

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 180**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 47/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04813917 .4**

96 Fecha de presentación: **10.12.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1694311**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.08.2006**

54 Título: **CÁPSULAS BLANDAS MASTICABLES QUE CONTIENEN ALMIDÓN NO GELATINIZADO.**

30 Prioridad:
17.12.2003 US 739451

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.01.2012

73 Titular/es:
R.P. Scherer Technologies, LLC
C/o CSC Services of Nevada, Inc. 502 East John
Street
Carson City, NV 89706, US

72 Inventor/es:
ROWE, Dennis y
GARNETT, Kelvin Royce

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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

ES 2 372 180 T3

DESCRIPCIÓN

Cápsulas blandas masticables que contienen almidón no gelatinizado

Campo técnico

- 5 La presente invención se relaciona con una cápsula de gelatina blanda que contiene una cantidad sustancial de almidón no gelatinizado y con un método para la formulación de la misma, en particular, con una composición y método de fabricación que produce cápsulas de gelatina blandas que tienen una estructura y estabilidad suficiente para la producción comercial, que incluye la producción como una cápsula masticable blanda comestible.

Antecedentes de la invención

- 10 Las rutas comunes para la administración de agentes farmacológicamente activos son una pluralidad de formas de dosificación oral, que incluyen tales formas familiares como comprimidos, píldoras, y cápsulas. Tales formas de dosificación son de manera general muy convenientes, estables en almacenamiento y transporte, y familiares a los usuarios. Sin embargo, tienen problemas, y estos problemas son a menudo significativos. Es extremadamente difícil para la mayoría de personas tragar cualquiera de estas formas de dosificación oral sin agua como complemento. En este acelerado mundo, es frecuentemente inconveniente o confuso tener que tomar agua como complemento con
15 los medicamentos orales. Tales dificultades se agravan para aquellos con dificultad al tragar, tal como, por ejemplo, niños y ancianos. Ciertas afecciones médicas, tales como Parkinsonismo u otros estados neurológicos, hacen difícil tragar formas de dosificación oral, aún con agua como complemento.

Adicionalmente, tragar formas de dosificación oral intactas implica un sistema complejo de variables involucradas en la disolución gastrointestinal de formas de dosificación y absorción de fármacos.

- 20 De acuerdo con lo anterior, hay considerable interés en los medicamentos orales y denominados de absorción pre-gástrica del ingrediente activo, es decir, absorción del ingrediente activo desde esa parte del canal alimenticio antes del estómago. El término "absorción pre-gástrica" incluye así absorción bucal, sublingual, orofaríngea y esofágica. Los medicamentos absorbidos por tal paso directo de absorción pre-gástrica dentro del sistema circulatorio sistémico evitan por lo tanto el primero paso del metabolismo en el hígado. De acuerdo con lo anterior, también se puede
25 aumentar la biodisponibilidad de los agentes absorbidos en esta forma. Esto significa que se puede reducir la dosis de tales agentes mientras que aún producen los efectos beneficiosos deseados y esta disminución en la dosis puede resultar en una reducción correspondiente de los efectos secundarios no deseados. La investigación actual, como se observa en la Patente Estadounidense No. 6,110,486 otorgada a Dugger, muestra en particular que la absorción a través de la mucosa bucal representa una ruta de administración oral a menudo desestimada que es inviable para
30 los fármacos en forma de comprimido, píldora, o cápsula. También existen sitios de absorción de mucosa no oral, tales como mucosa rectal o vaginal, que pueden servir como rutas de administración para medicamentos que se pueden disolver.

- Adicionalmente, un amplio rango de productos alimenticios y productos de higiene oral, tales como refrescantes de aliento, se suministran obviamente de forma oral. Se utilizan ampliamente las composiciones que comprenden
35 gelatina para transportar tales materiales. La gelatina, que se utiliza normalmente en tales formulaciones, se define como una proteína obtenida mediante hidrólisis parcial de los tejidos de colágeno animal, tales como de pieles, tendones, ligamentos y huesos; o diversas partes de colágeno de peces de agua cálidas o frías. Se han empleado tiras de gelatina delgadas, particularmente para suministrar agentes que refrescan el aliento, pero están limitadas en la cantidad de ingrediente activo que puede ser transportado por las tiras delgadas. Se han dedicado muchas
40 investigaciones a cápsulas de gelatina que se pueden romper en la boca, y por lo menos se disuelven parcialmente al masticar. Las cápsulas de gelatina de composiciones diferentes son ampliamente conocidas en la técnica, pero en general, se componen de diversas mezclas de gelatina, un plastificante o plastificantes, y agua.

- Siempre ha existido una tensión en la formulación de cápsulas de gelatina, a saber, las características de dosificación, estabilidad, y almacenamiento y manejo son de manera general fomentadas por el contenido de
45 gelatina relativamente alto y un contenido de agua final y plastificante relativamente bajo en las cápsulas según se suministra; mientras que la masticabilidad, percepción bucal, y por lo tanto, la aceptación por el cliente, se fomentan de manera general por el menor contenido de gelatina y el mayor contenidos de agua final y plastificante. Con las cápsulas diseñadas para ser tragadas intactas, denominadas de manera general cápsulas de gelatina "duras", o cápsulas de gel blandas diseñadas para romperse en la boca y luego ser tragadas, esta tensión es relativamente
50 menor. Sin embargo, es difícil de resolver esta tensión con las cápsulas diseñadas para romperse en la boca y disolverse completa o casi completamente al masticar, es decir, las denominadas cápsulas de gelatina "blandas masticables".

Tales cápsulas "blandas masticables" verdaderas son un tipo de cápsula de gelatina blanda que se distingue particularmente por una experiencia de masticación agradable y una disolución completa o casi completa en un corto

periodo de tiempo en la cavidad oral. Tales cápsulas también se distinguen por los problemas de fabricación particular, tales como la pegajosidad excesiva durante la encapsulación mediante boquilla rotatoria y pegajosidad del producto a otras cápsulas durante manejo de post-encapsulación. Las cápsulas de gelatina con alto contenido de agua final típicamente tienen pobre desempeño de almacenamiento, pegajosidad entre sí en empaques a granel y a menudo se funden o derraman durante el almacenamiento.

La Patente Estadounidense No. 4,935,243 otorgada a Borkan, et al. describe una composición en cápsula de gelatina masticable que comprende menos de 30%, y preferiblemente comprende 20-26% de agua, y se dirige al uso de un hidrolizado de almidón hidrogenado, que permite un contenido de agua final menor que el esperado. La Patente Estadounidense No. 4,532,126 otorgada a Ebert, et al. describe ejemplos de cápsulas de gelatina blandas formadas en un contenido de agua tan alto como 37%, pero especifica que estas cápsulas luego se secan posteriormente a algún contenido de agua final no descrito, con el fin de obtener características de masticación deseadas.

La Patente Estadounidense No. 3,851,051 otorgada a Miskel et al. describe numerosas realizaciones de una cápsula de gelatina blanda que tiene un contenido de agua inicial en la cubierta de cápsula de entre 28.3% y 36.6%, pero describe adicionalmente que las cápsulas se secan luego para estar en equilibrio con la composición de gel en red interna, que tiene un contenido de agua de 15-20%. En la Patente Estadounidense No. 6,258,380 otorgada a Overholt, se fabrican cápsulas a partir de una masa húmeda que es inicialmente mayor de 30% de agua en peso, pero luego se seca posteriormente a 6%-8% de agua.

La publicación de solicitud de patente internacional No. WO 95/00123 describe una composición para uso en la cubierta de una cápsula de gelatina blanda que incluye una gelatina y un plastificante, junto con un componente adicional que forma una matriz secundaria para el plastificante. La matriz secundaria permite que se reduzca la cantidad relativa de la gelatina a plastificante lo que acorta los tiempos de desintegración en la boca. Un componente de matriz secundaria es acetato de almidón de papa.

La Patente Estadounidense No. 5,688,521 (Bolder et al.) describe una pastilla de forma de dosificación unitaria con base en por lo menos parcialmente o completamente polímeros sintéticos y/o naturales solubles en agua seleccionados de gomas, alginatos, carragenina, almidón, pectina y gelatina, que comprende lactulosa como la sustancia activa.

La publicación de solicitud de patente europea No. 0 284 569 A1 (Luisi) describe polímeros mezclados preparados al suspender por lo menos un material que contiene proteína y por lo menos un material que contiene polisacárido en por lo menos un solvente, al calentar la suspensión a 50° C hasta se disuelven por lo menos 50% de los materiales que contienen polisacárido y que contienen proteína, luego enfriar la mezcla por debajo de la temperatura ambiente y evaporar el solvente. Se pueden emplear los polímeros mezclados para fabricar objetos moldeados tales como cápsulas.

La Publicación de solicitud internacional No. WO 00/51574 (Hutchison et al.) describe cápsulas blandas masticables que tienen una cubierta formada de una mezcla de gelatinas de gelificación baja y de gelificación media, un plastificante, agua y preferiblemente un agente de retención de humedad para mejorar la maquinabilidad e integridad de la composición de cubierta; y un relleno de un material activo en un portador líquido.

Además de los efectos del contenido de agua, se puede afectar la masticabilidad de las cápsulas por la poder de gelificación y los puntos de fusión de la gelatina utilizados en el proceso de encapsulación. En general, las gelatinas de menor poder de gelificación y menor punto de fusión tienen cualidades organolépticas preferibles.

La Publicación de Solicitud De Patente de Utilidad de co-Propiedad de los Estados Unidos No. US 2003/0232076 A1 otorgada a Makino; logra un alto grado de de hidratación utilizando gelatina de pescado que tiene una baja temperatura de transición solgel, es decir, un punto de fusión relativamente bajo. Sin embargo, tales formulaciones pueden ser problemáticas cuando se almacenan a altas temperaturas o alta humedad. Por ejemplo, es muy difícil formular una cápsula de gelatina de pescado que sea estable a una temperatura de almacenamiento por encima de 35° C. Las cápsulas hechas con tales gelatinas de menor punto de fusión tienden a ponerse pegajosas durante almacenamiento, y pueden estallar o fundirse, liberando sus contenidos. Por otro lado, se sabe que las gelatinas de mamíferos, algunas de las cuales tienen temperaturas de fusión por encima de 60° C, tienden a ser mucho más estables a mayores temperaturas de almacenamiento, pero muy a menudo tienen pobres cualidades organolépticas. La investigación detrás de la presente invención se diseña para lograr el objetivo de aumentar la estabilidad al calor, por lo menos en parte al explorar gelatinas de mayor poder de gelificación y de origen de mamífero, mientras que mantiene las excelentes cualidades organolépticas vistas en las gelatinas de pescado con bajo poder de gelificación, bajos puntos de fusión, y/o altos contenidos de agua.

En resumen, la técnica tiene la necesidad de un material y método para la formulación de cápsulas de gelatina masticables disponibles comercialmente que tienen propiedades organolépticas similares a aquellas vistas con

cápsulas con alto contenido de agua final, es decir, cápsulas que tienen un alto contenido de agua al momento en que se empaacan las cápsulas y se hacen disponibles para la venta. Esto se logra mediante la manipulación de los componentes de gelatina, plastificante, y almidón, mientras que se mantienen los niveles de agua en las cápsulas que están dentro del rango normal para tales formulaciones. Adicionalmente, estas cápsulas, que no tienen contenidos de agua excesivamente altos, pueden exhibir estabilidad bajo los tiempos y condiciones de almacenamiento razonablemente esperados.

Resumen de la invención

En su configuración más general, la presente invención se adelanta el estado de la técnica con una variedad de nuevas capacidades y supera muchas de los inconvenientes de los materiales y métodos anteriores en nuevas y novedosas formas. En su sentido más general, la presente invención supera los inconvenientes y limitaciones de la técnica anterior en cualquier número de composiciones y métodos generalmente efectivos. La presente invención demuestra tales capacidades y supera muchos de los inconvenientes de las composiciones y métodos anteriores en nuevas y novedosas formas.

La presente invención proporciona una cápsula de gelatina blanda masticable con un alto contenido de agua, con propiedades organolépticas mejoradas, es decir, impresiones sensoriales mejoradas para los usuarios. La cápsula y método de formulación de la misma logra esto mediante un método multifactorial que implica, entre otras cosas, la manipulación del origen, poder de gelificación, y puntos de fusión de gelatina y mezclas de gelatina; el uso de almidón sustancialmente hidroxipropilado, no gelatinizado como un agente de retención de agua; la fabricación de películas de gelatina más delgada de lo esperado para uso en el proceso de encapsulación; solo secado parcial para un alto contenido de agua final; y formación de polvo de las cápsulas con un agente de tratamiento de superficie anti-pegajosidad, y posiblemente activo. Como se indica adelante, tales agentes de superficie pueden incluir una pluralidad de agentes de secado, tales como almidones, o pueden incluir diversas ceras, líquidos y aplicaciones de polioles. Los agentes de tratamiento de superficie pueden ser inertes, diseñados únicamente para combatir la pegajosidad, pueden actuar para mejorar, complementar o aliviar algún aspecto del relleno de la cápsula, o pueden simplemente actuar como un agente saborizante deseable para la cápsula. Se indica adelante este método multifactorial y los ejemplos ilustrativos.

Se describe una cápsula de gelatina terminada lista para empaque, que comprende una cubierta de cápsula formada de una película de cápsula y un relleno ubicado dentro de dicha cubierta de cápsula; en donde la cubierta de cápsula terminada tiene una composición final que comprende 20 a 55% en peso de por lo menos una gelatina de gelificación 275; 19-40% en peso de plastificante; y 5-35% en peso de por lo menos un almidón sustancialmente hidroxipropilado, no gelatinizado.

Además, se describe un proceso para elaborar un compuesto comestible para formar cápsulas que comprende las etapas de seleccionar una gelatina base para el compuesto comestible; colocar la gelatina base en una unidad mezcladora con temperatura controlada; agregar una cantidad predeterminada de agua purificada a la unidad de mezcla para crear una masa de gel; mantener la masa de gel a una temperatura no mayor de 65° C; mezclar las cantidades predeterminadas de por lo menos un almidón predeterminado y una cantidad predeterminada de por lo menos un plastificante en un recipiente separado para crear una suspensión; transferir la suspensión a la masa de gel para crear una formulación de encapsulación; mantener la formulación a temperatura de menos de 65° C; aplicar vacío para desairear la formulación; transferir la formulación a un recipiente con temperatura controlada y mantener la temperatura de este a menos de 65° C; y transferir la formulación a una máquina de encapsulación de boquilla rotatoria para procesamiento.

Se describe adicionalmente un proceso de encapsulación de gelatina por boquilla rotatoria que comprende las etapas de fundir a una primera velocidad predeterminada una primera cinta de gelatina continua que tiene un primer espesor predeterminado sobre un primer tambor de fundición que tiene una primera temperatura predeterminada enfriada a menos temperatura que la temperatura ambiente; fundir a una segunda velocidad predeterminada una segunda cinta de gelatina continua que tiene un segundo espesor predeterminado sobre un segundo tambor de fundición que tiene una segunda temperatura predeterminada enfriada a menos temperatura que la temperatura ambiente; unir la primera cinta de gelatina y la segunda cinta de gelatina para formar bolsas de gel e inyectar material de relleno en las bolsas de gel para producir cápsulas de gelatina recién formadas; y procesar las cápsulas recién formadas para reducir la pegajosidad de la superficie.

Los plastificantes útiles en la presente invención son aquellos bien conocidos en la técnica anterior e incluyen sorbitol, glicerina, manitol, polietilenglicol y similares.

En una realización más preferida, la gelatina comprende 20-40% en peso, más preferiblemente 7 - 30% en peso de la cápsula. En una realización adicional de la invención, la gelatina puede ser gelatina de bovino o una mezcla de gelatinas de pescado y de bovino o una combinación de una pluralidad de gelatinas de pescado.

El agente en polvo útil en la presente invención puede ser cualquier material de confitería o almidón conocido en la industria de los dulces para evitar la pegajosidad de las cápsulas. El agente en polvo puede ser un almidón y es más preferiblemente almidón de tapioca.

Breve descripción de las figuras

- 5 La figura 1 es una serie de muestras representativas de acuerdo con la presente invención vistas como micrografías de luz polarizada que muestran "cruces de malta" de granos de almidón no gelatinizado; y

La figura 2 es una serie de muestras representativas de acuerdo con la presente invención vistas como micrografías de luz que muestran gránulos de almidón teñidos negros con yoduro de potasio.

Descripción detallada de la invención

- 10 Las cápsulas de gelatina masticables con alto contenido de agua de la presente invención permiten un avance significativo en el estado de la técnica. Las realizaciones preferidas del aparato abarcado por estas nuevas y novedosas combinaciones de elementos que demuestran capacidades previamente no disponibles pero preferidas y deseables.

- 15 La descripción detallada establecida adelante está destinada solamente como una descripción de las realizaciones actualmente preferidas de la invención, y no están destinadas a representar la única forma en la que la presente invención se puede constituir o utilizar. La descripción establece los diseños, funciones, medios, y métodos para implementar la invención en relación con las realizaciones enumeradas. Se debe entender, sin embargo, que se pueden alcanzar las mismas funciones o funciones o características equivalentes mediante diferentes realizaciones que también están destinadas a estar abarcadas dentro del espíritu y el alcance de la invención.

- 20 Como se discute, un método importante para mejorar las propiedades organolépticas en la fabricación de cápsulas blandas masticables ha sido el mantenimiento de una alta proporción de agua cuando sea factible en el producto terminado. Este objetivo ha mostrado ser difícil de alcanzar. Cuando las cápsulas de gelatina aumentan en contenido de agua, se vuelven gradualmente frágiles, pegajosas, e inestables. De acuerdo con lo anterior, la presente invención ha combinado un método multifactorial en la modificación del material de la cápsula y el método de fabricación del proceso de encapsulación con el fin de maximizar las propiedades organolépticas de las cápsulas y la estabilidad de las mismas.

Modificaciones de Formulaciones de Cápsula

Origen, Poder de gelificación y Punto de fusión de las gelatinas

- 30 Se encuentra que se pueden fabricar cápsulas de gelatina de características diferentes, al variar los niveles de otros materiales en las composiciones; tal como plastificantes, almidones, y agua, con contenidos de gelatina entre por lo menos 20 y 55% en peso. Por ejemplo, se pueden utilizar los plastificantes por lo menos en contenidos de 19-40% en peso, y almidones de por lo menos 5- 35% en peso. Sin embargo, la gelatina, que es un agente biológico naturalmente derivado, no es uniforme y también se encuentra que los factores tales como el origen, poder de gelificación, y punto de fusión de la gelatina afectan en gran medida una cápsula formada de gelatina, en sus características y desempeño organoléptico. De acuerdo con lo anterior, junto con otras variaciones en la formulación de película de cápsula básica detallada adelante, se realiza experimentación con gelatinas de pescado de diferente poder de gelificación, y por lo tanto, inherentemente mayores temperaturas de fusión; gelatinas de mamífero; y combinaciones de gelatina de pescado y gelatina de mamífero, con el objetivo de formular una cápsula de gelatina mejorada que mantiene las propiedades organolépticas de estas cápsulas de gelatina de pescado.

- 40 Uso de Almidón Sustancialmente no Gelatinizado como un Agente de Retención de Agua

- La Patente Estadounidense No. 6,340,473 ('473) otorgada a Tanner et al. enseña el uso de almidón modificado como un adjunto con carragenina en la fabricación de cápsulas de gelatina blandas. En una relación de por lo menos 1.5:1, y preferiblemente en un rango preferido de 1.5:1 a 4: 1 con carragenina, se encuentra que el almidón modificado interactúa con la carragenina para producir películas que se pueden estirar de forma reversible durante una etapa de relleno de cápsula, y adicionalmente, se pueden formar en películas que tienen estructura, elasticidad y resistencia suficiente para ser eliminada de una superficie de fundición con temperatura controlada. Se conocen en la técnica almidones que son capaces de actuar como agentes de retención de agua, se emprende experimentación utilizando una cantidad relativamente pequeña de almidón modificado como un adjunto para mejorar la plasticidad y las propiedades organolépticas de diversas combinaciones de gelatina. En todo momento durante el procesamiento, la fusión, la película de cápsula y las cápsulas se mantienen por debajo de 65° C, la temperatura de gelatinización del almidón modificado, de tal manera que el almidón actúa como un agente de retención de agua, y no como un

agente que forma matriz. En el proceso, la temperatura de la presente invención está por debajo de 65° C, una cantidad sustancial del almidón permanecerá en la forma granular. Tal almidón granular puede actuar adicionalmente como un desintegrante; debido a que el almidón no gelatinizado es capaz de hincharse durante la hidratación, este hinchamiento puede actuar adicionalmente para aumentar la ruptura de una película de cápsula.

Las micrografías de luz polarizada vistas como la Figura 1, de las muestras representativas de acuerdo con la presente invención, muestran la aparición de "Cruces de Malta" típicas de almidón no gelatinizado en la matriz de película de gelatina, debido a los patrones de birrefringencia particulares exhibidos por los gránulos de almidón cristalinos. Las micrografías de luz de las muestras representativas teñidas con yoduro de potasio para los gránulos de almidón teñidos negros, vistos en la Figura 2, muestran una dispersión relativamente densa de los gránulos de almidón a través de la matriz de película de gelatina. La evaluación informal de la cantidad de almidón no gelatinizado indica que puede ser casi o aún en exceso, de 50% del almidón total en la formulación.

Adelgazamiento de las Películas de Gelatina

Se sabe en la técnica que las películas de gelatina más delgadas tienen una disolución oral más rápida, para la gelatina de un poder de gelificación dado, que las películas más delgadas, debido a la facilidad relativa con las cuales se pueden hidratar las películas más delgadas en la cavidad oral. También, como se incrementa el poder de gelificación de una gelatina, esto hace que la resistencia de fundido de las cintas forme tales gelatinas. De acuerdo con lo anterior, cuando se aumentan las resistencias de la gelatina mediante el uso de gelatinas de mayor gelificación, se emprende experimentación simultánea con las películas de gelatina delgadas fundidas. Esto se logra en parte al enfriar los tambores de fundición, utilizando ya sea agua o aire frío, a temperaturas que varían por debajo de, 12° C, y preferiblemente, en el rango de 8° C a 10° C. De manera sorprendente, el uso de gelatinas más fuertes combinadas con el uso de almidón sustancialmente no gelatinizado como un agente de retención de agua produjo una película relativamente robusta, aún en espesores de cinta más delgados, como se indicará adelante, y en algunas realizaciones se permite que la máquina de encapsulación de boquilla rotatoria se corra a velocidades de hasta 3.5 RPM, por encima de los límites tradicionales de aproximadamente 2.0 RPM vistos con las otras formulaciones de cápsula blanda masticable. Adicionalmente, se encuentra que las cápsulas formadas mediante la presente invención tienen sellos muy robustos, provocados en parte por la relación relativamente grande del área del sello al espesor de la pared de la cápsula. Por ejemplo, un área de sello de cápsula que mide .010 pulgada (0.0254 cm) representa la mitad del espesor de la pared de una cápsula con espesor de .020 "(0.508 cm), pero solo una tercera parte del espesor total de la pared de una cápsula con espesor de .030 "(0.0762 cm).

Secado Parcial del Contenido de Agua Final Relativamente Alto

Se secan de forma tradicional las cápsulas de gelatina blandas en un estándar industrial de 6%-10% de contenido de agua final. Se fabrican de forma tradicional las cápsulas de gelatina en contenidos de agua bien por encima de este nivel, y luego se secan, como por ejemplo, en la Patente Estadounidense No. 6,258,380 otorgada a Overholt, en donde las cápsulas son inicialmente mayores de 30% de agua en peso, se secan posteriormente a 6%-8% de agua. Sin embargo, la experimentación ha mostrado que las cápsulas de significativamente mayor contenido de agua tienen una masticabilidad y percepción bucal mejorada. Cabe notar que las cápsulas con tales altos contenidos de agua tienden a ser pegajosas y a agruparse fácilmente. La prueba de las muestras representativas de acuerdo con la presente invención muestra un contenido de agua final de aproximadamente 9.5% - 11.5%. A diferencia se exponen estas cápsulas a formas de secado tradicionales en una atmósfera con humedad reducida, la experimentación se dirige a secar las cápsulas ligeramente en secadora hasta el contenido de agua final aproximado establecido aquí, y luego aplicar diversos tratamientos de superficie, detallados adelante, para mejorar los efectos estructurales de encapsulación con alto contenido de agua.

Estos tratamientos de superficie pueden involucrar un recubrimiento anti-pegajosidad efectivo, en la forma de un agente en polvo, que puede reducir la pegajosidad de la superficie de las cápsulas sin la necesidad de reducir el contenido de agua de las mismas. Tales tratamientos de superficie pueden incluir una pluralidad de agentes de secado, tales como almidones, o pueden incluir diversas ceras y aplicaciones líquidas. Los agentes de tratamiento de superficie pueden ser inertes, diseñados solamente para combatir la pegajosidad, pueden actuar para mejorar, complementar, o aliviar algún aspecto de relleno de cápsula, o pueden simplemente actuar como un agente saborizante deseable para la cápsula. También se dirige la atención al uso de recubrimientos o agentes que forman polvo que llevan los ingredientes activos, que pueden multiplicar el número y tipos de los agentes que se pueden transmitir como partes de estas formas de dosificación.

Tratamiento de Superficie

Después del proceso de secado en secadora, las cápsulas se transfieren en una bandeja de pulido o un sistema de formación de polvo en línea automatizado con el que se recubre el producto con una capa de almidón, típicamente almidón de papa o maíz, aunque también son efectivos el almidón de tapioca, polvo de trigo, polvo de almidón de maíz encerado, y polvo de almidón alfa parcial. Las cápsulas luego se voltean para producir una capa igual de

almidón que minimiza la pegajosidad de las cápsulas entre sí. También se pueden aplicar los agentes mediante procesos de recubrimiento electrostáticos, y como se detalló previamente, y pueden incluir cera, líquido, poliol u otras sustancias utilizadas en lugar de un agente de sedado en polvo.

Después del proceso de voltear las cápsulas, estas se transfieren a un tamiz vibrador donde se someten a vibración para eliminar el exceso de material de recubrimiento. El producto luego se pasa a través de un detector de metal para minimizar las oportunidades de contaminación del producto, y luego se empaacan a granel. Aunque hay espesor significativo de las cápsulas sin almidón, un nivel de almidón de 0.5% proporciona buenos resultados en la prevención de la pegajosidad de la cápsula.

De manera sorprendente, se encuentra que ciertas cápsulas relativamente pequeñas, tales como, por ejemplo 4 cápsulas Redondas, con ciertos rellenos, pueden no necesitar ningún secado antes de la aplicación de tratamientos de superficie. En tales casos, puede haber economías considerables en los tiempos de procesamiento y costes al mover directamente tales cápsulas de fabricación al tratamiento de superficie, y luego empaacularlas; eliminando así la etapa de secado tradicional.

Experimento 1

TABLA 1- Formulación de cápsula Inicial; Experimento 1

Material	% en la Fusión
de Gelatina de pescado de Gelificación 200	29.0
Glicerina	33.0
Almidón modificado	11.0
Agua purificada	27.0

La experimentación dirigida a una cápsula de gelatina con contenido de agua mayor que el normal se emprende con una gelatina de pescado que exhibe un poder de gelificación moderada (gelificación 200). En experimentos posteriores, la gelatina de relativamente mayor poder de gelificación (gelificación 275) también se encuentra que da excelentes resultados. La gelatina posteriormente se mezcla en una unidad de mezclado para mantener las temperaturas de proceso. La cantidad proporcional de agua purificada se transfiere a la unidad y se calienta a 55° C. Bajo vacío, la cantidad proporcional de gelatina de pescado requerida se transfiere al agua purificada caliente. La masa se mantiene a 55° C y se mezcla hasta que se obtienen una solución clara, que es aproximadamente 30 minutos. En un recipiente separado, se encuentra que la cantidad requerida de almidón o almidones, y por vía de ejemplo y sin limitación, el almidón hidroxipropilado funciona bien; se agrega a la cantidad de plastificante requerida (glicerina), la suspensión de plastificante/glicerina mezclada, y la suspensión se transfiere al gel de pescado. Otros plastificantes adecuados incluyen, pero no se limitan a: sorbitol, polietilenglicol, sacarosa, manitol, jarabe de maíz, fructosa, celulosa, sulfosuccinato de dioctil-sodio, citrato de trietilo, citrato de tributilo, 1,2-propilenglicol, mono-, di- o triacetatos de glicerol, y goma natural. La masa resultante se agita de forma continua y se calienta hasta que la temperatura del producto ha alcanzado 55° C. Se aplica vacío para desairear la masa, y la masa se transfiere en un recipiente enchaquetado adecuado, manteniendo la temperatura del producto entre 50° C y 55° C. Se agregan colores, sabores, y endulzantes opcionales utilizando una mezcladora.

La masa de gelatina se fabrica utilizando una máquina de encapsulación de boquilla rotatoria con cajas distribuidoras mantenidas a 38° C a 45° C, tambores de fundición enfriados entre 8° C y 12° C, y la cuña de inyección se mantiene a una temperatura de 28° C a 35° C. La máquina de encapsulación de boquilla rotatoria se coloca a diferentes velocidades de máquina de hasta 2.5 RPM y, utilizando barras guía de nivelación automática, el espesor de la cinta se mantiene a 0.025-0.028 pulgadas 0.0635-0.7112 cm. Se encuentra que esta formulación no se desempeña bien en el pelado de los tambores de fundición a mayores velocidades ni engruesa los espesores de la cinta. Las cápsulas formadas se secan en secadora para reducir la actividad del agua entre 38%-45% (Aw 0.38-0.45). El tiempo en el secador varía de acuerdo con el tamaño de la cápsula y la masa de cubierta, que está en el orden de 10-12 minutos para 4 cápsulas Redondas y hasta 12-15 minutos para 16 cápsulas Ovaladas. Después del proceso de secado en secadora, las cápsulas se transfieren en ya sea una bandeja de pulido o un sistema de formación de polvo en línea automatizado con este se recubre el producto con una capa de almidón, típicamente almidón de papa o maíz, aunque también son efectivos el almidón de tapioca, polvo de trigo, polvo de almidón de maíz encerado, y polvo de almidón alfa parcial. En particular, un almidón grado fino de tapioca da excelentes

resultados. Las cápsulas luego se voltean para producir una capa igual de almidón que previene la pegajosidad de las cápsulas entre sí. Además de los materiales en polvo ilustrados anteriormente, los materiales en polvo pueden incorporar ingredientes activos. Tales ingredientes activos pueden, en el caso de cápsulas medicadas, incluir tales medicamentos para mejorar, complementar o aliviar algún aspecto del relleno medicado de la cápsula. En el caso de cápsulas no medicadas, tales como, por vía de ilustración y sin limitación, incluyen saborizantes y agentes para refrescar la boca. Además, como se sabe bien en la técnica que ciertos compuestos saborizantes tienden a afectar la estructura de las cápsulas en sí mismas, tales como, por ejemplo, aumentando el entrecruzamiento de las cadenas de gelatina en las cubiertas de la cápsula; tales saborizantes se pueden seleccionar de saborizantes u otros grupos conocidos para minimizar este efecto de entrecruzamiento, y por lo tanto tienden a aumentar la estabilidad del producto. Las cápsulas se espolvorean con almidón a aproximadamente 5 gramos de almidón por 2-4/kg del producto. Se puede emplear un sistema de formación de polvo automatizado en línea para automatizar el proceso de formación en polvo, con niveles de formación de polvo en máquinas reguladas por parámetros predeterminados relacionados con el tamaño de la cápsula. Las cápsulas se transfieren en un tamiz vibrador donde se someten a vibración para eliminar el exceso de material de recubrimiento. El producto luego se pasa a través de un detector de metal para minimizar las oportunidades de contaminación del producto, y luego se empacan a granel.

TABLA 2 – Experimento 1; Gelatina, Detalles de Lote, Parámetros de Fabricación

Lote No.	Gelatina	Detalles de Lote	Parámetros
TB072	Gelatina de pescado de gelificación 200	relleno de aceite saborizado para cápsula Redonda 4	250 mg de relleno, cinta de 106 mg/ 0.025"/, 2.5 RPM
TB073	Gelatina de pescado de gelificación 200	relleno de aceite saborizado para cápsula Redonda 4	250 mg de relleno, cinta de 106 mg/ 0.015"/, 2.5 RPM
TB074	Gelatina de pescado de gelificación 200	relleno de aceite saborizado para cápsula Redonda 4	250 mg de relleno, cinta de 106 mg/ 0.025"/ 2.5 RPM
TB075	Gelatina de pescado de gelificación 200	relleno de aceite saborizado para cápsula Redonda 4	250 mg de relleno, cinta de 106 mg/ 0.025"/ 2.5 RPM
TB076	Gelatina de pescado de gelificación 200	relleno de aceite saborizado para cápsula Redonda 4	250 mg de relleno, cinta de 106 mg/ 0.025"/, 2.5 RPM
TB077	Gelatina de pescado de gelificación 200	relleno de aceite saborizado para cápsula Redonda 4	250 mg de relleno, cinta de 106 mg/ 0.025"/, 2.5 RPM
TB078	Gelatina de pescado de gelificación 200	relleno de aceite saborizado para cápsula Redonda 4	250 mg de relleno, cinta de 106 mg/ 0.025"/, 2.5 RPM
TB079	Gelatina de pescado de gelificación 200	relleno de aceite saborizado para cápsula Redonda 4	250 mg de relleno, cinta de 106 mg/ 0.025"/, 2.5 RPM

Se hacen mediciones iniciales de la apariencia de las cápsulas en cuanto a la Conformación del diseño de producto, tiempo de ruptura, desintegración, equilibrio relativo a la humedad y actividad del agua. Se evalúa de manera visual la Conformación, con cápsulas adjuntas que se Conforman si retienen su forma y textura originalmente fabricada. La desintegración de la cápsula y el tiempo de ruptura se evalúan de acuerdo con el método de prueba especificado por la Farmacopea Europea 4^a Edición. El tiempo de ruptura se define como el tiempo tomado por el sello de la cápsula para ser abierto y una cantidad visible del contenido líquido se verá por fuera de la cubierta. El tiempo de desintegración se define como el tiempo tomado por la cubierta de cápsula de gelatina para disolverse en el medio acuoso.

Se utiliza un medidor de actividad de agua de Rotronic (disponible de Rotronic AG; Suiza) para determinar la humedad relativa final (ERH) y la actividad del agua. Se colocan las cápsulas sobre estabilidad en jarras ámbar selladas a diferentes temperaturas y humedad relativa, y se prueban de forma periódica de acuerdo con los mismos parámetros de prueba.

TABLA 3 - Experimento 1; Datos de estabilidad de 1-8 semanas de Gel de Pescado Masticable (Lote TB072)

Punto de tiempo	Condiciones	Apariencia	Tiempo de ruptura (min)	Desintegración (min)	ERH (%)	Actividad del agua
0	Inicial	Conforme	0.3	2.0	42.5	0.43
1 semana	25° C/60% de HR	Conforme	0.2	2.2	43.1	0.43
2 semanas	25° C/60% de HR	Ligero agrupamiento	0.3	2.1	43.6	0.44
4 semanas	25° C/60% de HR	Conforme	0.3	2.7	42.5	0.43
8 semanas	25° C/60% de HR	Conforme	0.4	2.5	43.8	0.44
1 semana	30° C/65% de HR	Conforme	0.2	2.4	43.0	0.43
2 semanas	30° C/65% de HR	Conforme	0.4	2.6	44.0	0.44
4 semanas	30° C/65% de HR	Ligero agrupamiento	0.4	2.1	44.9	0.45
8 semanas	30° C/65% de HR		0.5	2.5	43.3	0.43

5

TABLA 4 -Experimento 1; Datos de estabilidad de 1-8 semanas de Gel de Pescado Masticable (Lote TB073)

Punto de tiempo	Condiciones	Apariencia	Tiempo de ruptura (min)	Desintegración (min)	ERH (%)	Actividad del agua
0	Inicial	Conforme	0.3	2.2	42.2	0.42
1 semana	25° C/60% de HR	Conforme	0.2	2.3	43.0	0.43
2 semanas	25° C/60% de HR	Conforme	0.3	2.6	44.2	0.44
4 semanas	25° C/60% de HR	Conforme	0.4	2.7	46.7	0.47
8 semanas	25° C/60% de HR	Conforme	0.4	2.5	47.5	0.48
1 semana	30° C/65% de HR	Conforme	0.3	2.5	42.9	0.43
2 semanas	30° C/65% de HR	Conforme	0.4	2.5	43.5	0.44
4 semanas	30° C/65% de HR	Ligero agrupamiento	0.6	2.6	44.6	0.45
8 semanas	30° C/65% de HR	Conforme	0.4	2.6	43.4	0.43

TABLA 5 -Experimento 1; Datos de estabilidad de 1-8 semanas de Gel de Pescado Masticable (Lote TB074)

Punto de tiempo	Condiciones	Apariencia	Tiempo de ruptura (min)	Desintegración (min)	ERH (%)	Actividad del agua
0	Inicial	Conforme	0.2	2.4	42.1	0.42
1 semana	25° C/60% de HR	Conforme	0.2	2.5	42.3	0.42
2 semanas	25° C/60% de HR	Conforme	0.2	2.3	45.5	0.46
4 semanas	25° C/60% de HR	Conforme	0.4	2.4	44.1	0.44
8 semana	25° C/60% de HR	Conforme	0.4	2.4	47.3	0.47
1 semana	30° C/65% de HR	Conforme	0.3	2.7	42.5	0.43
2 semanas	30° C/65% de HR	Conforme	0.7	3.1	44.2	0.44
4 semanas	30° C/65% de HR	Conforme	0.5	2.6	45.1	0.45
8 semanas	30° C/65% de HR	Conforme	0.4	2.5	50.3	0.50

TABLA 6 -Experimento 1; Datos de estabilidad de 1-8 semanas de Gel de pescado masticable (Lote TB075)

Punto de tiempo	Condiciones	Apariencia	Tiempo de ruptura (min)	Desintegración (min)	ERH (%)	Actividad del agua
0	Inicial	Conforme	0.2	2.4	41.8	0.42
1 semana	25° C/60% de HR	Conforme	0.3	2.4	42.3	0.42
2 semanas	25° C/60% de HR	Conforme	0.4	2.6	42.9	0.43
4 semanas	25° C/60% de HR	Conforme	0.4	2.6	44.1	0.44

(continuación)

Punto de tiempo	Condiciones	Apariencia	Tiempo de ruptura (min)	Desintegración (min)	ERH (%)	Actividad del agua
8 semanas	25° C/60% de HR	Conforme	0.4	2.5	46.0	0.46
1 semana	30° C/65% de HR	Conforme	0.5	2.5	42.5	0.43
2 semanas	30° C/65% de HR	Conforme	0.4	2.7	44.4	0.44
4 semanas	30° C/65% de HR	Conforme	0.6	2.7	45.2	0.45
8 semanas	30° C/65% de HR	Ligero agrupamiento	0.6	2.5	45.0	0.45

TABLA 7 -Experimento 1; Datos de estabilidad de 1-8 semanas de Gel de pescado masticable (Lote TB076)

Punto de tiempo	Condiciones	Apariencia	Tiempo de ruptura (min)	Desintegración (min)	ERH (%)	Actividad del agua
0	Inicial	Conforme	0.3	1.4	39.3	0.40
1 semana	25° C/60% de HR	Conforme	0.4	1.9	40.6	0.41
2 semanas	25° C/60% de HR	Conforme	0.3	2.1	42.5	0.43
4 semanas	25° C/60% de HR	Conforme	0.3	2.0	43.9	0.44
8 semanas	25° C/60% de HR	Conforme	0.5	1.9	44.9	0.45
1 semana	30° C/65% de HR	Conforme	0.4	1.7	39.6	0.40
2 semanas	30° C/65% de HR,	Conforme	0.4	2.0	41.2	0.41
4 semanas	30° C/65% de HR	Conforme	0.4	2.5	44.5	0.45
8 semanas	30° C/65% de HR	Conforme	0.7	1.8	45.6	0.46

TABLA 8 -Experimento 1; Datos de estabilidad de 1-8 semanas de Gel de pescado masticable Lote TB077)

Punto de tiempo	Condiciones	Apariencia	Tiempo de ruptura (min)	Desintegración (min)	ERH (%)	Actividad del agua
0	Inicial	Conforme	0.4	1.6	39.0	0.39
1 semana	25° C/60% de HR	Conforme	0.3	1.8	39.4	0.39
2 semanas	25° C/60% de HR	Conforme	0.4	1.8	40.9	0.41
4 semanas	25° C/60% de HR	Conforme	0.4	2.0	45.9	0.46
8 semanas	25° C/60% de HR	Conforme	0.4	1.6	41.2	0.41
1 semana	30° C/65% de HR	Conforme	0.4	1.7	38.9	0.39
2 semanas	30° C/65% de HR	Conforme	0.5	1.7	46.0	0.46
4 semanas	30° C/65% de HR	Conforme	0.4	2.1	41.2	0.41
8 semanas	30° C/65% de HR	Conforme	0.5	1.6	42.5	0.43

TABLA 9 -Experimento 1; Datos de estabilidad de 1-8 semanas de Gel de pescado masticable (Lote TB078)

Punto de tiempo	Condiciones	Apariencia	Tiempo de ruptura (min)	Desintegración (min)	ERH (%)	Actividad del agua
0	Inicial	Conforme	0.3	1.7	38.2	0.38
1 semana	25° C/60% de HR	Conforme	0.3	1.5	39.1	0.39
2 semanas	25° C/60% de HR	Conforme	0.4	2.1	40.2	0.40
4 semanas	25° C/60% de HR	Conforme	0.3	1.8	45.1	0.45
8 semanas	25° C/60% de HR	Conforme	0.5	1.7	41.8	0.42
1 semana	30° C/65% de HR	Conforme	0.5	1.7	38.4	0.38
2 semanas	30° C/65% de HR	Conforme	0.4	1.9	40.7	0.41
4 semanas	30° C/65% de HR	Conforme	0.5	1.9	41.3	0.41
8 semanas	30° C/65% de HR	Conforme	0.7	2.0	42.2	0.42

TABLA 10 -Experimento 1; Datos de estabilidad significativamente 1-8 semanas de Gel de pescado masticable (Lote TB079)

Punto de tiempo	Condiciones	Apariencia	Tiempo de ruptura (min)	Desintegración (min)	ERH (%)	Actividad del agua
0	Inicial	Conforme	0.4	1.4	39.0	0.39
1 semana	25° C/60% de HR	Conforme	0.4	1.6	39.4	0.39
2 semanas	25° C/60% de HR	Conforme	0.3	2.3	40.7	0.41
4 semanas	25° C/60% de HR	Conforme	0.3	1.8	41.5	0.42
8 semanas	25° C/60% de HR	Conforme	0.5	1.7	44.5	0.45
1 semana	30° C/65% de HR	Conforme	0.4	1.8	39.4	0.39
2 semanas	30° C/65% de HR	Conforme	0.3	2.0	40.2	0.40
4 semanas	30° C/65% de HR	Conforme	0.3	1.9	41.1	0.41
8 semanas	30° C/65% de HR	Conforme	0.5	1.7	40.0	0.40

5 Las cápsulas de gelatina presentan excelentes pruebas de calidades tales como ruptura rápida y disolución rápida, que tienden a predecir buenas calidades organolépticas. La ligera prolongación de tiempo de ruptura y los tiempos de desintegración sobre los valores iniciales se ven durante el programa de prueba de estabilidad de 8 semanas. La estabilidad de la hidratación, cuando se mide mediante el equilibrio relativo a la humedad y la actividad del agua son relativamente constantes a través de todas las muestras probadas. Hay dificultad en mantener las cápsulas a las condiciones de temperatura más alta y humedad relativa más altas probadas. Bajo condiciones de almacenamiento de 35° C y 60% de HR, las cápsulas tienden a agruparse, y en algunas formulaciones, aún a fundirse. Dado que incluso el agrupamiento es menos grave que la fusión es comercialmente desventajoso, y como se desea que las cápsulas resistan las condiciones de almacenamiento más rigurosas, se emprenden experimentos adicionales en esfuerzos para fortalecer las cápsulas para tales condiciones severas de almacenamiento, sin perder las propiedades organolépticas deseables observadas en el Experimento 1.

15 Experimento 2

20 Se realiza experimentación para cambiar las composiciones de gelatina, pero manteniendo en otra forma las proporciones de formulación del Experimento 1. De acuerdo con lo anterior, se prueban composiciones en las que la gelatina comprende 29% p/p de la fusión, utilizando Gelatina de pescado de poder de gelificación 275 (Lotes TB087-89), gelificación 150 de gelatina de cuero de bovino encalado (Lotes TB090-92), y una combinación de Gelatina de pescado de poder de gelificación 275 (8% de composición total) y gelificación 150 gelatina de cuero de bovino encalado (21% de composición total). Se formulan Cápsulas utilizando diferentes rellenos, que incluyen aceite y pasta de menta (estructurada) de acuerdo con las siguientes formulaciones:

TABLA 11 –Experimento 2; Formulaciones de relleno

Material	Cantidades en mg/cápsula		
	2 Cápsula de aceite estructurada redonda	4 Cápsula de aceite estructurada redonda	16 Pasta Ovalada
Triglicéridos de cadena mediana	82	206	481
Esferas de Kaorich			49.8
Loders 7 (Grasa vegetal dura)			213.76
Lecitina delgada (liviana)			12.84
Levomentol			26.08
Aspartame NF	1	2	7.16
Sacarina de Sodio			.652
Aceite de menta			8.708
Manitol BP/EP			200
Sabor a menta	13	31	
Dióxido de sílice coloidal	3	8	
Agua purificada	1	3	
Total	100	250	1000

TABLA 12 -Experimento 2; Gelatinas, Detalles de Lote, Parámetros de Fabricación

Lote No.	Gelatina	Detalles de Lote	Parámetros
TB087	Gelificación 275 de Gelatina de pescado	Cápsulas de Gel de Pescado de Menta Redondas 2	100 mg de relleno, cubierta de 45 mg/0.015" (0.0381 cm), 3 RPM
TB088	Gelificación 275 de Gelatina de pescado	Cápsulas de Gel de Pescado de Menta Redondas 4	250 mg de relleno, cubierta de 64 mg/0.015" (0.0381 cm), 3 RPM
TB089	Gelificación 275 de Gelatina de pescado	Cápsulas de Gel de Pescado de Pasta de Menta Ovaladas 16	1000 mg de relleno, cubierta de 208 mg/0.015" (0.0381 cm), 3 RPM
TB090	Gelificación 150 de Gelatina de Cuero de Bovino Encalado	Cápsulas de Bovino de Menta Redondas 2	100 mg de relleno, cubierta de 45 mg/0.015" (0.0381 cm), 3 RPM

(continuación)

Lote No.	Gelatina	Detalles de Lote	Parámetros
TB091	Gelificación 150 de Gelatina de Cuero de Bovino Encalado	Cápsulas de Bovino de Menta Redondas 4	250 mg de relleno, cubierta de 64 mg/0.015" (0.0381 cm), 3 RPM
TB092	Gelificación 150 de Gelatina de Cuero de Bovino Encalado	Cápsulas de Gel de bovino de Pasta de Menta Ovaladas 16	1000 mg de relleno, cubierta de 208 mg/0.015" (0.0381 cm), 3 RPM
TB095	Gelificación 275 de Gelatina de pescado (8%) Gelificación 150 de Gelatina de Cuero de Bovino Encalado (21%)	Mezcla de Bovino y pescado de Menta de Cápsula Redonda 2	100 mg de relleno, cubierta de 45 mg/0.015" (0.0381 cm), 3 RPM
TB096	Gelificación 275 de Gelatina de pescado (8%) Gelificación 150 de Gelatina de Cuero de Bovino Encalado (21 %)	Mezcla de Bovino- pescado de Menta de Cápsula Redonda 4	250 mg de relleno, cubierta de 64 mg/0.015" (0.0381 cm), 3 RPM
TB097	Gelificación 275 de Gelatina de pescado (8%) Gelificación 150 de Gelatina de Cuero de Bovino Encalado (21%)	Mezcla de Bovino- pescado de Menta de Cápsula Ovalada 16	1000 mg de relleno, cubierta de 208 mg/0.015" (0.0381 cm), 3 RPM

5 La gelatina o gelatinas se mezclan en una unidad de mezclado para mantener temperaturas de proceso. La cantidad proporcional de agua purificada se transfiere a la unidad y se calienta a 55° C. Bajo vacío, la cantidad proporcional de gelatina o gelatinas de pescado requerida se transfiere al agua purificada caliente. La masa se mantiene a 55° C y se mezcla hasta que se obtienen una solución clara, que es aproximadamente 30 minutos. En un recipiente separado, la cantidad requerida de almidón o almidones se agrega a la cantidad requerida de plastificante (glicerina), la suspensión de plastificante/glicerina mezclada, y la suspensión se transfiere a la mezcla de gelatina.

10 La masa resultante se agita de forma continua y se calienta hasta que la temperatura del producto ha alcanzado 55° C. Se aplica vacío para desairear la masa, y la masa se transfiere en un recipiente enchaquetado adecuado, manteniendo la temperatura del producto entre 50° C y 55° C. Se agregan colores, sabores, y endulzantes opcionales utilizando una mezcladora.

15 La masa de gelatina se fabrica utilizando una máquina de encapsulación de boquilla rotatoria con cajas distribuidoras mantenidas a 38° C a 45° C, tambores de fundición enfriados entre 8° C y 12° C, y la cuña de inyección se mantiene a una temperatura de 28° C a 35° C. La máquina de encapsulación de boquilla rotatoria se coloca a diferentes velocidades de máquina de hasta 3.5 RPM y, utilizando barras guía de nivelación automática, el espesor de la cinta se mantiene por debajo de 0.015 pulgadas 0.0381 cm. Las cápsulas formadas se secan en secadora para reducir la actividad del agua entre 38%-45% (Aw 0.38-0.45). El tiempo en el secador varía de acuerdo

20 con el tamaño de la cápsula y la masa de cubierta, que está en el orden de 10-12 minutos para 4 cápsulas Redondas y hasta 12-15 minutos para 16 cápsulas Ovaladas. Después del proceso de secado en secadora, las cápsulas se transfieren en ya sea una bandeja de pulido o un sistema de formación de polvo en línea automatizado con este se recubre el producto con una capa de almidón, típicamente almidón de papa o maíz, aunque también son efectivos el almidón de tapioca, polvo de trigo, polvo de almidón de maíz encerado, y polvo de almidón alfa parcial.

25 En particular, un almidón grado fino de tapioca da excelentes resultados. Las cápsulas luego se voltean para producir una capa igual de almidón que previene la pegajosidad de las cápsulas entre sí. Además de los materiales en polvo ilustrados anteriormente, los materiales en polvo pueden incorporar ingredientes activos. Tales ingredientes activos pueden, en el caso de cápsulas medicadas, incluir tales medicamentos para mejorar, complementar o aliviar algún aspecto del relleno medicado de la cápsula. En el caso de cápsulas no medicadas, tales como, por vía de

30 ilustración y sin limitación, incluyen saborizantes y agentes para refrescar la boca. Además, como se sabe bien en la técnica que ciertos compuestos saborizantes tienden a afectar la estructura de las cápsulas en sí mismas, tales como, por ejemplo, aumentando el entrecruzamiento de las cadenas de gelatina en las cubiertas de la cápsula; tales saborizantes se pueden seleccionar de saborizantes u otros grupos conocidos para minimizar este efecto de entrecruzamiento, y por lo tanto tienden a aumentar la estabilidad del producto.

5 Las cápsulas se espolvorean con almidón a aproximadamente 5 gramos de almidón por 2-4/kg del producto. Un sistema de formación de polvo automatizado en línea se puede emplear para automatizar el proceso de formación en polvo, con niveles de formación de polvo en máquinas regulados por parámetros predeterminados relacionados con el tamaño de la cápsula. Las cápsulas se transfieren en un tamiz vibrador donde se someten a vibración para eliminar el exceso de material de recubrimiento. El producto luego se pasa a través de un detector de metal para minimizar las oportunidades de contaminación del producto, y luego se empacan a granel.

10 Se hacen mediciones iniciales de la apariencia de las cápsulas como para la Conformación con el diseño de producto, tiempo de ruptura, desintegración, equilibrio relativo a la humedad y actividad del agua. Se colocan las cápsulas sobre estabilidad en jarras ámbar selladas a diferentes temperaturas y humedad relativa, y se prueban de forma periódica de acuerdo con los mismos parámetros de prueba.

TABLA 13 -Experimento 2; Prueba de Estabilidad en 2 Semanas (Gel de pescado)

Lote No.	Condiciones	Apariencia	Tiempo de ruptura (min)	Desintegración (min)	ERH (%)	Actividad del agua
TB087	Inicial (Tiempo = 0)	Conforme	0.2	0.9	30.2	0.30
TB087	25° C/60% de HR	Conforme	0.3	1.0	41.2	0.41
TB087	30° C/65% de HR	Conforme	0.3	0.9	45.1	0.45
TB087	35° C/60% de HR	Conforme	0.4	1.1	41.1	0.41
TB087	40° C/75% de HR	Ligero agrupamiento	NT	NT	NT	NT
TB088	Inicial	Conforme	0.2	1.2	28.9	0.29
TB088	25° C/60% de HR	Conforme	0.2	0.9	32.2	0.32
TB088	30° C/65% de HR	Conforme	0.2	0.9	35.0	0.35
TB088	35° C/60%		0.3	0.9	38.6	0.39
TB088	40° C/75% de HR	Ligero agrupamiento	NT	NT	NT	NT
TB089	Inicial	Conforme	0.5	1.3	34.7	0.35
TB089	25° C/60% de HR	Conforme	0.3	1.2	34.8	0.35
TB089	30° C/65% de HR	Ligero agrupamiento	0.5	1.4	35.5	0.36

(continuación)

Lote No.	Condiciones	Apariencia	Tiempo de ruptura (min)	Desintegración (min)	ERH (%)	Actividad del agua
TB089	35° C/60% de HR	Agrupamiento severo	0.6	2.1	37.9	0.38
TB089	40° C/75% de HR	Fundida	NT	NT	NT	NT

TABLA 14 -Experimento 2; Prueba de Estabilidad en 2 Semanas* (Gel de Bovino)

Lote No.	Condiciones	Apariencia	Tiempo de ruptura	Desintegración	ERH (%)	Actividad del agua
TB090	Inicial	Conforme	0.2	0.9	32.0	0.32
TB090	25° C/60% de HR	Conforme	0.4	1.0	37.1	0.37
TB090	30° C/65% de HR	Conforme	0.3	0.9	36.2	0.36
TB090	35° C/60% de HR	Conforme	0.3	0.9	45.0	0.45
TB090	40° C/75% de HR	Agrupamiento severo	NT	NT	NT	NT
TB091	Inicial	Conforme	0.2	1.3	30.1	0.30
TB091	25° C/60% de HR	Conforme	0.3	1.0	33.3	0.33
TB091	30° C/65% de HR	Conforme	0.3	1.0	37.4	0.37
TB091	35° C/60% de HR	Ligero agrupamiento ⁺	0.3	1.1	39.1	0.39
TB091*	40° C/75% de HR	Ligero agrupamiento ⁺	0.8	1.7	43.9	0.44
TB092	Inicial	Conforme	0.4	2.0	36.4	0.36
TB092	25°C/60% de HR	Conforme	0.6	2.0	36.3	0.36
TB092	30° C/65% de HR,	Ligero agrupamiento	0.7	1.8	40.7	0.41

(continuación)

Lote No.	Condiciones	Apariencia	Tiempo de ruptura	Desintegración	ERH (%)	Actividad del agua
TB092	35° C/60% de HR	Ligero agrupamiento	0.8	2.1	38.9	0.39
TB092	40° C/75% de HR	Fundida	NT	NT	NT	NT
+ Burbuja de aire en Relleno						
* Lote TB091 a 40° C/75% de HR probado en 3 semanas debido a error en medición en 2 semanas						

TABLA 15 -Experimento 2; Prueba de Estabilidad en 2 Semanas (Gel de Bovino y Pescado)

Lote No.	Condiciones	Apariencia	Tiempo de ruptura	Desintegración	ERH (%)	Actividad del agua
TB095	Inicial	Conforme	0.1	1.0	29.6	0.30
TB095	25° C/60%	Conforme RH	0.3	1.4	26.1	0.26
TB095	30° C/65% de HR	Conforme	0.5	1.1	28.2	0.28
TB095	35° C/60% de HR	Conforme	0.4	1.1	46.7	0.47
TB095	40° C/75% de HR	Ligero agrupamiento	NT	NT	NT	NT
TB096	Inicial	Conforme	0.1	1.0	29.6	0.30
TB096	25° C/60% de HR	Conforme	0.3	1.3	31.2	0.31
TB096	30° C/65%	Conforme	0.3 RH	1.1	34.1	0.34
TB096	35° C/60% de HR	Conforme	0.5	1.2	33.6	0.34
TB096	40° C/75% de HR	Ligero agrupamiento	NT	NT	NT	NT
TB097	Inicial	Conforme	0.3	1.7	36.6	0.37
TB097	25° C/60% de HR	Conforme	0.4	2.1*	36.7	0.37

(continuación)

Lote No.	Condiciones	Apariencia	Tiempo de ruptura	Desintegración	ERH (%)	Actividad del agua
TB097	30° C/65% de HR	Ligero agrupamiento	0.7	2.1*	43.1	0.43
TB097	35° C/60% de HR	Ligero agrupamiento	1.3	2.2*	38.1	0.38
TB097	40° C/75% de HR	Fundida	NT	NT	NT	NT
* Tiempo para que el gel se funda. El Relleno permanece como un Grumo pero se disuelve dentro de 5 minutos						

TABLA 16 -Experimento 2; Prueba de Estabilidad en 4 Semanas (Gel de pescado)

Lote No.	Condiciones	Apariencia	Tiempo de ruptura (min)	Desintegración (min)	ERH (%)	Actividad del agua
TB087	Inicial	Conforme	0.2	0.9	30.2	0.30
TB087	25° C/60% de HR	Conforme	0.3	0.9	49.5	0.50
TB087	30° C/65% de HR	Conforme	0.4	0.9	51.7	0.52
TB087	35° C/60% de HR	Conforme	0.5	1.0	47.8	0.48
TB087	40° C/75% de HR	Fundida	NT	NT	NT	NT
TB088	Inicial	Conforme	0.2	1.2	28.9	0.29
TB088	25° C/60% de HR	Conforme	0.3	1.0	35.8	0.36
TB088	30° C/65% de HR	Conforme	0.3	0.8	45.0	0.45
TB088	35° C/60% de HR	Ligero agrupamiento	0.5	1.0	40.4	0.40
TB088	40° C/75% de HR	Fundida	NT	NT	NT	NT
TB089	Inicial	Conforme	0.5	1.3	34.7	0.35

(continuación)

Lote No.	Condiciones	Apariencia	Tiempo de ruptura (min)	Desintegración (min)	ERH (%)	Actividad del agua
TB089	25° C/60% de HR	Conforme	0.4	1.5	35.5	0.36
TB089	30° C/65% de HR	Ligero agrupamiento	0.7	1.5	36.2	0.36
TB089	35° C/60% de HR	Agrupamiento severo	NT	NT	NT	NT
TB089	40° C/75% de HR	Fundida	NT	NT	NT	NT

TABLA 17 -Experimento 2; Prueba de Estabilidad en 4 Semanas (Gel de Bovino)

Lote No.	Condiciones	Apariencia	Tiempo de ruptura	Desintegración	ERH (%)	Actividad del agua
TB090	Inicial	Conforme	0.2	0.9	32.0	0.32
TB090	25° C/60% de HR	Conforme	0.4	1.0	35.6	0.36
TB090	30° C/65% de HR	Conforme	0.3	0.9	38.8	0.39
TB090	35° C/60% de HR	Conforme	0.6	1.3	47.1	0.47
TB090	40° C/75% de HR	Agrupamiento severo	NT	NT	NT	NT
TB091	Inicial	Conforme	0.2	1.3	30.1	0.30
TB091	25° C/60% de HR	Conforme	0.2	1.2	34.9	0.35
TB091	30° C/65% de HR	Conforme	0.4	1.2	33.8	0.34
TB091	35° C/60% de HR	Ligero agrupamiento	0.6	1.6	40.9	0.41
TB091	40° C/75% de HR	Ligero agrupamiento	0.5	1.6	37.6	0.38
TB092	Inicial	Conforme	0.4	2.0	36.4	0.36
TB092	25° C/60% de HR	Conforme	0.3	2.0	39.7	0.40
TB092	30° C/65% de HR	Ligero agrupamiento ⁺	0.9	2.2	37.0	0.37

(continuación)

Lote No.	Condiciones	Apariencia	Tiempo de ruptura	Desintegración	ERH (%)	Actividad del agua
TB092	35° C/60% de HR	Ligero agrupamiento ⁺	1.4	2.2	45.0	0.45
TB092	40° C/75% de HR	Fundida	NT	NT	NT	NT
+ Burbuja de aire en Relleno						

TABLA 18 - Experimento 12; Prueba de Estabilidad en 4 Semanas (Gel de Bovino y Pescado)

Lote No.	Condiciones	Apariencia	Tiempo de ruptura	Desintegración	ERH (%)	Actividad del agua
TB095	Inicial	Conforme	0.1	1.0	29.6	0.30
TB095	25° C/60% de HR	Conforme	0.4	1.2	24.3	0.24
TB095	30° C/65% de HR	Conforme	0.3	1.2	23.5	0.24
TB095	35° C/60% de HR	Conforme	0.4	1.3	34.8	0.35
TB095	40° C/75% de HR	Ligero agrupamiento	0.7	1.7	47.1	0.47
TB096	Inicial	Conforme	0.1	1.0	29.6	0.30
TB096	25° C/60%	Conforme	0.4	1.1	33.1	0.33
TB096	30° C/65% de HR	Conforme	0.3	1.1	32.2	0.32
TB096	35° C/60% de HR	Conforme	0.6	1.3	37.1	0.37
TB096 (3 semanas)	40° C/75% de HR	Agrupamiento severo	NT	NT	NT	NT
TB097	Inicial	Conforme	0.3	1.7	36.6	0.37
TB097	25° C/60%	Conforme	0.7	4.1***	37.4	0.37
TB097	30° C/65% de HR	Ligero agrupamiento	1.0	4.8***	37.7	0.38
TB097	35° C/60% de HR	Ligero agrupamiento	1.2	5.6***	40.3	0.40

(continuación)

Lote No.	Condiciones	Apariencia	Tiempo de ruptura	Desintegración	ERH (%)	Actividad del agua
TB097	40° C/75%	Fundida	NT	NT	NT	NT
*** Tiempo para que el relleno y gel se fundan (Ver "Resultados y Evaluación del Experimento 2)						

Resultados y Evaluación del Experimento 2

- 5 Las cápsulas de gelatina presentan excelentes calidades de prueba tales como ruptura rápida y disolución rápida, que tienden a predecir buenas calidades organolépticas, similares a aquellas vistas con las cápsulas preparadas en el Experimento 1. En algunas realizaciones se ve la ligera prolongación del tiempo de ruptura y los tiempos de desintegración sobre los valores iniciales durante el programa de prueba de estabilidad de 4 semanas. Cuando se mide la hidratación mediante equilibrio con relación a la humedad y la actividad del agua tiende a aumentar con el tiempo a través de todas las muestras probadas. Hay dificultad en mantener las cápsulas en las condiciones de temperatura y humedad relativa más alta probadas. La falla de las cápsulas que contienen solo gelatina derivadas del pescado lleva en parte a la prueba de combinaciones de bovino y pescado /bovino. Hubo una mejora en este aspecto en comparación con el Experimento 1. En la mejora sobre los resultados del Experimento 1, más realizaciones son capaces de sobrevivir a las condiciones de almacenamiento de 35° C y 60% de HR, con algunas que sobreviven a condiciones de almacenamiento de 40° C y 75% de HR. En particular, los lotes TB091 (4 Relleno de gelatina de bovino con aceite de menta Redondo) y TB095 (2 relleno de combinación de pescado y bovino con aceite de menta Redondo) retienen parámetros de prueba aceptables a esta temperatura más alta/HR.

De forma interesante, el mayor poder de gelificación no se asocia con un mayor de trato de la diferencia en el desempeño de las características de las cápsulas, lo que sugiere que el efecto del almidón, en este caso el almidón sustancialmente no gelatinizado, tiene un mayor efecto que aquel que se consideró hasta ahora.

En un principio, el uso de mayor poder de gelificación de Gelatina en el Experimento 2 sugiere la posibilidad de fundir cintas que son significativamente más delgadas que las cintas tradicionales utilizadas en un proceso de encapsulación de boquilla rotatoria. Como se anotó anteriormente, en el Experimento 2 la máquina de encapsulación de boquilla rotatoria se coloca a diferentes velocidades de máquina de hasta 3.5 RPM y, utilizando barras guía de nivelación automática, el espesor de la cinta se mantiene tan bajo como 0.015 pulgadas (0.0381 cm).

Se espera que esto necesariamente lleva a una mayor la relación de cubierta a relleno; es decir, debido a que la pared de la cápsula es más delgada, se incluye más material de relleno, y menos material de cápsula de gelatinización, con cada dosis oral. La medición confirma esto, como se ve en la Tabla 19.

TABLA 19 Relación de cubierta a relleno* de las cápsulas de pared delgadas de la presente invención

Tamaño	Relación de Cinta Delgada de la presente invención	Relación de la cinta de gelatina estándar
2 redonda	1:2.5-2.8	1:2-2.6
4 redonda	1:4.5-4.8	1:2.2-2.6
16 ovalada	1:5.5-5.9	1:2.5 -3.0
* Relleno con densidad estandarizada utilizado en todas las muestras		

Esta mayor relación de cubierta a relleno lleva a una menor masa de la gelatina asociada con cada dosis oral, llevando por lo tanto a una ruptura más fácil y rápida de las cápsulas en la cavidad oral en comparación con la cubierta masticable estándar. Se proporciona un panel de sabor organoléptico con muestras, en una prueba de sabor de doble ciego. No se etiquetan todas las cápsulas y se rellenan con el mismo compuesto de menta. Los diferentes tamaños de cápsulas producidos por la técnica de película delgada de la presente invención y por un proceso de encapsulación estándar que demanda cintas de espesor tradicional se saborean en forma aleatoria. Los

probadores reportan que las cápsulas de película delgada de manera general han mejorado las propiedades organolépticas tales como mejor textura en la boca, facilidad mejorada de disolución, y menos percepción de la masa de gelatina en la boca.

- 5 A pesar de las considerables diferencias en la formulación, los paneles de sabor se reportan favorablemente sobre las cápsulas de la presente invención en comparación con aquellas fabricadas de acuerdo con el método de la Solicitud de Patente de Utilidad de co- propiedad de los Estados Unidos No. 10/456,450 otorgada a Makino. En relación con las cápsulas de Makino, se observa que las cápsulas de la presente invención exhiben un expansión al 26.8% durante el ablandamiento, en comparación con una expansión del 0.7% durante el ablandamiento para las cápsulas de Makino que puede en parte responder a las excelentes cualidades organolépticas. Adicionalmente, las
10 presentes cápsulas exhiben ablandamiento sobre un rango de 34-139° C, en comparación con un rango de 44-77° C para las cápsulas de acuerdo con Makino.

Aplicabilidad industrial

- 15 El método y material de la presente invención permite que se forme una cápsula de gelatina que tenga buenas propiedades organolépticas, tales como fácil ruptura y buena percepción bucal luego de masticación, así como también da estabilidad satisfactoria bajo tiempos y condiciones de almacenamiento predeterminados. La utilización de poder de gelificación de Gelatina mayor que la normal combinada con almidón sustancialmente no gelatinizado permite que se fabriquen cápsulas de cintas utilizando un método de encapsulación de boquilla rotatoria, que son mucho más delgadas que las utilizadas hasta ahora. Tales cápsulas son blandas y masticables y tienen una relación de masa significativamente inferior de la cubierta a relleno, que resulta en cantidades pequeñas de material de
20 cápsula asociado con cada dosis oral. Las cápsulas permiten la dosificación agradable y efectiva, en la cavidad oral, de un amplio rango de medicamentos y productos alimenticios.

REIVINDICACIONES

1. Una cápsula de gelatina terminada lista para empaque, que incluye una cubierta de cápsula formada de una película de cápsula; en donde la cubierta de cápsula terminada tiene una composición final que incluye:

20 a 55% en peso de por lo menos una gelatina de gelificación 275;

5 19-40% en peso de plastificante; y

5-35% en peso de por lo menos un almidón sustancialmente hidroxipropilado no gelatinizado.
2. La cápsula de la reivindicación 1, en donde el plastificante se selecciona de polietilenglicol, sacarosa, manitol, jarabe de maíz, fructosa, celulosa, sulfosuccinato de dioctil-sodio, citrato de trietilo, citrato de tributilo, 1,2 propilenglicol, mono-, di- o triacetatos de glicerol, glicerina, sorbitol y goma natural.
- 10 3. La cápsula de la reivindicación 1, en la que la cápsula incluye 25-40% en peso de por lo menos una gelatina.
4. La cápsula de la reivindicación 1, en la que la cápsula incluye 7-30% en peso de por lo menos un almidón sustancialmente hidroxipropilado, no gelatinizado.
5. La cápsula de la reivindicación 1, en donde por lo menos una gelatina es una gelatina de bovino.
- 15 6. La cápsula de la reivindicación 1, en donde por lo menos una gelatina es una combinación de gelatinas de pescado y de bovino.
7. La cápsula de la reivindicación 1, en donde por lo menos una gelatina es una combinación de una pluralidad de gelatinas de pescado.
8. La cápsula de la reivindicación 6, en donde la gelatina incluye 5-95% en peso de gelatina de pescado y 5-95% en peso de gelatina de bovino.
- 20 9. La cápsula de la reivindicación 6, en donde la gelatina incluye 25-35% en peso de gelatina de pescado y 65-75% en peso de gelatina de bovino.
10. La cápsula de la reivindicación 6, en donde la gelatina incluye 28% en peso de gelatina de pescado y 72% en peso de gelatina de bovino.
11. Un proceso de encapsulación de gelatina por boquilla rotatoria que incluye las etapas de:

25 a. fundir a una primera velocidad predeterminada una primera cinta de gelatina continua que tiene un primer espesor predeterminado sobre un primer tambor de fundición que tiene una primera temperatura predeterminada enfriada a menos temperatura que la temperatura ambiente;
- 30 b. fundir a una segunda velocidad predeterminada una segunda cinta de gelatina continua que tiene un segundo espesor predeterminado sobre un segundo tambor de fundición que tiene una segunda temperatura predeterminada enfriada a menos temperatura que la temperatura ambiente;
- c. unir la primera cinta de gelatina y la segunda cinta de gelatina para formar bolsas de gel e inyectar material de relleno en las bolsas de gel para producir cápsulas de gelatina recién formadas; y
- d. procesar las cápsulas recién formadas para reducir la pegajosidad de la superficie.
12. El proceso de la reivindicación 11, en donde la primera y segunda velocidad de fundido predeterminada es igual a o está entre 2.0 y 2.5 RPM.
- 35 13. El proceso de la reivindicación 11, en donde la primera y segunda velocidad de fundido predeterminada es igual a o está entre 2.5 y 3.0 RPM.
14. El proceso de la reivindicación 11, en donde la primera y segunda velocidad de fundido predeterminada es igual a o está entre 3.0 y 3.3 RPM.

15. El proceso de la reivindicación 11, en donde la primera y segunda velocidad de fundido predeterminada es igual a o está entre 3.3 y 3.5 RPM.
16. El proceso de la reivindicación 11, en donde la primera y segunda velocidad de fundido predeterminada es igual a o está entre 3.5 y 4.5 RPM.
- 5 17. El proceso de la reivindicación 11, en donde el primer y segundo espesor predeterminado es menor de 0.076 centímetros.
18. El proceso de la reivindicación 11, en donde el primer y segundo espesor predeterminado es menor de 0.064 centímetros.
- 10 19. El proceso de la reivindicación 11, en donde el primer y segundo espesor predeterminado es menor de 0.051 centímetros.
20. El proceso de la reivindicación 11, en donde el primer y segundo espesor predeterminado es menor de 0.038 centímetros.
21. El proceso de la reivindicación 11, en donde la primera y segunda temperatura predeterminada es menor de 12° C.
- 15 22. El proceso de la reivindicación 11, en donde la primera y segunda temperatura predeterminada está entre 8° C y 10° C.
23. El proceso de la reivindicación 11, en donde el enfriamiento de los tambores de fundición a una primera y segunda temperatura predeterminada menor que la temperatura ambiente se logra mediante enfriamiento con agua de los tambores.
- 20 24. El proceso de la reivindicación 11, en donde el enfriamiento de los tambores de fundición a una primera y segunda temperatura predeterminada menor que la temperatura ambiente se logra mediante enfriamiento con aire de los tambores.
25. El proceso de la reivindicación 11, en donde la etapa de procesar las cápsulas recién formadas incluye una etapa de secar las cápsulas.
- 25 26. El proceso de la reivindicación 11, en donde la etapa de procesar las cápsulas recién formadas incluye una etapa de aplicar un tratamiento de superficie a las cápsulas.
27. El proceso de la reivindicación 26, en donde el tratamiento de superficie incluye agregar por lo menos un agente seleccionado para mejorar, complementar o aliviar un aspecto del relleno de la cápsula.
- 30 28. El proceso de la reivindicación 26, en donde el tratamiento de superficie incluye agregar por lo menos un agente saborizante.
29. El proceso de la reivindicación 28, en donde el agente saborizante se selecciona por tener un impacto mínimo sobre el entrecruzamiento de la gelatina en la cápsula.
30. El proceso de la reivindicación 26, en donde el tratamiento de superficie incluye la adición de un agente formador de polvo.
- 35 31. El proceso de la reivindicación 30, en donde el agente en polvo es por lo menos un almidón.
32. El proceso de la reivindicación 31, en donde por lo menos un almidón incluye almidón de tapioca.

Micrográficas de luz de mediante luz polarizada muestra cruces de Malta de granos no gelatinizados

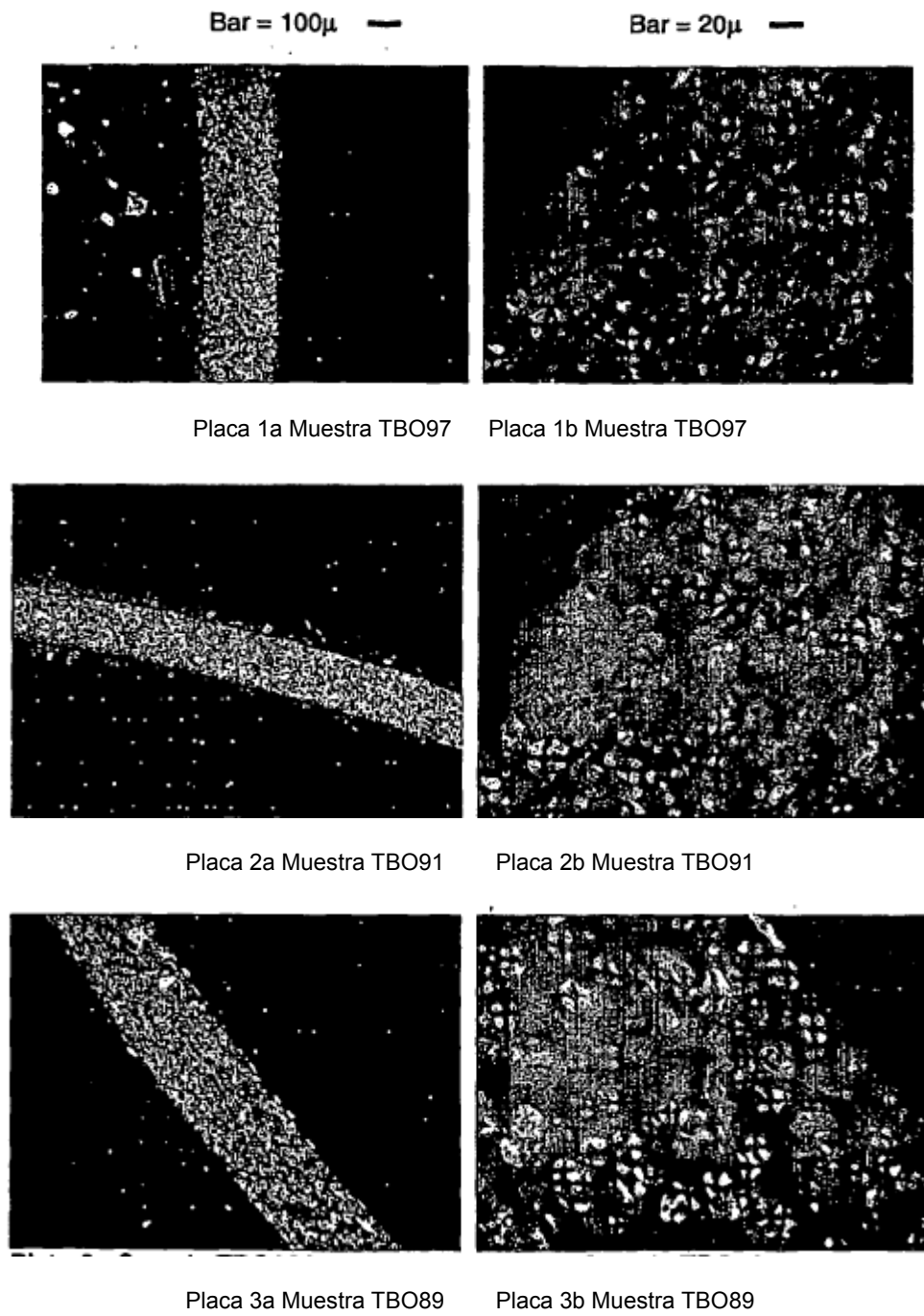


FIG. 1

Micrográficas de luz de muestras teñidas en yoduro en yoduro de potasio que muestran almidón negro y gelatina amarilla

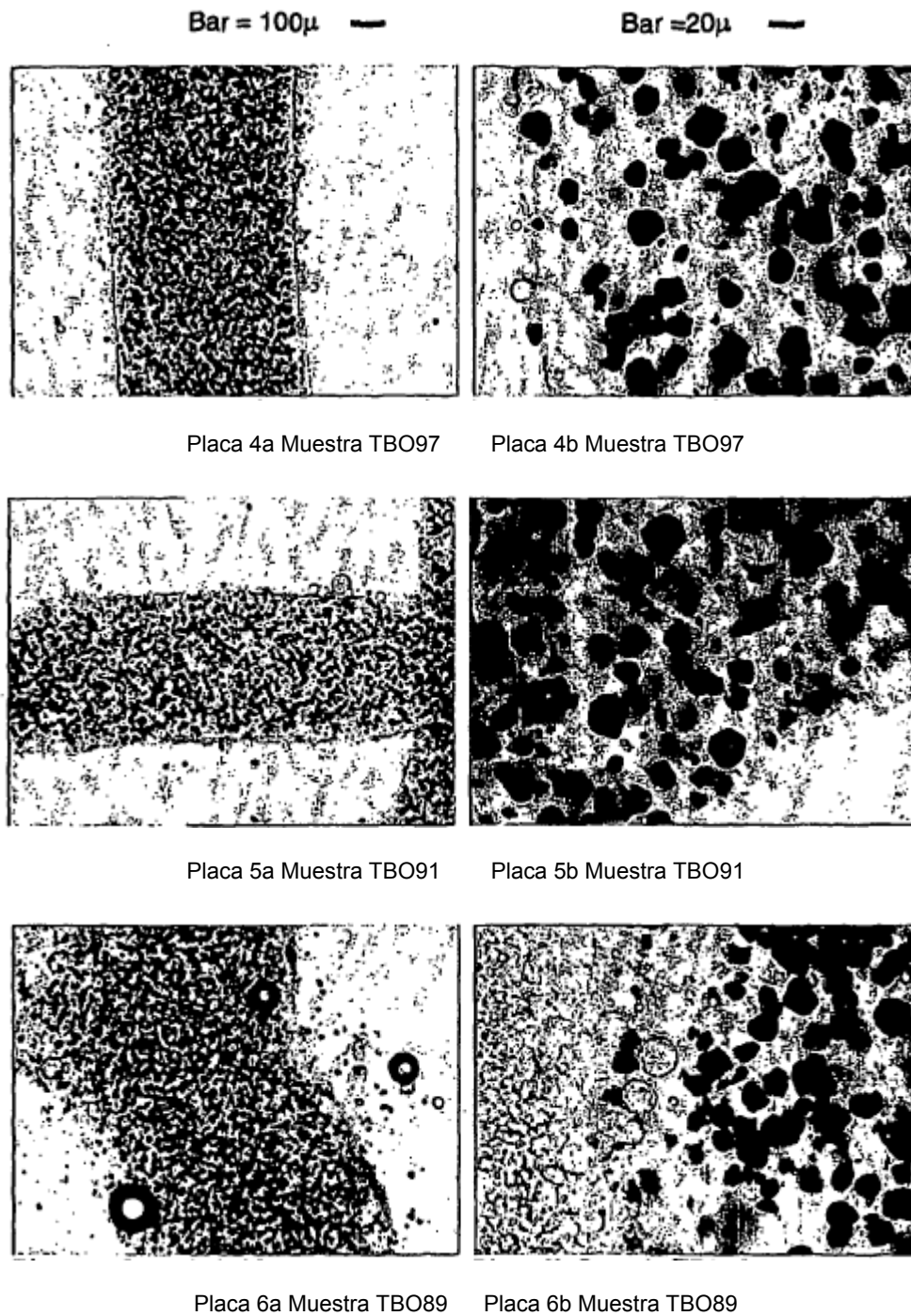
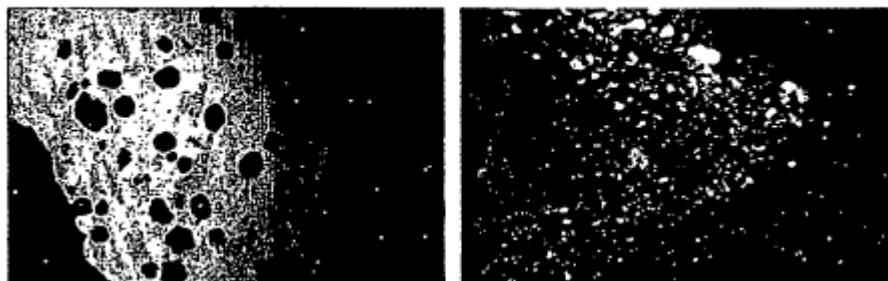


FIG. 2

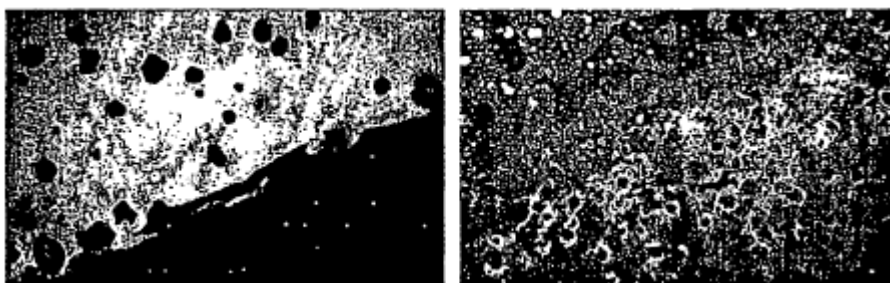
Micrográficas de Escaneo Láser Confocal

Teñido en rojo congo Teñido en Azul Nilo para aceite

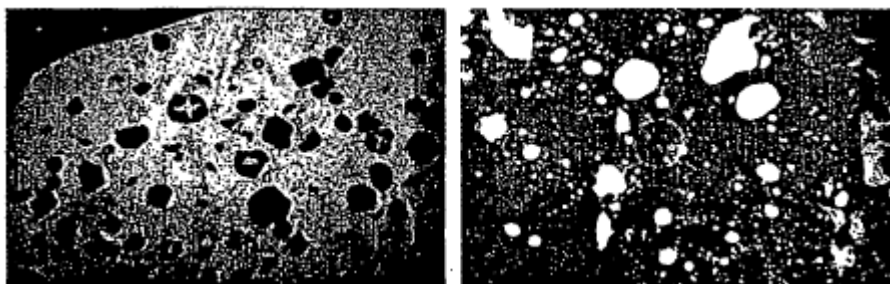
Bar = 40μ



Placa 7 Muestra TBO97 Placa 10 Muestra TBO97



Placa 8 Muestra TBO91 Placa 11 Muestra TBO91



Placa 9 Muestra TBO89 Placa 12 Muestra TBO89