следовательно, уменьшения вероятности разрушения оболочки капсулы.

[00033] Во втором применении этого изобретения участок крышки и корпус капсулы двухкомпонентной системы оболочки капсулы соединены друг с другом путем телескопического введения корпуса капсулы в крышку капсулы. Крышка и/или корпус могут содержать конструкцию, образованную в или на внутренней поверхности для обеспечения посадки с натягом, или фиксирующий механизм для удержания участка крышки и корпуса капсулы в соединении друг с другом после сборки. Например,

зазубрины могут быть сформованы в крышке и корпусе таким образом, чтобы создавать фиксирующий механизм. К сожалению, этот фиксирующий механизм или другие «натяги посадки» могут прикладывать напряжение к оболочке капсулы и, в частности, к более тонкому участку крышки капсулы, что приводит к образованию концентраторов напряжения («Influence of mechanical stress on the formation of cracks in two-piece capsules», Fulper и др., Tablet and Capsules, январь 2010). Применение тепла к областям оболочки капсулы, подверженным напряжениям, может обеспечивать снятие напряжения в этих областях оболочки капсулы, таким образом уменьшая вероятность образования трещин в оболочке капсулы.

[00034] Известно, что определенные материалы могут обуславливать образование концентраторов напряжения в капсулах вследствие динамики перехода воды, которая может приводить к образованию трещин в капсулах. («Evaluation of capsule cracking with hygroscopic fills: An alternative view», Fulper и др., Tablet and Capsules, сентябрь 2009). Применение тепла может быть использовано для снятия условий, приводящих к напряжениям, которые развиваются вследствие перехода воды, таким образом уменьшая вероятность образования трещин в таких оболочках капсул.

[00035] Система и способы настоящего изобретения значительно снижают количество капсул, в которых недопустимым образом образуются трещины либо посредством спонтанного растрескивания, либо посредством механических ударных нагрузок.

Способы изобретения раскрывают использование тепла для нормализации/обжига/уменьшения внутренних напряжений в оболочке капсулы путем нагревания оболочки капсулы до температуры, превышающей температуру стеклования и предпочтительно приближенной к температуре расплава материала оболочки капсулы, обычно после завершения процесса изготовления и наполнения капсулы. Способы изобретения обеспечивают дополнительное преимущество в мягких эластичных капсулах, позволяя уменьшить или устранить содержание пластификаторов в оболочке капсулы.

[00036] В сочетании с настоящими способами может быть использован любой подходящий известный способ изготовления и наполнения капсул. В одном применении настоящего способа капсулы сначала изготавливают, высушивают, наполняют и, при необходимости, собирают в соответствии с известными способами. Тепло применяют во время или после образования капсулы для обеспечения возможности молекулярной перегруппировки оболочки капсулы в менее хрупкую структуру, таким образом уменьшая или устраняя концентраторы напряжения в оболочке капсулы.

[00037] На фиг. 1 схематически изображен предполагаемый эффект применения тепла к капсуле. Когда пленка, используемая для изготовления оболочки капсулы мокрая, обычно полимерные цепи являются гибкими 100 во время процесса формования. При высушивании пленки, полимерные цепи утрачивают свою гибкость и фиксируются в жесткой структуре, которая характеризуется хрупкостью и подвержена образованию трещин 102. После применения достаточного тепла к высушенному материалу оболочки капсулы, обеспечивается возможность броуновского движения и ослабление полимерных цепей до менее хрупкого состояния, которое сохраняется после последующего охлаждения 104.

[00038] В настоящих способах определенное количество тепла применяют для нагревания по меньшей мере участка оболочки капсулы с целью приближения к температуре расплава материала оболочки капсулы.

[00039] На фиг. 2 показана блок схема, иллюстрирующая первый вариант реализации изготовления капсул с твердой оболочкой, включающий этап тепловой обработки настоящего изобретения. На первом этапе способа по фиг. 2 участки крышки и корпуса

капсулы с твердой оболочкой формуют на этапе 210. Участки крышки и корпуса могут быть образованы посредством любого подходящего известного способа.

Предпочтительно, участки крышки и корпуса изготовлены с использованием способа окунания стержня. Приведенный в качестве примера способ окунания стержня может

5 включать следующие этапы. Сначала, подготавливают термогелевую композицию. Штифты корпуса капсулы и штифты крышки капсулы затем погружают в термогелевую композицию таким образом, чтобы они выполняли функцию форм. Композиция пристает к погруженным штифтам, которые затем вынимают из композиции, и затем композицию, которая осталась на поверхности штифтов, высушивают на этапе 212. Участки корпуса

10 и крышки капсулы затем могут быть сняты со штифтов посредством их захватывания и стягивания со штифтов.

[00040] После образования участков крышки и корпуса капсулы и снятия их со штифтов, капсулу с твердой оболочкой наполняют на этапе 214 и участки крышки и корпуса капсулы закрывают или фиксируют путем соединения участков крышки и

15 корпуса оболочка капсулы друг с другом, предпочтительно с использованием посадки с натягом или фиксирующего механизма, на этапе 216. Подходящие фиксирующие механизмы известны в данной области техники и включают, например, фиксирующие кольца, которые формуют в участках крышки и корпуса капсулы, и/или нанесение клеящей композиции на поверхность взаимодействия или шов между участком крышки

20 и участком корпуса капсулы для соединения указанных двух участков друг с другом. Во многих вариантах реализации участки крышки и корпуса соответствуют друг другу как телескопические детали, т.е. участок корпус выполнен с возможностью прохождения внутрь участка крышки на определенное расстояние. Как указано выше, этап 212 высушивания и этап 216 закрывания или фиксации может образовывать концентраторы

25 напряжения или точки в оболочке капсулы, характеризующейся большей вероятностью образования трещин.

[00041] Непосредственно перед сборкой оболочки капсулы на этапе 216 или после сборки оболочки капсулы, по меньшей мере к участку оболочки капсулы применяют тепловую обработку на этапе 218. Этап 218 тепловой обработки может быть применен

30 непосредственно перед закрыванием и/или фиксацией капсулы таким образом, чтобы обеспечивать эффект во время закрывания капсулы в результате приближенности температуры капсулы к температуре снятия критического напряжения во время закрывания. Альтернативно, этап 218 тепловой обработки может быть осуществлен после закрывания капсулы. Предпочтительно, тепловую обработку применяют ко всей

35 капсуле, но она может быть также применена только к участку крышки или к конкретному участку повышенного напряжения в оболочке твердой капсулы, такому как область участков крышки и корпуса, перекрывающаяся в результате телескопической сборки капсулы, так как эта часть оболочки капсулы подвержена напряжению в результате сборки оболочки капсулы с использованием, например,

40 посадки с натягом.

[00042] На фиг. 3 показана блок схема, иллюстрирующая способ изготовления и наполнения оболочек мягких эластичных капсул, включающий тепловую обработку настоящего изобретения. Первый этап 320 способа по фиг. 3 представляет собой отливку капсул с эластичной оболочкой, что может быть осуществлено с использованием любого

45 подходящего известного способа. Затем эластичные капсулы формуют и/или наполняют на этапе 322 желаемым материалом. После наполнения/формования оболочки эластичных капсул высушивают на этапе 324. Обычно концентраторы напряжения образуются во время этапа 324 высушивания.

[00043] В одном варианте реализации на этапе 324 высушивания и/или в процессе изготовления капсулы материал оболочки капсулы не нагревают выше температуры стеклования материала капсулы. В этом варианте реализации этап тепловой обработки будет полезен для снятия напряжения, образованного во время этапа 324 высушивания

и/или процесса изготовления капсулы.
[00044] В другом варианте реализации этап 324 высушивания не завершается на температуре, превышающей температуру стеклования материала капсулы, и снова этап нагревания в соответствии с изобретением будет полезен для снятия напряжения, образованного во время этапа высушивания.

[00045] В другом варианте реализации этап тепловой обработки может быть применен для оболочки эластичной капсулы, изготовленной посредством любого способа, который требует снятия напряжения в материале капсулы вследствие хранения и/или манипуляций после высушивания капсул.

[00046] Этап 326 тепловой обработки может быть осуществлен во время этапа 324 высушивания, после завершения высушивания или сочетать вышеперечисленное. В этом способе оболочки эластичных капсул нагревают на этапе 326 для уменьшения или устранения концентраторов напряжения. Предпочтительно, тепловую обработку применяют ко всей капсуле, но она может быть также применена конкретно к одному или более участкам оболочки капсулы и, в частности, на одном или более участках ожидаемого образования повышенного напряжения.

[00047] Для капсул с твердой оболочкой или мягких капсул температура, до которой нагревают участок оболочки капсулы, подвергаемый тепловой обработке, должна быть выбрана такой, при которой будет происходить снятие напряжения. Эта температура выше температуры стеклования для материала оболочки капсулы и ниже температуры расплава материала оболочки капсулы. Предпочтительно температура приближена к температуре расплава материала, использованного для образования оболочки капсулы, но ниже нее, и обычно по меньшей мере на 2°C ниже температуры расплава материала, использованного для образования оболочки капсулы, для предотвращения плавления материала оболочки капсулы. Например, температура участка оболочки капсулы, подвергаемого тепловой обработке, может быть приведена к температуре, составляющей на 2-10°C ниже температуры расплава материала, использованного для образования оболочки капсулы, или на 2-7°C ниже температуры расплава или на 2-5°C ниже температуры расплава, или на 3-8°C ниже температуры расплава, или на 3-6°C ниже температуры расплава, или наиболее предпочтительно на 2-3°C ниже температуры расплава материала, использованного для образования оболочки капсулы.

[00048] Если материал, подлежащий обработке, характеризуется очень высокой температурой расплава или ее отсутствием, такой материал следует нагревать до температуры выше его температуры стеклования для осуществления способа настоящего изобретения.

[00049] Для большинства материалов температура обработки будет находиться в пределах диапазона от 22°C до 120°C. Желательно придерживаться предела безопасной температуры, определенного управлением США по охране труда (OSHA), и, следовательно, в некоторых случаях для осуществления этапа тепловой обработки может требоваться специальное устройство, содержащее изоляцию или другие средства обеспечения безопасности.

[00050] На фиг. 4 показан график, иллюстрирующий температуры расплава пластифицированного глицерином желатина с разными соотношениями

пластификаторов к желатину. На фиг. 5 показан график, иллюстрирующий температуры стеклования пластифицированного глицерином желатина с разными соотношениями пластификаторов к желатину. Эти графики использованы для определения подходящей температуры для тепловой обработки оболочки капсулы. Подобные графики для
 5 разных полимеров или материалов, имеющих другие пластификаторы и свойства расплава, могут быть составлены посредством известных способов. Хотя предпочтительные диапазоны температур относительно температуры расплава описаны выше, может быть использована любая температура между температурой стеклования и температурой расплава.

10 [00051] Повышенную температуру оболочки капсулы поддерживают на протяжении промежутка времени, достаточного для уменьшения внутреннего напряжения в оболочке капсулы. Количество времени, требуемое для обработки, зависит от выбранной температуры, материала оболочки капсулы, типа оборудования и типа технологии нагревания. Температуры, более приближенные к температуре расплава, требуют
 15 меньше времени для тепловой обработки, а температуры, более приближенные к температуре стеклования, требуют больше времени для тепловой обработки. При использовании большего оборудования, такого как сушильные барабаны, потребуется большая продолжительность обработки. Нагрев инфракрасными лучами или микроволновым излучением также может быть использован для нагревания материала
 20 оболочки капсулы.

[00052] В целом, продолжительность тепловой обработки обычно составляет от нескольких секунд до 24 часов в зависимости от выбранных параметров. Специалист в данной области техники может определить необходимую продолжительность времени посредством осуществления испытания на твердость и/или испытания на ударную
 25 нагрузку на капсулах, которые прошли тепловую обработку, для проверки удовлетворительности их свойств. Таким образом, значения времени нагрева могут составлять от 2 секунд до 24 часов или от 10 секунд до 18 часов. Значения времени нагрева могут также составлять от 2 секунд до одного часа или от 1-12 часов. В предпочтительном варианте реализации для использования с мягкими капсулами
 30 тепловую обработку применяют на протяжении 1-2 часов с использованием конвейера. При использовании большего удерживающего оборудования, такого как сушильные барабаны, тепловая обработка может продолжаться от 12-24 часов. Для капсул с твердой оболочкой предпочтительно температуру выбирают таким образом, чтобы уменьшать время обработки. То есть, может быть выбрана более высокая температура,
 35 приближенная к температуре расплава, в результате чего тепловая обработка может осуществляться лишь на протяжении нескольких секунд.

[00053] Относительную влажность во время тепловой обработки предпочтительно удерживают на значении менее 60%, и она должна быть подобной относительной влажности, при которой готовый продукт будет храниться, или быть ниже нее.

40 [00054] Другое преимущество способа тепловой обработки в соответствии с настоящим изобретением заключается в том, что он обеспечивает возможность более быстрого высушивания материалов оболочки эластичной капсулы с использованием процессов ускоренного высушивания, которые обычно образуют напряжение в оболочках капсул. Настоящий способ тепловой обработки может быть применен к
 45 таким капсулам после этапа ускоренного высушивания для устранения напряжений в оболочке капсулы, образуемых ускоренным высушиванием. В результате, время высушивания может быть значительно сокращено при использовании этапа тепловой обработки настоящего способа.

[00055] Другое преимущество способа тепловой обработки в соответствии с изобретением заключается в том, что он может обеспечивать возможность использования меньших количеств пластификаторов в оболочке капсулы вследствие возможности снятия напряжений, образуемых во время изготовления капсулы, посредством способа тепловой обработки. Это является преимущественным вследствие использования пластификаторов, а также некоторых недостатков, которые могут быть уменьшены или предотвращены путем уменьшения количества пластификаторов, требуемого в оболочке капсулы.

[00056] Следующие примеры иллюстрируют, но не ограничивают настоящее изобретение. Другие подходящие модификации и изменения различных условий и параметров, обычно встречающихся на практике и которые очевидны для специалистов в данной области техники, входят в объем раскрытия. Следующие примеры иллюстрируют применение настоящего изобретения в некоторых предпочтительных вариантах реализации.

ПРИМЕРЫ

Пример 1 (ударная нагрузка и твердость капсул, прошедших тепловую обработку):

[00057] Был исследован эффект тепловой обработки на твердость и реакцию на удар мягких капсул. Для контрольного испытания, капсулы, содержащие липофильный наполнительный материал, были помещены в блюдо весов и накрыты салфеткой, в условиях окружающей среды, и им позволили высохнуть. Предположительно, использование гидрофильного материала обеспечивает подобные результаты.

[00058] Экспериментальные капсулы подвергли ускоренному высушиванию, с тепловой обработкой, осуществляемой во время высушивания. Для этого процесса, температуру повысили от приблизительно 30°C до приблизительно 48°C на протяжении приблизительно 14 часов, после чего температуру вернули обратно до 25°C. Относительную влажность также поддерживали на высоком уровне на протяжении эксперимента, и она варьировалась от 79% RH (RH - относительная влажность) до 2% RH по мере повышения температуры.

[00059] Твердость образцов измеряли с использованием устройства Digitest Gelomat, производимого компанией Bareiss, в соответствии с ASTM D2240 со скоростью 0,01 мм/сек на протяжении 20 секунд. Реакция на удар была измерена путем падения груза массой 237,6 г с разной высоты на капсулу до разлома капсулы. Испытание влажности соляной камеры было проведено для сравнения результатов ударной нагрузки и твердости на широком диапазоне равновесных относительных влажностей.

[00060] На фиг. 6 показан график результатов испытаний твердости и ударной нагрузки при значениях равновесной относительной влажности (ERH) в диапазоне от 10% до 50%. При всех значениях равновесной относительной влажности результаты ударной нагрузки для капсул, прошедших тепловую обработку, превышали результаты контрольных капсул. Более того, как показано на фиг. 7, существует оптимальная твердость между 7Н и 10Н, причем результаты ударной нагрузки для капсул, прошедших тепловую обработку, значительно превышают результаты контрольных капсул. Это диапазон твердости, при котором большинство капсул считаются достаточно сухими.

[00061] Также было испытано разделение капсул на составные части, и между капсулами, прошедшими тепловую обработку, и контрольными капсулами, существенная разница отсутствовала.

[00062] Однако следует понимать, что даже несмотря на то, что в предшествующем описании были изложены многочисленные характеристики и преимущества настоящего изобретения в сочетании с деталями конструкции и функциями изобретения, описание

является исключительно иллюстративным и изменения могут быть осуществлены в деталях, особенно таких, что касаются формы, размера и конфигурации деталей, в пределах принципов изобретения, которые в полной мере обозначены широкими общими значениями терминов, использованных в формулировке прилагаемой формулы изобретения.

(57) Формула изобретения

1. Способ обработки оболочки твердой капсулы, где оболочка образована из участка крышки и участка корпуса и содержит фиксирующий механизм для фиксации участка крышки и участка корпуса, при этом способ включает этап:

нагревания области фиксирующего механизма оболочки твердой капсулы, где существуют концентраторы напряжений, до температуры, которая выше температуры стеклования оболочки твердой капсулы, но ниже температуры расплава оболочки твердой капсулы, в течение периода времени, продолжительность которого является достаточной для уменьшения внутреннего напряжения в оболочке твердой капсулы.

2. Способ по п. 1, в котором указанную область оболочки капсулы нагревают до температуры, которая на 2-10°C ниже температуры расплава оболочки капсулы.

3. Способ по п. 1, в котором указанную область оболочки капсулы нагревают до температуры, которая на 2-7°C ниже температуры расплава оболочки капсулы.

4. Способ по п. 1, в котором указанную область оболочки капсулы нагревают до температуры, которая на 2-3°C ниже температуры расплава оболочки капсулы.

5. Способ по п. 1, в котором этап нагревания осуществляют непосредственно перед закрыванием оболочки твердой капсулы посредством соединения участков крышки и корпуса друг с другом.

6. Способ по п. 1, в котором этап нагревания осуществляют после закрывания оболочки твердой капсулы путем соединения участков крышки и корпуса друг с другом.

7. Способ по п. 1, в котором продолжительность периода нагревания составляет от 2 секунд до 12 часов.

8. Способ по п. 1, в котором продолжительность периода нагревания составляет от 2 секунд до 1 часа.

9. Способ по п. 1, в котором продолжительность периода нагревания составляет от 1 часа до 12 часов.

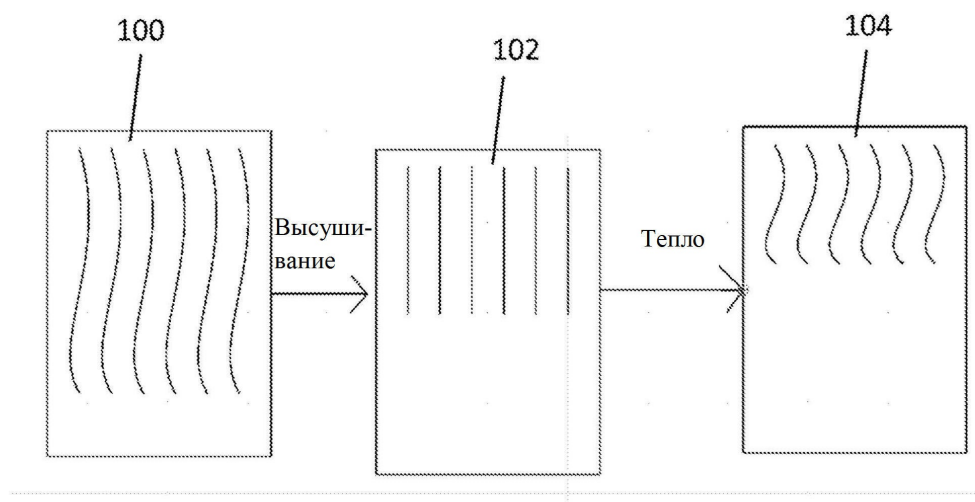
10. Способ по п. 1, в котором фиксирующий механизм выбран из (i) посадки с натягом, (ii) фиксирующих колец, которые формуют и в участке крышки, и в участке корпуса капсулы, (iii) нанесения клеящей композиции на поверхность взаимодействия или шов между участком крышки и участком корпуса капсулы, и (iv) сформованных зазубрин участка крышки и участка корпуса капсулы.

11. Способ по п. 2, в котором этап нагревания проводят при относительной влажности менее 60%.

12. Способ по п. 1, в котором оболочка капсулы выполнена с возможностью заполнения гигроскопическим наполнителем.

1

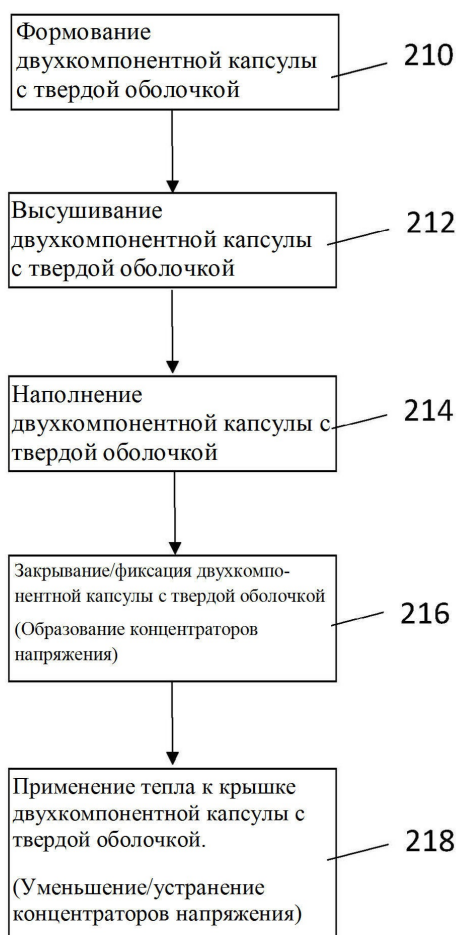
1/7



Фиг. 1

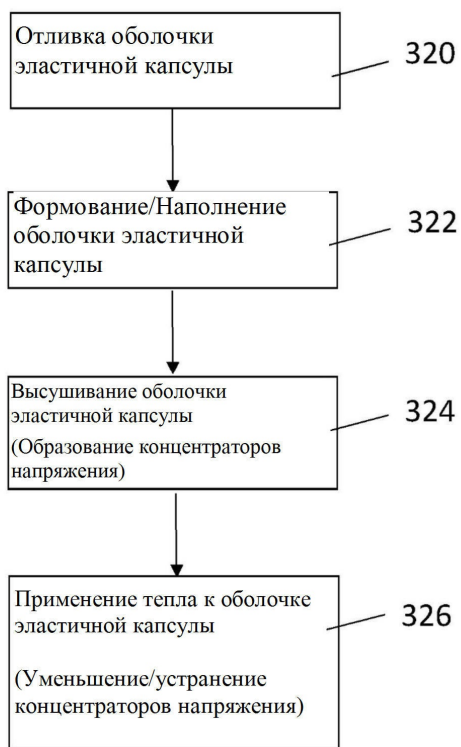
2

2/7



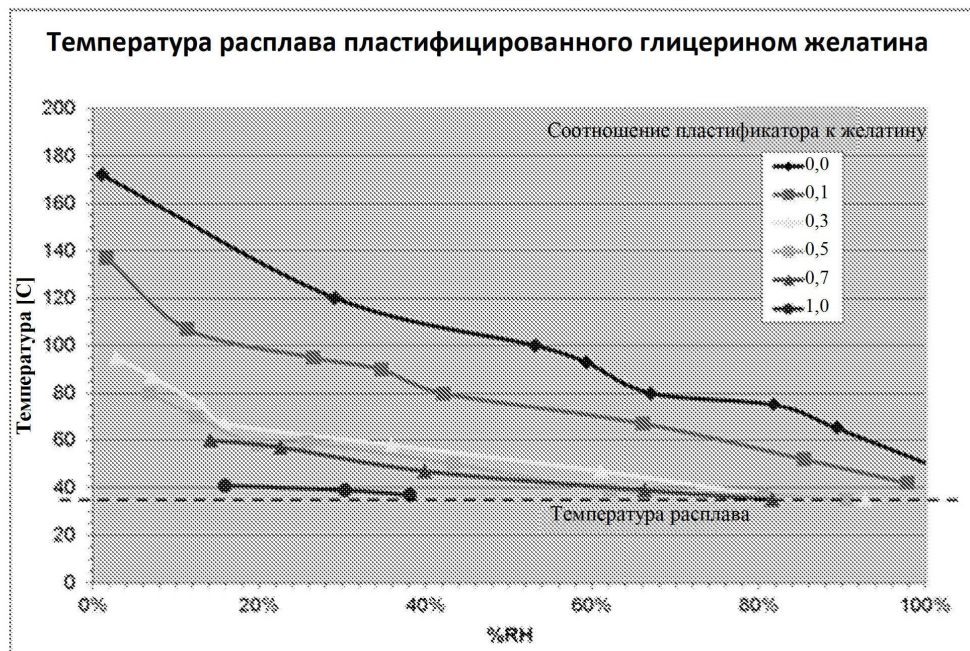
Фиг. 2

3/7



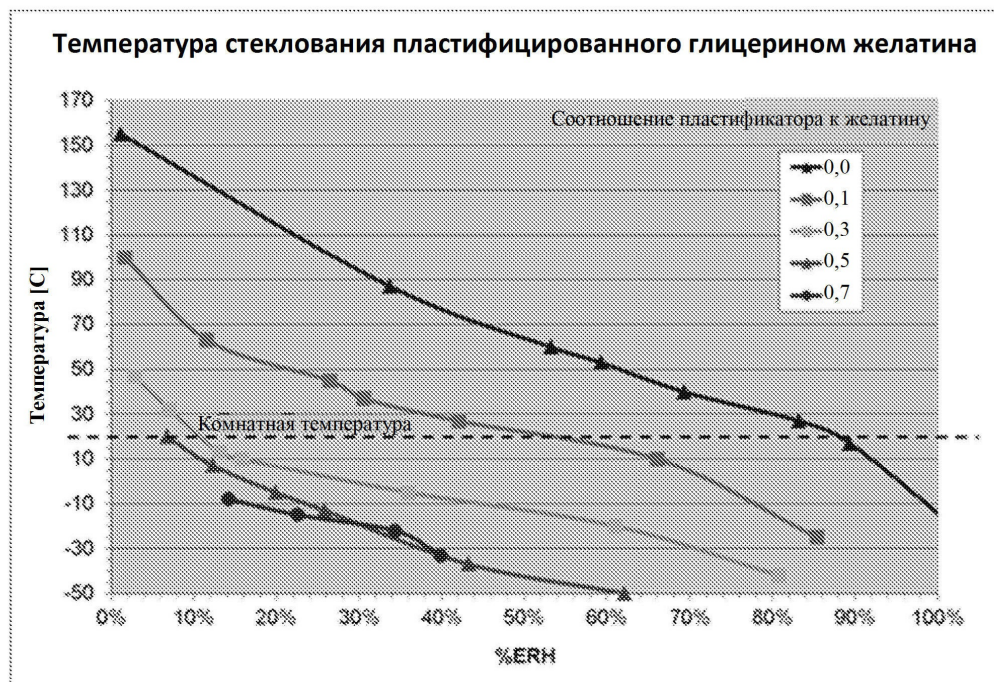
Фиг. 3

4/7



Фиг. 4

5/7



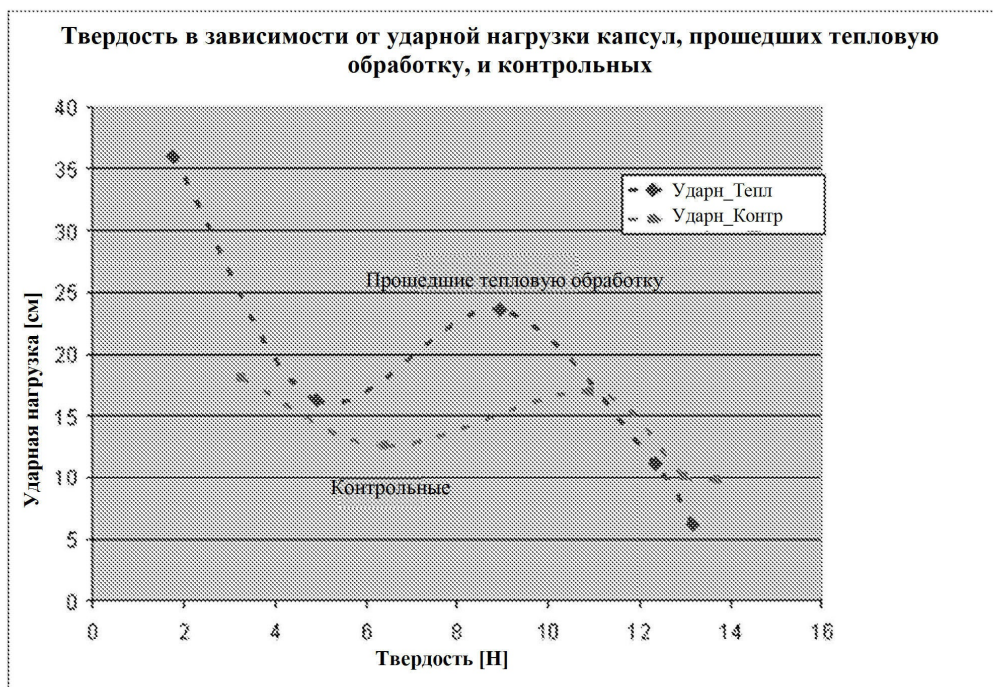
Фиг. 5

6/7



Фиг. 6

7/7



Фиг. 7