



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0417695-2 B1

(22) Data do Depósito: 10/12/2004

(45) Data de Concessão: 25/07/2017



(54) Título: CÁPSULA DE GELATINA MASTIGÁVEL CONTENDO HIDROXIPROPILADO NÃO-GELATINIZADO E PROCESSO DE ENCAPSULAÇÃO DE GELATINA DE MATRIZ ROTATIVA

(51) Int.Cl.: A61K 9/48; A61K 9/64

(30) Prioridade Unionista: 17/12/2003 US 10/739,451

(73) Titular(es): R.P. SCHERER TECHNOLOGIES, INC

(72) Inventor(es): DENNIS ROWE; KELVIN ROYCE GARNETT

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"CÁPSULA DE GELATINA MASTIGÁVEL CONTENDO HIDROXIPROPILADO NÃO-GELATINIZADO E PROCESSO DE ENCAPSULAÇÃO DE GELATINA DE MATRIZ ROTATIVA"**.

5 Campo Técnico

A presente invenção refere-se a uma cápsula de gelatina macia que contém uma quantidade substancial de amido não-gelatinizado e um método para a formulação desta, em particular, a uma composição e método de fabricação que produz cápsulas de gelatina macias tendo tanto estrutura
10 quanto estabilidade suficientes para produção comercial, incluindo produção como uma cápsula mastigável macia comestível.

Antecedentes da Invenção

Rotas comuns para a administração de agentes farmacologicamente ativos são uma pluralidade de formas de dosagem orais, incluindo tais formas fa-
15 miliares como tabletes, pílulas e cápsulas. Tais formas de dosagem são em geral bastante convenientes, estáveis sob armazenamento e transporte, e familiares ao usuário. Porém, elas não estão livres de problemas, e estes problemas são freqüentemente significativos. É extremamente difícil para a maioria das pessoas en-
20 golir quaisquer destas formas de dosagem orais sem água suplementar. No mundo de passo rápido, é freqüentemente inconveniente ou confuso ter que levar água adicional com medicamentos orais. Tais dificuldades são compostas para aqueles com dificuldade de engolir, como, por exemplo, crianças e idoso. Certas condições médicas, como Parkinsonismo ou outros estados neurológicos, tomam-se difíceis de engolir formas de dosagem orais, até mesmo com água suplementar.

25 Adicionalmente, engolir formas de dosagem orais intactas implica em um sistema complexo de variáveis envolvidas em dissolução gastrointestinal das formas de dosagem e absorção dos fármacos.

Conseqüentemente, há interesse considerável em medicamentos orais e assim chamada absorção pré-gástrica do ingrediente ativo, isto é,
30 absorção do ingrediente ativo daquela parte do tubo digestivo antes do estômago. O termo "absorção pré-gástrica" desse modo inclui absorção bucal, sublingual, orofaríngeo e esofagiana. Medicamentos absorvidos diretamente por tal absorção pré-gástrica passam direto para o sistema circulatório sis-

têmico assim evitando metabolismo de primeira passagem no fígado. Conseqüentemente, a biodisponibilidade dos agentes absorvidos desse modo pode também ser aumentada. Isto significa que a dose de tais agentes pode ser reduzida ao mesmo tempo ainda produzindo os efeitos benéficos desejados e esta diminuição na dose pode resultar em uma redução correspondente dos efeitos colaterais indesejados. Pesquisas atuais, como observadas na Pat. U. S. No. 6.110.486 de Dugger, mostram em particular que absorção através da mucosa bucal representa uma rota de administração oral frequentemente subapreciada que é indisponível aos fármacos em forma de tablete, pílula ou cápsula. Há também sítios de absorção mucosos não-orais, como mucosa retal ou vaginal, que podem servir como rota de administração para medicações dissolvíveis.

Adicionalmente, uma gama extensiva de comestíveis e produtos de higiene oral, como refrescantes de hálito, é dispensada obviamente de modo oral. Composições compreendendo gelatina são amplamente usadas para carregar tais materiais. Gelatina que normalmente é utilizada em tais formulações é definida como uma proteína obtida por hidrólise parcial de tecidos colagenosos animais, como peles, tendões, ligamentos e ossos; ou várias porções colagenosas de peixe de água quente e fria. Tiras de gelatina finas foram empregadas, particularmente para dispensar agentes refrescantes de hálito, mas estas são limitadas na quantidade de ingrediente ativo que pode ser carregado pelas tiras finas. Muita pesquisa foi dedicada às cápsulas de gelatina que podem ser rompidas na boca, e pelo menos parcialmente dissolvidas mastigando. Cápsulas de gelatina de composições variadas são extensamente conhecidas na técnica, mas em geral, são compostas de várias misturas de gelatina, um plasticizante ou plasticizantes, e água.

Uma tensão sempre existiu na formulação das cápsulas de gelatina, a saber, que as características de doseamento, estabilidade e armazenamento, e de manipulação são em geral favorecidas pelo teor de gelatina relativamente alto e um teor de plasticizante e de água final relativamente baixo nas cápsulas quando dispensadas; enquanto mastigabilidade, sensação de boca, e, portanto, aceitação do cliente, são em geral favorecidas pelo

teor de gelatina mais baixo e teores de plasticizante e de água final mais altos. Com cápsulas projetadas para ser engolidas intactas, em geral denominadas cápsulas de gelatina "duras", ou cápsulas de gel macias projetadas para serem quebradas na boca e depois engolidas, esta tensão é relativamente secundária. Porém, com cápsulas projetadas para serem quebradas na boca e completamente ou quase completamente dissolvidas mastigando, isto é, a assim chamada cápsula de gelatina "macia mastigável", esta tensão torna-se difícil de solucionar.

Tais verdadeiras cápsulas "macias mastigáveis" são um tipo de cápsula de gelatina macia que é particularmente distinguida por uma experiência de mastigação agradável e uma dissolução completa ou quase completa em um período curto de tempo na cavidade oral. Tais cápsulas são também distinguidas pelos problemas de fabricação particulares, como viscosidade excessiva durante a encapsulação de matriz rotativa e aderência do produto às outras cápsulas durante a manipulação de pós-encapsulação. Cápsulas de gelatina com teor alto de água final tipicamente têm desempenho de armazenamento ruim, aderindo uma à outra no empacotamento em volume e freqüentemente derretendo ou vazando durante o armazenamento.

Pat. U. S. No. 4.935.243 de Borkan, et al. revela uma composição de cápsula de gelatina mastigável que compreende menos que cerca de 30 %, e preferivelmente compreende cerca de 20-26 % de água, e é direcionada ao uso de um hidrolisado de amido hidrogenado, que permitiu teor de água final menor que esperado. Pat. U. S. No. 4.532.126 de Ebert, et al. revela exemplos de cápsulas de gelatina macias formadas em teor de água tão alto quanto 37 % mas especifica que estas cápsulas foram depois subsequenteiramente secas para algum último teor de água final para obter características de mastigação desejadas.

Pat. U. S. No. 3.851.051 de Miskel et al. revela numerosas modalidades de uma cápsula de gelatina macia que tem um teor de água de envólucro de cápsula inicial de entre 28,3 e 36,6 %, mas também revela que as cápsulas são depois secas para estar em equilíbrio com a composição de matriz de gel interna, que tem um teor de água de 15-20 %. Na Pat. U. S. No.

6.258.380 de Overholt, cápsulas são fabricadas de uma massa molhada que é inicialmente até 30 % em peso de água, mas é depois subsequente-mente seca para 6 %-8 % de água.

Além dos efeitos do teor de água, mastigabilidade das cápsulas
5 pode ser afetada pela resistência de vigor e os pontos de fundição da gelatina usada no processo de encapsulação. Em geral, as gelatinas de resistência de vigor inferior e ponto de fundição inferior têm qualidades organolépticas preferíveis

Pedido de Patente U. S. de Utilidade de co-propriedade No.
10 10/456.450 de Makino; executou um grau alto de hidratação usando gelatina de peixe tendo uma temperatura baixa de transição de sol-gel, isto é, um ponto de fundição relativamente baixo. Porém, tais formulações podem ser problemáticas quando armazenadas em temperaturas altas ou umidade alta. Por exemplo, é muito difícil de formular uma cápsula de gelatina de peixe que
15 será estável em uma temperatura de armazenamento acima de 35° C. Cápsulas feitas com tais gelatinas de ponto de fundição baixo tendem ficar pegajosas durante o armazenamento, e podem até mesmo estourar ou fundir-se, liberando seus conteúdos. Por outro lado, é conhecido que gelatinas mamíferas, algumas destas têm temperaturas de fundição acima de 60° C, tendem
20 ser muito mais estáveis em temperaturas de armazenamento mais altas, mas para freqüentemente ter qualidades organolépticas mais fracas. A pesquisa atrás da invenção imediata foi designada para procurar a meta de estabilidade ao calor crescente, pelo menos em parte explorando gelatinas de resistência de vigor mais alta e de origens mamíferas, ao mesmo tempo mantendo as
25 organolépticas excelentes vistas em gelatinas de peixe com resistências de vigor baixas, pontos de fundição baixos e/ou teores de água altos.

Em suma, a técnica precisou de um material e método para a formulação de cápsulas de gelatina mastigáveis comercialmente aceitáveis tendo propriedades organolépticas similares às vistas com cápsulas de teor
30 de água final alto, isto é, cápsulas que têm um teor de água alto na ocasião que as cápsulas são empacotadas e tornadas disponíveis para venda. Isto é para ser realizado pela manipulação dos componentes de gelatina, plástici-

zante e amido, enquanto mantendo os níveis de água nas cápsulas que estão dentro da faixa normal para tais formulações. Adicionalmente, estas cápsulas não tendo teores de água excessivamente altos deveriam exibir estabilidade sob tempos e condições de armazenamento razoavelmente esperados.

5 Sumário da Invenção

Na maior parte da configuração geral, a presente invenção avança o estado da técnica com uma variedade de capacidades novas e supera muitos dos inconvenientes de materiais e métodos anteriores de formas modernas e novas. No seu sentido mais geral, a presente invenção supera os
10 inconvenientes e limitações da técnica anterior em quaisquer de várias composições e métodos em geral eficazes. A invenção imediata demonstra tais capacidades e supera muitos dos inconvenientes das composições e métodos anteriores de formas modernas e novas.

A invenção imediata fornece um teor de água alto, cápsula de
15 gelatina macia mastigável com propriedades organolépticas melhoradas, isto é, impressões sensoriais melhoradas ao usuário. A cápsula e método de formulação desta realiza isto por um método multifatorial envolvendo, entre outras coisas, manipulação da origem, resistências de vigor e pontos de fundição de gelatina e misturas de gelatina; o uso de amido substancialmente
20 não-gelatinizado como um agente de retenção de água; a fabricação de filmes de gelatina mais finos que esperados para o uso no processo de encapsulação, apenas secagem parcial para um teor de água final alto; e polvilhamento das cápsulas com uma antiviscosidade, e possivelmente agente ativo de tratamento de superfície. Como é detalhado abaixo, tais agentes de su-
25 perfcie podem incluir uma pluralidade de agentes secos, como amidos, ou podem incluir várias ceras, líquido e aplicações de poliol. Os agentes de tratamento de superfície podem ser inertes, projetados para combater viscosidade somente, podem agir para intensificar, complementar ou melhorar algum aspecto do enchimento da cápsula, ou simplesmente agir como um agente
30 aromatizante desejável para a cápsula. Este método multifatorial e exemplos ilustrativos são detalhados abaixo.

É revelada uma cápsula de gelatina macia, comestível, masti-

gável compreendendo um invólucro de cápsula formado de um filme de cápsula, o filme de cápsula tendo uma massa molhada compreendendo gelatina em cerca de 29 % em peso; amido hidroxipropilado em cerca de 11 % em peso; glicerol em cerca de 33 % em peso; e água em cerca de 27 % em peso.

É também revelada uma cápsula de gelatina acabada pronta para empacotar compreendendo um invólucro de cápsula formado de um filme de cápsula; em que o invólucro de cápsula acabado tem uma composição final compreendendo pelo menos uma gelatina em cerca de 20 a 55 % em peso de gelatina; plasticizante em cerca de 19-40 % em peso; e pelo menos um amido modificado em cerca de 5-35 % em peso.

Além disso, é revelado um processo para fazer um composto comestível para formar cápsulas que compreende as etapas de selecionar uma gelatina de base para o composto comestível; colocar a gelatina de base em uma unidade de mistura de temperatura controlada; acrescentar uma quantidade predeterminada de água purificada à unidade de mistura para criar uma massa de gel; manter a massa de gel em uma temperatura não maior que 65° C; misturar quantidades predeterminadas de pelo menos um amido predeterminado e uma quantidade predeterminada de pelo menos um plasticizante em um vaso separado para criar uma pasta fluida; transferir a pasta fluida para a massa de gel para criar uma formulação de encapsulação; manter a formulação em temperatura de menos que cerca de 65° C; aplicar vácuo para retirar o ar da formulação; transferir a formulação para um vaso de temperatura controlada e manter a temperatura destes em menos que cerca de 65° C; e transferir a formulação para uma máquina de encapsulação de matriz rotativa para processamento.

É também revelado um processo de encapsulação de gelatina de matriz rotativa compreendendo as etapas de fundir a uma primeira velocidade predeterminada uma primeira tira de gelatina contínua que tem uma primeira espessura predeterminada em um primeiro tambor de fundição tendo uma primeira temperatura predeterminada esfriada para menos que temperatura ambiente; fundir em uma segunda velocidade predeterminada uma segunda

tira de gelatina contínua que tem uma segunda espessura predeterminada em um segundo tambor de fundição tendo uma segunda temperatura predeterminada esfriada para menos que temperatura ambiente; unir a primeira tira de gelatina e a segunda tira de gelatina para formar bolsas de gel e injetar material de enchimento nas bolsas de gel para produzir cápsulas de gelatina recentemente formadas; e processar as cápsulas recentemente formadas para reduzir a viscosidade de superfície.

Os plasticizantes úteis na presente invenção são aqueles bem conhecidos na técnica anterior e incluem sorbitol, glicerina, manitol, polietileno glicol e outros.

Em uma modalidade mais preferida, a gelatina compreende 20-40 % em peso, mais preferivelmente 7-30 % em peso da cápsula. Em uma outra modalidade da invenção, a gelatina pode ser gelatina bovina ou uma mistura de peixe e gelatinas bovinas ou uma combinação de uma pluralidade de gelatinas de peixe.

O agente de polvilhamento útil na presente invenção pode ser qualquer confeitaria ou material de amido conhecido à indústria de doce para impedir que as cápsulas se adiram uma à outra. O agente de polvilhamento pode ser um amido e pode ser o mais preferivelmente amido de tapioca.

20 Breve Descrição das Figuras

Figura 1 é uma série de amostras representativas de acordo com a invenção imediata vista como micrógrafos de luz polarizada mostrando "Cruzes maltesas" dos grãos de amido não-gelatinizado; e

Figura 2 é uma série de amostras representativas de acordo com a invenção imediata vista como micrógrafos de luz que mostram grânulos de amido manchados pretos com iodeto de potássio.

Descrição Detalhada da Invenção

As cápsulas de gelatina mastigáveis de teor alto de água da invenção imediata permitem um avanço significativo no estado da técnica. As modalidades preferidas do aparelho realizam isto mediante combinações modernas e novas de elementos que demonstram capacidades previamente indisponíveis mas preferidas e desejáveis.

A descrição detalhada exposta abaixo é intencionada meramente como uma descrição das modalidades presentemente preferidas da invenção, e não é intencionada representar a única forma em que a presente invenção pode ser construída ou utilizada. A descrição expõe os modelos, funções, dispositivos e métodos de implementar a invenção com relação às modalidades enumeradas. Porém, é para ser entendido que as mesmas funções e características ou equivalentes podem ser realizadas por modalidades diferentes que são também intencionadas ser abrangidas dentro do espírito e escopo da invenção.

Como debatido, um método importante de melhorar organolépticas na fabricação de cápsulas macias mastigáveis foi a manutenção de tão alta quanto possível uma proporção de água no produto acabado. Esta meta provou-se dura de alcançar. À medida que as cápsulas de gelatina aumentam em teor de água, elas ficam crescentemente frágeis, pegajosas e instáveis. Conseqüentemente, a invenção imediata combinou um método multifatorial de modificar tanto o material da cápsula quanto o método de fabricação do processo de encapsulação para maximizar as propriedades organolépticas das cápsulas e a estabilidade destas.

Modificações ee Formulações ee Cápsula

20 Origem, Resistência de Vigor e Ponto de Fundição das Gelatinas

É observado que cápsulas de gelatina de características diversificadas podem ser fabricadas, variando os níveis dos outros materiais nas composições; como plasticizantes, amidos e água, com teores de gelatina entre pelo menos 20 e 55 % em peso. Por exemplo, plasticizantes podem ser utilizados pelo menos em teores de 19-40 % em peso, e amidos de pelo menos 5 - 35 % em peso. Porém, gelatina, sendo um agente biológico naturalmente derivado, não é uniforme e é também observado que fatores como origem, resistência de vigor e ponto de fundição da gelatina grandemente afetam uma cápsula, formada de gelatina, em suas características organolépticas e de desempenho. Conseqüentemente, junto com outras variações na formulação de filme de cápsula básica detalhada abaixo, experimentação foi empreendida com gelatinas de peixe de resistências de vigor diversificadas,

e conseqüentemente, temperaturas de fundição inerentemente mais altas; gelatinas mamíferas; e combinações de gelatina de peixe e gelatina mamífera, com a meta de formular uma cápsula de gelatina melhorada que mantivesse as propriedades organolépticas destas cápsulas de gelatina de peixe.

5 Uso de Amido Substancialmente Não-Gelatinizado Como um Agente de Retenção de Água

Pat. U. S. No. 6.340.473 ('473) de Tanner et al. ensina o uso de amido modificado como um adjunto com carragenina na manufatura de cápsulas de gelatina macias. Em uma razão de pelo menos 1,5:1, e preferi-
10 velmente em uma faixa preferida de 1,5:1 a 4:1 com carragenina, o amido modificado foi observado interagir com a carragenina para produzir filmes que podem ser reversivelmente estirados durante uma etapa de enchimento de cápsula, e adicionalmente, podem ser formados em filmes tendo estrutura, elasticidade e resistência suficientes a ser removidos de uma superfície de
15 fundição de temperatura controlada. Como amidos são bem conhecidos na técnica ser capazes de agir como agentes de retenção de água, experimentação foi empreendida utilizando uma quantidade relativamente pequena de amido modificado como um adjunto para melhorar a plasticidade e propriedades organolépticas de várias combinações de gelatina. A toda hora durante
20 o processamento, a fundição, filme de cápsula e cápsulas são mentidos abaixo de 65° C, a temperatura de gelação de amido modificado, de forma que o amido aja como um agente de retenção de água, e não como um agente de formação de matriz. Na temperatura de processo da invenção imediata de abaixo de 65° C, uma quantidade substancial do amido permanecerá em
25 forma granular. Tal amido granular pode agir adicionalmente como uns desintegrantes; uma vez que amido não-gelatinizado é capaz de inchaço durante a hidratação, esta inchaço pode agir para aumentar a separação de um filme de cápsula.

Micrógrafos de luz polarizada, vistos como na Figura 1, de amostras representativas de acordo com a invenção imediata, mostram aparência de "Cruz maltesa" típica de amido não-gelatinizado na matriz de filme de gelatina, devido aos padrões de birrefringência particulares apresentados
30

pelos grânulos de amido cristalino. Micrografos de luz das amostras representativas manchadas com iodeto de potássio para manchar os grânulos de amido de preto, vistos nas Figura 2, mostram uma difração relativamente densa dos grânulos de amido ao longo da matriz de filme de gelatina. Avaliação informal da quantidade de amido não-gelatinizado indica que pode estar próximo de, ou até mesmo em excesso, de 50 % do amido total na formulação.

Afinamento dos Filmes de Gelatina

É sabido na técnica que filmes de gelatina mais finos têm uma dissolução oral mais rápida, para gelatina de uma resistência de vigor dada, que filmes mais grossos, devido à facilidade relativa com a qual os filmes mais ralos podem ser hidratados na cavidade oral. Também, à medida que a resistência de vigor de uma gelatina aumenta, assim aumenta a resistência de forma de fundição das tiras tais gelatinas. Conseqüentemente, quando as resistências de gelatina forem aumentadas pelo uso de gelatinas de vigor mais altas, experimentação simultânea foi empreendida com filmes de fundição de gelatina mais finos. Isto foi em parte realizado esfriando o tambor de fundição, usando água ou ar refrigerado, para temperaturas que variam abaixo de 12° C, e preferivelmente, na faixa de 8° C a 10° C. Surpreendentemente, o uso de gelatinas mais fortes combinado com o uso de amido substancialmente não-gelatinizado como um agente de retenção de água produziu um filme relativamente robusto, até mesmo em espessuras de tira mais finas, como será detalhado abaixo, e em algumas modalidades permitiu a máquina de encapsulação de matriz rotativa ser operada em velocidades até 3.5 RPM, bem acima dos limites tradicionais de cerca de 2,0 RPM vistos com outras formulações de cápsula mastigáveis macias. Adicionalmente, as cápsulas formadas pela invenção imediata foram observadas ter vedações muito robustas, causadas em parte pela razão relativamente grande de área de vedação para espessura de parede da cápsula. Por exemplo, uma área de vedação de cápsula passando 0,025 cm (0,010 polegada) representa uma metade da espessura de parede total de uma cápsula de espessura de 0,050 cm (0,020), mas apenas um terço da espessura de parede total de uma

cápsula de espessura de 0,076 cm (0,030).

Secagem Parcial para Teor de Água Final Relativamente Alto

As cápsulas de gelatina macias são tradicionalmente secas em uma industria padrão de 6 % - 10 % de teor de água final. As cápsulas de
5 gelatina são tradicionalmente fabricadas em teor de água bem acima deste nível, e depois secas, como por exemplo, na Pat. U. S. No. 6.258.380 de Overholt, em que as cápsulas são inicialmente até 30 % em peso de água, sendo subseqüentemente secas para 6 %-8 % de água. Porém, experimentação mostrou que cápsulas de teor de água significativamente maior tiveram
10 uma sensação de boca e mastigabilidade melhoradas. Foi observado que cápsulas com tais teores altos de água tenderam ser pegajosas e facilmente acumularem-se uma na outra. Teste das amostras representativas de acordo com a invenção imediata mostrou um último teor de água final de cerca de 9,5 % - 11,5 %. Ao invés de expor estas cápsulas às formas tradicionais de se-
15 cagem em uma atmosfera de umidade reduzida, experimentação foi direcionada à secagem suave em tambor das cápsulas para o teor de água final aproximado declarado aqui, e depois aplicando vários tratamentos de superfície detalhados abaixo, para melhorar os efeitos estruturais de encapsulação de teor de alto água.

20 Estes tratamentos de superfície podem envolver um revestimento de antiviscosidade eficaz, na forma de um agente de polvilhamento que diminuiria a viscosidade de superfície das cápsulas sem a necessidade de diminuir o teor de água destas. Tais tratamentos de superfície podem incluir uma pluralidade de agentes secos, como amidos, ou podem incluir várias
25 ceras e aplicações líquidas. Os agentes de tratamento de superfície podem ser inertes, projetados para combater viscosidade somente, podem agir para intensificar, complementar ou melhorar algum aspecto do enchimento de cápsula, ou simplesmente pode agir como um agente aromatizante desejável para a cápsula. Atenção é também direcionada ao uso de revestimentos ou de
30 agentes de polvilhamento que carregam ingredientes ativos que podem multiplicar o número e tipos de agentes que podem ser transmitidos como parte destas formas de dosagem.

Tratamento de Superfície

Após o processo de secagem em tambor rotativo, as cápsulas ou são transferidas em uma vasilha de polimento ou um sistema de polvilhamento em-linha automatizado por meio do qual o produto é revestido com uma camada de amido, tipicamente amido de batata ou de milho, embora amido de tapioca, pó de trigo, pó de amido de milho encerado e pó de amido alfa parcial sejam também eficazes. As cápsulas são depois reviradas para produzir um revestimento uniforme de amido que minimiza as cápsulas de aderirem umas às outras. Os agentes podem também ser aplicado através de processos de revestimento eletrostático, e como previamente detalhado, e podem incluir cera, líquido, poliol ou outras substâncias usadas no lugar de um agente de polvilhamento seco.

Após reviradas, as cápsulas são transferidas para uma peneira vibratória onde elas são vibradas para remover o excesso de material de revestimento. O produto é depois passado por um detector de metal para minimizar as chances por contaminação do produto, e depois empacotados em volume. Embora haja viscosidade significativa das cápsulas sem amido, um nível de amido de 0,5 % fornece resultados bons impedindo a cápsula de aderir.

Surpreendentemente, foi observado que certas cápsulas relativamente pequenas, como, por exemplo cápsulas Redondas 4, com certos enchimentos, podem não precisar de qualquer secagem antes da aplicação dos tratamentos de superfície. Em tais casos, economias consideráveis em tempos de processamento e custos podem ser tidas movendo tais cápsulas diretamente de fabricação para tratamento de superfície, e depois para empacotamento; desse modo eliminando a etapa de secagem tradicional.

EXPERIMENTO 1

TABELA 1 - FORMULAÇÃO DE CÁPSULA INICIAL; EXPERIMENTO 1

Material	% em Fundição
Gelatina de Peixe de Vigor 200	29,0
Glicerina	33,0
Amido modificado	11,0
Água purificada	27,0

Experimentação direcionada a uma cápsula de gelatina de teor de água mais alto que o normal foi empreendida com uma gelatina de peixe que exibe uma resistência de vigor moderada (vigor 200). Em experimentos subseqüentes, a gelatina de resistência de vigor relativamente alta (vigor 275) foi também observada dar resultados excelentes. Gelatina em questão foi misturada em uma unidade de mistura para manter as temperaturas do processo. A quantidade proporcional da água purificada foi transferida para a unidade e aquecida para 55° C. Sob vácuo, a quantidade proporcional de gelatina de peixe requerida foi transferida para a água purificada aquecida. A massa foi mantida a 55° C e misturada até que uma solução clara fosse obtida que foi em cerca de 30 minutos. Em um vaso separado, a quantidade requerida de amido ou amidos, e por via de exemplo e não limitação, amido hidroxipropilado foi observada trabalhar bem; foi acrescentada à quantidade requerida de plasticizante (glicerina), a pasta de plasticizante/glicerina misturada, e a pasta transferida para o gel de peixe. Outros plasticizantes adequados incluem, mas não são limitados a: sorbitol, polietileno glicol, sucrose, manitol, xarope de milho, frutose, celulose, dioctil-sulfossuccinato de sódio, citrato de trietila, citrato de tributila, 1,2-propilenoglicol, mono, di- ou triacetatos de glicerol, e goma natural. A massa resultante foi agitada continuamente e aquecida até a temperatura do produto ter alcançado 55° C. Vácuo foi aplicado para remover o ar da massa, e a massa foi transferida para um vaso encamisado adequado, mantendo a temperatura de produto entre 50° C e 55° C. Cores, sabores e adoçantes opcionais foram adicionados usando um misturador.

A massa de gelatina foi fabricada usando uma máquina de encapsulação de matriz rotativa com caixas de espalhamento mantidas a 38° C a 45° C, os tambores de fundição esfriados para entre 8° C e 12° C, e a cunha de injeção mantida em uma temperatura de 28° C a 35° C. A máquina de encapsulação de matriz rotativa foi operada em velocidades de máquina variadas de até 2,5 RPM e, usando barras de guia niveladoras automáticas, espessura de tira foi mantida a 0,063-0,071 cm (0,025-0,028 polegada). Foi observado que esta formulação não se desempenhou bem no descasca-

mento dos tambores de fundição em velocidades mais altas ou espessuras de tira mais finas. Cápsulas formadas foram secas em tambores rotativos para reduzir a atividade de água para entre 38 %-45 % (A_w 0,38-0,45). Tempo no secador variou de acordo com o tamanho da cápsula e massa do invólucro, estando na ordem de 10-12 minutos para cápsulas Redondas 4 e até 12-15 minutos para cápsulas Ovais 16. Após o processo de secagem em tambor rotativo, as cápsulas ou são transferidas para uma vasilha de polimento ou um sistema de polvilhamento em-linha automatizado por meio do qual o produto é revestido com uma camada de amido, tipicamente amido de batata ou de milho, embora amido de tapioca, pó de trigo, pó de amido de milho encerado e pó de amido alfa parcial sejam também eficazes. Em particular, um amido de tapioca de tipo fino deu resultados excelentes. As cápsulas são depois reviradas para produzir um revestimento uniforme de amido impedindo as cápsulas de aderirem umas às outras. Além dos materiais de polvilhamento ilustrados acima, os materiais de polvilhamento podem incorporar ingredientes ativos. Tais ingredientes ativos podem, no caso de cápsulas medicativas, incluir tais medicações para intensificar, complementar ou melhorar algum aspecto do enchimento medicativo da cápsula. No caso de cápsulas não-medicativas, como, por via de ilustração e não limitação, incluem condimentos e agentes refrescantes para boca. Além disso, como é bem conhecido na técnica que certos compostos de condimento tendem a afetar a estrutura das cápsulas em si, como, por exemplo, aumentando a reticulação das cadeias de gelatina nos invólucros da cápsula; tais condimentos podem ser selecionados de condimentos ou outros grupos conhecidos para minimizar este efeito de reticulação, e assim tendem a aumentar a estabilidade do produto.

As cápsulas são polvilhadas com amido a cerca de 5 g de amido por 2-4/kg de produto. Um sistema de polvilhamento em-linha automatizado pode ser empregado para automatizar o processo de polvilhamento, com níveis de polvilhamento de máquina regulados por parâmetros predeterminados relacionados ao tamanho da cápsula. As cápsulas são transferidas para uma peneira vibratória onde elas são vibradas para remover o excesso de material de revestimento. O produto é depois passado por um detector de

metal para minimizar as chances por contaminação do produto, e depois empacotados em volume.

TABELA 2 - EXPERIMENTO 1; GELATINA, DETALHES DA BATELADA, PARÂMETROS DE FABRICAÇÃO

Batelada No.	Gelatina	Detalhes da Batelada	Parâmetros
TB072	Gelatina de Peixe de Vigor 200	Enchimento de óleo aromatizado redondo 4	250 mg de enchimento, 106 mg/0,063 cm (0,025")/fita, 2,5 RPM
TB073	Gelatina de Peixe de Vigor 200	Enchimento de óleo aromatizado redondo 4	250 mg de enchimento, 106 mg/0,038 cm (0,015")/fita, 2,5 RPM
TB074	Gelatina de Peixe de Vigor 200	Enchimento de óleo aromatizado redondo 4	250 mg de enchimento, 106 mg/0,063 cm (0,025")/fita, 2,5 RPM
TB075	Gelatina de Peixe de Vigor 200	Enchimento de óleo aromatizado redondo 4	250 mg de enchimento, 106 mg/0,063 cm (0,025")/fita, 2,5 RPM
TB076	Gelatina de Peixe de Vigor 200	Enchimento de óleo aromatizado redondo 4	250 mg de enchimento, 106 mg/0,063 cm (0,025")/fita, 2,5 RPM
TB077	Gelatina de Peixe de Vigor 200	Enchimento de óleo aromatizado redondo 4	250 mg de enchimento, 106 mg/0,063 cm (0,025")/fita, 2,5 RPM
TB078	Gelatina de Peixe de Vigor 200	Enchimento de óleo aromatizado redondo 4	250 mg de enchimento, 106 mg/0,063 cm (0,025")/fita, 2,5 RPM
TB079	Gelatina de Peixe de Vigor 200	Enchimento de óleo aromatizado redondo 4	250 mg de enchimento, 106 mg/0,063 cm (0,025")/fita, 2,5 RPM

5 Medições iniciais foram feitas da aparência de cápsulas sobre conformação com modelo do produto, tempo de rompimento, desintegração, umidade relativa de equilíbrio e atividade de água. Conformação foi avaliada

visualmente, com cápsulas julgadas conformando se elas retivessem sua forma originalmente fabricada e textura. Desintegração da cápsula e tempo de ruptura foram avaliados de acordo com o método de testagem especificado pela Farmacopéia européia 4ª Edição. Tempo de rompimento é definido como o tempo levado para a vedação da cápsula ser aberta e uma quantidade visível do conteúdo líquido ser visto saindo do invólucro. Tempo de desintegração é definido como o tempo levado para o invólucro da cápsula de gelatina inteiro dissolver no meio de água.

Um medidor de atividade de água Rotronic (forma disponível Rotronic AG; Suíça) foi usado para determinar a umidade relativa final (ERH) e atividade de água. Cápsulas foram colocadas em estabilidade em jarros ambarinos vedados em temperaturas e umidade relativa variadas, e periodicamente testados de acordo com os mesmos parâmetros de testagem.

TABELA 3 - EXPERIMENTO 1; DADOS DE ESTABILIDADE 1-8 SEMANAS GEL DE PEIXE MASTIGÁVEL (BATELADA TB072)

Ponto de Tempo	Condições	Aparência	Tempo de Rompimento (min)	Desintegração (min)	ERH (%)	Atividade de Água
0	Inicial	De acordo	0,3	2,0	42,5	0,43
1 semana	25° C/60 % RH	De acordo	0,2	2,2	43,1	0,43
2 semanas	25° C/60 % RH	Leve acúmulo	0,3	2,1	43,6	0,44
4 semanas	25° C/60 % RH	De acordo	0,3	2,7	42,5	0,43
8 semanas	25° C/60 % RH	De acordo	0,4	2,5	43,8	0,44
1 semana	30° C/65 % RH	De acordo	0,2	2,4	43,0	0,43
2 semanas	30° C/65 % RH	De acordo	0,4	2,6	44,0	0,44
4 semanas	30° C/65 % RH	Leve acúmulo	0,4	2,1	44,9	0,45
8 semanas	30° C/65 % RH	Leve acúmulo	0,5	2,5	43,3	0,43

TABELA 4 - EXPERIMENTO 1; DADOS DE ESTABILIDADE 1-8 SEMANAS
GEL DE PEIXE MASTIGÁVEL (BATELADA TB073)

Ponto de Tempo	Condições	Aparência	Tempo de Rompimento (min)	Desintegração (min)	ERH (%)	Atividade de Água
0	Inicial	De acordo	0,3	2,2	42,2	0,42
1 semana	25° C/60 % RH	De acordo	0,2	2,3	43,0	0,43
2 semanas	25° C/60 % RH	De acordo	0,3	2,6	44,2	0,44
4 semanas	25° C/60 % RH	De acordo	0,4	2,7	46,7	0,47
8 semanas	25° C/60 % RH	De acordo	0,4	2,5	47,5	0,48
1 semana	30° C/65 % RH	De acordo	0,3	2,5	42,9	0,43
2 semanas	30° C/65 % RH	De acordo	0,4	2,5	43,5	0,44
4 semanas	30° C/65 % RH	Leve acúmulo	0,6	2,6	44,6	0,45
8 semanas	30° C/65 % RH	De acordo	0,4	2,6	43,4	0,43

TABELA 5 - EXPERIMENTO 1; DADOS DE ESTABILIDADE 1-8 SEMANAS
GEL DE PEIXE MASTIGÁVEL (BATELADA TB074)

Ponto de Tempo	Condições	Aparência	Tempo de Rompimento (min)	Desintegração (min)	ERH (%)	Atividade de de Água
0	Inicial	De acordo	0,2	2,4	42,1	0,42
1 semana	25° C/60 % RH	De acordo	0,2	2,5	42,3	0,42
2 semanas	25° C/60 % RH	De acordo	0,2	2,3	45,5	0,46
4 semanas	25° C/60 % RH	De acordo	0,4	2,4	44,1	0,44
8 semanas	25° C/60 % RH	De acordo	0,4	2,4	47,3	0,47
1 semana	30° C/65 % RH	De acordo	0,3	2,7	42,5	0,43

Ponto de Tempo	Condições	Aparência	Tempo de Rompimento (min)	Desintegração (min)	ERH (%)	Atividade de Água
2 semanas	30° C/65 % RH	De acordo	0,7	3,1	44,2	0,44
4 semanas	30° C/65 % RH	De acordo	0,5	2,6	45,1	0,45
8 semanas	30° C/65 % RH	De acordo	0,4	2,5	50,3	0,50

TABELA 6 - EXPERIMENTO 1; DADOS DE ESTABILIDADE 1-8 SEMANAS GEL DE PEIXE MASTIGÁVEL (BATELADA TB075)

Ponto de Tempo	Condições	Aparência	Tempo de Rompimento (min)	Desintegração (min)	ERH (%)	Atividade de Água
0	Inicial	De acordo	0,2	2,4	41,8	0,42
1 semana	25° C/60 % RH	De acordo	0,3	2,4	42,3	0,42
2 semanas	25° C/60 % RH	De acordo	0,4	2,6	42,9	0,43
4 semanas	25° C/60 % RH	De acordo	0,4	2,6	44,1	0,44
8 semanas	25° C/60 % RH	De acordo	0,4	2,5	46,0	0,46
1 semana	30° C/65 % RH	De acordo	0,5	2,5	42,5	0,43
2 semanas	30° C/65 % RH	De acordo	0,4	2,7	44,4	0,44
4 semanas	30° C/65 % RH	De acordo	0,6	2,7	45,2	0,45
8 semanas	30° C/65 %	Leve acúmulo	0,6	2,5	45,0	0,45

TABELA 7 - EXPERIMENTO 1; DADOS DE ESTABILIDADE 1-8 SEMANAS GEL DE PEIXE MASTIGÁVEL (BATELADA TB076)

Ponto de Tempo	Condições	Aparência	Tempo de Rompimento (min)	Desintegração (min)	ERH (%)	Atividade de Água
0	Inicial	De acordo	0,3	1,4	39,3	0,40

Ponto de Tempo	Condições	Aparência	Tempo de Rompimento (min)	Desintegração (min)	ERH (%)	Atividade de Água
1 semana	25° C/60 % RH	De acordo	0,4	1,9	40,6	0,41
2 semanas	25° C/60 % RH	De acordo	0,3	2,1	42,5	0,43
4 semanas	25° C/60 % RH	De acordo	0,3	2,0	43,9	0,44
8 semanas	25° C/60 % RH	De acordo	0,5	1,9	44,9	0,45
1 semana	30° C/65 % RH	De acordo	0,4	1,7	39,6	0,40
2 semanas	30° C/65 % RH	De acordo	0,4	2,0	41,2	0,41
4 semanas	30° C/65 % RH	De acordo	0,4	2,5	44,5	0,45
8 semanas	30° C/65 % RH	De acordo	0,7	1,8	45,6	0,46

TABELA 8 - EXPERIMENTO 1; DADOS DE ESTABILIDADE 1-8 SEMANAS GEL DE PEIXE MASTIGÁVEL (BATELADA TB077)

Ponto de Tempo	Condições	Aparência	Tempo de Rompimento (min)	Desintegração (min)	ERH (%)	Atividade de Água
0	Inicial	De acordo	0,4	1,6	39,0	0,39
1 semana	25° C/60 % RH	De acordo	0,3	1,8	39,4	0,39
2 semanas	25° C/60 % RH	De acordo	0,4	1,8	40,9	0,41
4 semanas	25° C/60 % RH	De acordo	0,4	2,0	45,9	0,46
8 semanas	25° C/60 % RH	De acordo	0,4	1,6	41,2	0,41
1 semana	30° C/65 % RH	De acordo	0,4	1,7	38,9	0,39
2 semanas	30° C/65 % RH	De acordo	0,5	1,7	46,0	0,46

Ponto de Tempo	Condições	Aparência	Tempo de Rompimento (min)	Desintegração (min)	ERH (%)	Atividade de Água
4 semanas	30° C/65 % RH	De acordo	0,4	2,1	41,2	0,41
8 semanas	30° C/65 % RH	De acordo	0,5	1,6	42,5	0,43

TABELA 9 - EXPERIMENTO 1; DADOS DE ESTABILIDADE 1-8 SEMANAS GEL DE PEIXE MASTIGÁVEL (BATELADA TB078)

Ponto de Tempo	Condições	Aparência	Tempo de Rompimento (min)	Desintegração (min)	ERH (%)	Atividade de Água
0	Inicial	De acordo	0,3	1,7	38,2	0,38
1 semana	25° C/60 % RH	De acordo	0,3	1,5	39,1	0,39
2 semanas	25° C/60 % RH	De acordo	0,4	2,1	40,2	0,40
4 semanas	25° C/60 % RH	De acordo	0,3	1,8	45,1	0,45
8 semanas	25° C/60 % RH	De acordo	0,5	1,7	41,8	0,42
1 semana	30° C/65 % RH	De acordo	0,5	1,7	38,4	0,38
2 semanas	30° C/65 % RH	De acordo	0,4	1,9	40,7	0,41
4 semanas	30° C/65 % RH	De acordo	0,5	1,9	41,3	0,41
8 semanas	30° C/65 % RH	De acordo	0,7	2,0	42,2	0,42

TABELA 10 - EXPERIMENTO 1; DADOS DE ESTABILIDADE 1-8 SEMANAS GEL DE PEIXE MASTIGÁVEL (BATELADA TB079)

Ponto de Tempo	Condições	Aparência	Tempo de Rompimento (min)	Desintegração (min)	ERH (%)	Atividade de Água
0	Inicial	De acordo	0,4	1,4	39,0	0,39
1 semana	25° C/60 % RH	De acordo	0,4	1,6	39,4	0,39

Ponto de Tempo	Condições	Aparência	Tempo de Rompimento (min)	Desintegração (min)	ERH (%)	Atividade de Água
2 semanas	25° C/60 % RH	De acordo	0,3	2,3	40,7	0,41
4 semanas	25° C/60 % RH	De acordo	0,3	1,8	41,5	0,42
8 semanas	25° C/60 % RH	De acordo	0,5	1,7	44,5	0,45
1 semana	30° C/65 % RH	De acordo	0,4	1,8	39,4	0,39
2 semanas	30° C/65 % RH	De acordo	0,3	2,0	40,2	0,40
4 semanas	30° C/65 % RH	De acordo	0,3	1,9	41,1	0,41
8 semanas	30° C/65 % RH	De acordo	0,5	1,7	40,0	0,40

As cápsulas de gelatina apresentaram qualidades de teste excelentes como ruptura rápida e dissolução rápida que tende a prognosticar qualidades organolépticas boas. Prolongação leve de tempo de ruptura e tempos de desintegração sobre os valores iniciais foi vista no programa de teste de estabilidade de 8 semanas. Estabilidade de hidratação, como medida por umidade relativa de equilíbrio e atividade de água foi relativamente constante ao longo de todas às amostras testadas. Houve dificuldade em manter as cápsulas em temperatura mais alta e condições de umidade relativa mais altas testadas. Sob condições de armazenamento de 35° C e 60 % RH, as cápsulas tenderam a acumularem-se umas nas outras, e em algumas formulações, até mesmo fundirem-se. Como acúmulo até mesmo severo menos que fundição é comercialmente desvantajoso, e como cápsulas são desejadas suportar as condições de armazenamento mais rigorosas, experimentos adicionais foram empreendidos em tentativas para fortalecer as cápsulas para tais condições de armazenamento severas, sem perder as propriedades organolépticas desejáveis vistas no Experimento 1.

EXPERIMENTO 2

Experimentação foi empreendida para alterar as composições de gelatina, mas para do contrário manter as proporções de formulação do Experimento 1. Conseqüentemente, as composições em que gelatina compreendeu 29 % p/p da fundição, utilizando gelatina de peixe de resistência de vigor 275 (Bateladas TB087-89), 150 gelatina de pele bovina engodada de vigor (Bateladas TB090-92) e uma combinação de gelatina de peixe de resistência de vigor 275 (8 % de composição total) e gelatina de pele bovina engodada de vigor 150 (21 % de composição total) foram testadas. Cápsulas foram formuladas utilizando enchimentos diferentes, incluindo Óleo de Hortelã (Estruturado) e Pasta de acordo com as formulações a seguir:

TABELA 11 - EXPERIMENTO 2; FORMULAÇÕES DE ENCHIMENTO

Material	Quantidades em mg/cápsula		
	Cápsula de Óleo Estruturado Redonda 2	Cápsula de Óleo Estruturado Redonda 4	Pasta Oval 16
Triglicerídeos de cadeia média	82	206	481
Contas de Kaorich			49,8
Loders 7 (Gordura Vegetal Dura)			213,76
Fino de Lecitina (leve)			12,84
Levomentol			26,08
Aspartame NF	1	2	7,16
Sacarina Sódica			0,652
Óleo de Hortelã			8,708
Manitol BP/EP			200
Aroma de Hortelã	13	31	
Dióxido de Silício Coloidal	3	8	
Água purificada	1	3	
Total	100	250	1000

TABELA 12 - EXPERIMENTO 2; GELATINAS, DETALHES DA BATELADA, PARÂMETROS INDUSTRIAIS

Batelada No.	Gelatina	Detalhes da Batelada	Parâmetros
TB087	Gelatina de Peixe de Vigor 275	Cápsulas de Gel de Peixe de Hortelã Redondas 2	100 mg de enchimento, 45 mg/0,038 cm (0,015") de invólucro, 3 RPM
TB088	Gelatina de Peixe de Vigor 275	Cápsulas de Gel de Peixe de Hortelã Redondas 4	250 mg de enchimento, 64 mg/0,038 cm (0,015") de invólucro, 3 RPM
TB089	Gelatina de Peixe de Vigor 275	Cápsulas de Gel de Peixe de Pasta de Hortelã Ovais 16	1000 mg de enchimento, 208 mg/0,038 cm (0,015") de invólucro, 3 RPM
TB090	Gelatina de Pele Bovina Engodada de Vigor 150	Cápsulas Bovinas de Hortelã Redondas 2	100 mg de enchimento, 45 mg/0,038 cm (0,015") de invólucro, 3 RPM
TB091	Gelatina de Pele Bovina Engodada de Vigor 150	Cápsulas Bovinas de Hortelã Redondas 4	250 mg de enchimento, 64 mg/0,038 cm (0,015") de invólucro, 3 RPM
TB092	Gelatina de Pele Bovina Engodada de Vigor 150	Cápsulas Bovinas de Pasta de Hortelã Ovais 16	1000 mg de enchimento, 208 mg/0,038 cm (0,015") de invólucro, 3 RPM
TB095	Gelatina de Peixe de Vigor 275 (8 %) Gelatina de Pele Bovina Engodada de Vigor 150 (21 %)	Mistura de Peixe & Bovina de Hortelã Redonda 2	100 mg de enchimento, 45 mg/0,038 cm (0,015") de invólucro, 3 RPM
TB096	Gelatina de Peixe de Vigor 275 (8 %) Gelatina de Pele Bovina Engodada de Vigor 150 (21 %)	Mistura de Peixe - Bovina de Hortelã Redonda 4	250 mg de enchimento, 64 mg/0,038 cm (0,015") de invólucro, 3 RPM
TB097	Gelatina de Peixe de Vigor 275 (8 %) Gelatina de Pele Bovina Engodada de Vigor 150 (21 %)	Mistura de Peixe - Bovina de Pasta de Hortelã Oval 16	1000 mg de enchimento, 208 mg/0,038 cm (0,015") de invólucro, 3 RPM

Gelatina ou gelatinas em questão foram misturadas em uma unidade de mistura para manter as temperaturas do processo. A quantidade proporcional de água purificada foi transferida para a unidade e aquecida para 55° C. Sob vácuo, a quantidade proporcional de gelatina de peixe requerida ou gelatinas foi transferida para a água purificada aquecida. A massa foi mantida a 55° C e misturadas até que uma solução clara fosse obtida que foi em cerca de 30 minutos. Em um vaso separado, a quantidade requerida de amido ou amidos foi acrescentada à quantidade requerida de plasticizante (glicerina), a pasta fluida de plasticizante/glicerina misturada, e a pasta fluida transferida para a mistura de gelatina. A massa resultante foi agitada continuamente e aquecida até a temperatura do produto ter alcançado 55° C. Vácuo foi aplicado para retirar o ar da massa, e a massa foi transferida em um vaso encamisado adequado, mantendo a temperatura de produto entre 50° C e 55° C. Cores, sabores e adoçantes opcionais foram adicionados usando um misturador.

A massa de gelatina foi fabricada usando uma máquina de encapsulação de matriz rotativa com caixas de espalhamento mantidas a 38° C a 45° C, os tambores de fundição esfriados para entre 8° C e 12° C, e a cunha de injeção mantida em uma temperatura de 28° C a 35° C. A máquina de encapsulação de matriz rotativa foi operada em velocidades de máquina variadas de até 3,5 RPM e, usando barras de guia niveladoras automáticas, espessura da tira foi mantida tão baixa quanto 0,038 cm (0,015 polegada). Cápsulas formadas foram secas em tambor rotativo para reduzir a atividade de água para entre 38 %-45 % (A_w 0,38-0,45). Tempo no secador variou de acordo com o tamanho da cápsula e massa do invólucro, estando na ordem de 10-12 minutos para Cápsulas Redondas 4 e até 12-15 minutos para Cápsulas Ovais 16. Após o processo de secagem em tambor rotativo, as cápsulas ou são transferidas para uma vasilha de polimento ou um sistema de polvilhamento em-linha automatizado por meio do qual o produto é revestido com uma camada de amido, tipicamente amido de batata ou milho, embora amido de tapioca, pó de trigo, pó de amido de milho encerado e pó de amido alfa parcial sejam também eficazes. Em particular, um amido de tapioca de

tipo fino deu resultados excelentes. As cápsulas são depois reviradas para produzir um revestimento uniforme de amido impedindo as cápsulas de aderir umas às outras. Além dos materiais de polvilhamento ilustrados acima, materiais de polvilhamento podem incorporar ingredientes ativos. Tais ingredientes ativos podem, no caso de cápsulas medicativas, incluir tais medicações para intensificar, complementar ou melhorar algum aspecto do enchimento medicativo da cápsula. No caso de cápsulas não-medicativas, como, por via de ilustração e não limitação, incluem condimentos e agentes refrescantes para boca. Além disso, como é bem conhecido na técnica que certos compostos de condimento tendem a afetar a estrutura das cápsulas em si, como, por exemplo, aumentando a reticulação das cadeias de gelatina nos invólucros da cápsula; tais condimentos podem ser selecionados de condimentos ou outros grupos conhecidos minimizar este efeito de reticulação, e assim tendem a aumentar a estabilidade do produto.

As cápsulas são polvilhadas com amido a cerca de 5 g de amido por 2-4/kg do produto. Um sistema de polvilhamento em-linha automatizado pode ser empregado para automatizar o processo de polvilhamento, com níveis de polvilhamento de máquina regulados por parâmetros predeterminados relacionados ao tamanho da cápsula. As cápsulas são transferidas para uma peneira vibratória onde elas são vibradas para remover excesso de material de revestimento.

O produto é depois passado por um detector de metal para minimizar as chances por contaminação do produto, e depois empacotados em volume.

Medições iniciais foram feitas da aparência das cápsulas sobre a conformação com o modelo do produto, tempo de rompimento, desintegração, umidade relativa de equilíbrio e atividade de água. As cápsulas foram colocadas em estabilidade em jarros ambarinos vedados em temperaturas variadas e umidade relativa, e periodicamente testados de acordo com os mesmos parâmetros de testagem.

TABELA 13 - EXPERIMENTO 2; TESTE DE ESTABILIDADE EM 2 SEMANAS (GEL DE PEIXE)

Batelada No.	Condições	Aparência	Tempo de Ruptura (min)	Desintegração (min)	ERH (%)	Atividade de Água
TB087	Inicial (tempo = 0)	De acordo	0,2	0,9	30,2	0,30
TB087	25° C/60 % RH	De acordo	0,3	1,0	41,2	0,41
TB087	30° C/65 % RH	De acordo	0,3	0,9	45,1	0,45
TB087	35° C/60 % RH	De acordo	0,4	1,1	41,1	0,41
TB087	40° C/75 % RH	Leve acúmulo	NT	NT	NT	NT
TB088	Inicial	De acordo	0,2	1,2	28,9	0,29
TB088	25° C/60 % RH	De acordo	0,2	0,9	32,2	0,32
TB088	30° C/65 % RH	De acordo	0,2	0,9	35,0	0,35
TB088	35° C/60 % RH	RH	0,3	0,9	38,6	0,39
TB088	40° C/75 % RH	Leve acúmulo	NT	NT	NT	NT
TB089	Inicial	De acordo	0,5	1,3	34,7	0,35
TB089	25° C/60 % RH	De acordo	0,3	1,2	34,8	0,35
TB089	30° C/65 % RH	Leve acúmulo	0,5	1,4	35,5	0,36
TB089	35° C/60 % RH	Severa	0,6	2,1	37,9	0,38
TB089	40° C/75 % RH	Fundida	NT	NT	NT	NT

TABELA 14 - EXPERIMENTO 2; TESTE DE ESTABILIDADE EM 2 SEMANAS* (GEL BOVINO)

Batelada No.	Condições	Aparência	Tempo de Ruptura (min)	Desintegração (min)	ERH (%)	Atividade de Água
TB090	Inicial	De acordo	0,2	0,9	32,0	0,32
TB090	25° C/60 % RH	De acordo	0,4	1,0	37,1	0,37

Batelada No.	Condições	Aparência	Tempo de Ruptura (min)	Desintegração (min)	ERH (%)	Atividade de Água
TB090	30° C/65 % RH	De acordo	0,3	0,9	36,2	0,36
TB090	35° C/60 % RH	De acordo	0,3	0,9	45,0	0,45
TB090	40° C/75 % RH	Severa	NT	NT	NT	NT
TB091	Inicial	De acordo	0,2	1,3	30,1	0,30
TB091	25° C/60 % RH	De acordo	0,3	1,0	33,3	0,33
TB091	30° C/65 % RH	De acordo	0,3	1,0	37,4	0,37
TB091	35° C/60 % RH	Leve acúmulo ⁺	0,3	1,1	39,1	0,39
TB091*	40° C/75 % RH	Leve acúmulo ⁺	0,8	1,7	43,9	0,44
TB092	Inicial	De acordo	0,4	2,0	36,4	0,36
TB092	25° C/60 % RH	De acordo	0,6	2,0	36,3	0,36
TB092	30° C/65 % RH	Leve acúmulo	0,7	1,8	40,7	0,41
TB092	35° C/60 % RH	Leve acúmulo	0,8	2,1	38,9	0,39
TB092	40° C/75 % RH	Fundida	NT	NT	NT	NT

* Bolha de ar em Enchimento

* Batelada TB091 a 40° C/75 % RH testada em 3 semanas devido ao erro de medição em 2 semanas

TABELA 15 - EXPERIMENTO 2; TESTE DE ESTABILIDADE EM 2 SEMANAS (PEIXE E GEL BOVINO)

5

Batelada No.	Condições	Aparência	Tempo de Ruptura (min)	Desintegração (min)	ERH (%)	Atividade de Água
TB095	Inicial	De acordo	0,1	1,0	29,6	0,30
TB095	25° C/60 % RH	De acordo	0,3	1,4	26,1	0,26

Batelada No	Condições	Aparência	Tempo de Ruptura (min)	Desintegração (min)	ERH (%)	Atividade de Água
TB095	30° C/65 % RH	De acordo	0,5	1,1	28,2	0,28
TB095	35° C/60 % RH	De acordo	0,4	1,1	46,7	0,47
TB095	40° C/75 % RH	Leve acúmulo	NT	NT	NT	NT
TB096	Inicial	De acordo	0,1	1,0	29,6	0,30
TB096	25° C/60 % RH	De acordo	0,3	1,3	31,2	0,31
TB096	30° C/65 % RH	De acordo	0,3	1,1	34,1	0,34
TB096	35° C/60 % RH	De acordo	0,5	1,2	33,6	0,34
TB096	40° C/75 % RH	Leve acúmulo	NT	NT	NT	NT
TB097	Inicial	De acordo	0,3	1,7	36,6	0,37
TB097	25° C/60 % RH	De acordo	0,4	2,1*	36,7	0,37
TB097	30° C/65 % RH	Leve acúmulo	0,7	2,1*	43,1	0,43
TB097	35° C/60 % RH	Leve acúmulo	1,3	2,2*	38,1	0,38
TB097	40° C/75 % RH	Fundida	NT	NT	NT	NT

* Tempo para o Gel Fundir. O Enchimento Permaneceu como um Caroço mas Dissolveu Dentro de 5 Minutos

TABELA 16 - EXPERIMENTO 2; TESTE DE ESTABILIDADE EM 4 SEMANAS (GEL DE PEIXE)

Batelada No	Condições	Aparência	Tempo de Ruptura (min)	Desintegração (min)	ERH (%)	Atividade de Água
TB087	Inicial	De acordo	0,2	0,9	30,2	0,30
TB087	25° C/60 % RH	De acordo	0,3	0,9	49,5	0,50

Batelada No.	Condições	Aparência	Tempo de Ruptura (min)	Desintegração (min)	ERH (%)	Atividade de Água
TB087	30° C/65 % RH	De acordo	0,4	0,9	51,7	0,52
TB087	35° C/60 % RH	De acordo	0,5	1,0	47,8	0,48
TB087	40° C/75 % RH	Fundida	NT	NT	NT	NT
TB088	Inicial	De acordo	0,2	1,2	28,9	0,29
TB088	25° C/60 % RH	De acordo	0,3	1,0	35,8	0,36
TB088	30° C/65 % RH	De acordo	0,3	0,8	45,0	0,45
TB088	35° C/60 % RH	Leve acúmulo	0,5	1,0	40,4	0,40
TB088	40° C/75 % RH	Fundida	NT	NT	NT	NT
TB089	Inicial	De acordo	0,5	1,3	34,7	0,35
TB089	25° C/60 % RH	De acordo	0,4	1,5	35,5	0,36
TB089	30° C/65 % RH	Leve acúmulo	0,7	1,5	36,2	0,36
TB089	35° C/60 % RH	Severa	NT	NT	NT	NT
TB089	40° C/75 % RH	Fundida	NT	NT	NT	NT

TABELA 17 - EXPERIMENTO 2; TESTE DE ESTABILIDADE EM 4 SEMANAS (GEL BOVINO)

Batelada No.	Condições	Aparência	Tempo de Ruptura (min)	Desintegração (min)	ERH (%)	Atividade de Água
TB090	Inicial	De acordo	0,2	0,9	32,0	0,32
TB090	25° C/60 % RH	De acordo	0,4	1,0	35,6	0,36
TB090	30° C/65 % RH	De acordo	0,3	0,9	38,8	0,39

Batelada No.	Condições	Aparência	Tempo de Ruptura (min)	Desintegração (min)	ERH (%)	Atividade de Água
TB090	35° C/60 % RH	De acordo	0,6	1,3	47,1	0,47
TB090	40° C/75 % RH	Severa	NT	NT	NT	NT
TB091	Inicial	De acordo	0,2	1,3	30,1	0,30
TB091	25° C/60 % RH	De acordo	0,2	1,2	34,9	0,35
TB091	30° C/65 % RH	De acordo	0,4	1,2	33,8	0,34
TB091	35° C/60 % RH	Leve acúmulo	0,6	1,6	40,9	0,41
TB091	40° C/75 % RH	Leve acúmulo	0,5	1,6	37,6	0,38
TB092	Inicial	De acordo	0,4	2,0	36,4	0,36
TB092	25° C/60 % RH	De acordo	0,3	2,0	39,7	0,40
TB092	30° C/65 % RH	Leve acúmulo [†]	0,9	2,2	37,0	0,37
TB092	35° C/60 % RH	Leve acúmulo [†]	1,4	2,2	45,0	0,45
TB092	40° C/75 % RH	Fundida	NT	NT	NT	NT

[†] Bolha de ar no Enchimento

TABELA 18 - EXPERIMENTO 12; TESTE DE ESTABILIDADE EM 4 SEMANAS (PEIXE E GEL BOVINO)

Batelada No.	Condições	Aparência	Tempo de Ruptura (min)	Desintegração (min)	ERH (%)	Atividade de Água
TB095	Inicial	De acordo	0,1	1,0	29,6	0,30
TB095	25° C/60 % RH	De acordo	0,4	1,2	24,3	0,24
TB095	30° C/65 % RH	De acordo	0,3	1,2	23,5	0,24
TB095	35° C/60 % RH	De acordo	0,4	1,3	34,8	0,35

Batelada No.	Condições	Aparência	Tempo de Ruptura (min)	Desintegração (min)	ERH (%)	Atividade de Água
TB095	40° C/75 % RH	Leve acúmulo	0,7	1,7	47,1	0,47
TB096	Inicial	De acordo	0,1	1,0	29,6	0,30
TB096	25° C/60 % RH	De acordo	0,4	1,1	33,1	0,33
TB096	30° C/65 % RH	De acordo	0,3	1,1	32,2	0,32
TB096	35° C/60 % RH	De acordo	0,6	1,3	37,1	0,37
TB096 (3 semanas)	40° C/75 % RH	Severa	NT	NT	NT	NT
TB097	Inicial	De acordo	0,3	1,7	36,6	0,37
TB097	25° C/60 % RH	De acordo	0,7	4,1 ***	37,4	0,37
TB097	30° C/65 % RH	Leve acúmulo	1,0	4,8 ***	37,7	0,38
TB097	35° C/60 % RH	Leve acúmulo	1,2	5,6 ***	40,3	0,40
TB097	40° C/75 % RH	Fundida	NT	NT	NT	NT

***Tempo para Enchimento e Gel para Fundir (Ver "Resultados e Avaliação do Experimento 2")

RESULTADOS E AVALIAÇÃO DO EXPERIMENTO 2

5 As cápsulas de gelatina apresentaram qualidades de teste excelentes como ruptura rápida e dissolução rápida que tendem a prognosticar qualidades organolépticas boas similares às vistas com as cápsulas preparadas no Experimento 1. Prolongação leve de tempo de ruptura e tempos de desintegração em valores iniciais foi vista em algumas modalidades no programa de teste de estabilidade de 4 semanas. Hidratação, como medida por umidade relativa de equilíbrio e atividade de água tendeu a aumentar com tempo ao longo de todas as amostras testadas. Houve dificuldade em manter as cápsulas na temperatura mais alta e condições de umidade relativa mais altas testadas. A insuficiência de cápsulas contendo apenas gelatina derivada de peixe conduziu em parte à testagem de

10

combinações bovinas e de peixe/bovinas. Houve melhora com este aspecto comparado ao Experimento 1. Na melhora sobre os resultados do Experimento 1, a maioria das modalidades foram capazes de sobreviver às condições de armazenamento de 35° C e 60 % RH, com algumas condições de armazenamento de sobrevivência de 40° C e 75 % RH. Em particular, lotes TB091 (gelatina bovina redonda 4 com enchimento de óleo de hortelã) e TB095 (combinação de peixe e bovina redonda 2 com enchimento de óleo de hortelã) mantiveram os parâmetros de teste aceitáveis nesta temperatura/RH de teste mais alto.

De forma interessante, resistência de vigor mais alta não foi associado com a grande diferença nas características de desempenho das cápsulas, sugerindo que o efeito do amido, neste caso o amido substancialmente não-gelatinizado, tem um maior efeito que antes acreditado.

Ao início, o uso de gelatina de resistência de vigor mais alta no Experimento 2 sugeriu a possibilidade de fundir tiras que são significativamente mais finas que a tira tradicional usada em um processo de encapsulação de matriz rotativo. Como observado acima, no Experimento 2 a máquina de encapsulação de matriz rotativa foi operada em velocidades de máquina variadas de até 3,5 RPM e, usando barras de guia niveladoras automáticas, espessura de tira foi mantida tão baixa quanto 0,038 cm (0,015 polegada).

Foi esperado que isto necessariamente conduzisse a uma razão mais alta de invólucro para enchimento; isto é, porque a parede de cápsula é mais fina, mais material de enchimento e menos material e parede de cápsula de gelação, são incluídos com cada dose oral. Medição confirmou isso, como visto na Tabela 19.

25 TABELA 19

RAZÕES* DE INVÓLUCRO PARA ENCHIMENTO DE CÁPSULAS COM PAREDES FINAS DA INVENÇÃO IMEDIATA

Tamanho	Razão de Tira Fina da Invenção Imediata	Razão de Tira de Gelatina Padrão
Redondo 2	1:2,5-2,8	1:2-2,6
Redondo 4	1:4,5-4,8	1:2,2-2,6
Oval 16	1:5,5-59	1:2,5-3,0

* Enchimento de densidade padronizada usado em toda a amostra

Esta razão mais alta de invólucro para enchimento leva a uma massa inferior de gelatina associada a cada dose oral, conduzindo portanto a uma fratura mais rápida e mais fácil das cápsulas na cavidade oral comparadas a um invólucro mastigável padrão. Um painel de gustação organoléptica é proporcionado com amostras, em um teste de gustação duplamente cego. Todas as cápsulas são não-marcadas e são enchidas com o mesmo composto de hortelã. Tamanhos de cápsulas variados produzidos pela técnica de filme fino da invenção imediata e por um processo de encapsulação padrão usando tiras de espessura tradicionais são provados de uma maneira aleatória. Degustadores relatam que as cápsulas de filme fino em geral têm propriedades organolépticas melhoradas como textura de boca melhor, facilidade intensificada de dissolução e menos sensação de massa de gelatina na boca.

Apesar das diferenças consideráveis na formulação, painéis de gustação relatam favoravelmente sobre as cápsulas da invenção imediata comparadas com as fabricadas de acordo com o método do Pedido de Patente U. S. de Utilidade de U. S. De co-propriedade No. 10/456.450 de Makino. Em relação às cápsulas de Makino, foi observado que as cápsulas da invenção imediata exibiram uma expansão de 26,8 % durante amaciamento, comparada com uma expansão de 0,7 % durante amaciamento para as cápsulas de Makino, que pode responder em parte pelas qualidades organolépticas excelentes. Adicionalmente, as cápsulas imediatas exibiram amaciamento em uma faixa de 34-139° C, comparadas a uma faixa de amaciamento de 44-77° C para as cápsulas de acordo com Makino.

Aplicabilidade Industrial

O método e material da invenção imediata permitem uma cápsula de gelatina ser formada tendo propriedades organolépticas boas, como ruptura fácil e sensação boa boca ao mastigar, como também dando estabilidade satisfatória sob tempos de armazenamento e condições predeterminados. A utilização de gelatina de resistência de vigor mais alta que normal combinada com amido substancialmente não-gelatinizado permite as cápsulas serem fabricadas de tiras, usando um método de encapsulação de matriz rotativa tradicional que é consideravelmente mais fina que as antes usadas. Tais

cápsulas são macias e mastigáveis, e tem uma razão de invólucro para massa de enchimento significativamente mais baixa, resultando em uma quantidade menor de material de cápsula associado a cada dose oral. As cápsulas permitem o doseamento agradável e eficaz, na cavidade oral, de uma gama

5 extensiva de medicamentos e comestíveis.

REIVINDICAÇÕES

1. Cápsula de gelatina acabada pronta para empacotar, caracterizada pelo fato de que compreende um invólucro de cápsula formado de um filme de cápsula; em que o invólucro de cápsula acabado tem uma composição final compreendendo:
- 5 20 a 55 % em peso de pelo menos uma gelatina com grau de gelatinização de 275;
- 19-40 % em peso de plasticizante; e
- 5-35 % em peso de pelo menos um amido hidroxipropilado substancialmente não gelatinizado.
- 10 2. Cápsula de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o plasticizante é selecionado do grupo que consiste em polietileno glicol, sucrose, manitol, xarope de milho, frutose, celulose, dioctil-sulfossuccinato de sódio, citrato de trietila, citrato de tributila, 1,2-propilenoglicol, mono, di ou triacetatos de glicerol, glicerina, sorbitol e goma natural.
- 15 3. Cápsula de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a pelo menos uma gelatina compreende 25-40 % em peso da cápsula.
- 20 4. Cápsula de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o pelo menos um amido hidroxipropilado substancialmente não gelatinizado compreende 7-30 % em peso da cápsula.
5. Cápsula de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a pelo menos uma gelatina é uma gelatina bovina.
- 25 6. Cápsula de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a pelo menos uma gelatina é uma combinação de gelatinas de peixes e bovinas.
7. Cápsula de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a pelo menos uma gelatina é uma combinação de uma pluralidade de de gelatinas de peixe.
- 30 8. Cápsula de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que a pelo menos uma gelatina inclui 5-95 % em peso de gelatina de

peixe e 5-95 % em peso de gelatina bovina.

9. Cápsula de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que a pelo menos uma gelatina inclui 25-35 % em peso de gelatina de peixe e 65-75 % em peso de gelatina bovina.

5 10. Cápsula de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de a pelo menos uma gelatina inclui 28 % em peso de gelatina de peixe e 72 % em peso de gelatina bovina.

11. Processo de encapsulação de gelatina de matriz rotativa, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

10 a. fundir a uma primeira velocidade predeterminada uma primeira tira de gelatina contínua tendo uma primeira espessura predeterminada em um primeiro tambor de fundição tendo uma primeira temperatura predeterminada esfriado para menos que temperatura ambiente;

15 b. fundir em uma segunda velocidade predeterminada uma segunda tira de gelatina contínua tendo uma segunda espessura predeterminada em um segundo tambor de fundição tendo uma segunda temperatura predeterminada esfriado para menos que temperatura ambiente;

20 c. unir a primeira tira de gelatina e a segunda tira de gelatina para formar bolsas de gel e injetar o material de enchimento nas bolsas de gel para produzir cápsulas de gelatina recentemente formadas; e

d. processar as cápsulas recentemente formadas para reduzir viscosidade de superfície,

25 em que a primeira e a segunda velocidade predeterminada de fundição é igual a ou entre 2,0 e 2,5 RPM, ou 2,5 e 3,0 RPM, ou 3,0 e 3,3 RPM ou 3,3 e 3,5 RPM, ou 3,5 e 4.5 RPM.

12. Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que a primeira e a segunda espessura predeterminada é menos de aproximadamente 0,076 cm (0,030 polegada).

30 13. Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que a primeira e a segunda espessura predeterminada é menos de aproximadamente 0,063 cm (0,025 polegada).

14. Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado

pelo fato de que a primeira e a segunda espessura predeterminada é menos de aproximadamente 0,050 cm (0,020 polegada).

5 15. Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que a primeira e a segunda espessura predeterminada é menos de aproximadamente 0,038 cm (0,015 polegada).

16. Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que a primeira e a segunda temperatura predeterminada é menos que 12°C.

10 17. Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que a primeira e a segunda temperatura predeterminada é entre 8°C e 10°C.

15 18. Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o esfriamento dos tambores de fundição para uma primeira e uma segunda temperatura predeterminada menor que a temperatura ambiente é alcançada por esfriamento com água dos tambores.

19. Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o esfriamento dos tambores de fundição para uma primeira e uma segunda temperatura predeterminada menor que a temperatura ambiente é alcançada por esfriamento com ar dos tambores.

20 20. Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que a etapa de processar as cápsulas recentemente formadas também compreende uma etapa de secar as cápsulas.

25 21. Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que a etapa de processar as cápsulas recentemente formadas também compreende uma etapa de aplicar um tratamento de superfície às cápsulas.

30 22. Processo de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o tratamento de superfície também compreende pelo menos um agente selecionado para intensificar, complementar ou melhorar algum aspecto do enchimento da cápsula.

23. Processo de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o tratamento de superfície também compreende pelo menos

um agente aromatizante.

24. Processo de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o agente aromatizante é selecionado para ter um impacto mínimo na reticulação da gelatina na cápsula.

5 25. Processo de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o tratamento de superfície é um agente de polvilhamento.

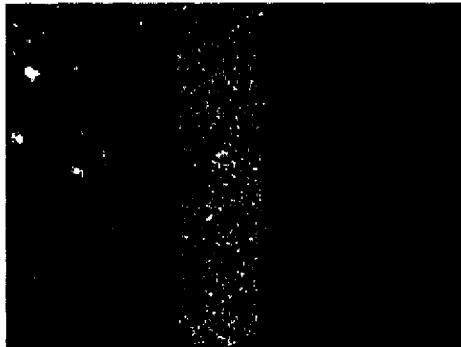
26. Processo de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que o agente de polvilhamento é pelo menos um amido.

10 27. Processo de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que o pelo menos um amido também compreende amido de tapioca.

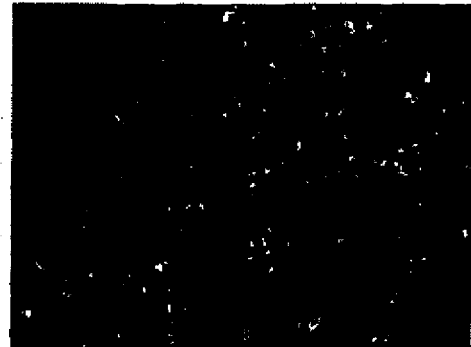
Micrófagos de luz por luz polarizada mostrando cruzamentos de Malteses de grãos não-gelatinizados-

Bar = 100 μ —

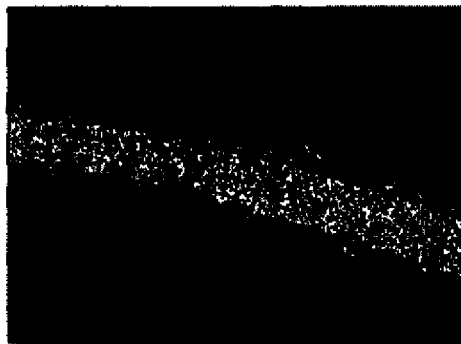
Bar = 20 μ —



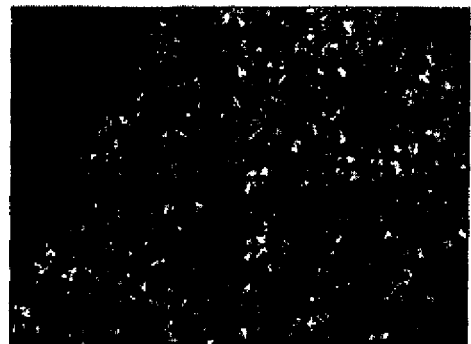
Amostra 1a da placa TBO097



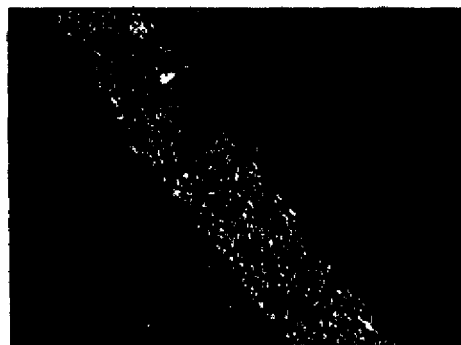
Amostra 1b da placa TBO097



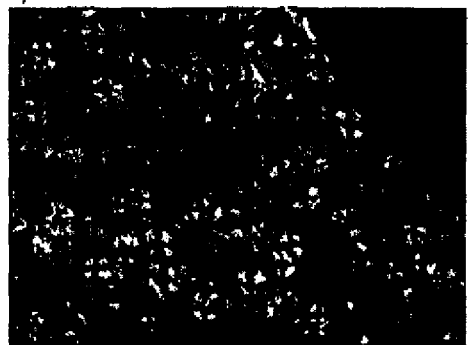
Amostra 2a da placa TBO091



Amostra 2b da placa TBO091



Amostra 3a da placa TBO089



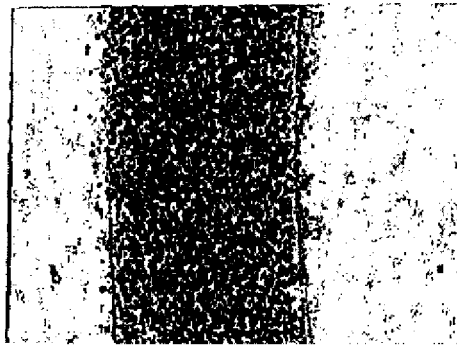
Amostra 3b da placa TBO089

FIG 1

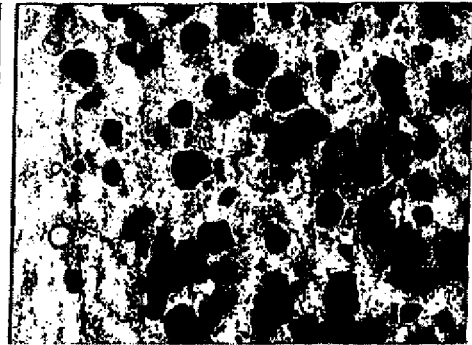
Micrófagos de luz de amostras manchadas em iodo em iodeto de potássio mostrando amido preto e gelatina amarela

Bar = 100 μ —

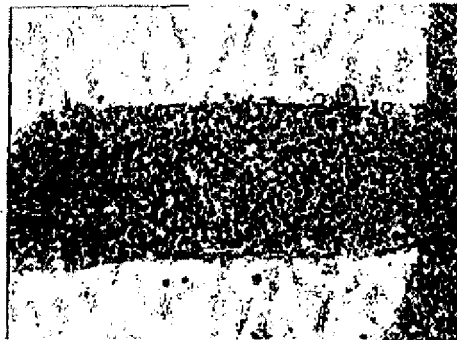
Bar = 20 μ —



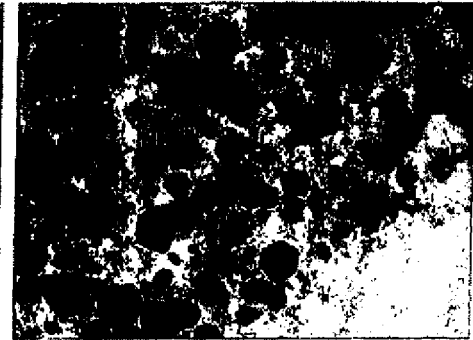
Amostra 4a da placa TBO097



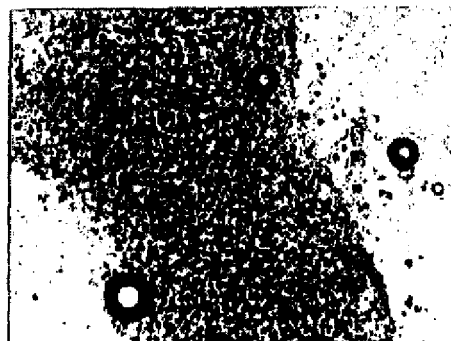
Amostra 4b da placa TBO097



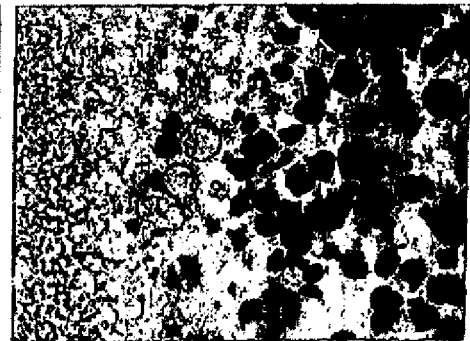
Amostra 5a da placa TBO091



Amostra 5b da placa TBO091



Amostra 6a da placa TBO089



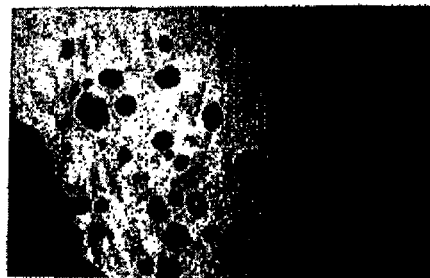
Amostra 6b da placa TBO089

FIG 2

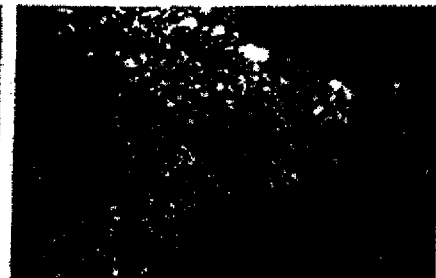
Micrófagos de varredura a laser confocal

Manchadas em vermelho congo Manchadas em azul Nilo para óleo

Bar = 40 μ 



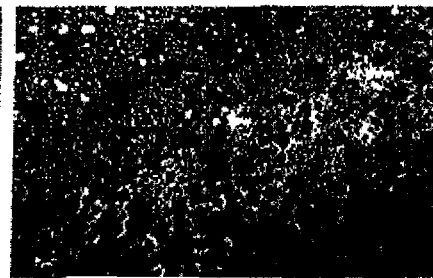
Amostra 7 da placa TBO097



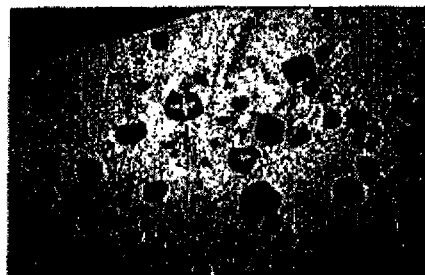
Amostra 10 da placa TBO097



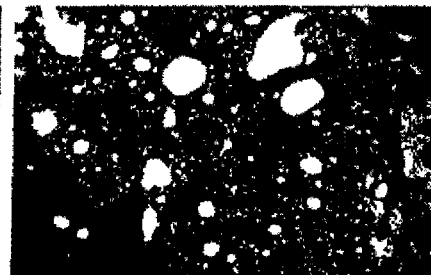
Amostra 8 da placa TBO091



Amostra 11 da placa TBO091



Amostra 9 da placa TBO089



Amostra 12 da placa TBO089

FIG 3