



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

(11) PI 0409357-7 B1

(22) Data do Depósito: 14/04/2004

(45) Data de Concessão: 06/02/2018



* B R P I 0 4 0 9 3 5 7 B 1 *

(54) Título: PELÍCULA DE GEL TERMORREVERSÍVEL HOMOGÊNEA, PROCESSO PARA FABRICAR AS PELÍCULAS DE GEL, CÁPSULAS MOLES, PROCESSO PARA FABRICAR AS CÁPSULAS MOLES, E, FORMA SÓLIDA

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

(30) Prioridade Unionista: 14/04/2003 US 60/462,758, 14/04/2003 US 60/462,721, 14/04/2003 US 60/462,617, 14/04/2003 US 60/462,785, 14/04/2003 US 60/462,783, 14/04/2003 US 60/462,793, 14/04/2003 US 60/462,794, 14/04/2003 US 60/462,792

(73) Titular(es): FMC CORPORATION

(72) Inventor(es): JAMES J. MODLISZEWSKI; ARTHUR D. BALLARD; CHRISTOPHER J. SEWALL; WILLIAM R. BLAKEMORE; PETER J. RILEY

“PELÍCULA DE GEL TERMORREVERSÍVEL HOMOGÊNEA, PROCESSO PARA FABRICAR AS PELÍCULAS DE GEL, CÁPSULAS MOLES, PROCESSO PARA FABRICAR AS CÁPSULAS MOLES, E, FORMA SÓLIDA”

5 PEDIDOS RELACIONADOS

Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório U.S. Nº 60/462.785, depositado em 14 de abril de 2003.

CAMPO DA INVENÇÃO

10 A presente invenção está direcionada a uma película de gel termorreversível homogênea que compreende uma quantidade formadora de película de capa-2 carragenano e opcionalmente pelo menos um de um plastificante, um segundo formador de película, um agente encorpante e um agente controlador de pH; e aos processos para a sua preparação. A presente invenção também está direcionada às cápsulas moles e formas sólidas
15 contendo a película de gel, assim como aos processos para a sua preparação.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

A gelatina tem sido a muito tempo usada para formar películas úteis na preparação de cápsulas moles. Ela é uma proteína hidrolisada de colágeno usualmente obtida pela ebulição de ossos e cartilagem de animais
20 sob pressão com água. Entretanto, o uso de gelatina sofre de diversas desvantagens comerciais; por exemplo, a sua origem animal freqüentemente impede a sua disponibilidade para aqueles que não pode ou não tomarão cápsulas derivadas de animal e recentes problemas com a encefalopatia espongiforme bovina, BSE, ou “Doença da Vaca Louca.”

25 Como um resultado, a academia e a industria têm tentado por muitos anos desenvolver alternativas para a gelatina que possam desejavelmente usar muitas das máquinas e processos, tais como matrizes rotativas, que já estão no lugar para fabricar cápsulas moles a partir de alternativas de gelatina.

Por exemplo, a Publicação Kokai do Pedido de Patente Japonês Nº 61-10508A divulga cápsulas fabricada a partir da composição de polissacarídeos incluindo pelo menos carragenano e álcoois poliídricos. O carragenano pode ser usado total ou parcialmente com outros polissacarídeos tais como goma de tamarindo, pectina, gelatina, alginatos, ágar, furcelaran, derivados de celulose, goma de alfarroba e goma guar. Álcoois poliídricos incluem sorbitol, glicose, sacarose, etileno glicol, dietileno glicol, trietileno glicol, polietileno glicol, propileno glicol, polipropileno glicol, butano diol e glicerina. As cápsulas moles são fabricada a partir de matrizes de estampagem côncavas.

A Publicação Kokai do Pedido de Patente Japonês Nº 63-164858 divulga misturas de polissacarídeos e álcoois poliídricos com/sem substâncias alcalinas. A ampla lista de polissacarídeos pretendidos serem úteis no pedido incluem polissacarídeos naturais tais como carragenano, ácido algínico, derivados de alginato, ágar, goma de alfarroba, goma guar, polissacarídeos de semente de tamarindo, pectina, goma xantana, glicomanana, quitina, pululano e ciclodextrina. Os polissacarídeos são estabelecidos ser combinados com uma solução aquosa concentrada de pelo menos um de álcool poliídrico, álcool de açúcar, monossacarídeo, dissacarídeo e oligossacarídeo. As misturas são estabelecidas serem úteis na formação de cascas de cápsulas moles. Os três exemplos são direcionados para fabricar cascas de cápsulas moles tendo camadas duplas da mistura com gelatina e um camada única que consiste da mistura da invenção com gelatina. Nenhum carragenano específico é mencionado.

A Patente U.S. Nº 5.089.307 divulga películas comestíveis seláveis por calor que compreende pelo menos uma camada de película contendo um polissacarídeo solúvel em água como o componente principal, um álcool poliídrico e água. As películas são estabelecidas serem úteis para selagem e materiais de embalagem para alimentos secos, alimentos oleosos e

outros. Os polissacarídeos pretendidos serem úteis incluem ácido algínico e seus sais (tais como sal de sódio); furcelaran; carragenano tais como capa-, iota- e lambda-carragenanos; ágar; pectina tais como pectinas de alto teor de metóxi ou baixo teor de metóxi; gomas tais como goma da semente do tamarindo, goma xantana, goma guar, goma da semente da colocásia comestível, goma de alfarroba; pululano; derivados de quitina tais como quitosano; amido tais como amidos de trigo, milho e batata; dextrina; derivados de celulose solúveis em água comestíveis tais como carboximetilcelulose; e misturas dos precedentes. A relação em peso do álcool poliídrico para polissacarídeo é preferivelmente usada em uma quantidade de 1:5 a 1:1 e o polissacarídeo está presente em uma quantidade de não menor que 50% da quantidade total de componentes ativos. Não existe nenhuma divulgação de que tais películas pudessem ser usadas na fabricação de cápsulas moles ou duras.

A Patente U.S. Nº 6.331.205 divulga composições viscosas aquosas para fabricar cápsulas moles ou duras contendo carragenano, preferivelmente, iota carragenano como o único agente formador de gel. Iota-, lambda-, mu- e nu-carragenanos são divulgadas como os tipos de carragenanos que podem ser usados na invenção e tais são estabelecidas serem extraídas a partir de um variedade de fontes de alga marinha diferentes dependendo do método de extração utilizado. Plastificantes são divulgados tais como aqueles pertencentes à classe das polioxilas; por exemplo, glicerol, sorbitol, maltodextrinas, dextrose, manitol, xilitol, polioxietileno glicol de 400 a 6000, glicerídeos naturais e hemissintéticos e seus derivados, etc. As cápsulas moles são dita ser obtidas por uma adaptação do método de "Scherer". As películas fabricadas de capa carragenanos são ditas terem sinerese causando problemas na fabricação de cápsulas duras e moles. Não existe nenhuma descrição de quaisquer iota carragenanos, capa carragenanos, capa-2 carragenanos, específicos, etc.

A Patente U.S. Nº 6.214.376 divulga cápsulas isentas de gelatina fabricadas a partir de composições que compreendem camadas coloidais hidrofílicas solúveis em água que compreendem películas de gel de capa-carragenano e um plastificante. As cápsulas moles isentas de gelatina são ditas ser fabricadas a partir de capa-carragenano como o polímero formador de gel principal (pelo menos 50% em peso de gomas que formam géis termorreversíveis ou contribuem para a formação de géis termorreversíveis). Os amidos hidrolisados tais como maltodextrina podem ser adicionados para aumentar a concentração de sólidos, auxiliar a selagem por calor e prevenir o turvamento induzido pelos sais que formam gel. Outros tipos de gomas, tais como iota carragenano, são divulgados ser minimizados, mais preferivelmente, a uma quantidade menor do que 0,5% da composição de película total.

A Patente U.S. Nº 6.340.473 requer o uso de um amido modificado tendo uma temperatura de hidratação abaixo de cerca de 90°C e iota carragenano para a fabricação de cápsulas moles usando o aparelho de encapsulação de matriz rotativa. A relação em peso do amido modificado para o iota carragenano é estabelecida ser crucial para a formação de uma película satisfatória. Isto é, a relação em peso do amido modificado para o iota carragenano é dita ser 1,5:1. Os inventores propositadamente descobriram que o iota-carragenano sozinha não produz uma película aceitável e que o amido modificado sozinho não produz uma película aceitável utilizável para a encapsulação. A teoria estabelecida é que as funções do iota carragenano como um agente de elasticidade tornando uma película de amido modificado, de outro modo não elástica, elástica. Os carragenanos são estabelecidos serem complexas com centenas de produtos diferentes no mercado tendo funcionalidades diferentes. A *Eucheuma spinosum* é estabelecidas ser a alga marinha fonte para a iota carragenano e nem todas os carragenanos são estabelecidas serem utilizáveis na invenção, por exemplo, o capa carragenano

é estabelecida não ser um substituto para o iota carragenano aqui.

É conhecido que certas composições que formam película de sólidos altos, umidade baixa contendo, por exemplo, hidrocolóides, formam soluções altamente viscosas que tornam a formação de películas hidratadas difíceis de se obter. A presente invenção fornece um processo para preparar películas de sólidos altos, umidade baixa a partir de tais soluções altamente viscosas.

Além disso, muitas tentativas tem sido feitas para fabricar cápsulas moles a partir de películas de sólidos altos, umidade baixa tais como hidrocolóides. Entretanto, tais tentativas para fabricar cápsulas moles têm sofrido das desvantagens mencionadas acima. Isto é, hidrocolóides são conhecidos para formar soluções altamente viscosas que são difíceis de hidratar suficientemente e formar uma película nos processos de fabricar cápsula mole convencionais. O processo da invenção portanto permite a fabricação de cápsulas moles a partir de tais películas.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Como uma primeira forma de realização, a presente invenção está direcionada a uma película de gel termorreversível homogênea que compreende uma quantidade formadora de película de capa-2 carragenano e opcionalmente pelo menos um de um plastificante, um segundo formador de película, um agente encorpante e um agente controlador de pH.

Como uma segunda forma de realização, a presente invenção está direcionada a um processo para fabricar películas de gel que compreende as etapas de: (i) aquecer, hidratar, misturar, solubilizar e, opcionalmente, desaerar uma composição de uma capa-2 carragenano e opcionalmente pelo menos um de um plastificante, segundo formador de película, agente encorpante e agente controlador de pH em um aparelho que forneça cisalhamento, temperatura e tempo de residência suficientes para formar uma composição fundida termorreversível homogênea desta, em que a temperatura

está na ou acima da temperatura de solubilização da composição fundida; e
(ii) esfriar a composição fundida na ou abaixo da sua temperatura de formação de gel para formar a película de gel.

Como uma terceira forma de realização, a presente invenção
5 está direcionada a cápsulas moles que compreendem paredes de cápsula e uma substância encapsulada em que as paredes de cápsula compreendem as películas de gel da presente invenção, assim como a um processo para a sua preparação. O processo compreende as etapas de: (i) aquecer, hidratar, misturar, solubilizar e, opcionalmente, desaerar, uma composição do capa-2
10 carragenano e opcionalmente pelo menos um do plastificante, do segundo formador de película, do agente encorpante e do agente controlador de pH em um aparelho que forneça cisalhamento, temperatura e tempo de residência suficientes para formar uma composição fundida homogênea desta, em que a temperatura está na ou acima da temperatura de solubilização da composição
15 fundida; e (ii) fabricar cápsulas moles diretamente da composição fundida ou permitir que a composição fundida esfrie até a sua temperatura de formação de gel ou abaixo e depois disso fabricar cápsulas moles a partir desta.

Como uma quarta forma de realização, a presente invenção
está direcionada às formas sólidas que compreendem um material de
20 enchimento encapsulado pela película de gel termorreversível homogênea da presente invenção; por exemplo, cápsulas duras.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DOS DESENHOS

A Figura 1 é um esquemático de um processo da presente invenção para fabricar películas e cápsulas moles usando um processador de
25 Stephan junto com uma extrusora.

A Figura 2 é um esquemático de um processo da presente invenção para fabricar películas e cápsulas moles usando um aparelho de misturar fluido da Figura 3 e uma extrusora. O esquemático mostra a película saindo da extrusora prosseguindo até o aparelho de encapsulação.

A Figura 3 é um vista de elevação lateral, parcialmente aberta do aparelho de mistura de fluido para misturar os primeiro e segundo fluidos com vapor que pode ser usado no processo da presente invenção.

A Figura 4 é uma outra versão do esquemático da Figura 2 que mostra a película saindo da extrusora prosseguindo até o aparelho de encapsulação.

A Figura 5 é um esquemático de um processo da presente invenção para fabricar películas e cápsulas moles usando o aparelho de misturar fluido da Figura 3, um tambor de esfriamento e um aparelho de encapsulação.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

O carragenano é um polissacarídeo de galactana comercialmente significativo encontrado nas algas marinhas vermelhas. Todas os carragenanos contêm unidades de repetição de galactose unidas alternando-se ligações glicosídicas $\alpha 1 \rightarrow 3$ e $\beta 1 \rightarrow 4$ e são sulfatadas em graus amplamente variáveis. Os tipos de carragenano podem ser distinguidos, em parte, pelo seu grau e posição de sulfatação, assim como da alga marinha a partir da qual elas são obtidas. Por exemplo, iota carragenano tem uma unidade de repetição de D-galactose-4-sulfato-3,6-anidro-D-galactose-2-sulfato que fornece um teor de éster de sulfato de cerca de 25 a 34%. O Iota carragenano pode ser obtido, por exemplo, a partir de *Eucheuma denticulatum* ("também aludida como "*Spinosum*"). O capa carragenano tem uma unidade de repetição de D-galactose-4-sulfato-3,6-anidro-D-galactose e é obtida, por exemplo, a partir de *Kappaphycus alvarezii* (também conhecido como "*Eucheuma cottonii*"). Ao contrário, o capa-2 carragenano é relatado por R. Falshaw, H. J. Bixler e K. Johndro, Structure and Performance of Commercial Kappa-2 Carrageenan Extracts, Food Hydrocolloids 15 (2001) 441 a 452 e por H. Bixler, K Johndro e R Falshaw, Kappa-2 carrageenan: Structure and performance of commercial extracts II, Food Hydrocolloids 15 (2001) 619 a

19

630 como sendo copolímeros contendo uma certa quantidade de unidades de
repetição de capa (3:6-anidrogactose (3:6-AG)) e unidades de repetição iota
(3:6-anidrogactose-2-sulfato (3:6-AG-2-S)) covalentemente ligado na
cadeia principal copolimérica e obtido de certas algas *Gigartinaceae*. As
5 referências precedentes estabelecem que tais capa-2 carragenanos têm
propriedades distintamente diferentes quando comparadas com misturas
simples de capa e iota carragenanos. Outras referências que debatem o capa-2
carragenano são debatidas nestas publicações. O capa-2 carragenano extraído
de *Gigartina atropurpurea* é relatada por R. Falshaw, H Bixler e K Johndro,
10 Structure and Performance of Commercial Kappa-2 Carrageenin extracts III,
Food Hydrocoloids 17 (2003) 129 a 139. Embora tenha havido confusões
consideráveis historicamente a cerca da natureza física dos capa-2
carragenanos, estudos recentes, tais como aqueles mencionados
imediatamente acima, confirmaram que os capa-2 carragenanos são
15 copolímeros contendo unidades de repetição capa e iota covalentemente
ligadas (em certas relações de porções de capa para iota) na cadeia principal
copolimérica em distinção clara para as misturas físicas de polímeros capa e
iota.

Como aqui usado, capa-2 carragenano tem uma relação molar
20 de teor de 3:6AG-2S para 3:6AG de 25 a 50%, o iota carragenano tem uma
relação molar de teor de 3:6AG-2S para 3:6AG de 80 a 100% e capa
carragenano tem uma relação molar de teor de 3:6AG-2S para 3:6AG menor
do que aquela para capa-2 carragenano. Por exemplo, o capa carragenano de
Eucheuma cottonii, uma fonte de alga marinha habitualmente conhecida e
25 usada para o capa carragenano, tem uma relação molar de teor de 3:6AG2S
para 3:6AG de menor que cerca de 10%; e o iota carragenano de *Spinosum*,
uma fonte de alga marinha habitualmente conhecida e usada para o iota
carragenano, tem uma relação molar de teor de 3:6AG2S para 3:6AG maior
do que cerca de 85%. Isto significa que o capa-2 carragenano compreende

22

uma relação de unidades de repetição capa (3:6-AG) para iota (3:6-AG-2-S) entre 1,0 a 3,0:1, mais particularmente, de 1,5 a 3,0:1 (mais particularmente dependendo da aplicação desejada). A relação molar de teor de 3:6AG-2S para 3:6AG de 25 a 50% considerado nos capa-2 carragenanos independente do seu grau de modificação e teor de precursor (por exemplo, unidades de repetição mu e nu). Assim, qualquer capa-2 carragenano que atinge a relação molar de teor de 3:6AG-2S para 3:6AG de 25 a 50%, independente do seu grau de modificação, está dentro do escopo desta invenção.

O capa-2 carragenano a ser usado na presente invenção pode estar contido dentro ou purificado ou separado de várias espécies de alga marinha dentro da classe, por exemplo, de algas *Gigartinaceae* tais como *Gigartina radula*, *Gigartina corymbifera*, *Gigartina shottsbergii*, *Iridaea cordata*, *Sarcothalia crispata*, e *Mazzaella laminarioides*. A fonte de alga marinha do capa-2 carragenano a ser usada nesta invenção é qualquer um que produza capa-2 carragenano tendo o teor molar de 3:6AG-2S para 3:6AG aqui descrito. O capa-2 carragenano que pode ser usada na presente invenção pode ocorrer naturalmente nas algas marinhas acima ou pode ser modificada a partir das algas marinhas acima para aumentar a quantidade de porções 3:6AG-2S e 3:6AG no capa-2 carragenano a partir dos seus precursores (por exemplo, a porção 3:6AG-2S dentro do capa-2 carragenano modificado a partir do seu precursor nu no tratamento alcalino e a porção 3:6AG dentro do capa-2 carragenano modificado a partir do seu precursor mu no tratamento alcalino).

As técnicas de recuperação e modificação são bem conhecidas na técnica incluindo as publicações citadas por Falshaw, Bixler e Johndro. Por exemplo, a modificação do capa-2 carragenano pode ocorrer durante a sua recuperação a partir de certas algas *Gigartinacean* como um resultado do tratamento alcalino em temperaturas elevadas. Os métodos de recuperação incluem a filtração total ou parcial opcional de insolúveis do material de

Quando os precursores nu e mu no capa-2 carragenano são modificados para 3:6AG-2S e 3:6AG, respectivamente, tal modificação pode

10 traço de outros carragenanos podem estar presente (por exemplo, lambda carragenanos) e tal pode ser usada com os capa-2 carragenanos na presente invenção.

20 formadores de gel formariam películas de gel fracas. Entretanto, para a surpresa dos Requerentes, os capa-2 carragenanos foram descobertos formar películas de gel surpreendentemente fortes.

25 3:6-AG-2-S aumenta (para o Exemplo 1, 500 g a 300 g a 1% em água), isto sendo devido às interferências estruturais destes sulfatos ésteres adicionais com agregação helicoidal e ligação de hidrogênio entre tais hélices agregadas. Esta tendência continua para capa-2 (25 a 50%, mais particularmente, 25 a 40% de 3:6-AG-2-S para aplicações particulares), com géis aquosos tão

22

baixos quanto 150 g e é provavelmente devido à sua variabilidade estrutural. O iota carragenano (por exemplo, 80 a 100% de 3:6-AG-2-S), entretanto, é mais estruturalmente ordenada, contribuindo deste modo para uma estrutura tridimensional mais uniforme para este gel aquoso, que fornece um gel aquoso mais forte, como indicado pela sua resistência à ruptura acima de 300 g. Embora não se deseje estar ligado a qualquer teoria, é considerado que misturas físicas simples de capa e iota carragenanos são um tanto antagonísticas com respeito à resistência de gel, mais provavelmente devido à interferência mútua de suas estruturas de gel ideal desenvolvidas em temperaturas separadas no esfriamento. Os valores de resistência de gel resultantes para as misturas físicas de capa e iota carragenano com base em géis aquosos são ainda muito mais altos na resistência de gel aquoso do que capa-2 carragenano. Pode-se também alcançar este efeito antagonístico hidratando-se & solubilizando-se separadamente a capa e iota carragenanos e, enquanto mantém as suas soluções acima das suas temperaturas de formação de gel, uniformemente combinam soluções e moldagens ou permitem que a mistura esfrie para iniciar a formação de gel. Esta queda de resistência de gel (enfraquecimento estrutural) é ainda agravado pela redução de viscosidade do extrato (moléculas mais curtas) e adição de bivalência. Assim, com base na medição de resistência e textura do gel tradicional, o capa-2 carragenano não seria esperado fosse apropriado para as aplicações em película de gel.

Entretanto, como os inventores aqui descobriram, quando a capa-2 é aplicada para fabricar películas de gel, ela demonstra resistência de película e integridade mecânica surpreendentes, bem além das expectativas com base na estruturação molecular tradicional (técnica anterior) com respeito aos géis aquosos. Ela também demonstra total compatibilidade com a película e ingredientes de película de cápsula tradicionais, tais como amido, umectante, etc. É considerado que a estrutura de gel copolimérico aleatório de capa-2 carragenano em tais películas de gel e composições de película seja

ideal, contribuindo para a estabilidade estrutural completa a partir do início de formação de gel, sem nenhuma necessidade ou tendência para mudar com o tempo ou durante o processo de secagem da película. A estrutura fica como ela é formada em gel, diferente da estrutura do capa carragenano que continua a endurecer, o iota carragenano é muito elástico e não podem esticar, e as misturas físicas de capa/iota (como oposto aos copolímeros de capa-2) que exibem interferências estruturais. Esta resistência de película surpreendente do capa-2 carragenano também permite controlar o peso molecular do carragenano de modo a melhorar o equilíbrio de viscosidade do processo e resistência de película requeridos para o processamento mecânico em cápsulas, tal direção resulta na capacidade para operar em níveis de umidade mais baixos nas películas moldadas enquanto se mantêm outras propriedades de película essenciais.

O capa-2 carragenano é usado na presente invenção em uma quantidade que forma película (por exemplo, uma quantidade que adiciona resistência de película à película de gel) que é distinguida de quantidades traço de capa-2 carragenano que não adicionam propriedades de película à película.

Assim, por exemplo, em uma película de gel da presente invenção contendo os segundos formadores de película debatido abaixo, uma quantidade formadora de película de capa-2 carragenano é uma quantidade que adiciona resistência de película à película global. Tais quantidades formadoras de película são no geral pelo menos 0,5% em peso da película de gel seca, particularmente, de 0,5% a 90%, mais particularmente, de 0,5% a 50%, mais particularmente, 0,5% a 25%, mais particularmente, de 1,5 a 25% em peso da película de gel seca dependendo da aplicação.

Como aqui usado, "película homogênea" define as películas que, ao olho nu, são visualmente uniformes e livres de defeitos tais como grumos, rachaduras, partículas que não são dissolvidas que devem ser

gm

dissolvidas, distribuição não uniforme de partículas insolúveis, etc. "Olhos de peixe" (estados líquidos e sólidos misturados) ou "esferas de gel" (estrutura de gel não uniforme) não podem atingir a definição de "homogênea" como aqui usada.

5 As películas de gel da presente invenção são películas de gel termorreversíveis, homogêneas. Elas podem ser moldadas e usadas em uma ampla variedade de aplicações como películas moldadas ou em processamento subsequente.

10 Como aqui usado, "película termorreversível" define uma película que tem uma temperatura de fusão. Como aqui usado, a temperatura de fusão é a temperatura ou faixa de temperatura na qual a película de gel amolece ou flui.

15 Como aqui usado, a frase "películas de gel" refere-se a uma membrana fina ou rede tridimensional, formadas a partir de capa-2 carragenano estruturada. A composição formadora de gel é caracterizada por uma temperatura de gel, a temperatura abaixo da qual a massa fundida da composição de gel deve ser esfriada para formar uma estrutura auto-suportante. Opcionalmente, uma massa fundida pode ser moldada quente e deixada esfriar, assim como secada para concentrar ainda mais os sólidos
20 (remoção de umidade controlada) até que uma película de gel seja formada pela composição de gel. A temperatura de fusão de uma película de gel termorreversível é mais alta do que a sua temperatura de gel.

25 A película de gel da presente invenção desejavelmente contém cátions formadores de gel solúveis que promovem a formação estrutural do carragenano; isto é, a formação de gel. Tais cátions benéficos incluem potássio, sódio e amônio. Estes cátions podem estar presentes dentro do capa-2 carragenano ou adicionados a ela a partir de outras fontes orgânicas ou inorgânicas, em vários pontos no processo, enquanto se mantém a massa fundida acima da sua temperatura de formação de gel.

Estes cátions benéficos podem estar presentes em uma quantidade de menor que 50% em peso seco do capa-2 carragenano na película de gel (incluindo a água). Esta quantidade pode ser variada dependendo dos componentes no sistema, temperaturas de fusão e selagem desejadas e condições de processamento e escolhas de equipamento.

Outros cátions solúveis, tais como cálcio, magnésio, alumínio e cromo podem prejudicar adversamente a estabilidade e deve ser mantido a um mínimo, tal como menor que 10%, menor que 5%, menor que 1% em peso seco do capa-2 carragenano na película de gel (incluindo a água).

Agentes seqüestrantes ou quelantes podem ser adicionados em quantidades suficientes para minimizar a solubilidade do cátion acima (e a atividade participativa), contanto que o sistema de gel não seja adversamente afetado pelo agente seqüestrante nem o composto resultante.

O peso molecular do capa-2 carragenano é no geral acima de 100.000 Daltons, preferivelmente, 100.000 a 1.000.000, mais preferivelmente, 100.000 a 450.000, mais preferivelmente, 100.000 a 350.000 dependendo da aplicação.

Em algumas aplicações, reduzir a temperatura de formação de gel do capa-2 carragenano é desejável. Um sistema formado em gel de capa-2 carragenano tendo um peso molecular de médio a alto tem uma temperatura de formação de gel de pelo menos 59°C e 35°C nas formas de potássio/cálcio e sódio, respectivamente. Assim, substituir o cátion potássio com cátion sódio é um modo de reduzir a temperatura de formação de gel de capa-2 carragenanos. Foi considerado no geral que a temperatura de formação de gel é independente do peso molecular dos capa-2 carragenanos. Entretanto, surpreendentemente, os Requerentes descobriram ainda que em sistemas de sólidos altos tendo pelo menos 50% de sólidos, usando um capa-2 carragenano tendo um peso molecular reduzido (por exemplo, tendo uma viscosidade de 19 cps ou menos, mais particularmente menor que 10 cps, a

26

75°C em uma solução de cloreto de sódio a 0,1 molar contendo 1,5% do carragenano de peso molecular reduzido em peso com base no peso total da solução; este teste de viscosidade pode ser realizado usando um viscosímetro de Brookfield LVF (Brookfield Engineering Laboratories, Inc.) usando Fuso # 1 a 60 r. p. m. e determinando a viscosidade depois de seis revoluções) pode reduzir ainda mais a temperatura de formação de gel do capa-2 carragenano, por exemplo, de 35°C a 25°C na forma de sódio e de 59°C a 57°C na forma de potássio/cálcio. Reduzir a temperatura de formação de gel da estrutura gerada pelo capa-2 carragenano pode ter efeitos benéficos no processamento das películas de gel da presente invenção, por exemplo, na fabricação de cápsulas moles, cápsulas duras e outras formas sólidas, diminuindo-se a quantidade de calor usado no processo de fabricação e minimizando a tensão residual sobre a película seca.

A película de gel termorreversível homogênea da presente invenção pode conter opcionalmente pelo menos um de um plastificante, um segundo formador de película, um agente encorpante e um agente controlador de pH. Os componentes a serem adicionados à película de gel e as suas quantidades podem variar dependendo do uso desejado da película de gel de capa-2.

Os exemplos de um tal plastificante incluem polióis tais como glicerina, sorbitol, maltitol, lactitol, amido de milho, frutose, polidextrose, óleo solubilizado e polialquilenos glicóis tais como propileno glicol e polietileno glicol. A quantidade do plastificante pode variar dependendo do uso da película de gel e da sua elasticidade desejada. Por exemplo, tais plastificantes podem ser no geral usados em uma quantidade de pelo menos 5%, mais preferivelmente, pelo menos 10%, mais preferivelmente, pelo menos 20%, mais preferivelmente, pelo menos 30% em peso de todos os componentes incluindo a água na película seca se uma película de gel tendo mais elasticidade é desejada; por exemplo, películas a serem usadas para

gk

5 fabricar cápsulas moles. Para outras aplicações, tais como cápsulas duras, onde películas menos elásticas são desejadas, o plastificante pode estar presente em uma quantidade de 0% a 20% em peso de todos os componentes na película seca. É possível que a película de gel da invenção não contenha plastificante de modo algum.

Os exemplos do segundo formador de película que pode ser usado na presente invenção incluem pelo menos um de um amido, hidrozilato de amido, derivado de amido, goma de celulose, hidrocolóide, um éter de alquilcelulose ou um éter de alquil celulose modificado. Os exemplos do

10 hidrocolóide incluem pelo menos um de capa carragenano; iota carragenano; capa e iota carragenanos tendo um peso molecular reduzido (por exemplo, tendo uma viscosidade de 19 cps ou menos, mais particularmente menor que 10 cps, a 75°C quando medida em uma solução de cloreto de sódio a 0,1 molar contendo 1,5% do carragenano de peso molecular reduzido com base

15 no peso total da solução; este teste de viscosidade pode ser realizado usando um viscosímetro de Brookfield LVF (Brookfield Engineering Laboratories, Inc.) usando Fuso # 1 a 60 r. p. m. e determinando a viscosidade depois de seis revoluções) e versões destas menor que totalmente modificadas; alginatos incluindo alginato de potássio, alginato de sódio, alginato de amônio e

20 alginato de propileno glicol; goma de polimanana (por exemplo, no geral menor que cerca de 1000 mPs de viscosidade como medido a 1% em peso em água a 25°C) tais como goma guar de baixa viscosidade; pululano, gelano (incluindo acil gelano alto e baixo); dextrano; pectina e combinações destes. Um exemplo de um éter de alquilcelulose que pode ser usado na presente

25 invenção é hidroxietilcelulose. Os exemplos de éteres de alquilcelulose modificados que podem ser usados na presente invenção incluem hidroxipropilcelulose e hidroxipropilmetilcelulose. O capa-2 carragenano pode ser o único formador de película na película de gel. Quando as películas de gel da presente invenção contêm segundos formadores de película, o capa-

2 carragenano pode estar presente em uma quantidade de pelo menos 10%, pelo menos 20%, pelo menos 50% ou pelo menos 80% em peso da quantidade total de formadores de película na película de gel seca.

Uma película seca é a forma residual de uma película moldada depois da remoção de água controlada. Combinações de ingredientes, tais como: capa-2 carragenano e, opcionalmente, um amido, um poliol e água para o processamento, são dispersas, hidratadas, solubilizadas e, opcionalmente, desaerada dentro das opções de processo aqui descritas. A massa homogênea resultante é moldada ou formada no nível de sólidos desejado (necessário para se obter o produto final pretendido). O sistema moldado é formado, por intermédio de forças gravitacionais ou controladas e de modo subsequente imediatamente mais processada (tal como a produção de cápsula de gel mole) ou a massa moldada é adicionalmente processada utilizando-se vários métodos para a remoção de água uniforme e controlada até que o nível de umidade desejado fosse atingido. A remoção de água controlada dos sistemas moldados permite um fortalecimento/alinhamento adicionais dos ingredientes da película homogênea em uma estrutura mais densa, que pode reforçar ainda mais as características da película. A remoção da umidade é limitada àquela umidade não ligada à superfície molecular dos vários componentes de hidrocolóide e carboidrato. A película seca é obtida quando a película originalmente moldada não perde peso adicional enquanto submetida aos vários métodos de secagem utilizados no processo de remoção de água/desidratação. Uma redução no teor de umidade até níveis constantes também comunica estabilidade à película e, opcionalmente, aos seus conteúdos (se embutido ou revestido ou aprisionado, etc.) visto que a atividade da água também está reduzida pelo processo.

Os exemplos do agente encorpante incluem celulose não coloidal (de fonte vegetal), celulose microcristalina (de fonte vegetal), amido microcristalino, amido modificado e não modificado, derivados de amido e

84

frações, inulina, hidrozilatos de amido, açúcar, glicose de milho e polidextrose. Como aqui usado e nas reivindicações, o termo "amido modificado" inclui amidos tais como amidos hidroxipropilados, amidos afinados por ácido e outros. Os exemplos de amidos modificados que podem ser usados na presente invenção incluem Pure Cote® B760, B790, B793, B795, M250 e M180, Pure-Dent B890 e Pure-Set B965, todas disponíveis da Grain Processing Corporation of Muscatine, Iowa e C AraTex® 75701, disponíveis da Cerestar, Inc. Os exemplos de hidrozilatos de amido incluem maltodextrina também conhecido como dextrina. Amidos não modificados tais como amido de batata também podem contribuir para a resistência de película quando combinadas com os hidrocolóides dentro do escopo da invenção. No geral, amidos modificados são produtos preparados pelo tratamento químico de amidos, por exemplo, amidos de tratamento ácido, amidos de tratamento enzimático, amidos oxidados, amidos reticulados e outros derivados de amido. É preferido que os amidos modificados sejam derivados em que as cadeias laterais são modificadas com grupos hidrofílicos ou hidrofóbicos para formar deste modo uma estrutura mais complicada com uma interação forte entre as cadeias laterais.

A quantidade do agente encorpante a ser usada na presente invenção está no geral na quantidade de 0 a 20% em peso da película seca, mas mais pode ser usada, se desejado, por exemplo, pelo menos 20%, mais preferivelmente, pelo menos 30% em peso da película seca.

Observe que o amido, derivados de amido e hidrozilatos de amido pode ser multifuncionais. Isto é, além de serem usados como agentes encorpantes, eles podem ser usados como segundos formadores de película. Quando tais são usados como agentes encorpantes e segundos formadores de película, eles são no geral usados em uma quantidade de pelo menos 10%, preferivelmente, pelo menos 20%, mais preferivelmente, pelo menos 30% em peso da película de gel seca dependendo da aplicação; por exemplo, cápsulas

—moles.

Os exemplos do agente controlador de pH que pode ser opcionalmente usado na presente invenção incluem bases tais como hidróxidos, carbonatos, citratos e fosfatos, misturas destes e seus sais (por exemplo, citrato de sódio). O agente controlador de pH pode ser escolhido como a fonte de cátions adicionados benéficos tais como potássio ou sódio. Para algumas composições, o agente controlador de pH pode ser usado para melhorar a estabilidade da película de gel. A quantidade do agente controlador de pH está no geral na quantidade de 0 a 4%, preferivelmente, de 0 a 2%.

As películas de gel da invenção também podem conter colorantes e flavorizantes tais como açúcar, glicose de milho, frutose, sacarose, aspartame, sucralose, sorbitol, manitol, maltitol, etc, se outros componentes, tais como plastificantes, agentes encorpantes, segundos formadores de película, etc. estiverem presentes ou não. Uma forma de realização de uma película de gel da invenção compreende capa-2 carragenano, flavorizante e água em um sistema de alto teor de sólidos; por exemplo, maior do que 50%, 60%, 65%, 75%, 80%, 85%, 90% de sólidos.

As películas secas de gel (por exemplo, 80% de sólidos ou mais alto) da presente invenção foram descobertas ter, por exemplo, uma força de ruptura de pelo menos 1.500, pelo menos 2.500 gramas, pelo menos 4.000 gramas, pelo menos 5.000 gramas e pelo menos 6.000 gramas, como determinado usando um Mini Aparelhamento de Teste de Película Texture Analyser TA-108S. Em sólidos mais baixos, as películas de gel foram descobertos ter uma força de ruptura de pelo menos 50 gramas, pelo menos 100 gramas, pelo menos 200 gramas, pelo menos 500 gramas, pelo menos 1000 gramas, como determinado em uma maneira similar.

As películas da presente invenção foram descobertos ter um teor de sólidos de pelo menos 50%, pelo menos 60%, pelo menos 70%, pelo

menos 80% e pelo menos 90% de todos os componentes na película de gel. É entendido que 15%, 10% ou 5% de água podem permanecer fortemente associados com os sólidos na película de gel seca.

5 As espessuras da película seca no geral usadas para cápsulas moles estão na faixa de 0,5 a 3,0 mm, mais preferivelmente, de 0,8 a 1,2 mm.

É possível que as películas de gel da presente invenção possam conter gomas não termorreversíveis. Entretanto, de modo a não prejudicar adversamente a natureza homogênea e termorreversível das películas de gel da presente invenção, tais gomas não termorreversíveis devem estar presentes

10 em uma quantidade de menor que 50% em peso do capa-2 carragenano, preferivelmente, menor que 40%, mais preferivelmente, menor que 30%. Os exemplos de tais gomas não termorreversíveis incluem gomas reticuladas tais como pectinas e/ou alginatos endurecidos pelo cálcio (por exemplo, reticulados). Alginatos e pectinas reativos em cálcio, assim como suas formas

15 menos refinadas, são considerados como gomas termorreversíveis na ausência de cátions bivalentes. Outras gomas não termorreversíveis tais como goma de tragacanto contribuem para a termorreversibilidade do capa-2 carragenano pela absorção de água dentro da sua estrutura fazendo deste modo com que o

20 capa-2 carragenano forme uma estrutura tri-dimensional, mais densa, visto que ela é solubilizada em menos água, fornecendo o mesmo efeito como o aumento da quantidade de capa-2 carragenano sem os segundos formadores de película. Formadores de película adicionais, tais como polimananas podem formar redes contínuas, por si só ou sinergisticamente com outros componentes durante o processo de ativação e moldagem.

25 As películas de gel de capa-2 carragenanos da presente invenção são no geral fabricadas a partir de um processo que utiliza um aparelho que possibilita cisalhamento, temperatura (acima da temperatura de formação de gel) e tempo de residência suficientemente altos de modo a fornecer uma massa fundida homogênea da composição e formação do gel no

— esfriamento. Tal aparelho inclui mas não é limitado aos misturadores de Ross, processadores de Stephan, cozedores a jato convencionais, extrusoras e ao aparelho de misturar fluido como apresentado na Figura 3. Os misturadores de Ross, processadores de Stephan, extrusoras e cozedores a jato convencionais

5 são com facilidade comercialmente disponíveis. Antes de esfriar, a massa fundida pode ser alimentada a pelo menos um de uma bomba, misturador ou desvolatilizador. Um exemplo de um dispositivo que realiza qualquer uma de tais funções é uma extrusora. Uma massa fundida extrusada também pode ser

10 direcionada a um dispositivo que dá forma ou modela a película (por exemplo caixa de espalhamento, como usada em uma máquina de formação de cápsula) que ajuda na moldagem uniforme de uma película contínua, ou, através de uma matriz que permite uma formação direta de uma película ou extrusado formado do equipamento de liberação de massa fundida. Cuidado

15 deve ser tomado para manter a massa fundida acima do início de formação da estrutura de gel de fluxo restrito. Mangueiras de transferência isoladas e pré aquecidas (para manter as temperaturas apropriadas) podem ser usadas para garantir que a massa fundida flua até que a formação da película de gel desejada seja iniciada nos rolos de moldagem ou em outros pontos de formação da película, tais como uma extrusora (dispositivo que forma

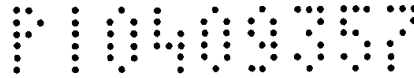
20 película de fluxo restritivo) ou matriz. Os métodos de processamento adicionais (tais como pré aquecer a cabeça de descarga/como êmbolo como observado em um sistema de processo de Ross) pode forçar (por pressão) a massa fundida através das mangueiras de transferência mencionadas acima. A

25 isolamento adicional pode ajudar a manter as temperaturas da massa fundida através do uso de um disco de Teflon inicialmente colocado na superfície da massa fundida imediatamente depois da remoção do dispositivo de mistura. Além disso, as mangueiras alimentadoras podem ser introduzidas às caixas alimentadoras de massa fundida controladas por calor (moldagem) localizadas em uma máquina de cápsula diretamente às caixas ou através de uma

modificação opcional das caixas alimentadoras que introduz um semi fechamento/tampa de topo que ajuda a manter as temperaturas da massa fundida dentro da caixa alimentadora, reduz a perda de umidade e mantém o enchimento uniforme (centro) da caixa durante o processo prolongado de formar películas em cápsulas. É entendido que outros métodos de manter as temperaturas da massa fundida podem ser usados para formar películas para cápsulas. Isto inclui, mas não é limitado a: Extrusão da massa fundida através de matrizes/orifícios em películas que: podem ser imediatamente alimentadas no aparelho formador de cápsula, armazenadas nas temperaturas que mantenham as condições de película apropriadas (para formar cápsulas) até que necessárias, ou secadas até os níveis de umidade, sólidos e textura desejados, até que necessárias. tais película secas têm a propriedade de reabsorver água (a água é introduzida por quaisquer meios) por toda a sua matriz de película de gel e pode ser reidratada quando necessário, por exemplo, para fabricar cápsulas moles ou outras formas sólidas. A umidade é introduzida na película até que um teor de umidade e resistência/textura desejados sejam atingidos o que permitirá a introdução da película em uma máquina de cápsula para fabricar cápsulas moles.

Como aqui usado, um “aparelho de misturar fluido” refere-se ao aparelho na FIG. 3. A FIG. 3 ilustra um aparelho de misturar fluido 10. O aparelho de misturar fluido 10 é disposto para misturar a corrente 2 com um primeiro fluido ou pasta fluida 4 e um segundo fluido ou pasta fluida 6 para produzir uma mistura de massa fundida ou pasta fluida 8.

O aparelho de misturar fluido 10 compreende um primeiro alojamento 20 tendo uma primeira entrada 22 através da qual a corrente 2 entra no alojamento 22, uma extremidade de bocal 24 a partir da qual a corrente 2 sai do alojamento 20 e uma válvula ou haste de bocal 26 dispostos na extremidade de bocal 24. Um meio atuador 30 é conectado ao primeiro alojamento 20 para controlar a taxa de saída ou pressão de saída do primeiro



34

fluido 2 na extremidade de bocal 24. O meio atuador 30 pode ser do tipo fabricado pela Fisher Controls U.S.A.

O aparelho de misturar fluido 10 ainda compreende um segundo alojamento de mistura 40 ligado ao primeiro alojamento 20 na extremidade de bocal 24 do primeiro alojamento 20. O segundo alojamento 40 inclui uma segunda entrada 42 através da qual o primeiro fluido 4 entra no segundo alojamento 40 e uma terceira entrada 44 através da qual o segundo fluido 6 entra no segundo alojamento 40. As entradas 42 e 44 estão dispostas a jusante da primeira entrada 22. Como mostrado na FIG. 3, a segunda entrada 42 e a terceira entrada 44 estão dispostas em um plano comum e espaçadas separadamente de modo radial entre si, mais preferivelmente diretamente opostas (isto é, 180° separadamente) em sentido oposto ao eixo central Y do aparelho de mistura 10. O segundo alojamento 40 define uma câmara de mistura no geral cilíndrica 52 que por sua vez define uma passagem de fluxo que se estende ao longo do comprimento axial da câmara de mistura 52 a partir de uma extremidade de entrada 54 da câmara de mistura 52 a um terminal de saída 56 da câmara 52. A válvula de bocal 26 é movível pelo atuador 30 entre posições assentadas e não assentadas na extremidade de entrada 54 para controlar a taxa de fluxo da corrente 2 na câmara de mistura 52.

A extremidade de bocal 24 do primeiro alojamento 20 direciona a corrente 2 na extremidade de entrada 54 da câmara de mistura 52. A segunda entrada 42 e a terceira entrada 44 radialmente direciona o primeiro fluido 4 e o segundo fluido 6, respectivamente, na câmara de mistura 52. A corrente 2, primeiro fluido 4 e o segundo fluido 6 são misturados na câmara de mistura 52 para formar uma massa fundida ou mistura 8 que sai da câmara de mistura 52. A massa fundida 8 depois pode ser modelada em um artigo formado ou formadas em uma película, tal como moldando-se a mistura 8 em um tambor de esfriamento ou passando-se a mistura 8 através de uma

extrusora.

Referindo-se em seguida à FIG. 4, um sistema 100 para fabricar películas e cápsulas com o aparelho de misturar fluido 10 inclui uma unidade de preparação de película 60 para preparar e fornecer uma película 9, e uma máquina de cápsula 80 para formar cápsulas 89. A

5 unidade de preparação de película 60 inclui: o aparelho de misturar fluido 10; um meio de fornecimento de primeiro fluido 62 para fornecer o primeiro fluido 4 ao aparelho de misturar fluido 10; um meio de fornecimento de segundo fluido 64 para fornecer o segundo fluido 6 ao

10 aparelho de misturar fluido 10; um caminho de fornecimento da mistura de pasta fluida 70 para fornecer a mistura de massa fundida ou pasta fluida 8 do aparelho de misturar fluido 8 a um aparelho de modelagem; uma extrusora opcional 73 em comunicação fluídica com o caminho de fornecimento de mistura 70 que extrusa a mistura 8 em uma película 9;

15 uma máquina de cápsula 80 para formar cápsulas 89; e uma correia transportadora 90 para transportar as cápsulas cheias 90 a um processo subsequente, tal como secagem ou embalagem. A extrusora 73 pode ser do tipo fabricado pela Wenger ou Clextrel.

A máquina de cápsula 80 pode ser uma máquina de cápsula de

20 matriz rotativa convencional do tipo fabricado pela R. P. Scherer Technologies of Paradise Valley, Nevada. Como mostrado na FIG. 4, a máquina de cápsula 80 inclui um tanque de armazenagem de produto de cápsula 82 que contém um produto de cápsula 81 a ser encapsulado. O produto de cápsula 81 pode incluir produtos farmacêuticos, vitaminas,

25 suplementos nutricionais, esferas de tinta, pigmentos, compostos agrícolas e aditivos alimentícios pré medidos líquidos, semi-líquidos ou em pó. A máquina de cápsula 80 pode ser ligada a um ou mais rolos 77, 77' e 78, 78' de modo que as películas 9, 9' possam ser puxadas para dentro da máquina de cápsula 80. A película 9 é alimentada entre o bloco aquecedor 86 e a matriz



36

— de rolo 88. As porções da película 9 são puxadas pelo vácuo para dentro dos recessos formados nas superfícies da matriz rotativa 88. Uma quantidade do produto de cápsula 81 é liberado no compartimento formado na película 9 pela ação do vácuo. Movimento rotativo adicional das matrizes 88, 88' sela as películas 9, 9' juntas no estreitamento entre as matrizes rotativas 88, 88'. As cápsulas cheias 89 caem em caixas 87, 87' e são apresentadas ao transportador 90 para secagem e embalagem.

Referindo-se em seguida à FIG. 5, um sistema de fabricação de cápsula 100a é similar àquele mostrado na FIG. 4, em que caracteres de referência iguais referem-se a elementos iguais. Na FIG. 5, entretanto, a unidade de preparação de película 60a inclui uma caixa de espalhamento opcional 72 e um tambor de esfriamento ou tambor de moldagem opcional 74 no lugar da extrusora 73 do sistema na FIG. 4. O sistema 100a inclui um aparelho de misturar fluido 10 e um caminho de fornecimento de mistura 70 para direcionar a mistura de pasta fluida 8 para fora do aparelho de misturar fluido e para a caixa de espalhamento 72. A caixa de espalhamento 72 espalha a mistura 8 no tambor de moldagem 74. A película 9 é formada no tambor de moldagem 74 conforme a mistura 8 esfria. Depois disso, a película 9 é alimentada à máquina de cápsula 80. A película 9' preferivelmente é formada da mesma maneira como a película 9 por uma segundo unidade de preparação de película (não mostrada).

O aparelho de misturar fluido 10 é adaptado para produzir uma mistura para formar uma película, mais particularmente uma película comestível para fabricar cápsulas ou tiras comestíveis. Os componentes de película incompatíveis no geral são colocados em correntes de entrada de fluido diferentes de modo que tais componentes incompatíveis entrem juntos na primeira ocasião na interface da injeção da corrente dentro da câmara de mistura 52 do aparelho de mistura de fluido. Embora a FIG. 3 mostre entradas para vapor e os primeiro e segundo fluidos, uma ou mais entradas adicionais

— para um ou mais fluidos adicionais podem ser fornecidas. Preferivelmente, nos alojamentos 20, 40 e outros componentes do aparelho de mistura de fluido 10 são construídos de aço inoxidável de alto grau.

Como um outro aspecto da invenção, é observado que a massa fundida não precisa necessariamente atingir homogeneidade na etapa (i). Isto é, a homogeneidade da massa fundida pode ser obtida antes ou depois de alimentar a composição fundida em pelo menos um do misturador, bomba ou desvolatilizador contanto que a massa fundida atinja homogeneidade antes da formação do gel.

Visto que as películas de gel da presente invenção mostraram ter resistência de películas secas de pelo menos 2.500 gramas, elas são bem adaptadas para fabricar cápsulas moles. Assim, a presente invenção também está direcionada às cápsulas moles fabricadas a partir das películas de gel termorreversível homogêneas de capa-2 carragenano da presente invenção, assim como aos métodos de fabricar tais cápsulas moles.

O processo para fabricar cápsulas moles a partir das películas de gel de capa-2 carragenano da invenção inclui o uso de qualquer aparelho de encapsulação convencional, por exemplo, um aparelho de matriz rotativa convencional ou matriz de estampagem côncava. Por exemplo, uma vez a massa fundida da presente invenção tenha sido fabricada, ela pode ser moldada sobre tambores, esfriada e depois alimentada entre matrizes de encapsulação rotativas onde as películas são novamente aquecidas, enchidas, seladas e cortadas. Para uma boa descrição deste processo convencional, ver a WO 98/42294. Alternativamente e como benefício da presente invenção em relação aos processos de cápsula mole convencionais, o uso do aparelho de cisalhamento alto divulgado acima permite que a massa fundida seja suficientemente hidratada, aplicada aos tambores conforme elas são esfriadas e depois alimentadas no aparelho de encapsulação convencional para enchimento, selagem e corte. Este processo do tipo contínuo pode ser usado

para eliminar a etapa de se Ter que reaquecer as películas totalmente formadas em gel e esfriadas. O processo de matriz rotativa acima pode ser usado para fabricar cápsulas moles da invenção tendo qualquer forma desejada.

5 Os materiais de enchimento para as cápsulas moles podem ser quaisquer materiais amplamente usados no processo de matriz rotativa acima, incluindo ingredientes farmacêuticos, ingredientes agrícolas, ingredientes nutracêuticos, ingredientes veterinários, alimentos, cosméticos, cuidado pessoal, industrial, etc. e pode ser um líquido, sólido, suspensão, dispersão,
10 etc.

A presente invenção também está direcionada a uma forma sólida que compreende um material de enchimento encapsulado pela película de gel termorreversível homogênea da presente invenção. Um tipo de tal forma sólida é uma cápsula dura. As cápsulas duras, como aqui
15 usado, referem-se àquelas formas sólidas que são convencionalmente usadas, por exemplo, na indústria farmacêutica por meio das quais duas metades de casca são formadas, um material de enchimento, usualmente um pó, é colocado nas cascas e as duas metades são colocadas juntas para formar a cápsula dura. Um processo para fabricar tais cápsulas duras
20 tipicamente envolveria mergulhar pinos ou barras de metal na composição fundida da presente invenção e permitir que a película de gel se formasse em torno dos pinos. As películas de gel são secadas e depois removidas dos pinos. Estes processos são bem conhecido na indústria como métodos de fabricar cápsulas duras. Os materiais de enchimento para as cápsulas duras
25 podem ser quaisquer materiais de enchimento habitualmente usados em tais formas de dosagem. No geral, os materiais de enchimento podem ser líquidos (incluindo emulsões) ou sólidos tais como pós. Os materiais de enchimento podem ser um ingrediente farmacêutico, ingrediente agrícola, ingrediente nutracêutico, ingrediente veterinário, alimento, ingrediente

—cosmético, etc.

A forma sólida também pode encapsular um pó, tablete, comprimido, microcápsula ou cápsula de acordo com técnicas conhecidas. Por exemplo, encapsular uma cápsula dura com a película de gel da invenção permitiria capacidades de selo de segurança/resistentes à adulteração.

A película de gel também pode ser usada para modificar o perfil de dissolução das formas de dosagem. Por exemplo, as películas de gel da invenção podem conter componentes adicionados que podem criar formas de dosagem sólidas tendo capacidades de liberação imediata, controlada, entérica ou liberação retardada ou podem ser liberadas na ativação por um evento, condição ou processo conhecidos. As definições de “liberação imediata”, “liberação retardada” e “entérica” podem ser encontradas na U.S. Pharmacopeia e são aqui incorporadas por referência.

A presente invenção é agora descrita em mais detalhes por referência aos seguintes exemplos, mas deve ser entendido que a invenção não é interpretada como sendo limitada a estes. A menos que de outro modo aqui indicado, todas as partes, porcentagens, relações e outros são em peso.

EXEMPLOS

A menos que de outro modo indicado, os seguintes procedimentos foram usados para preparar e avaliar os materiais e películas nos Exemplos de 1 a 4. O processador Stephan UMC5 é um dispositivo de mistura em escala de laboratório que fornece mistura com cisalhamento, aquecimento e desaeração altos adequados das formulações que foram moldadas como películas no laboratório. Um tamanho de lote adequado usado com o processador Stephan UMC5 foi de 1500 gramas.

Uma dispersão de amido aquosa foi preparada dissolvendo-se quaisquer sais/tampões e modificadores de pH em água deionizada. O amido e/ou a maltodextrina (M100) foram adicionados e misturados até que dissolvidos/dispersados. Os amidos PureCote® B760 e B790 são disponíveis

da Grain Processing Corporation of Muscatine, Iowa.

Uma mistura de hidrocolóide foi preparada no processador Stephan UMC5 pré misturando-se os plastificantes até que uniformes e adicionando os hidrocolóides secos pré misturados às porções sob mistura por
5 cerca de 30 segundos a 200 rpm depois de cada adição. Sorbitol Especial e glicerina foram usados como plastificantes. Sorbitol Especial é uma solução aquosa de sorbitol e anidridos de sorbitol a 76% de sólidos fornecido pela SPI Polyols, Inc (New Castle, Delaware).

10 A dispersão de amido foi adicionada à mistura de hidrocolóide não aquosa e misturados a 300 rpm por 5 minutos. A agitação mecânica foi aumentada para 2100 rpm e a mistura foi aquecida a 85°C a 95°C com mistura. Quando a temperatura alvo foi obtida, a mistura foi agitada por 30 minutos, depois a amostra foi mantida sob vácuo (50 a 60 bars) com agitação contínua por um adicional de 45 minutos.

15 Quando o tempo de retenção sob vácuo na temperatura foi completado, a amostra foi vertida em um pote de Mason de um quarto (1,1 litro) de boca larga pré aquecido. A temperatura e o pH foram registrados. A viscosidade foi medida na amostra quente usando um Viscosímetro de Brookfield LVF.

20 Uma pequena porção da amostra foi posta de lado e refrigerada usualmente durante a noite antes da medição das propriedades gel/fundido e sólidos usando um refratômetro manual Atago série E (Gardco, Pompano Beach, FL). A temperatura de fusão foi determinada colocando-se um pequeno pedaço do gel refrigerado em um fio de arame mantido dentro de
25 um tubo de teste de modo que o pedaço não contatasse a parede do tubo de teste. O tubo de teste foi coberto com folha de alumínio com um pequeno furo para permitir a medição da temperatura do gel usando uma sonda medidora de temperatura digital. O tubo de teste foi imerso no banho de aquecimento de modo que o pedaço estivesse abaixo da superfície de um banho de água

quente a aproximadamente 100°C. Um banho de óleo de silicone foi usado para as amostras que tivessem temperaturas de fusão acima de 90°C. A temperatura de fusão foi registrada quando a amostra formada em gel tornou-se úmida no aspecto, amolecida e pôde ser agitada (um faixa de temperatura foi observada). Uma vez que a amostra fundiu, o tubo de teste foi transferido para um segundo béquer contendo água de torneira fria (15°C). A sonda de temperatura foi usada para registrar a temperatura conforme a amostra foi esfriada e para sondar a superfície da amostra para determinar se a amostra começou a formar gel. A temperatura do gel foi a temperatura no esfriamento onde a amostra não mais fluiu para preencher em uma denteação feita pela sonda.

A amostra quente foi depois moldada, usando uma barra de arraste com um ajuste de intervalo para dar um espaço livre de 3 mm, sobre placas de metal de 177 mm por 177 mm por 5 mm que foram pré pulverizadas com PAM (lecitina) para facilitar a remoção fácil do material de película. As placas revestidas com gel foram cobertas para evitar a perda de umidade da película moldada. As películas moldadas foram tipicamente refrigeradas (menor que 8°C) por pelo menos meia hora antes da remoção da película para teste. A refrigeração não é requerida para a formação da película. As tiras de película seca foram preparadas secando-se as placas revestidas em uma estufa com ar/respiradouro forçados a 40°C. as películas secadas 2 horas a 40°C deram um sólido intermediário de cerca de 60%, enquanto as películas secadas durante a noite a 40°C deram sólidos de 80% ou mais alto. As propriedades de teste foram medidas na temperatura ambiente (aproximadamente 20°C) a menos que de outro modo especificado. A porcentagem de sólidos da película seca foi determinada entre a película moldada no seu nível de sólidos formulados e a película seca pela diferença em peso. A força de ruptura (BF) foi medida nas tiras de película moldadas e secas usando um Mini Aparelhamento de Teste de Película Texture Analyser

TA-108S.

A menos que de outro modo indicado, Maltrin M100 foi obtido da Grain Processing Corporation, Pure-Cote B760 foi obtido da Grain Processing Corporation, Sorbitol Especial foi obtido da SPI Polyols e a Glicerina foi obtida da VWR (grau EP/USP).

Exemplo 1

Como apresentado abaixo, Cgn A foi obtida como um extrato processado por álcali, clarificado de *Gigartina skottsbergii*, essencialmente plantas haplóides (gametófitas) e recuperadas pela precipitação com álcool. Níveis menores (abaixo de 5% total) de lambda- e teta-carragenanos de plantas diplóides (tetrasporófitas) também estavam presentes.

Cgn B foi obtida dissolvendo-se Cgn A em água e recuperada pela precipitação com álcool e secagem. As amostras de pesos moleculares diferentes foram obtidas pela reação do carragenano dissolvida com um agente de oxidação para produzir Cgn C-F. Hidróxido de sódio foi adicionado às amostras Cgn C-E depois da etapa de oxidação e antes da precipitação com álcool para controlar o pH do produto resultante. As propriedades dos capa-2 carragenanos são mostradas na Tabela 1. A viscosidade de uma solução aquosa a 1,5% em peso de sólidos foi medida a 75°C usando um Viscosímetro de Brookfield LVF nas velocidades e fusos apropriados. As propriedades de géis aquosos a 2% preparados usando 2% em peso de amostras Cgn A-F (#1) sem cátions adicionados, (#2) com 0,2% em peso de KCl adicionado e (#3) com 0,2% de KCl e 0,2% de CaCl₂ adicionados, respectivamente, foram caracterizados usando um Analisador de Textura TXTM. Os géis foram testados a 25°C e a força de ruptura (em gramas) e a penetração (em centímetros) foram registradas.

Cgns A-F abaixo são exemplos dos capa-2 carragenanos que podem ser usadas na presente invenção.

Tabela 1: Propriedades dos capa-2 carragenanos A-F

	Cgn A	Cgn B	Cgn C	Cgn D	Cgn E	Cgn F
Tratamento de oxidação de teste	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
Mg, %	0,11	0,34	0,19	0,19	0,19	0,19
Ca, %	0,34	0,29	0,34	0,39	0,52	0,40
K, %	12,9	8,46	8,59	8,87	8,74	8,95
Na, %	0,22	0,42	0,51	0,57	0,65	0,38
Visc, mPs*	175	144	48	24	14	11
PH	9,4	9,42	8,93	9,03	9,16	6,7
<u>Gel a 2% em água</u>						
BF (g)	211	38	21	18	11	12
Penetração, cm	7,4	13,9	11,5	9,0	7,8	16,1
<u>Gel a 2% em água (KCl)</u>						
BF (g)	308	162	126	107	70	51
Penetração, cm	7,4	9,9	7,8	7,6	7,3	6,1
<u>Gel a 2% em água (KCl + CaCl₂)</u>						
BF (g)	487	349	514	445	356	158
Penetração, cm	3,6	3,1	6,4	5,3	5,0	1,7

* Viscosidade medida em sólidos a 1,5% em água deionizada a 75°C

- Na Tabela II abaixo, as Cgns D e E foram formuladas como mostrado e moldadas como películas. As formulações e propriedades de película são relatadas na Tabela II. Todas as formulações são consideradas como estando dentro do escopo da presente invenção, embora algumas possam ser mais preferíveis para um uso particular do que outras.

Tabela II. Formulações e Propriedades de Película de capa-2 carragenano

	Ex. 1-1	Ex. 1-2	Ex. 1-3	Ex 1-4
Ingredientes (g)				
Água	834,7	834,7	666	497,4
Cgn D	0	75	75	75
Cgn E	75	0	0	0
M100	227,3	227,3	292,3	357,2
Sorbitol SP	272,2	272,2	349,9	427,7
Glicerina	90,8	90,8	116,8	142,7
Temp, °C*	81,1	82	85	92
Viscosidade, mPas*	4000	13.700	22.350	>50.000
Sólidos (est)	40,1%	40,1%	50,1%	60,0
Gel, °C	55-57	54-55	62	77-78
Fusão, °C	73-75	77-80	85	90-92
Película como Moldada				
BF (g)	312	318	404	476
Película seca (estimado 80% de sólidos) (16 horas @ 40°C)				
Espessura da película média (mm)	1,5	1,0	0,87	1,1
BF (g)	5755	5220	5613	3218

* Temperatura e viscosidade da massa fundida antes da moldagem

44

Todas as formulações acima mostraram resistência de película seca suficiente para o uso na fabricação de cápsula mole, embora algumas apresentassem resistências maiores do outras.

5 A Tabela acima mostra que no Exemplo 1-2 e Exemplo 1-1, a viscosidade da massa fundida na temperatura de processamento (13.700 mPas e 4000 mPas, respectivamente) foi controlada pela diminuição do peso molecular de Cgn D a Cgn E (expressado como a viscosidade de 24 mPas e 14 mPas, respectivamente) com um impacto insignificante sobre as propriedades de película.

10 A temperatura de fusão do material moldado aumentou (Exemplos 1-2, 1-3 e -4) conforme o teor de sólidos foi aumentado para uma dada formulação. Nos Exemplos 1-2, 1-3 e 1-4, a temperatura do gel aumentou com o aumento dos sólidos até que a temperatura do gel aproximou-se da temperatura da massa fundida. A formação de gel, antes da
15 moldagem, como indicado pela resistência de gel diminuída da película moldada e a viscosidade no estado fundido alta (> 50.000 mPa) no Exemplo 1-4, é devido à temperatura do gel que se aproxima da temperatura da massa fundida. Isto indica a desejabilidade de manter a temperatura da massa fundida acima da temperatura de formação de gel durante o processamento se
20 películas mais fortes são desejadas. A agitação abaixo da temperatura do gel resulta em uma estrutura de gel quebrada e resistência diminuída. O equipamento de processo adequado para o uso adequadamente hidrata, mistura homogeneamente e transporta facilmente a massa fundida para outro processamento “como tal” ou para operações adicionais, tais como formação
25 ou moldagem da película.

Exemplo 2

O Capa-2 carragenano foi obtido como um extrato processado por álcali, clarificado de uma mistura de *Gigartina shottsbergii* e *Sarcothalia crispata*, plantas primariamente haplóides

(gametófitas). Cerca de 10 a 20% (total) de lambda- e teta-carragenanos de plantas diplóides (tetrasporófitas) também estavam presentes. O extrato foi recuperado e subseqüentemente trocado em íon para fornecer um capa-2 carragenano com bivalência baixa. As propriedades dos capa-2 carragenanos de cátion bivalente baixo (Cgn G-J) são mostradas na Tabela III. As Cgns G-J são consideradas como estando dentro do escopo da invenção.

	Cgn G	Cgn H	Cgn I	Cgn J
Troca catiônica	Sim	Sim	Sim	Sim
Mg, %	0,07	0,02	0,03	0,05
Ca, %	0,06	0,01	0,16	0,15
K, %	2,19	1,00	0,00	0,67
Na, %	5,12	7,70	6,90	7,40
Visc, mPs	6	18	45	98
Visc, mPs*		9	20	41
pH	8,12	8,7	9,6	10,1
<u>Gel a 2% em água</u>				
BF (g)	0	0	0	0
<u>Gel a 2% em água</u> <u>(KCl)</u>				
BF (g)	0	13	29	38
<u>Gel a 2% em água</u> <u>(KCl + CaCl₂)</u>				
BF (g)	30	93	112	181

* Os carragenanos H, I e J foram medidas a 75°C em solução de cloreto de sódio 0,10 molar a 1,5% de sólidos de capa-2 carragenano

Composições de película usando os capa-2 carragenanos de teor de cátion bivalente baixo de amostras Cgn G-J e as propriedades de película correspondentes estão apresentadas na Tabela IV. Todas as formulações abaixo são consideradas estar dentro do escopo da presente invenção, embora algumas possam ser mais preferíveis para um uso particular do que outras.

	Ex. 2-1	Ex. 2-2	Ex. 2-3	Ex 2-4
Ingredientes (g)				
Água	834,7	834,7	834,7	834,7
Cgn J	75	0	75	75
Cgn I	0	75	0	0
KCl	0	0	9,0	9,0
Amido B790	0	0	0	227,3
M100	227,3	227,3	227,3	0
Sorbitol SP	274,9	274,9	274,9	274,9
Glicerina	91,7	91,7	91,7	91,7
Temp, °C*	89	87	87	87
Viscosidade, mPas*	5800	5800	6250	10.300
Sólidos (estimados)	40%	40%	41%	40%
Fusão, °C	45-48	43	66-71	70
Gel, °C	35	31	52	48
Película como Moldada				
BF (g)	<40	<40	281	237
Película seca (estimado 80% de sólidos)				
Espessura da película média (mm)	-	-	0,97	0,88
BF (g)	3468	3697	3236	7603

Todas as formulações acima mostraram resistência de película e para o uso na fabricação de cápsula mole, embora algumas resistências maiores do que outras.

Os capax-2 carragenanos trocados em íon (I e J) combinados com polióis e maltodextrina (como um agente encorpante) forneceram uma película de gel moldadas relativamente mais fraca com força de ruptura negligenciável a 40% de sólidos. Acredita-se que isto seja devido às quantidades insuficientes de cátions potássio que são desejados para promover mais completamente a formação da hélice dupla do carragenano (isto é, formação de gel) nas temperaturas que permitem que o carragenano seja o primeiro agente de estruturação. Os exemplos 2-1 e 2-2 são películas de gel tendo temperaturas de fusão e de gel relativamente mais baixas. Embora a

formação de gel potencial não seja maximizada (devido aos níveis de potássio mais baixos), os Exemplos 2-1 e 2-2 mostram uma força de ruptura de 3468 e 3697, respectivamente. O Exemplo 2-3 demonstra o efeito da adição de íon potássio às estruturas formadas pelo capa-2 carragenano em Cgn J. A

5 resistência de moldagem, embora mole, forneceu resistência suficiente para a remoção da película da placa de moldagem. O desenvolvimento de estrutura pela Cgn J, com a adição de íons potássio, é confirmado pelo aumento nas temperaturas de fusão e gel no Exemplo 2-3 quando comparado ao Exemplo 2-1. A força de ruptura da película seca permaneceu comparável aos

10 Exemplos 2-1 e 2-2.

O Exemplo 2-4 demonstra o efeito de substituir a maltodextrina no Exemplo 2-3 por um amido modificado (B790). Embora a viscosidade fosse aumentada, as temperaturas de gel e fusão permaneceram relativamente similares ao Exemplo 2-3 que conteve a maltodextrina. A

15 resistência da película moldada do Exemplo 2-4 também foi relativamente igual ao Exemplo 2-3. A resistência de película seca do Exemplo 2-4 foi mais do que o dobro quando comparada ao Exemplo 2-3. Isto claramente indica a sinergia estrutural entre o amido e o capa-2 carragenano, quando ambos estão presentes com cátions potássio (isto é, íons que formam gel para o capa-2

20 carragenano). Os íons potássio podem ser fornecidos pela adição direta de sais inorgânicos, sais orgânicos, ou combinações destes ou contidos dentro de ingredientes adicionais. O uso de capa-2 carragenano contendo sais de processamento residuais pode promover as condições de formação de gel desejadas que maximizam a estrutura de gel e a sinergia do amido. Uma

25 estrutura de gel de capa-2 carragenano/amido homogênea foi formada pela moldagem da massa fundida em temperaturas suficientemente altas para prevenir a pré formação de gel.

As formulações adicionais da presente invenção são fornecidas imediatamente abaixo.

Tabela V: Películas de capa-2 carragenano

	Ex. 2-5	Ex. 2-6	Ex. 2-7
Ingredientes (g)			
Água	834,7	834,7	825
Cgn H	61,4	0	0
Cgn G	0	0	90
Cgn I	0	75,0	0
Sulfato de cálcio diidratado	1,7	0	0
Cloreto de potássio	0	15,0	0
Amido B760	0	0	225
M100	227,3	227,3	0
Sorbitol SP	275,4	272,2	272,2
Glicerina	91,9	90,8	90,8
Temp, °C*	82	88	75
Viscosidade, mPas*	6.500	16.150	18.250
Sólidos, estimados	39	42	40
Fusão, °C	74-77	85	62-65
Gel, °C	56	60-65	42
PH	5,8	6,9	6,9
Película como Moldada			
BF (g) a ~40%	338	302	117
Seca 2 horas @ 40°C			
BF (g) a ~60%	766	NT	536
Seca durante a noite 16 horas @ 40°C			
Espessura da película média		0,62	
BF (g) a ~80%	3227	4470	6073

* Temperatura e viscosidade da massa fundida antes da moldagem

Todas as formulações acima mostraram resistência de película seca suficiente para o uso na fabricação de cápsula mole, embora algumas mostrassem resistências maiores do que outras.

- 5 O Exemplo 2-5 foi preparado para Ter teor de cátion equivalente com o Exemplo 1-1. Ambas as amostras mostram as mesmas propriedades de fusão de gel. O peso molecular mais alto de Cgn E (14cps) no Exemplo 1-1 forneceu mais sustentação estrutural para a película de gel quando comparada com Cgn H (6cps) no Exemplo 2-5 como é mostrado pela
- 10 força de ruptura mais alta da película seca. A resistência de película seca mais alta do Exemplo 2-7 mostra que o uso de amido modificado em combinação com o capa-2 carragenano de peso molecular controlado/reduzido fornece

estrutura de película global e indica a complexação do capa-2 carragenano com o amido.

Exemplo 3

- 5 A Tabela VI apresenta formulações de película e propriedades de películas contendo capa-2 carragenanos misturados com alginatos. KAHG é um alginato de potássio de *Laminaria hyperborean* tendo um nível alto de unidades de gulurônico (G). KAHG teve uma viscosidade de 5 cPs medida e 4m uma solução aquosa a 1% a 25°C e um teor iônico de 15,73% de potássio, 0,63% de sódio, 0,07% de magnésio e nenhum cálcio. Protanal® éster
- 10 BV4830 é um alginato de propileno glicol disponível da FMC BioPolymer (Filadélfia, PA).

Tabela VI: Misturas de capa-2 carragenano e Alginato

	Ex. 3-1	Ex.3-2
Ingredientes		
Água	55,6%	55,6%
Cgn G		
Cgn C	2,7%	3,6%
KAHG	2,1%	
BV4830	1,2%	2,4%
Amido B760		
M100	15,0%	15,0%
Sorbitol SP	18,0%	18,0%
Glicerina	6,0%	6,0%
Temp, °C*	87	84
Viscosidade, mPas*	4250	1050
Sólidos	40	37
Fusão, °C	77-78	74-79
Gel, °C	54	52
PH	4,8	5,5
Película Moldada		
(estimado 40%)		
BF (g)	142	168
Película seca		
(estimado 80%)		
Espessura da película média	0,62	0,48
(mm)		
BF (g)	3409	4004
* Temperatura e viscosidade da massa fundida antes da moldagem		

- Todas as formulações acima mostraram resistência de película seca suficiente para o uso na fabricação de cápsula mole, embora algumas
- 15 mostrassem resistências maiores do que outras.

No Exemplo 3-1, o íon potássio foi fornecido pelo alginato de

potássio. O Exemplo 3-2 mostra que o alginato de propileno glicol adiciona resistência ao capa-2 carragenano e diminui a viscosidade de processamento.

Exemplo 4

A Tabela VII apresenta películas produzidas usando misturas de capa-2 carragenano com Edicol ULV 50, um guar de viscosidade baixa da Indian Gum Industries.

A Cgn K foi um capa-2 carragenano obtido como um extrato processado por álcali, clarificado de *Gigartina skottsbergii*, essencialmente plantas haplóides (gametófitas). Níveis menores (abaixo de 5% total) de lambda- e teta-carragenanos de plantas diplóides (tetrasporófitas) também estavam presentes. Cgn K tem um teor de cátion bivalente baixo e teor de cátion potássio baixo como mostrado na Tabela I.

A Cgn L foi um capa-2 carragenano obtido como um extrato processado por álcali, clarificado de uma mistura de *Gigartina skottsbergii* e *Sarcothalia crispata*, plantas primariamente haplóides (gametófitas). Cerca de 10 a 20% (total) de lambda- e teta-carragenanos de plantas diplóides (tetrasporófitas) também estavam presentes. As propriedades de Cgn K e L são como segue.

Tabela VII: Propriedades de capa-2 carragenano

	Cgn K	Cgn L
Troca catiônica	Sim	Não
Mg, %	0,05	0,05
Ca, %	0,15	0,45
K, %	0,67	13,40
Na, %	7,40	0,90
Visc, mPs*	98	NT
pH	10,1	NT
<u>Gel a 2% em água</u>		
BF (g)	0	"
<u>Gel a 2% em água</u>		
<u>(KCl)</u>		
BF (g)	38	"
<u>Gel a 2% em água</u>		
<u>(KCl + CaCl₂)</u>		
BF (g)	181	"

A Tabela VIII mostra as composições e as propriedades de

película para as formulações preparadas usando goma guar de baixa viscosidade em combinação com capa-2 carragenanos.

Tabela VIII: Formulações e Películas Usando Guar com Capa-2 carragenano

	Ex. 4-1	Ex. 4-2	Ex. 4-3	Ex 4-4
Ingredientes (g)				
Água	836,3	836,3	836,3	836,3
Cgn L	40,5	20,3	0,0	0,0
Cgn K	0,0	20,3	40,5	40,5
GUAR ULV 50	49,5	49,5	49,5	49,5
Amido B760	220,8	220,8	220,8	220,8
Cloreto de potássio	0,0	0,0	4,5	4,5
Sorbitol SP	264,4	264,4	264,4	264,4
Glicerina	88,2	88,2	88,2	88,2
Peso total (g)	1500,0	1500,0	1500,0	1500,0
Temp, °C*	90	90	87	95
Viscosidade, mPas*	>50.000	>50.000	>50.000	>50.000
Como moldado				
Gel, °C	68-69	69	50	54-65
Fusão, °C	85-87	86-88	67-68	76-83
PH	5,8	5,9	5,2	5,2
Película Moldada				
Sólidos, est	45%	42%	40,2%	45%
BF (g)	239	349	130	330
Película seca (2 horas 40°C)				
Sólidos, est	60%	60%	63%	66%
BF (g)	953	2189	1194	1631
Película seca (16 horas, 40°C)				
Sólidos, est	87%	75%	84%	84%
BF (g)	7476	6901	6276	8733

* Temperatura e viscosidade da massa fundida antes da moldagem

- 5 Todas as formulações acima mostraram resistência de película seca suficiente para o uso na fabricação de cápsula mole, embora algumas mostrassem resistências maiores do que outras.

Exemplo 5

- 10 Os seguintes exemplos mostram películas fabricadas usando o aparelho de misturar fluido da Figura 3. Nestes exemplos, a Parte A e a Parte B foram bombeadas de tanques de contenção separados na temperatura ambiente, como duas correntes separadas 4, 6, em dois orifícios de entrada

diferentes 42, 44 que alimentaram o dispositivo de aparelho de mistura de fluido com injeção de vapor 10. As duas correntes individuais 4, 6 foram combinadas na interface do vapor na zona de mistura 52 do aparelho de mistura de fluido 10. As soluções separadas da Parte A e Parte B foram facilmente bombeadas para dentro do aparelho de misturar fluido 10 e misturados com vapor 2. O vapor 2 foi introduzido na zona de mistura a uma pressão de 120 psi (828 kPa). A mistura de massa fundida ou pasta fluida resultante 8 fluiu para fora do orifício de saída 56 do aparelho de mistura de fluido 10. A mistura 8 foi vertida sobre uma superfície lisa e puxada para formar uma película homogênea 9.

Para medir a viscosidade da mistura 8, aproximadamente 500 ml de amostra da mistura 8 foram coletados da saída 56 e vertidos em um pote. A temperatura, pH e viscosidade foram medidos para esta amostra a 95°C. Um Viscosímetro de Brookfield LVF foi usado para medir a viscosidade. Uma combinação de velocidade e fuso apropriada foi usada tal que uma leitura pudesse ser tomada. A leitura do mostrador foi convertida para viscosidade dinâmica (cP).

Para medir a resistência de película e nível de sólidos, a massa fundida 8 foi coletada da saída 56 depois moldada usando uma barra de arraste, com um ajuste de intervalo de 3 mm, sobre uma placa metálica de aço inoxidável. As películas iniciais 9 ou “películas frescas” foram coletadas. As porções das películas novas 9 foram secadas colocando-as em uma estufa de ar forçado a 40°C. A força de ruptura foi medida nas tiras de película frescas e secas usando um Mini Aparelhamento de Teste de Película Texture Analyser TA-108S. Os sólidos percentuais foram determinados medindo-se a diferença entre o peso inicial da película nova e o peso final das películas secas.

Para medir a temperatura do gel, uma porção da massa fundida 8 foi coletada da saída 56 do aparelho de misturar 10 e transferida a um tubo

- de teste. Metade do tubo de teste permaneceu vazio. Um termômetro de vidro foi inserido na massa fundida 8. O material 8 foi deixado esfriar sob condições de temperatura ambiente. Depois cada grau de esfriamento, o termômetro foi removido do material 8. Quando uma denteação pequena, temporária foi observada na superfície da massa 8, esta temperatura foi registrada. O termômetro foi re-inserido na massa 8, que foi deixada esfriar ainda mais. O termômetro foi removido e re-inserido a cada grau de esfriamento até que em um tal tempo uma denteação permanente formou-se na massa 8, tal que a denteação não foi preenchida. A temperatura na qual a denteação permanente formou-se foi registrada.

A temperatura do gel relatada foi a faixa entre as duas temperaturas de registros.

Tabela IX - Misturas Contendo Capa-2 carragenano

Exemplo N ^o	5-1	5-2	5-3
Parte A (%)			
Capa-2 carragenano A	7,0	8,4	8,9
Glicerina	26,5	31,8	33,5
Parte B (%)			
Amido	16,4	19,7	20,7
Água	50,0	40,0	36,9
Temp. da câmara de mistura (°C)	107	107	108
Temp. de saída (°C)	101	102	102
Viscosidade cP (@ 95°C)	7300	5200	48000
pH	7,3	Não testado	8
% de sólidos	53	54	65
Temp. do gel (°C)	46-50	43-47	53-60
Resistência da película úmida (gramas)	267	214	983
Resistência da película seca (gramas)	2958	6798	4594
Espessura de película média (mm)			1,3 (74%)
(% de sólidos)			1,7 (59%)

- Todas as formulações acima mostraram resistência de película seca suficiente para o uso na fabricação de cápsula mole, embora algumas mostrassem resistências maiores do que outras.

**Tabela X - Misturas Contendo Capa-2 carragenano e PGA**

Exemplo Nº	5-4	5-5	5-6	5-7
Parte A (%)				
carragenano A	2,7	3,2	3,2	4,0
PGA	3,3	3,9	3,9	4,9
Glicerina	22,4	26,5	26,5	33,5
Parte B (%)				
KOH	0,0	0,0	0,1	0,0
K ₂ CO ₃	0,0	0,0	0,0	0,3
Amido	13,9	16,4	16,4	20,7
Água	57,8	50,0	49,9	36,6
Temp. da câmara de mistura (°C)	108	107	108	107
Temp. de saída (°C)	102	102	102	101
Viscosidade cP (@ 95°C)	5500	4650	2200	12400
PH	4,1	4,2	8,7	6,3
% de sólidos	48	50	Não testado	58
Temp. do gel (°C)	35-40	Não testado	Não testado	58-66
Resistência da película úmida (gramas)	60	117	Não testado	337
Resistência da película seca (gramas)	2408	3069	4335	4561
Espessura de película média (mm)				1,2 (91%)
(% de sólidos)				1,1 (57%)

Todas as formulações acima mostraram resistência de película seca suficiente para o uso na fabricação de cápsula mole, embora algumas mostrassem resistências maiores do que outras.

5

Tabela XI - Misturas Contendo Capa-2 carragenano e LV Guar

Exemplo Nº	5-8	5-9
Parte A (%)		
Capa-2 carragenano B	4,0	4,2
ULV guar	4,9	5,1
Glicerina	33,5	27,0
Sorbitol	0,0	8,1
Parte B (%)		
Amido	20,7	21,8
Água		
Temp. da câmara de mistura (°C)	108	108
Temp. de saída (°C)	102	102
Viscosidade cP (@ 95°C)	7800	69000
PH	5,6	5,5
% de sólidos	57	55
Temp. do gel (°C)	>100	>100
Resistência da película úmida (gramas)	3402	921
Resistência da película seca (gramas)	6587	9234

Todas as formulações acima mostraram resistência de película seca suficiente para o uso na fabricação de cápsula mole, embora algumas mostrassem resistências maiores do que outras.

5 As Tabelas XII e XIII seguintes fornecem descrições dos componentes especificados neste exemplo.

Tabela XII - Descrições de Componente

Nome	Nome comercial	Fornecedor	Descrição
Alginato de propileno glicol (PGA)	Protanal BV 4830	FMC Corporation	
Guar de viscosidade baixa (LV guar)	Edicol ULV 50	Indian Gum Industries, Ltd.	
Glicerina		Callahan Chemical	99,70%
Sorbitol	Sorbo	SPI Polyols	Solução de sorbitol a 70%, USP/FCC
Amido	Pure-Cote B790	Grain Processing Corporation	

Tabela XIII - Descrições do carragenano

Referência	Descrição	Fornecedor
Capa-2 carragenano A	Um extrato processado por álcali, clarificado, de bivalência baixa de uma mistura de <i>Gigartina skottsbergii</i> e <i>Sarcothalia crispata</i> , plantas primariamente haplóides (gametófitas), tal extrato sendo habitualmente conhecido como "Capa-2 carragenano". Inclui cerca de 10 a 20% (total) de lambda e teta-carragenanos de plantas diplóides (tetrasporófitas). Definidas como o copolímero de bloco aleatório natural da capa- e iota-carragenanos na relação de cerca de 1,0 a 3,0:1 respectivamente, e tem funcionalidades significativamente diferentes comparado com a mistura de polímeros individuais de capa- e iota-carragenano naturais na mesma proporção.	FMC Corporation
Capa-2 carragenano B	Um extrato processado por álcali, clarificado, de bivalência baixa de <i>Gigartina skottsbergii</i> , plantas essencialmente haplóides (gametófitas), tal extrato sendo habitualmente conhecido como "Capa-2 carragenano". Também inclui níveis menores (abaixo de 5% total) de lambda e teta-carragenanos de plantas diplóides (tetrasporófitas). Definidas como o copolímero de bloco aleatório natural da capa- e iota-carragenanos na relação de cerca de 1,0 a 3,0:1 respectivamente, e tem funcionalidades significativamente diferentes comparado com a mistura de polímeros individuais de capa- e iota-carragenano naturais na mesma proporção.	FMC Corporation

Como descrito e demonstrado acima, as películas fabricadas de acordo com esta invenção podem ser usadas em equipamento de fabricação de 4 cápsula convencionais anteriormente usados para fabricar cápsulas de gelatina. As películas hidrocoloidais produzidas pela presente invenção

5 produzem menos resíduo e fornecem processamento mais fácil do que as películas com base em gelatina.

Exemplo 6

O Capa-2 carragenano foi obtida como um extrato processado por álcali, clarificado da *Gigartina skottsbergii* e *Sarcothalia crispata*,

10 respectivamente, usando plantas primariamente haplóides (gametófitas). O total de lambda- e teta-carragenanos de plantas diplóides (tetrasporófitas) foi de cerca de 0 a 5% para a *Gigartina skottsbergii* comparado a cerca de 5 a 10% para a *Sarcothalia crispata*. O extrato foi recoberto e subsequente

15 trocado em íon para fornecer capa-2 carragenanos com bivalência baixa. As propriedades dos capa-2 carragenanos são mostradas na Tabela (XIV) e são consideradas estar dentro do escopo da invenção.

Tabela XIV: Propriedades de Sódio e Potássio Capa-2 carragenanos

	Cgn Na K2-S	Cgn K K2-S	Cgn Na K2-N	Cgn K K2-N
Fonte de alga marinha	<i>Gigartina skottsbergii</i>	<i>Gigartina skottsbergii</i>	<i>Sarcothalia crispata</i>	<i>Sarcothalia crispata</i>
Mg, %	0,00	0,12	0,03	0,12
Ca, %	0,04	0,34	0,11	0,43
K, %	1,24	9,27	1,35	8,63
Na, %	6,53	0,68	7,23	1,34
Visc, mPs*	45,5	39,5	62,5	31,5
PH	7,46	8,51	7,1	7,91
<u>Gel a 2% em água</u>				
BF (g)	incipiente	38	17	102
Penetração, cm	7,46	6,9	21	12,1
<u>Gel a 2% em água (KCl)</u>				
BF (g)	10	134	30	179
Penetração, cm	5,7	1,9	5,0	2,7
<u>Gel a 2% em água (KCl + CaCl₂)</u>				
BF (g)	112	279	114	263
Penetração, cm	2,1	2,7	2,7	2,0

K-2 = Capa-2 carragenano

As composições de película para os capa-2 carragenanos e as propriedades de película correspondentes estão apresentadas na Tabela XV.

Estas películas foram formadas usando a técnica da caixa espalhadora. As formulações usam uma mistura de 50/50 de capa-2 carragenanos de *Gigartina skottsbergii* e *Sarcothalia crispata* e têm teor de cátion potássio variável. Todas as formulações abaixo são consideradas estar dentro do escopo da presente invenção, embora algumas possam ser mais preferíveis para um uso particular do que outras.

Tabela XV: Películas de capa-2 carragenanos de Fontes de Alga Marinha e Teor de Cátion Diferentes.

Ingredientes (g)	Ex 1	Ex 2	Ex 3	Ex 4
Na K2-S*	162,6	162,6	195,1	0,0
Na-K2S-N*	162,6	0,0	195,1	0,0
K-K2S-S*	0,0	0,0	0,0	162,6
K-K2-N*	0,0	162,6	0,0	162,6
Água	1851,5	1851,5	1851,5	1851,5
Amido B790	858,5	858,5	858,5	858,5
Glicerina	1300,8	1300,8	1300,8	1300,8
Película como moldada	Ex 1	Ex 2	Ex 3	Ex 4
Gel, °C	35-40	63	50	58
Fundido, °C	58-60	83-85	69	93-95
pH	5,3	5,6	6,6	5,6
Película moldada				
Sólidos, est	57,3%	57,3%	57,3%	57,3%
BF, g	214,3	610,5	459,1	901,4
Penetração, cm	2,0	1,6	2,1	1,6
Película seca (16 horas, 40°C)				
Sólidos, est	95	91	86	93
BF, g	5132	6902	8914	4517
Penetração, cm	2,3	1,8	1,8	1,6

* = Capa-2 carragenano

Todas as formulações acima mostraram resistência de película seca suficiente para o uso na fabricação de cápsula mole, embora algumas mostrassem resistências maiores do que outras. A forma de sódio do capa-2 carragenano (Exemplos -1 e -3) forneceram a maior elasticidade, enquanto todas as formas de potássio de capa-2 carragenano (Exemplo -4) produziram películas que foram mais rígidas embora úteis. O processamento da formulação contendo o potássio capa-2 carragenano também foi difícil em que a mistura começou a formar gel enquanto ela estava sendo transferida do



misturador de Ross para a máquina que forma película. As películas geradas no Exemplo -4 foram mais baixas em resistência, mais provavelmente devido à pré formação de gel durante a transferência e/ou processo de formação de película. Controle de temperatura excelente é necessário quando é desejado maximizar a resistência de película e evitar a transição rápida da massa fundida para o estado emborrachado e depois para o estado vítreo (temperatura de transição vítrea). A película usando o capa-2-carragenano com “cátion misturado” (Exemplo -2) forneceu propriedades de película fundida e moldada intermediárias entre as películas contendo os capa-2 carragenanos toda sódio e toda potássio, com uma temperatura de formação de gel elevada e uma diminuição na elasticidade (como mostrado pela penetração) comparado com o capa-2-carragenano todo sódio.

Exemplo 7

Exemplo de Cápsula Mole

As cápsulas de gel moles (7,5 oval) contendo óleo mineral (Formula A abaixo) foram produzidas usando uma máquina de cápsula mole Technophar SGM1010 com matrizes de 7,25 polegadas (18,4 cm) de comprimento por 4 polegadas (10,2 cm) de diâmetro. A preparação da massa fundida usada para formar a casca da cápsula foi como segue: 11,35 libras (5148 gramas) de capa-2-carragenano (como definido no Exemplo 5 como Capa-2 carragenano A) foram adicionados a uma carga de 33,89 libras (15372 gramas) de glicerina em um misturador de Ross DS40 encamisado com vácuo e dispersados na velocidade máxima por 5 minutos. Um adicional de 11,35 libras (5148 gramas) de capa-2 carragenano (como definida no Exemplo 5 como Capa-2 carragenano A) foi adicionado à mistura e dispersados um adicional de 5 minutos. Uma pré mistura de 50 libras (22680 gramas) de amido modificado PureCote B790 em 94,1 libras (42683 gramas) de água deionizada foi depois carregada ao misturador. A capela do misturador foi fechada e um vácuo de 26 polegadas foi puxado para remover ar. Os

conteúdos foram misturados por 30 minutos com o misturador planetário na velocidade máxima e o dispensador em 1/3 da velocidade máxima. O vácuo foi preso e os conteúdos do misturador foram então misturados sob aquecimento a 90°C pela aplicação de vapor de baixa pressão (< 10 psig (69 kPa)) à camisa do misturador. Depois de atingir uma temperatura de 90°C, a velocidade do dispensador foi gradualmente aumentada para 2/3 da máxima enquanto se manteve a massa fundida em uma temperatura de pelo menos 90°C por 45 minutos. A massa fundida foi dispensada usando uma placa pressurizada para estimular a massa fundida a fluir como necessário do misturador de Ross através de uma mangueira flexível de temperatura controlada, eletricamente aquecida (~125°C) até a caixa de espalhamento coberta. As películas moldadas formadas na caixa de espalhamento foram contínuas e uniformes. As películas foram transportadas pelos rolos até as matrizes de formação de cápsula onde as cápsulas foram formadas, enchidas com óleo mineral e seladas. A temperatura de selagem da cápsula foi de 62°C e a pressão de selagem foi de ~2 bars. A capacidade para selar foi melhorada conforme a espessura da fita foi diminuída de 0,28 polegada (0,71 cm) para 0,16 polegada (0,40 cm). As cápsulas foram secadas em túnel por 72 horas a 80° F (26,7°C) e 19% de UR. A integridade do selo da cápsula permaneceu bom depois da secagem. A película moldada fabricada a partir desta formulação foi âmbar escuro e turvo com um leve odor de alga marinha. A força de ruptura da película (0,3 mm em espessura) foi de 310 g a 58% de sólidos. A força de ruptura da película depois da secagem durante a noite a 40°C e 40% de UR (~80% de sólidos) foi de 3309 g. Ver A na Tabela abaixo.

O óleo mineral de encapsulação das cápsulas moles adicionais (Fórmula B abaixo) foram produzidas de acordo com o processo e equipamento acima usando uma segunda formulação que compreende 39,7 libras (18008 gramas) de Sorbitol SP, 59,5 libras (26989 gramas) de glicerina, 19,6 libras (8890 gramas) de capa-2 carragenano trocada em íon

sódio (uma mistura 50/50 das carragenanos J e I acima), 44,6 libras (20230 gramas) de amido PureCote B760 e 92,6 libras (42003 gramas) de água. O Sorbitol SP foi adicionado na pré mistura de amido/água. As películas produzidas usando esta formulação foram inodoras, transparentes e de cor média. A película como moldada teve uma espessura de 0,6 mm e uma intensidade de força na ruptura de 263 g a 55% de sólidos. Uma amostra de película que foi secada durante a noite a 40°C e 40% de UR (~80% de sólidos) teve uma espessura de 0,7 mm e uma força de ruptura de 6463 g. A película como moldadas foi mais elástica e esticou quando alimentada sobre os rolos nas matrizes de cápsula. As cápsulas foram formadas usando uma temperatura de selagem de cápsula de 42°C e uma pressão de selagem de 0,5 bar. Óleo mineral foi encapsulado.

As cápsulas foram avaliada quanto ao peso, espessura de película para cada metade da cápsula e resistência ao estouro. A resistência ao estouro foi medida comprimindo-se a cápsula até o colapso. A sonda de compressão teve uma velocidade de 1 mm/s. Dez cápsulas foram testadas para cada condição. A resistência das cascas é relatada como a resistência ao estouro da cápsula com a junção horizontalmente posicionada. A resistência na junção foi medida para 10 cápsulas com a junção verticalmente posicionada. Os resultados são mostrados na Tabela XVI. Ambas as películas de capa-2 carragenano foram flexíveis como indicado pela distância de estouro e produziram um selo de cápsula forte como indicado por uma resistência de estouro de cápsula que foi aproximadamente a mesma para a casca da cápsula e a junção da cápsula e que a cápsula não falhou na junção mas na ponta sobre a junção (fora do ponto de pressão).

Tabela XVI: Propriedades da Cápsula

Fórmula da cápsula	Peso da cápsula (mg)	Peso da película/ peso cheio (mg)	Espessura da película1/ película2, mm	Distância de estouro da casca Mm	Resist. da casca, Newtons	Distância de estouro da junção, mm	Resist. da junção, Newtons
Fórmula A	471	151/320	357/312	6,3	206	6,3	210
Fórmula B	499	187/312	420/370	5,3	124	5,1	105

Exemplo 8

Um capa-2 carragenano foi produzido a partir de *Sarcothalia crispata* tendo uma composição final de aproximadamente 74% de capa-2 carragenano não modificada e 26% de lambda carragenano. O capa-2 carragenano teve uma viscosidade de 340 cps e um pH de 9,4 quando testada como uma solução aquosa a 1,5% a 75°C. O teor iônico é aproximadamente 4,4% de potássio, 4,0% de sódio, 0,2% de cálcio e 0,4% de magnésio. Uma composição foi preparada adicionando-se 2% do capa-2 carragenano a uma mistura de 20% de glicerina e 78% de água deionizada, misturando sob aquecimento a 85°C, mantendo sob mistura a 85°C por 15 minutos, ajustando quanto a qualquer perda de água com água deionizada @ 85°C, depois moldando em uma placa de Petri e secando durante a noite a 45°C até uma película de cerca de 80% de sólidos. A película seca teve uma resistência à força de ruptura de 469 gramas e uma penetração de 3,3 cm.

15 Exemplo 9

O seguinte procedimento foi usado para preparar 2,25% de amostras de capa-2 carragenano de peso molecular variável como indicado pela viscosidade onde a viscosidade foi medida a 75°C por uma solução aquosa a 1,5% de sólidos: 105 gramas de água e 147 gramas de glicose de milho foram misturados em um béquer. Uma pré mistura seca de capa-2 carragenano, açúcar granulado e sais (como indicado na Tabela XVII) foram adicionados ao líquido e aquecidos com agitação a 95°C. O líquido quente foi vertido em 2 placas de gel e 2 tubos de teste (1/2 cheio). As placas de gel e um tubo de teste (posicionado para se obter uma superfície de gel a 45 graus para o uso na medição da temperatura de fusão) foram colocados em um banho de água a 10°C por uma hora. O segundo tubo de teste foi usado para medir a temperatura do gel. Os sólidos como moldados foram de aproximadamente 62%. As temperaturas de gel e fusão para as amostras 1b, 2b e 3 b que contiveram cátions potássio e cálcio adicionados foram acima de

50°C e relativamente constantes com o crescimento do peso molecular. As temperaturas de gel e fusão das amostras 1a, 2a e 3a que contiveram os capa-2 carragenanos trocados em íon foram todas observados estar abaixo de 50°C as temperaturas de gel e fusão foram diminuídas conforme o peso molecular (como medido pela viscosidade) foi diminuído. Em particular, a amostra 1a, que conteve o capa-2 carragenano com viscosidade de 9 mPas, forneceu uma película de gel com uma temperatura de gel diminuída de 25°C e uma temperatura de fusão de 36°C.

Tabela XVII: Formulações e Propriedades da Capa 2 carragenano

	1a	2a	3a	1b	2b	3b
Ingrediente						
K2 (9 mPas) Cgn H	7,88	0	0	7,88	0	0
K2 (20 mPas) Cgn I	0	7,88	0	0	7,88	0
K2 (41 mPas) Cgn J	0	0	7,88	0	0	7,88
Açúcar	90,13	90,13	90,13	88,78	88,78	88,78
CaCl ₂	0	0	0,0	0,58	0,58	0,58
KCl	0	0	0,0	0,76	0,76	0,76
Como Moldado						
BF (g)	Nenhuma ruptura	Nenhuma ruptura	Nenhuma ruptura	819	964	1178
Penetração, cm				5,0	13,0	7,5
Temp. de Fusão, °C	36	39,5	42	75	76-77	77
Temp. de gel °C	25	35,5	34-36	57	58,5-60	58-59

10 Embora a invenção tenha sido descrita em detalhes e com referência às suas formas de realização específicas, estará evidente a uma pessoa habilitada na técnica que várias mudanças e modificações podem ser feitas nesse sentido sem divergir do seu espírito e escopo.

REIVINDICAÇÕES

1. Película de gel termorreversível homogênea, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade formadora de película de capa-2 carragenano e opcionalmente pelo menos um de um plastificante, um segundo
5 formador de película, um agente encorpante, um agente controlador de pH; e pelo menos um cátion de potássio ou amônio em uma quantidade menor do que 50% em peso seco do capa-2 carragenano na película de gel; em que a película de gel tem uma intensidade de força na ruptura de pelo menos 1.500 gramas; e em que a película de gel tem um teor de sólidos de pelo menos 50%
10 em peso da película de gel.

2. Película de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o dito capa-2 carragenano está presente em uma quantidade de pelo menos 0,5% em peso seco da película de gel.

3. Película de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo
15 fato de que o dito capa-2 carragenano está presente em uma quantidade de 0,5% a 25% em peso seco da película de gel.

4. Película de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o dito capa-2 carragenano está presente em uma quantidade de 1,5% a 25% em peso seco da película de gel.

20 5. Película de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o dito capa-2 carragenano está presente em uma quantidade de pelo menos 10% do peso seco total de formadores de película na película de gel.

6. Película de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo
25 fato de que o dito capa-2 carragenano está presente em uma quantidade de pelo menos 20% do peso seco total de formadores de película na película de gel.

7. Película de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo

fato de que o dito capa-2 carragenano está presente em uma quantidade de pelo menos 50% do peso seco total de formadores de película na película de gel.

5 8. Película de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o dito capa-2 carragenano está presente em uma quantidade de pelo menos 80% do peso seco total de formadores de película na película de gel.

10 9. Película de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o dito capa-2 carragenano é o único formador de película presente na película de gel.

15 10. Película de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o dito segundo formador de película é selecionado do grupo que consiste de amido, derivado de amido, hidrozilato de amido, gomas de celulose, capa carragenano; iota carragenano; alginatos, alginato de propileno glicol, goma de polimanana, dextrano, pectina, gelano, pululano, éteres de alquil celulose e éteres de alquil celulose modificados.

20 11. Película de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o dito plastificante é pelo menos um membro selecionado do grupo que consiste de glicerina, sorbitol, polidextrose, maltitol, lactitol e polialquilenos glicóis; o dito segundo formador de película é pelo menos um membro selecionado do grupo que consiste de um amido, derivado de amido, hidrozilato de amido, goma de celulose, hidrocolóide, um éter de alquilcelulose e um éter de alquil celulose modificado; e o dito agente encorpante é pelo menos um membro selecionado do grupo que consiste de
25 celulose microcristalina, amido microcristalino, amido, derivados de amido, inulina, hidrozilatos de amido e polidextrose.

12. Película de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que tem uma intensidade de força na ruptura de pelo menos 4.000

gramas.

13. Película de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que tem uma intensidade de força na ruptura de pelo menos 5.000 gramas.

5 14. Película de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que tem uma intensidade de força na ruptura de pelo menos 6.000 gramas.

10 15. Película de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que tem um teor de sólidos de pelo menos 60% em peso da película de gel.

16. Película de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que tem um teor de sólidos de pelo menos 80% em peso da película de gel.

15 17. Película de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que tem um teor de sólidos de pelo menos 90% em peso da película de gel.

18. Processo para fabricar as películas de gel como definidas nas reivindicações de 1 a 17, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

20 (i) aquecer, hidratar, misturar, solubilizar e, opcionalmente, desaerar uma composição do dito capa-2 carragenano e opcionalmente pelo menos um do dito plastificante, do dito segundo formador de película, do dito agente encorpante e do dito agente controlador de pH em um aparelho que forneça cisalhamento, temperatura e tempo de residência suficientes para
25 formar uma composição fundida termorreversível homogênea, desta, em que a dita temperatura está na ou acima da temperatura de solubilização da composição fundida; e

(ii) esfriar a dita composição fundida na ou abaixo da sua

temperatura de formação de gel para formar a película de gel.

19. Processo de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que a dita composição fundida é alimentada diretamente em pelo menos um de um misturador, bomba ou desvolatilizador antes de esfriar.

5 20. Processo de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que o dito aparelho é um misturador de Ross, processador de Stephan, extrusora, cozedor a jato ou aparelho de misturar fluido.

21. Cápsulas moles, caracterizadas pelo fato de que compreendem paredes de cápsula e uma substância encapsulada em que as
10 ditas paredes de cápsula compreendem as películas como definidas em qualquer uma das reivindicações de 1 a 17.

22. Cápsulas moles de acordo com a reivindicação 21, caracterizadas pelo fato de que a dita substância encapsulada é pelo menos um
15 membro selecionado do grupo que consiste de produtos farmacêuticos, vitaminas, suplementos nutricionais, tintas, esferas de tinta, pigmentos, compostos agrícolas, cosméticos, antioxidantes, flavorizante ou alimento.

23. Processo para fabricar as cápsulas moles como definidas na reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

(i) aquecer, hidratar, misturar, solubilizar e, opcionalmente,
20 desaerar uma composição do dito capa-2 carragenano e opcionalmente pelo menos um do dito plastificante, do dito segundo formador de película, do dito agente encorpante e do dito agente controlador de pH em um aparelho que forneça cisalhamento, temperatura e tempo de residência suficientes para formar uma composição fundida homogênea desta, em que a dita temperatura
25 está na ou acima da temperatura de solubilização da composição fundida; e

(ii) fabricar cápsulas moles diretamente da dita composição fundida ou permitir que a dita composição fundida esfrie até a sua temperatura de formação de gel ou abaixo e depois disso fabricar cápsulas

moles a partir destas.

24. Processo de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que o dito aparelho é um misturador de Ross, processador de Stephan, extrusora, cozedor a jato ou aparelho de misturar fluido.

5 25. Processo de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que a dita composição fundida é alimentada diretamente em pelo menos um de um misturador, bomba ou desvolatilizador antes de fabricar as cápsulas moles.

10 26. Processo de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que a dita composição fundida tem um teor de sólidos de pelo menos 50% antes de fabricar as cápsulas moles.

27. Processo de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que a dita película de gel tem um teor de sólidos de pelo menos 60% antes de fabricar as cápsulas moles.

15 28. Forma sólida, caracterizada pelo fato de que compreende um material de enchimento encapsulado pela película de gel termorreversível homogênea como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 17.

20 29. Forma sólida de acordo com a reivindicação 28, caracterizada pelo fato de que o dito material de enchimento é um pó, tablete, comprimido, microcápsula ou cápsula.

30. Forma sólida de acordo com a reivindicação 28, caracterizada pelo fato de que a dita forma sólida é uma cápsula dura.

25 31. Película de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende de 0,5 a 25% em peso de capa-2 carragenano, de 10 a 50% em peso de segundo formador de película, de 5 a 40% em peso de plastificante e um teor de sólidos de 50 a 90%, todos em peso da película de gel e opcionalmente, um agente de controle de pH.

32. Cápsula mole, caracterizada pelo fato de que compreende a

película como definida na reivindicação 31 encapsulando um material de enchimento.

5 33. Película de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que tem um teor de sólidos de pelo menos 50% e o dito capa-2 carragenano tem uma viscosidade menor que 10 cps a 75°C em uma solução de cloreto de sódio 0,1 molar de capa-2 carragenano a 1,5% de sólidos.

34. Cápsula mole, caracterizada pelo fato de que compreende a película como definida na reivindicação 33 encapsulando um material de enchimento.

10 35. Película de gel de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que ainda compreende um flavorizante e um teor de sólidos de pelo menos 50%.

15 36. Cápsula mole, caracterizada pelo fato de que compreende a película como definida na reivindicação 35 encapsulando um material de enchimento.

37. Película de gel de acordo com a reivindicação 35, caracterizada pelo fato de que o dito flavorizante é açúcar.

FIG. 1

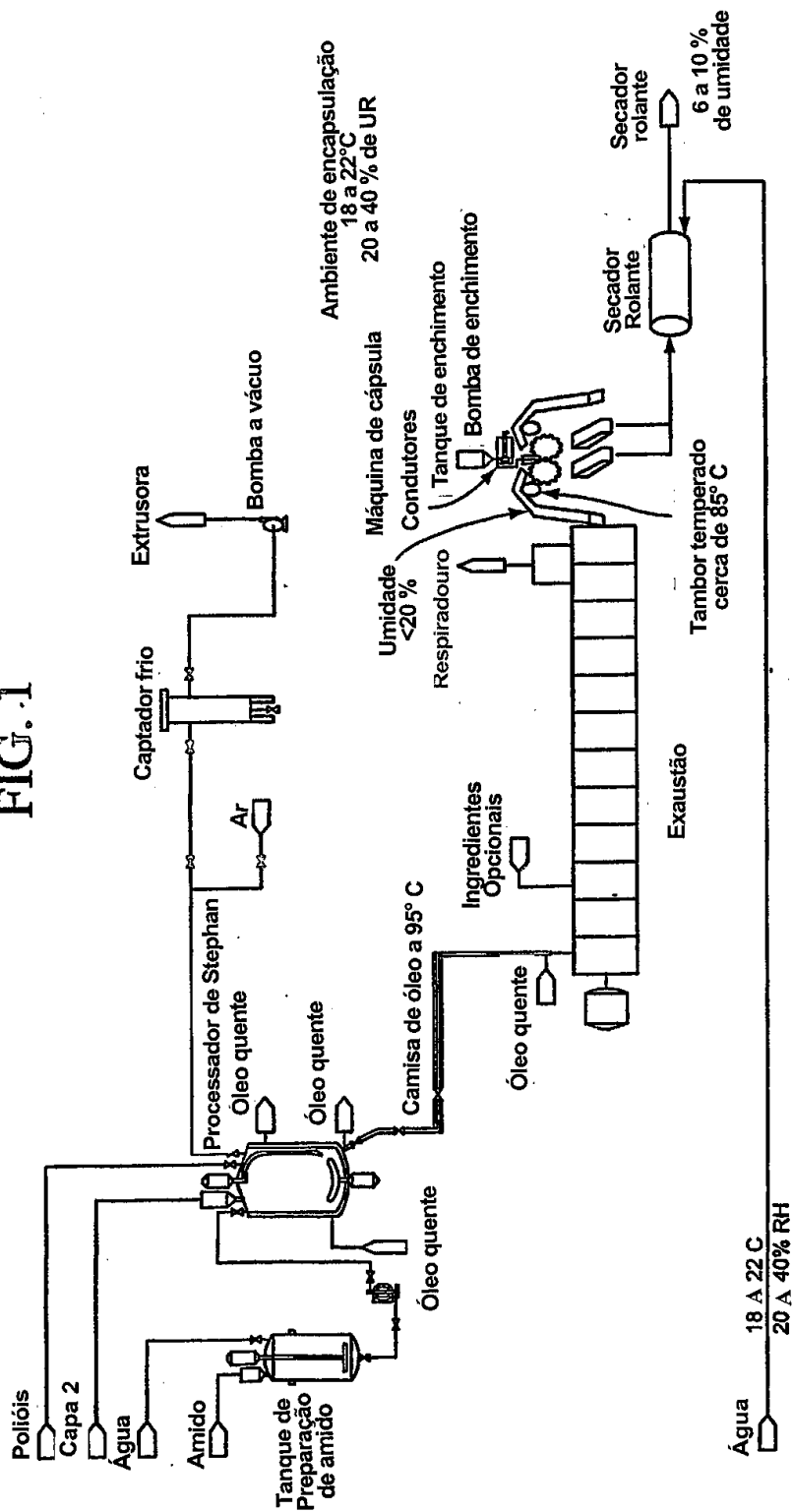
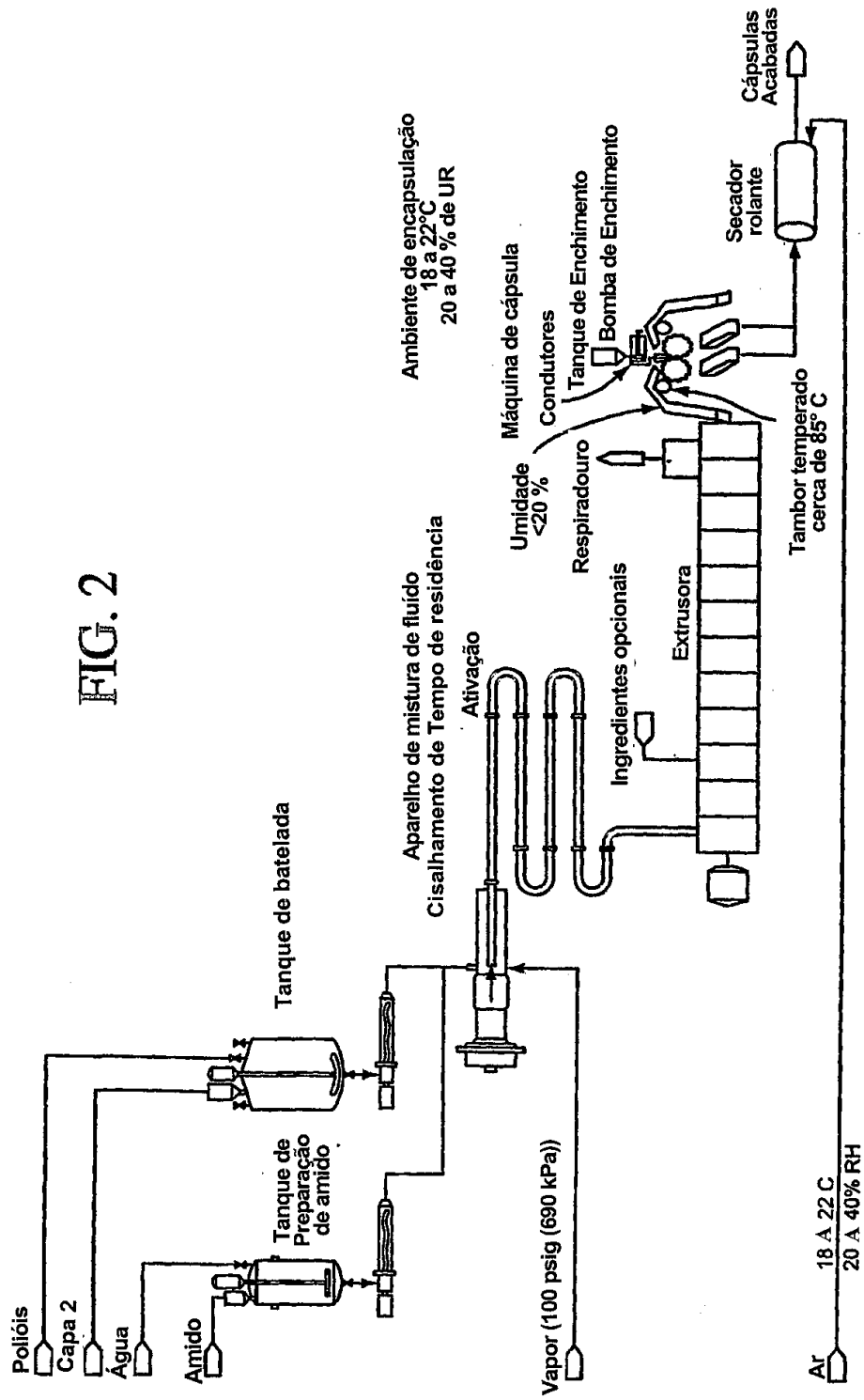




FIG. 2



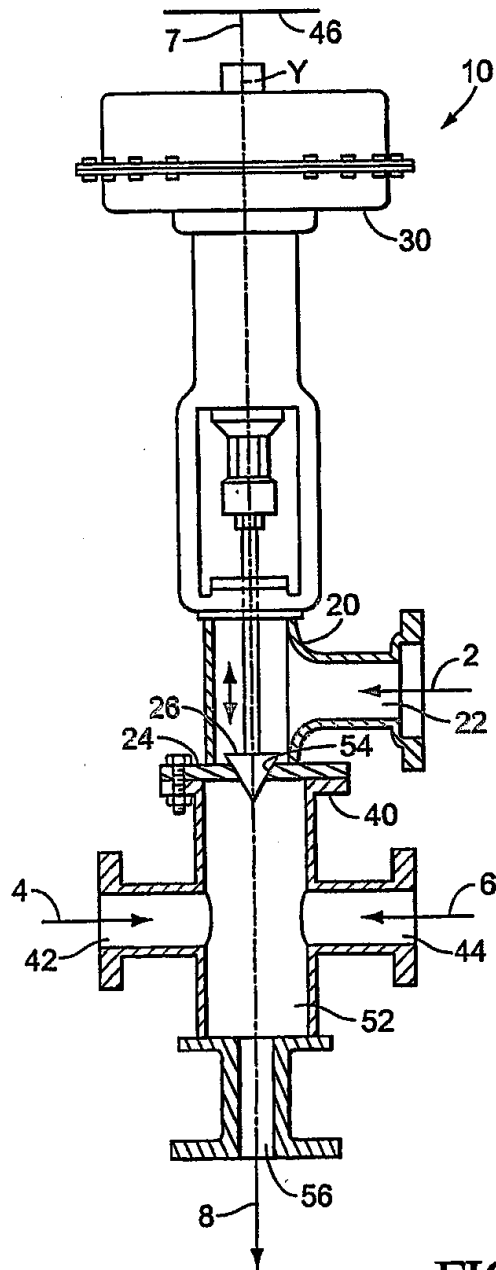


FIG. 3

FIG. 4

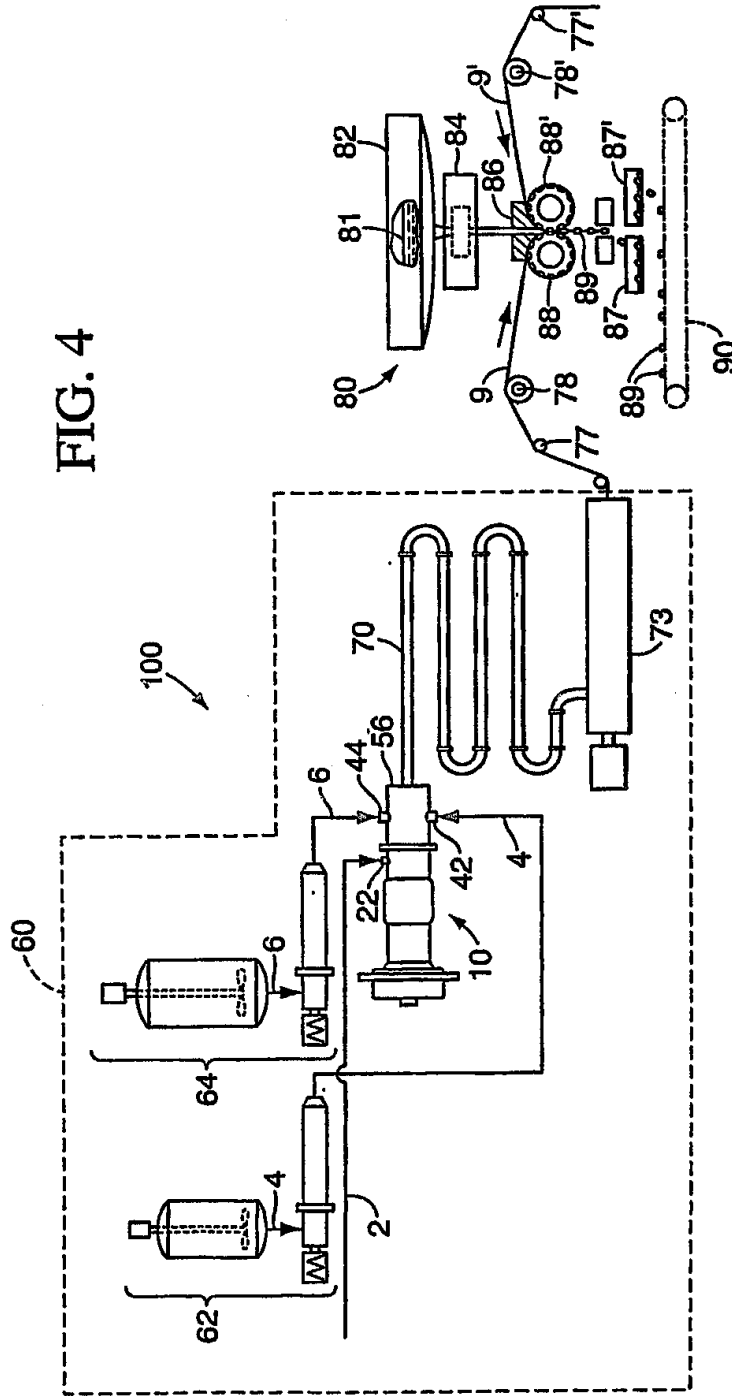


FIG. 5

