



02 647 0

SUBINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 0200647 0000000

Folios: 140

Fecha (AMB): 2002-01-04 12:12:22

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRAR/ 411 PRESENTAR

Dependencia: 2029 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
2000-3

1 SOLICITUD DE			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
2 SOLICITANTE (74)	Nombre: R.P. SCHERER TECHNOLOGIES, INC. Dirección: 2030 East Flamingo Road, Ste 260, Paradise Valley, NV 89119, USA Teléfono: _____ Fax: _____ E-mail: _____ Domicilio: Estados Unidos de América	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____ TP: _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: Alfredo Vasquez Villarreal Dirección: Carrera 8 N° 34-82 (302) Teléfono: 2456830 Fax: 2457817 E-mail: avv07002@netel.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 17.142.674 TP: 8.081	
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: TANNER, Keith, Edward; GETZ, John J.; BURNETT, Stephen; contras Dirección: Ver hoja adjunta Teléfono: _____ Fax: _____ E-mail: _____ Domicilio: _____	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____ TP: _____	
5 Título (54) COMPOSICIONES FORMADORAS DE PARTICULA QUE COMPRENDEN ALMIDONES MODIFICADOS E IQTA-CARRAGAGEENAN Y METODOS PARA LA FABRICACION DE CAPSULAS SUAVES USANDO LAS MISMAS			
6 Clasificación Internacional (51) <u>B65D 4/00; A61J 3/02</u>			
7 Prioridad 60/142,704 SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen Estados Unidos	(32) Fecha Julio 7 de 1999	(31) Número de Solicitud 60/142.704
8 Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los: 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses ☐ Otro ☐			
9 Comprobante de pago No. <u>02-243/02-244</u> Fecha: <u>Enero 14/02</u>			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página			

WD 0103037
CP 1105107

ANEXOS

10

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☒ Traducción Simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de arrendo.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte Final 12x12

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

NOMBRE: _____

FIRMA: _____

C.C.

13.142.634

T.P.

8081

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

INVENTORES

(1) TANNER, Keith, Edward. 1043 Crestwood Court North, Safety Harbor, FL 34695, USA.

(2) GETZ, John, J. PMB 136, 4801 Linton Blvd., Delray Beach, FL. 33445, USA.

(3) BURNETT, Stephen. 2725A Lichen Lane, Clearwater, FL. 33760, USA.

(4) YOUNGBLOOD, Elizabeth. 5120 rolling Fairway Drive, Valrico, FL. 33595, USA.

(5) DRAPER, Peter, Robert. 860 Lasserty Avenue, LaSalle, Ontario N9J 3E9, Canada

INVENTORES

(1) TANNER, Keith, Edward. 1043 Crestwood Court North, Safety Harbor, FL 34695, USA.

(2) GETZ, John, J. PMB 136, 4801 Linton Blvd., Delray Beach, FL 33445, USA.

(3) BURNETT, Stephen. 2725A Lichen Lane, Clearwater, FL 33760, USA.

(4) YOUNGBLOOD, Elizabeth. 5120 rolling Fairway Drive, Valrico, FL 33595, USA. ,

(5) DRAPER, Peter,Robert. 860 Lasserty Avenue,LaSalle, Ontario N9J 3E9, Canadá

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 January 2001 (18.01.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/03677 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 9/48, 9/62

Peter, Robert; 860 Lassery Avenue, LaSalle, Ontario N9J 3E9 (CA).

(21) International Application Number: PCT/US00/18420

(74) Agent: NICKEY, Donald, O.; Cardinal Health, Inc., 7000 Cardinal Place, Dublin, OH 43017 (US).

(22) International Filing Date: 3 July 2000 (03.07.2000)

(25) Filing Language: English

(81) Designated States (national): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/142,704 7 July 1999 (07.07.1999) US

(71) Applicant: R.P. SCHERER TECHNOLOGIES, INC.
[US/US]; 2030 East Flamingo Road, Suite 260, Paradise Valley, NV 89119 (US).

(84) Designated States (regional): European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

(72) Inventors: TANNER, Keith, Edward; 1043 Crestwood Court North, Safety Harbor, FL 34695 (US). GETZ, John, J.; PMB 136, 4801 Linton Blvd., Delray Beach, FL 33445 (US). BURNETT, Stephen; 2725A Lichen Lane, Clearwater, FL 33760 (US). YOUNGBLOOD, Elizabeth; 5120 Rolling Fairway Drive, Valrico, FL 33595 (US). DRAPER,

Published:
— With international search report.

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

01 / 437

TRADUCCION OFICIAL No. _____
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
C IDONEIDAD 045
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

WO 01/03677 A1

(54) Title: FILM FORMING COMPOSITIONS COMPRISING MODIFIED STARCHES AND IOTA-CARRAGEENAN AND METHODS FOR MANUFACTURING SOFT CAPSULES USING SAME

(57) Abstract: Disclosed herein are compositions comprising a modified starch and a carrageenan, especially iota-carrageenan, where the compositions are suitable for use in manufacturing soft capsules.

**FILM FORMING COMPOSITIONS COMPRISING MODIFIED
STARCHES AND IOTA-CARRAGEENAN AND METHODS FOR
MANUFACTURING SOFT CAPSULES USING SAME**

Related Applications

This application is a continuation-in-part application and is based on U.S.
Provisional Application Serial No. 60/142,704; filed July 7, 1999.

5

Field of the Invention

This invention relates to capsules and, more specifically, to soft capsules
typically made using a rotary die apparatus. More specifically, it relates to novel
compositions that are capable of forming films from which soft capsule shells can
be made.

10

Background of the Invention

Encapsulation within a soft capsule of a solution or dispersion of a
nutritional or pharmaceutical agent in a liquid carrier offers many advantages over
other dosage forms such as compressed, coated or uncoated solid tablets or bulk
liquid preparations. Encapsulation of a solution or dispersion permits accurate
delivery of a unit dose, an advantage which becomes especially important when
relatively small amounts of the active ingredient must be delivered, as in the case
of certain hormones. Such uniformity is more difficult to achieve via a tableting
process wherein solids must be uniformly mixed and compressed, or via

15

incorporation of the total dose of active ingredient into a bulk liquid carrier which must be measured out prior to each oral administration.

Soft capsules, most commonly, soft gelatin capsules, provide a dosage form which is more readily accepted by patients, since the capsules are easy to swallow and need not be flavored in order to mask the unpleasant taste of the active agent. Soft capsules are also more easily transported by patients than bulk liquids, since only the required number of doses need be removed from the package.

Soft encapsulation of drugs further provides the potential to improve the bioavailability of pharmaceutical agents. Active ingredients are rapidly released in liquid form as soon as the gelatin shell ruptures. Complete disintegration of the capsule is not necessary for the active ingredients to become available for absorption, unlike the case of tableted compositions. Also, relatively insoluble active ingredients can be dispersed in a liquid carrier to provide faster absorption.

Traditionally, both soft and hard-shell capsules have been manufactured using mammalian gelatin as the material of choice for producing the capsule envelope. The rotary die process developed by Robert Scherer in 1933 for producing one piece soft capsules utilized the unique properties of gelatin to enable a continuous soft capsule manufacturing process. The inventive, gelatin-free composition disclosed in this patent application is especially useful in the rotary die method of soft capsule manufacture.

Conventional manufacturing of soft capsules using the rotary die process utilizes mammalian gelatin in a process essentially as follows. Dry gelatin

granules are combined with water and suitable plasticizers and the combination is then heated under vacuum to form a molten gelatin mass. The gelatin mass is held in its molten state while being formed or cast as films or ribbons on casting wheels or drums. The films or ribbons are fed under a wedge and between rotary
5 encapsulation dies. Within the encapsulation dies, capsules are simultaneously formed from the films or ribbons, filled, cut and sealed. The seals are formed via a combination of pressure and heat as the capsule is filled and cut. Rotary die manufacture of soft gelatin capsules is disclosed in detail in *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (Lachman, Lieberman and Kanig, Editors), 3rd
10 Edition, published by Lea & Febiger. A good description of gelatin encapsulation techniques can also be found in WO 98/42294 (PCT/GB98/00830).

Gelatin formulations used to produce films suitable for making capsules within the rotary die process typically contain between 25% to 45% by weight mammalian gelatin. Levels below 25% by weight tend to lead to poor sealing of
15 the capsule. The physical properties of the gelatin film are critical to the economic production of soft capsules. For example, the film must be strong enough to survive manipulation in the encapsulation machine, provide good sealing properties at temperatures below the melting point of the film, evidence rapid dissolution in gastric juices, and have sufficient elasticity to allow for the
20 formation of the capsule. The wholly non-animal composition of the present invention meets all of these requirements without the use of mammalian gelatin, and surprisingly evidences several improved properties.

The composition according to the present invention, like mammalian gelatin, has many properties that favor its use in soft capsule manufacture. One important property of the inventive compositions with respect to the rotary die process is the ability of the compositions to be cast to form films that are

5 mechanically strong and exhibit elasticity sufficient to allow the film to stretch during filling. In other words, the inventive films have dimensional stability, elasticity and strength adequate for use in a continuous commercial process.

Another important and unique property of the inventive compositions is that the films forming the two halves of the capsule will fuse together during the

10 filling and cutting process when subjected to sufficient pressure and elevated temperature. This fusing together relies on a particular property of the films that allows fusion under conditions of elevated temperature, supplied by the injection wedge, and pressure, supplied by the rotary cutting dies. The temperature at which fusion of two opposing films occurs should be below the melting point of the film,

15 i.e., the fusion or sealing temperature is less than the melting point of the film composition. It has proven difficult to find this combination of properties in other polymer systems. Thus, most proposed substitutes for mammalian gelatin have failed due to a lack of one or more of these properties. This is the main reason why mammalian gelatin has been used almost exclusively as the shell forming

20 material in soft capsule manufacture.

The property of fusion temperature being lower than melting temperature is crucial to the sealing of capsules using the continuous rotary die process. If the

fusion and melting temperatures are about the same, the film will nearly completely melt as it passes through the wedge and the rotary die. At this temperature, the film loses its structure. As a result, capsules cannot be produced.

Disadvantages of mammalian gelatin includes the cost and continuity of supply. Gelatin has a variety of other drawbacks. For example, bovine sources are somewhat unattractive to individuals that prefer vegetarian food sources. Also, gelatin is prone to cross-linking, either caused by aging or due to reaction with compounds such as aldehydes. Cross-linking reduces the gelatin insoluble in gastric fluids, a generally undesirable quality for soft capsules. Thus, there is a need in the soft capsule industry for a replacement for the gelatin based compositions.

Other hydrocolloids form films but they lack the attributes of mammalian gelatin required to allow their use in the rotary die process. For example, a variety of modified food starches such as those available from Grain Processing Corporation as Pure-Cote[®], are low viscosity starches that provide film-forming and adhesive properties. Such starches form clear, flexible films that are fast drying and flavor free. These materials are suitable as binders for seasonings on snacks and cereals and as smooth, glassy coating agents for confections and baked goods. However, these materials are unable to form hydrated films with the requisite strength and elasticity required for use in the rotary die process. Further, films made entirely from starch have insufficient elasticity and strength to be transferred from the casting drum to the rotary dies. Also, the films adhere too

tightly to the casting drum, further diminishing transferability. Thus, compositions are needed that mimic the behavior and characteristics of mammalian gelatin while overcoming its shortcomings.

5 **Background Art**

Japanese Patent Application Kokai Publication No. 63-164858 discloses a composition for the outer skin of soft capsules that allows the filling of hydrophilic materials into the capsule. The composition is a mixture of at least one natural polysaccharide selected from alginic acid, alginic acid derivatives, agar, locust
10 bean gum, carrageenan, guala gum, tamarind seed polysaccharide, pectin, xanthan gum, glucomannan, chitin, pluron, and cyclodextrin; and at least one substance selected from polyvalent alcohols, sugar alcohols, monosaccharides, disaccharides, and oligosaccharides. The oligosaccharides are described as enzyme and acid
15 decomposition products of sweet potato, potato, corn and the like. While carrageenan is disclosed, there is no distinction made between the various forms of carrageenan (i.e., iota versus kappa). Further, there is no suggestion that the combination of two gelling agents, iota-carrageenan and a modified starch having a hydration temperature below about 90°C would advantageously produce a soft capsule having outstanding physical properties. Further, there is no disclosure or
20 suggestion that a weight ratio of modified starch to iota-carrageenan of at least 1.5:1 is required to produce a film that can be used in a rotary die encapsulation machine to make soft capsules.

01 / 437
TRADUCCION OFICIAL No. _____
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
C. IDONEIDAD 045
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

International Patent Application No. PCT/FR98/01744 (WO 97/07347) discloses a composition for the manufacture of soft and hard capsules that uses iota-carrageenan as the only gelling agent at concentrations of greater than 5% by weight. This reference does disclose the use of starches and surfactants in the composition at levels of up to 20% by weight for the purpose of accelerating the disintegration of the capsule after contacting gastric juices. No specific teaching on the type of starch is given, other than substances such as wheat, rice, maize or manioc starch which may or many not have been modified, may be used. This reference fails to suggest or disclose the use of gelling starches and iota-carrageenan at weight ratios of at least 1.5:1 to form films useful in making soft capsules, wherein the starch is a modified starch with a hydration temperature of less than 90°C.

U.S. Patent 5,342,626 to Winston et al. discloses a composition comprising gellan, carrageenan and mannan gums for producing soft capsules. This patent further discloses that the tri blend of gums can be combined with additional ingredients to form a film-forming polymer composition. This reference, however, fails to disclose the benefits that can be arrived at through the use of iota-carrageenan with certain modified starches.

Japanese Patent Application No. HEI9-25228 discloses a soft capsule film having as essential components agar and water-soluble high polymers, such as the carrageenans. This reference fails to suggest or disclose the combination of iota-carrageenan with a modified starch having a hydration temperature below about

90°C to form films that have outstanding properties in the preparation of soft capsules.

In similar fashion, Japanese Patent Application Disclosure No. HEI5-310529 discloses a capsule forming film comprising agar and carrageenan. The reference points out that kappa carrageenan was found to be preferable. This reference does not make any mention of modified starches being incorporated into the film forming composition.

Japanese Public Patent Disclosure Bulletin No. 61-10508 discloses capsules made from polysaccharides which contain carrageenan and a base which contains multivalent alcohols. The multivalent alcohols include sorbitol, ethylene glycol, glycol, glycerin and the like. No mention is made of iota-carrageenan nor of modified starches.

Another reference suggesting the use of kappa-carrageenan to form capsules is seen in Japanese Patent Application Disclosure No. SHO60-12943. This reference teaches the exclusive use of kappa carrageenan in concentrations of about 1 to about 12% by weight. This reference also suggests that suitable plasticizers or gelatins can be included for increasing film strength.

PCT Application WO 00/10538 to Banner Pharmacaps discloses a gelatin free capsule comprising:

- a) 8-50% by weight of a water dispersible or water-soluble plasticizer;
- b) 0.5-12% by weight kappa carrageenan;
- c) 0-60% by weight dextrans; and

d) 1-95% by weight water

wherein the kappa carrageenan comprises at least 50% by weight of all gums forming or contributing to formation of thermo-reversible gels in the composition. This application does not suggest the combination of a film-forming starch and
5 iota-carrageenan to produce a film of exceptional properties for the formation of soft capsules.

U.S. Patent No. 5,089,307 to Ninomiya et al. discloses a heat sealable, edible film comprising a film layer consisting essentially of: 1) a water soluble polysaccharide composed chiefly of carrageenan; 2) a polyhydric alcohol; and 3)
10 water. The film of this patent has a water content of not greater than 25% by weight and a weight ratio of the polyhydric alcohol to the water soluble polysaccharide being in the range from 1:5 to 1:1. While this reference does mention all three (3) forms of carrageenan, kappa, iota and lambda, it fails to suggest or disclose a soft capsule formulation containing iota-carrageenan and a
15 modified starch, such as hydroxypropylated tapioca starch.

U.S. Patent No. 5,817,323 to Hutchison et al. discloses a composition for use in the shell of a comestible capsule comprising gelatin and a plasticizer, such as glycerol, together with a further compound which forms a secondary matrix for the plasticizer. This further component is disclosed as typically being unbleached
20 potato starch acetate. This patent makes no suggestion or disclosure of the use of iota-carrageenan as an elasticizing agent for the film forming modified starches.

U.S. Patent No. 4,804,542 to Fischer et al. describes gelatin capsules comprising a capsule sheath and a filling wherein the sheath contains a gelatin and at least 1% by weight of an agent selected from the group consisting of starches, starch derivatives, celluloses, cellulose derivatives, milk powder, non-hygroscopic mono-, di- and oligo saccharides, magnesium trisilicate and silicon dioxide.

5 These agents are described as being capable of absorbing water in an amount of at least 10% by weight of its own weight. This patent teaches that the capsule sheath can then be used in containing water miscible, water soluble, water sensitive or hydrophilic materials. This patent makes no mention of iota-carrageenan.

10 U.S. Patent No. 3,865,603 to Szymanski et al. relates to modified starch-extended gelatin compositions. This patent discloses modified starches with hydration temperatures above 99°C for use with mammalian gelatin at weight ratios of about 1:9 to 1:1 (starch to gelatin). No mention is made of iota-carrageenan or the special need for soft capsule manufacture with sealing

15 temperatures substantially below the melting point of the film.

Summary of the Invention

The present invention provides compositions for manufacturing capsules, in particular, soft capsules, and especially soft capsules manufactured using the rotary die encapsulation apparatus. The invention provides compositions that do not employ mammalian gelatin and, therefore, overcome the disadvantages associated with collagen-derived material. Compositions of the invention do not

20

TRADUCCION OFICIAL No. 01/437
JUAN PABLO PIEDRAHITA A.C. ILICIA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
C/IDONEIDAD 045
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

contain any significant amounts of gelatin but, instead, require at least two (2) agents: 1) a modified starch having a hydration temperature below about 90°C and 2) iota-carrageenan.

As those skilled in the art of soft capsule manufacture will appreciate, the film formed on the drum of the encapsulation machine is called the "wet film". This film is used in the rotary encapsulation machine to form the filled capsules. The capsules are then dried using any number of techniques. During the drying process, water is removed from the fill material (when the fill material is hydrophilic) and the capsule shell. The result is a soft capsule with a "dry film".

The dry film comprises the various components, i.e., carrageenan, plasticizer, modified starch and the like and "bound water". The bound water, from about 6 to 12% by weight of the dry film, is not easily removable using conventional drying techniques and is not considered when describing the components of the dried film as a percentage of the composition. The dried film numbers are calculated numbers based upon a assumed weight percent of the bound water.

Thus, for example, Table I sets out the components of the inventive film forming composition and representative weight percent ranges for the wet film and the dry film.

20

TABLE I

Prototypic Formula

Component	Weight % of Wet Film	Weight % of Dry Film
Iota-carrageenan	6-12	12-24
Modified starch	12-30	30-60
Plasticizer	5-30	10-60
Buffer	0.5-2	1-4
Preservative	0-0.2	0-0.4

As will be demonstrated in the Examples, one aspect of the present invention resides in the discovery that the weight ratio of the modified starch to the
iota-carrageenan is crucial to forming a satisfactory film. The weight ratio of the modified starch to the iota-carrageenan is at least 1.5:1, with a preferred range being 1.5:1 to 4:1. Another feature useful in characterizing the inventive film is fusion pressure. The mixture of modified starch, iota-carrageenan and other components should result in a wet film that fuses at pressures above 207 kPa.

Thus, there is disclosed, a composition suitable for forming a film for encapsulating materials, the composition comprising a modified starch and iota-carrageenan in a ratio by weight of at least 1.5:1; said film capable of fusion under a pressure of at least about 207 kPa (30 psi). There is further disclosed a composition wherein the weight ratio of modified starch to iota-carrageenan ranges from 1.5:1 to 4:1, more preferably from 2:1 to 3:1. Further, the invention relates to a film forming composition that is capable of fusion, under pressure, in the range of 207 kPa to 2070 kPa (30 to 300 psi) and at temperatures in the range of from 25-80°C. In a yet more preferred embodiment, the film according to the present

TRANSLACION OFICIAL No. 01 / 437
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUIRRE /
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
C. IDONEIDAD 045
INSTITUTO NACIONAL DE COLOMBIA

invention has a melting temperature of from 2 to 25°C, more preferably 3-15°C and most preferably 4-9°C above its fusion temperature.

More specifically, the compositions according to the invention (expressed as wet film) comprise from 5-50% by weight modified starch; more preferably 15-40% by weight and the preferred modified starch is hydroxypropylated acid modified corn starch. The invention is also most preferably a composition wherein iota-carrageenan comprises at least 6 and up to 12% by weight of the composition. The composition according to the present invention may also contain a plasticizer such as glycerin and the plasticizer may comprise up to 50% by weight of the composition, more preferably up to 30% by weight.

There is also disclosed a dried film composition for soft capsules, the composition consisting essentially of from 42-84% by weight gel formers comprising a mixture of iota-carrageenan and modified starch; a plasticizer, and a buffer.

There is further disclosed a composition suitable for forming a soft capsule, the composition comprising iota-carrageenan and at least one modified starch selected from the group consisting of hydroxypropylated tapioca starch, hydroxypropylated maize starch, acid thinned hydroxypropylated corn starch, potato starch, pregelatinized modified corn starches, and wherein said starch has a hydration temperature below about 90°C and wherein the weight ratio of modified starch to iota-carrageenan ranges from 1.5:1 to 4.0:1. The invention also relates to

a soft capsule comprising a shell and a fill material wherein the shell is a film according to the present invention.

In general, the invention provides compositions that function effectively as replacements for the conventional mammalian gelatin based compositions. Thus, the compositions of the invention possess many of the desirable important characteristics of gelatin. The inventive compositions form films that are

5 mechanically strong and exhibit elasticity sufficient to allow the film to stretch during filling (blow-molding). Thus, the invention films have dimensional stability, elasticity and strength adequate for use in a continuous process which requires their removal from a casting drum and subsequent transport to rotary dies. Unexpectedly, the fusion or sealing temperature is substantially less than the

10 melting point of the inventive film. Thus, films formed from the compositions of the invention simultaneously fuse together during the filling and cutting portion of the rotary die process when subjected to sufficient pressure and elevated temperature.

An additional unexpected property of the films according to the invention

15 is that sealing occurs at substantially lower pressures than those experienced with mammalian gelatin based compositions. For example, conventional mammalian gelatin based films seal at pressures of about 1,724 kPa (250 psi) whereas the new films according to the present invention seal at about 207 kPa, more preferably about 552 kPa (30-80 psi). This saves energy and reduces the wear experienced by

the rotary die. Also, the inventive film, when dry, (the film contains about 6 to 12% by weight water) is durable and impermeable to hydrophobic liquids.

As used herein and in the claims, the term "fusion" is meant to mean the welding of two (2) films by the use of pressure so as to result in a bond that is not easily separated. The fusion of the two films during the rotary die process results in a seal that is adequate to hold the liquid fill of the soft capsule during its anticipated shelf life.

In a preferred embodiment, the invention provides compositions comprising at least one modified starch and iota-carrageenan in a ratio by weight in the range of 1.5:1 to 4:1; plasticizers; buffers and optionally preservatives. Such materials can be formed into films that have sufficient structure, elasticity and strength to be removed from a temperature-controlled casting surface. It has unexpectedly been found that a combination of carrageenan, especially iota-carrageenan, and at least one modified starch, forms films having characteristics that allow the film to be reversibly stretched during the capsule filling step. These compositions, as wet films, preferably comprise water, 6-12 weight % iota-carrageenan, 12-30 weight % modified starch, 5-30 weight % plasticizers, 0.5-2 weight % buffers and optionally 0-0.2 weight % preservatives.

In another embodiment, the invention provides films comprising water and a solids system. In the films of the present invention, the solids system comprises modified starch and iota-carrageenan. The films of the invention are capable of maintaining their form without being applied to a support; they do not lose their

shape through splitting, lengthening, disintegration or otherwise by breakdown of the film when unsupported. However, the films may be stretched when pulled or compressed to a certain extent when an appropriate external force is applied.

As used herein and in the claims, the term "modified starch" includes such
5 starches as hydroxypropylated starches, acid thinned starches and the like. The only native starch determined to be functional with iota-carrageenan in preparing the films according to the invention is potato starch, thereby the term "modified starch" is meant to include native, unmodified potato starch. In general, modified starches are products prepared by chemical treatment of starches, for example, acid
10 treatment starches, enzyme treatment starches, oxidized starches, cross-bonding starches, and other starch derivatives. It is preferred that the modified starches be derivatized wherein side chains are modified with hydrophilic or hydrophobic groups to thereby form a more complicated structure with a strong interaction between side chains.

15 Through the diligent work of the inventors herein, they have determined that some starches are barely functional in their inventive compositions and include high amylose starches, native starches other than potato starch and cross-linked starches. Hydrogenated starch hydrolysates that have been used to promote the disintegration of the gelatin capsule would likewise not be useful in the present
20 invention.

There are two characteristics that help characterize modified starches that are useful in the present invention and they are 1) hydration temperatures below

about 90°C and 2) film forming capabilities. Through a careful study of numerous starches, it has been determined that the following starches are not useful in the present invention: tapioca dextrin, high amylose non-modified corn starch, modified waxy maize starch, non-granular starch, modified high amylose corn starch and pregelatinized rice flour.

There is further disclosed an edible, soft capsule which comprises:

a) a soft, dry shell which comprises:

- (i) about 12-24 weight % iota-carrageenan;
- (ii) about 30-60 weight % modified starch;
- (iii) about 10-60 weight % plasticizer ;
- (iv) about 1-4 weight % sodium phosphate dibasic buffer system; and

wherein said shell encloses:

b) a soft capsule fill material.

In a further embodiment of the invention, there is disclosed a capsule wherein the plasticizer is comprised of glycerin or sorbitol or a mixture thereof and the modified starch is selected from modified corn starch, acid modified hydroxypropylated corn starch and hydroxypropylated acid modified tapioca starch.

Carrageenan has been known for decades as a useful food ingredient. While salt and sugar are rather simple food ingredients, technologically, carrageenans are rather complex and there are hundreds of different products

available in the market called carrageenan with highly different price levels and functionalities. Carrageenan is obtained by aqueous extraction of natural strains of seaweeds of *Gigartinaceae*, *Solieriaceae*, *Phyllophoraceae*, and *Hypneaceae*, families of the class *Rhodophyceae* (red seaweeds). The three major forms of carrageenan are known as iota, kappa and lambda carrageenan. Lambda and kappa carrageenans do not typically occur together in the same plant, however, since the various species are harvested together, extraction yields a typical mixture of kappa and lambda with an average of around 70% kappa and 30% lambda. *Euchema Spinosum* is the seaweed source for production of iota-carrageenan either as an extract or as a processed *Euchema* seaweed. During the production of carrageenans, it is common that no sorting takes place before shipment of the seaweed to the carrageenan rendering facilities. Seaweeds are typically sold based on seaweed type and content of sand, salt, stones and humidity and not based on functional specifications. Thus, carrageenan manufacturers need to test each seaweed shipment to determine the quality of the extractable carrageenan in order to see if any processing adjustments are needed for obtaining the desired specifications. Carrageenans are available in the market place as standardized and non-standardized carrageenans. Standardization is done either by blending different pure carrageenan batches (cross-blending) or by blending one or more carrageenan batches with other ingredients such as salts (KCl, NaCl, and CaCl₂) and/or sugars (saccharose, dextrose, maltodextrins, lactose) in order to reach the

desired specification. As used herein in the claims, the recited weight percents for iota-carrageenan include the standardizing ingredient.

All carrageenans are water soluble gums having the common structural feature of being linear polysaccharides with a sugar backbone of alternating units consisting of galactose units linked by 1, 3- β -D-linkages, as well as 1,4- α -D-linkages. The fundamental properties of iota, kappa and lambda are a function of the number and position of the ester sulfate groups. Iota-carrageenan contains approximately 30% by weight 3,6 anhydro-D-galactose and 32% ester sulfate by weight. In contrast, kappa carrageenan contains more than 36% by weight 3,6 anhydro-D-galactose and 32% ester sulfate by weight. Molecular weight ranges from 100,000 to 500,000 Daltons. The gelling carrageenans (kappa and iota) contain an "internal" ring -- the 3,6-anhydro ring. The presence of ester sulfate makes carrageenans negatively charged at all pH values and is responsible for carrageenans being highly reactive molecules. Commercially available carrageenans are typically not well defined chemical compounds. However, through careful quality control, relatively pure materials with specified properties are available commercially.

The gelling carrageenan types (kappa and iota) are biosynthesized by the living seaweed as a non-gelling precursor, which is then turned into the gelling form by the action of the enzyme, dekinkase, which catalyzes the formation of the 3,6-anhydroglactose ring. As mentioned previously, iota-carrageenan is only produced from *Euchema Spinosum* and produces the strongest gels with calcium

ions (Ca^{++}). The gels are very elastic and completely syneresis free at the normal concentrations for food application (i.e., 0.5 to 2% by weight). Although iota-carrageenan does not gel with Na^+ , diluted iota-carrageenan solutions will form thixotropic solutions also with Na^+ as it acts as a stabilizing agent. In the best
5 mode of the present invention, the Ca^{++} content is kept to a minimum.

In iota-carrageenan, the 1,3- and 1,4- linked units are respectively D-galactose-4-sulfate and 3,6-anhydro-D-galactose-2-sulfate. However, some of the 3,6-anhydro-D-galactose-2-sulfate rings may be replaced by D-galactose-6-sulfate, which may reduce considerably the gelling power of the iota-carrageenan.

10 The iota-carrageenans useful in the composition according to the invention should conform to the specification laid down by the USA and European regulatory authorities. The iota-carrageenan should not be degraded and should conform to minimum viscosity standards, which correspond to a molecular weight of about 100K Daltons.

15 Syneresis is often measured on carrageenan gels to determine breaking force and characterize the iota from the kappa carrageenan. After breaking force has been measured, the gel is transferred to a petri dish and covered to avoid evaporation from the gels. After typically about four (4) hours, the amount of free water (the syneresis) is measured. A high value indicates a strong gelling kappa,
20 whereas no syneresis indicates iota.

Table II sets out typical analytical patterns and values for iota-carrageenan.

TABLE II

Typical Analytical Parameters and Values for Iota-carrageenan

Parameter	Typical Values (Ca-iota)	Typical Values (Na-iota)
Gel strength	0-100 g/cm ² (1.5% carrageenan)	0
pH	7-10 (in 1.5% gel)	7-10
Viscosity	10-30 cP (1.5% at 75°C)	10-30
Chloride	0-1% (as KCl)	0-1%
Calcium	2-6%	0-0.5%
Sodium	~1%	3-5%
Potassium	3-5%	4-7%

Through extensive investigative efforts, the inventors have determined that
 5 iota-carrageenan alone does not produce an acceptable film and that the modified
 starches alone do not produce a useable film for encapsulation. Without being
 bound to any theory or mechanism, it is speculated that the iota-carrageenan and
 modified starches interact synergistically to provide films of sufficient strength and
 elasticity to be useful in the encapsulation process.

10 The films made from the compositions of the invention possess the
 desirable properties of the films made from gelatin and function as effective
 replacements for gelatin films in virtually all processes that employ aqueous-
 gelatin compositions for the production of soft capsules. Among those processes
 are rotary die encapsulation processes, reciprocating die encapsulation processes,
 15 concentric cylinder processes, and processes for film-enrobing tablets. The film-
 enrobing process is also a rotary die process, as described in U.S. Patent No.

5,146,730, the disclosure of which is incorporated herein by reference in its entirety. Thus, the compositions of the present invention provide:

- i) mechanically strong, elastic films that set on a temperature-controlled casting drum generally within from about 15 to about 60 seconds, preferably less than about 20 seconds;
- ii) films that, when brought into contact with one another, fuse together at temperatures of from about 25-80°C and pressures of from about 207 to about 2070 kPa (30-300 psi);
- iii) films that fuse (form seals in the rotary die process) at temperatures significantly below the melting point of the films; and
- iv) strong, durable dried films.

Still other advantages of the inventive compositions include:

- i) finished capsules are not prone to cross-linking or insolubilization due to interaction with materials such as aldehydes, phenols ketones, that may be present within the capsule fill or shell, or that are formed over time by oxidization; and
- ii) finished capsules exhibit greater stability when exposed to elevated humidity and temperature than capsules made using gelatin.

The compositions of the present invention are capable of forming unsupported wet and/or dry films, i.e., the films do not require a support to maintain their shape and structure. Further, they do not disintegrate, tear or fracture unless some significant external force is applied. The compositions of the

invention are formed into films by any of a variety of suitable methods. While casting or extruding onto a casting drum is preferred in connection with the rotary die process, other processes for forming films will be apparent to those skilled in the art.

- 5 Other components may also be incorporated into the compositions provided they do not alter the melting point/fusion point characteristics of the inventive film. Representative of these additional components include flavoring agents, opacifying agents, preservatives, embrittlement inhibiting agents, colorants and disintegrants. The inventive compositions are typically in the molten state when these
- 10 components are added. Use of conventional pharmaceutical or food grade ingredients is acceptable.

As used herein and in the claims, the phrase "an amount of modified starch effective to form a structured film" means an amount of a modified starch sufficient to form a film or gel that does not flow, but has dimensional stability.

- 15 More preferably, the phrase "effective to form a structured film" means an amount of a modified starch sufficient to form a dimensionally stable film having a thickness of at least about 0.01 inches.

The phrase "effective elasticizing amount" means an amount of iota-carrageenan sufficient to provide a starch based composition in the form of film

20 with sufficient strength to be removed from a casting drug during rotary die processing and also sufficient elasticity to be deformed during the rotary die

process when a fill material is presented between a pair of films of the composition (blow molded).

The phrase "fusion temperature" means the temperature at which two opposing films, in contact with each other, will blend at their contact interface to
5 become one, indistinguishable and inseparable structure.

The weight ratio of modified starch to iota-carrageenan in this invention is at least 1.5:1, more preferably from about 1.5:1 to about 4:1, most preferably, from about 2:1 to about 3:1. Unexpectedly, the compositions of the invention possess the important characteristic of having a melting point temperature that is
10 substantially higher than the fusion temperature. Preferably, the melting point temperature of a film according to the invention, is from about 3-15°C, and more preferably from about 4 to 9°C, above its fusion temperature.

While not being bound to any theory or mechanism, it is believed that the iota-carrageenan functions as an elasticizing agent. In other words, this
15 elasticizing agent renders an otherwise in-elastic, modified starch film, elastic. Consequently, the films of the invention have a "memory" and are capable of returning substantially to their original size and shape after being subjected to a deforming force. For example, a film made from the starch/carrageenan compositions of the invention that is stretched along its length and/or width will
20 substantially return to its original length over time.

As discussed previously, the modified starches useful in the present invention include those starches that have a hydration temperature below about

90°C. Hydration temperatures for most starches are available in the literature, such as product data for commercially available starches. Where they are not available via the literature, such hydration temperatures may be readily determined employing techniques well know to those skilled in the art. Suitable starches also must be capable of forming an aqueous mixture with water at a concentration of at least from about 20 weight % to give a mixture having a viscosity below about 60,000 to 80,000 centipoise (cps) measured at a 10 sec-1 shear rate at the temperature at which starch hydration occurs.

Representative of the commercially available starches useful in the present invention include Pure Cote™ B760 and B790 (an acid-modified hydroxypropylated corn starch), Pure-Cote™ B793 (a pre-gelatinized modified corn starch), Pure-Cote™ B795 (a pre-gelatinized modified corn starch) and Pure-Set™ B965 (a flash-dried acid modified native corn dent starch), all available from the Grain Processing Corporation of Muscatine, Iowa. Other useful, commercially available, modified starches include C*AraTex™ 75701 (hydroxypropylated acid modified tapioca starch), available from Cerestar, Inc. of Hammond, Indiana; M250 and M180 (maltrins) and Pure-Dent™ B890 (modified corn starch) from Grain Processing Corporation; and Midsol Crisp (modified high amylose corn starch) from Midwest Grain, Inc. of Atkinson, Kansas. The only native (unmodified) starch suitable for use herein is potato starch. Such a starch is available from Roquette as Potato Starch Supra Bacter.

01 / 43 /
TRANSLACION OFICIAL No. 01 / 43 /
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILES
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
C. IDONEIDAD 045
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

The invention may include genetically (recombinantly) modified and hybridized starches. Genetically modified and hybridized starches include those that have been developed to alter the physical properties and/or the amylose/amylopectin ratios. The preferred starch is an acid hydrolyzed corn starch modified with 2-hydroxypropyl ether functional groups. This starch is identified by Chemical Abstracts Service Registry No. 68584-86-1. This material is commercially available as PURE-COTE® B760 and B790 from Grain Processing Corporation.

The iota-carrageenan is present in the inventive compositions in an amount that, in combination with starch, effectively causes the compositions to have the required gelatin-like functional properties. As discussed previously, as those skilled in the art will appreciate, the film has what is known as a wet shell composition and a dry shell composition. This results from the evaporation of water from the film during the manufacturing process of the soft capsule.

Preferred amounts of iota-carrageenan range from about 6 to 12% by weight of the wet shell composition. More preferred amounts of iota-carrageenan range from about 7-12% by weight of the wet composition. Particularly preferred compositions contain from about 9-11 weight % of iota-carrageenan, based on the weight of the wet composition. Even more preferred compositions contain about 10 weight % of iota-carrageenan by weight of the wet composition.

As will be demonstrated in the Examples, not all members of the carrageenans family can be used herein. Standardized iota-carrageenans are

preferred. A particular preferred standardized iota-carrageenan is commercial available from the FMC Corporation of Princeton, New Jersey, known as VISCARIN® SD389, standardized with 15% by weight dextrose. Other useful iota-carrageenans include a non-standardized iota-carrageenan from SKW

- 5 BioSystems of Baup, France known as XPU-HGI and a non-standardized iota-carrageenan from FMC.

In general, the film forming compositions may consist of the iota-carrageenan, at least one modified starch with the balance of the composition being water. However, preferred compositions of the invention include a plasticizer.

- 10 Suitable plasticizers include the materials used for the same purpose in the manufacture of mammalian gelatin capsules. Representative plasticizers are any of a variety of polyhydric alcohols such as glycerin, sorbitol, propylene glycol, polyethylene glycol and the like. Other plasticizers include saccharides and polysaccharides. The saccharides and polysaccharides suitable for use herein may
- 15 be produced by hydrolysis and/or hydrogenation of a simple or complex polysaccharides.

Where plasticizers are employed, they can be used in amounts of up to about 60% by weight of the dry shell composition or 30% of the wet shell composition. More preferred compositions contain from about 10 to 25% by

20 weight, based on the weight of the wet shell composition and 30-50% by weight of the dry shell composition.

Also, the capsule forming composition, i.e., the shell mass composition, may optionally contain an embrittlement inhibiting composition. An example of embrittlement inhibiting compositions is a mixture of sorbitol and one or more sorbitans. See U.S. Patent No. 4,780,316.

5 Optionally, the film forming composition may contain preservatives and stabilizers such as mixed parabens, ordinarily methyl or propyl parabens, in about a 4:1 ratio. The parabens may be incorporated in the compositions at levels of 0-0.2 weight % for the wet shell and 0-0.4 weight % for the dry shell. It should be noted that in the following Examples, preservatives were included in the

10 experimental formulation to facilitate un-dried sample retention for later evaluations. Without preservatives, the retained wet ribbons would be spoiled by microbial growth in a day or two. On a commercial scale, preservatives would typically not be added to the film forming composition because the wet ribbon would be quickly processed through the encapsulation machines and then the

15 dryers. The dried film does not support microbial growth.

It has been found by the inventors that the use of a buffer system in the inventive compositions is highly desirable. Any known buffer can be used with phosphate buffers being preferred. Controlling the pH of the melt and film is highly important as carrageenans are rapidly broken down in conditions of high

20 temperature and acidity. As mentioned previously, the presence of Ca^{++} ions should be kept to a minimum.

Soft capsules may be manufactured in accordance with conventional techniques as set forth in Ebert, W.R., "Soft elastic gelatin capsules: a unique dosage form", *Pharmaceutical Tech.*, October 1977; Stanley, J.P., "Soft Gelatin Capsules", in *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 359-84 (Lea and Febiger ed. 1970); U.S. Patent Nos. 1,970,396; 2,288,327; and 2,318,718.

The capsules made using the rotary die process, will typically have wet shell thicknesses varying from about 0.024 to 0.1778, preferably from about 0.0508 to 0.127 and more preferably from about 0.0508 to 0.0762 cm in thickness. The capsules of the invention may be manufactured in any desired shape using the above-mentioned rotary die process.

The fill materials for the soft capsules may be any of a wide variety of materials suitable for encapsulation using the rotary die apparatus. Among the types of materials that are suitable for encapsulation include oils, hydrophilic liquids and emulsions. The active components that may be contained within the oils and emulsions are hydrophobic and hydrophilic actives. Those skilled in the art are familiar with and will recognize suitable fill materials. These fill materials may contain cosmetics, foods including vitamins, liquids, semi-solids, suspensions, flavorings and pharmaceuticals. After filling, the capsules are typically dried according to conventional techniques, e.g., tray drying, using a drum dryer or other suitable drying methods.

01 / 437
TRADUCCION OFICIAL No. _____
DR. PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
C. IDONEIDAD 045
--VERSIÓN NACIONAL DE COLOMBIA

Detailed Description of the Preferred Embodiments

The following examples demonstrate certain aspects of the present invention. However, it is to be understood that these examples are for illustrative purposes only and do not purport to be wholly definitive as to conditions and the scope of this invention. It also should be appreciated that when typical reaction conditions (e.g., temperature, reaction times) have been given, the conditions which are both above and below these specified ranges can also be used, though generally less conveniently.

A further understanding of the invention may be obtained from the following non-limiting examples. Each of the following compositions is prepared according to the method described below. All temperatures are expressed in degrees Celsius (°C) and all parts are parts by weight, unless designated otherwise.

EXAMPLE 1

Preparation of the Capsule Shell Material

A mixer, fitted with suitable medium shear mixing blades, and a side sweep assembly was used to prepare a molten mass for forming films. The mixing container may be heated or cooled as needed and optionally may be constructed such that a vacuum can be established inside the vessel.

Appropriate quantities of each component (except starch and carrageenan) for each formulation was added to the mixer and blended. The starch and carrageenan were then added to the mixture and mixed under vacuum. Heat and

Formulation 1

Ingredient	Wet Film Percent by Weight	Dry Film* Percent by Weight
PURE-COTE® B790	15.0	33.94
VISCARIN® SD389**	8.0	15.38
Glycerin USP (plasticizer)	20.0	45.25
Sodium phosphate di basic (buffer)	1.0	2.26
Preservative (parabens)	0.20	0.45
Water USP	55.8	
Dextrose		2.71

Formulation 2

Ingredient	Wet Film Percent by Weight	Dry Film* Percent by weight
PURE-COTE® B790	15.0	34.32
VISCARIN® SD389**	10.0	19.45
Glycerin USP (plasticizer)	17.5	40.05
Sodium phosphate di basic (buffer)	1.0	2.29
Preservative (parabens)	0.20	0.46
Water USP	56.3	
Dextrose		3.43

5

Formulation 3

Ingredient	Wet Film Percent by weight	Dry Film* Percent by weight
PURE-COTE® B760	22.0	37.29
VISCARIN® SD389**	10.0	14.41
Glycerin USP	25.8	43.73
Sodium phosphate di basic	1.0	1.69
Preservative	0.20	0.34
Water USP	41.0	
Dextrose		2.54

Formulation 4

Ingredient	Wet Film Percent by weight	Dry Film Percent by weight
PURE-COTE® B760	28.0	49.56
VISCARIN® SD389**	11.0	16.55
Glycerin USP	15.8	27.96
Sodium phosphate di basic	1.5	2.65
Preservative	0.20	0.35
Water USP	43.5	
Dextrose		2.92

Formulation 5

Ingredient	Wet Film Percent by weight
PURE-COTE B790®	27
Genuvisco TPM-1®	10
Glycerin USP	20
Water USP	43

5

Formulation 6

Ingredient	Wet Film Percent by weight
LYCATAB pregelatinized starch (Roquette)	27.3
VISCARIN® SD389	10.0
Glycerin USP	15.0
Sodium phosphate di basic	1.0
Preservative	0.20
Water USP	46.5

01 / 431
RECEPCION OFICIAL No. _____
PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
INTERPRETE OFICIAL
C. IDONEIDAD 045 10
AGENCIA NACIONAL DE COLOMBIA

Formulation 7
Native Potato Starch

Ingredient	Wet Film Percent by weight
Potato Starch Supra Bacter (Roquette)	15.8
Iota-carrageenan	8.0
Glycerin USP	15.0
Sodium phosphate di basic	1.0
Preservative	0.20
Water USP	60.0

5

Formulation 8

Ingredient	Wet Film Percent by weight	Dry Film Percent by weight
PURE-COTE® B790	23.5	41.96
Iota-carrageenan XPU-HGI (SKW) – (not standardized)	8.5	15.18
Glycerin USP	23.0	41.07
Sodium phosphate di basic	1.0	1.79
Water	44.0	

Formulation 9
Kappa only – no iota

10

Ingredient	Percent by weight
PURE-COTE®	20.0
Kappa-carrageenan	6.0
Xanthan gum	2.0
Glycerin USP	20.0
Sodium phosphate di basic	1.0
Preservative	0.20
Water USP	50.8

Formulation 10

Ingredient	Wet Film Percent by weight	Dry Film Percent by weight
PURE-COTE® B760	23.0	40.03
VISCARIN® SD389**	10.45	15.46
Glycerin USP	23.0	40.03
Sodium phosphate di basic	1.0	1.74
Water USP	42.55	
Dextrose		2.73

* Dry Film Values Calculated

**Standardized with 15% by weight dextrose

Note: In the dry film calculations, the dextrose content, from the iota carrageenan is set out separately.

5

Formulations 1, 3, 4, 6, 8 and 10 all produced excellent films that displayed excellent elasticity and sealing features. Formulation 2 produced a seal, but of a weak character compared to Formulations 1, 3 and 4. This could be the result of the modified starch to iota-carrageenan ratio of 1.5:1, whereas Formulations 3 and 4 had starch to carrageenan weight ratios in excess of 2.0:1. Formulation 5 yielded a good film, but the sealing characteristics were poorer than Formulations 3 and 4; this could be due to the high, 2.7:1, starch to carrageenan ratio. Formulation 7, the only unmodified starch that was found to work with iota-carrageenan was found to cast an acceptable film that evidenced good sealing properties. In contrast, Formulation 9, kappa carrageenan only - no iota, produced a brittle film that could not be sealed. This experiment evidences that kappa carrageenan is not a substitute for iota in the present invention.

15

EXAMPLE 2**Rotary Die Process**

A standard rotary die machine (see *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Lachman, Lieberman and Kanig, Editors, 3rd Edition, published by Lea & Febiger, was used to attempt the manufacture of filled capsules using Formulations 1-4, 6, 8 and 10. The fill material was provided to the hopper connected to the rotary die encapsulation machine. The hopper was heated and jacketed. Ribbons of casting material were formed in any of a variety of conventional methods, including extrusion or gravity feed of the liquid Formulations 1-4, 6, 8 and 10 onto a revolving casting drum. The formulations were provided to the drum generally at a temperature 2-5°C above the melting point of the formulation. This temperature varies according to each specific formulation. Encapsulation of the fill material between two ribbons of the film was carried out according to conventional procedures.

Capsules prepared according to conventional rotary die procedures using Formulations 1, 3, 4 and 10, as set forth in this example, produced durable capsules that, upon drying, are similar in appearance to traditional softgels manufactured from mammalian gelatin.

EXAMPLE 3**Evaluation of capsule properties**

Capsules produced according to Examples 1 and 2 above were tested for disintegration and resistance to accelerated storage conditions. Samples of dried capsules were tested using a standard USP disintegration apparatus fitted with guided disks. The test medium was 0.1 M HCl maintained at 37°C. Capsules ruptured within 3 minutes and the shell disintegrated within 15 minutes. These results are comparable to those obtained using a conventional soft mammalian gelatin capsule.

Additional samples were stored in open containers for 3 months at 40°C/75% Relative Humidity ("RH"), which is a standard condition used to accelerate stability evaluation of pharmaceutical dosage forms. A mammalian gelatin based softgel filled with mineral oil was also evaluated using the same conditions as a control. The modified starch/iota-carrageenan capsules remained structurally intact and exhibited only softening of the shell. In contrast, the mammalian based soft capsules had fused together and lost much of their structural integrity. Thus, the capsules made according to the invention exhibited superior resistance to humidity and temperature compared to conventional mammalian gelatin-based soft capsules.

EXAMPLE 4**Comparative Analysis**

The following is a comparison of capsule shell formulation characteristics and associated rotary die parameters for conventional mammalian gelatin-based materials, a composition wherein the film was formed solely from carrageenan, and a modified starch/iota-carrageenan compositions according to the present invention. The only carrageenan composition was made essentially according to the description set forth in published International Application WO 97/07347, except that 17% carrageenan is used instead of 9% as described in the International Application. Table III sets forth the melting point of each composition in addition to processing conditions specific to each composition for use in the rotary die process.

TABLE III

	CONTROL Gelatin	INVENTION Starch/Carrageenan	CONTROL Carrageenan
Formulation	30-45% gelatin; 10-30% plasticizer; water: q.s	15-20% starch; 8-10% iota-carrageenan	17% iota-carrageenan
Typical Melt Temperature	50-55°C	80-85°C	95-98%
Operational Casting	60-65°C	About 90-95°C	98-100°C
Fusion Temperature for sealing (Wedge Temperature)	40-42°C	53-75°C	98-100°C*
Pressure	100-300 psi	50-200 psi	Not determined
Typical Ribbon thickness (inches)	0.28-0.040	0.020-0.025	Not determined
Machine speed (optimum)	2 to 3 rpm	2 to 6 rpm	Not determined

* The sealing (wedge) temperature was adjusted to the temperature at which the material fuses, 98-100°C, which is also the melting temperature. No fusion takes place at lower temperatures. Sealing and production of capsules was attempted, but the ribbon melted at the wedge. No capsules were formed.

5

This Example supports the conclusion that the starch/carrageenan compositions of the present invention possess properties similar to mammalian gelatin and therefore allow for their satisfactory use in the rotary die process. In contrast, the film forming composition taught in WO 97/07347 is not acceptable for forming soft capsules.

10

Films derived from compositions containing carrageenan as the only film forming material do not possess the desired properties of gelatin films and are therefore unsuitable for use in the rotary die process.

DUCCION OFICIAL No. 01 / 437
IN PABLO F. EDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
C. DE LEY 045
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

EXAMPLE 5

The following Formulations were prepared as set forth in Example 1, except that they were prepared on a 500 gm scale. The prepared formulations, as set forth in Table IV, were cast onto a glass plate using a draw bar set between 0.10 and 0.127 cm in height (0.040 to 0.050 inches) to form ribbons as described in Example 1. The ribbons of film were evaluated wet and then allowed to set/dry overnight and then reevaluated. Ribbon strength, elasticity, clarity, texture and thermal sealing were measured. All values are weight % unless noted otherwise.

0.1 / 437

TRADUCCION OFICIAL No. _____
JUAN PABLO FIEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
C. IDONEIDAD 045
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

TABLE IV
Weight Percent Wet Film

Component	#11	#12	#13	#14	#15	#16	#17	#18	#19	#20	#21	#22	#23	#24	#25	#26	#27
¹ Kappa carrageenan	5.65	5.65	10.0	10.0	5.0	2.5	1.0	10.0	8.0	10.0	10.0	10.0					
¹ Lambda carrageenan	5.65																
¹ Iota-carrageenan		5.65			5.0	7.5	9.0										
² Pure Cote B760			15.0	22.0	27.3	27.3	27.3	13.55	20.0	20.0	20.0	23.0		27.3		20.0	15.0
Water	80.2	80.2	56.3	41.0	46.5	46.5	46.5	45.0	45.0	48.3	48.3	42.8	68.8	46.5	74.5	50.0	55.0
Glycerin	8.3	8.3	17.5	25.8	15.0	15.0	15.0	30.0	25.8	20.0	20.0	22.0	20.0	15.0	20.0	20.0	20.0
Preservative	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2			
Na ₂ HPO ₄			1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0			
Locust Bean Gum								0.25			0.5	1.0					
Xanthan Gum										0.5							
³ XPU-APK Kappa carrageenan													10.0	10.0			
³ XPU-CMI Iota/Kappa blend															5.5	10.0	10.0

¹Supplied by FMC Corporation of Princeton, New Jersey
²Hydroxypropylated maize starch
³Supplied by SKW Biosystems

The formulations containing kappa carrageenan, F11 to F23, all produced a brittle and weak film irrespective of the level of the modified starch (Pure Cote B790). Even the inclusion of lambda carrageenan (F11) or iota-carrageenan (F12, F15-F17) to the kappa did not produce a useable film. Even F17 with 1% kappa, 9%.

01 / 437
PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
C. IDONEIDAD 445
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

iota and 27.3% modified corn starch (Pure Cote B790) produced a non-brittle film that only formed a weak seal. Thus, the presence of even low levels of kappa carrageenan is detrimental to the production of a useable film.

5

EXAMPLE 6

Using the procedure set forth in Example 5, additional formulations were prepared and evaluated. The formulations are set forth in Table V.

TABLE V

Component	#28	#29	#30	#31
¹ Lambda carrageenan	10.0			
¹ Iota-carrageenan LC-5 standardized with sacrose		10.0		
Pure Cote™ B790	15.0	27.3	27.3	
² TPH-1 non-standardized iota			10.0	
³ XPU-HG1 iota				10.0
Water	56.3	46.5	46.5	68.8
Glycerin	17.5	15.0	20.0	20.0
Na ₂ HPO ₄	1.0	1.0	1.0	1.0
Preservative	0.2	0.2	0.2	0.2

10

¹Supplied by FMC Corp.²Supplied by Hercules Corp.³Supplied by SKW Biosystems

15

F28 (lambda carrageenan plus modified starch) produced a very weak film that did not seal. In contrast F29 and F30 (iota-carrageenan plus modified starch) produced very strong films that provided excellent seals. F31 (iota only) produced a strong film, but would not seal.

42

01 / 437

TRADUCCION DE
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
C. I.D.O. 345
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

EXAMPLE 7

Using the procedure set forth in Examples 1 and 2, the following formulations were prepared cast onto a rotary encapsulation machine and formed into soft capsules filled with vitamin E.

5

TABLE VI

Component	#32		#33	
	Wet film	Dry film	Wet film	Dry film
Viscarin SD-389 Standardized iota	10.25	14.97	0	0
Pure Cote B760	25.75	44.25	24.0	41.96
Glycerin	21.0	36.08	22.5	39.34
Sodium phosphate buffer	1.0	1.72	1.0	1.75
Parabens	0.2	0.34	0.2	0.35
Water	41.8		42.8	
XPU HGI		2.64	9.5	16.61

F32 and F33 were found to be easily processed on the rotary die encapsulation machine. These formulations represent the inventors best mode and produced capsules with very few defects. The capsules were then tested in a simulated gastric fluid and were found to dissolve or disintegrate in about five (5) minutes, which is about the time for commercially available mammalian gelatin capsules.

10

15

ON OFICIAL No. 211433
ILO PIEDRAHITA AGUILERA
-TOR E INTERPRETE OFICIAL
C IDONEIDAD 045
D NACIONAL DE COLOMBIA

EXAMPLE 8

In this experiment, hydroxypropylated tapioca starch was used in combination with iota-carrageenan to produce a soft capsule. The tapioca formulation #34, and a comparative maize formulation are set forth in Table VII.

5

TABLE VII**Weight % In Wet Composition**

Component	#34.	#35
Iota-carrageenan (Viscarin SD389)	10.25	10.25
Hydroxypropylated tapioca starch	25.75	0
Glycerin	21.40	21.40
Disodium phosphate	41.60	41.60
Water	1.0	1.0
Hydroxypropylated maize starch	0	25.75

Soft capsules were manufactured successfully using a pilot scale encapsulation machine using F34 and F35. Yield is a measure of process effectiveness. It is expressed as the percentage of capsules that did not leak after drying, out of the number of capsules produced. The yield, using the hydroxypropylated maize starch, was slightly better than the modified tapioca starch. Formulation #35 has been used to produce over 100,000 soft capsules filled with vitamin E. The yield for this production run was found to be 99.1%, which is considered excellent.

10

15

EXAMPLE 9

Comparative

The formulation set forth in Table VIII investigates the use of kappa carrageenan as the sole elasticizing agent, as it is less expensive than iota-

5 carrageenan.

TABLE VIII

Weight % in Wet Composition

Component	#34
Kappa carrageenan	8.0
Locust Bean Gum	0.5
Xanthan Gum	0.25
Hydroxypropylated maize starch Pure Cote B790	18.00
Glycerin	30.2
Disodium phosphate	1.0
Water	42.05

10 Formulation #34 was placed on a pilot scale rotary die encapsulation machine and was not successful in producing any intact soft capsules. The formulation would form films, but due to poor mechanical strength, low elasticity coefficient and inability to form seals, no soft capsules could be produced.

01/03677
ON OFICIAL No. _____
JO PIEDRAHITA AGUILERA
TOR E INTERPRETE OFICIAL
C. IDONEIDAD 045
- D NACIONAL DE COLOMBIA

TRADU
JUAI:

Industrial Applicability

The economic manufacture of soft capsules requires that the ribbons used to form the gels possess certain specific properties. While mammalian gelatin has remained the gelling agent of choice, there are numerous shortcomings that the pharmaceutical industry would like to overcome with new, non-gelatin soft capsules.

The present invention, which is founded in a discovery regarding the synergistic activity between a specific form of carrageenan and certain modified starches, will provide to the pharmaceutical industry an alternative to mammalian gelatin. It was through diligent experimentation and scientific observation that the inventive compositions were realized.

In the foregoing, there has been provided a detailed description of preferred embodiments of the present invention for the purpose of illustration and not limitation. It is to be understood that all other modifications, ramifications and equivalents obvious to those having skill in the art based on this disclosure are intended to be within the scope of the invention as claimed.

93 / 437
DUCCION OFICIAL No. _____
N PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
C. IDONEIDAD 045
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

We claim:

1. A dried film composition suitable for soft capsules, the composition consisting essentially of from 42-84% by weight gel formers comprising a mixture of iota-carrageenan and modified starch; water, a plasticizer, and a buffer.
2. A composition suitable for forming a soft capsule, the composition comprising iota-carrageenan and at least one modified starch selected from the group consisting of hydroxypropylated tapioca starch, hydroxypropylated maize starch, acid thinned hydroxypropylated corn starch, potato starch, pregelatinized modified corn starches, and wherein said starch has a hydration temperature below about 90°C and wherein the weight ratio of modified starch to iota-carrageenan ranges from 1.5:1 to 4.0:1.
3. A composition according to claim 1 wherein the plasticizer is glycerin.
4. A composition according to claim 3 wherein said buffer is a sodium or potassium salt.
5. A composition according to claim 3 further comprising a preservative.
6. A capsule comprising a shell and a fill material, the shell consisting essentially of a film according to claim 1.
7. The capsule according to claim 6 wherein said iota-carrageenan is present in an effective elasticizing amount.
8. The capsule according to claim 6 wherein said modified starch is present in an amount effective for a structured film.

9. A composition suitable for forming a wet film for encapsulating materials, the composition comprising a modified starch, and iota-carrageenan in a ratio by weight of at least 1.5:1; said film capable of fusion under a pressure of at least about 207 kPa (30 psi).
10. A composition according to claim 9 wherein said weight ratio is in the range of 1.5:1 to 4:1.
11. A composition according to claim 9 wherein said weight ratio is in the range of 2:1 to 3:1.
12. A composition according to claim 9 additionally comprising a buffer system and wherein said film is capable of fusion under pressure in the range of 207 kPa to 2070 kPa and at fusion temperatures in the range of 25-80°C.
13. A composition according to claim 12 having a melt temperature of from 4-20°C above said fusion temperature.
14. A composition according to claim 10 wherein said modified starch comprises 12-30% by weight of the film composition.
15. A composition according to claim 14 wherein said modified starch comprises 20-30% by weight of said composition.
16. A composition according to claim 9 wherein said starch is native potato starch.
17. A composition according to claim 9 wherein said modified starch is acid modified hydroxypropylated corn starch.
18. A composition according to claim 9 wherein said modified starch is selected from the group consisting of pre-gelatinized modified corn starch, pre-

gelatinized acid thinned modified corn starch, flash dried acid modified native corn dent starch, hydroxypropylated acid modified tapioca starch, maltrins, modified corn starch and modified high amylose corn starch.

19. A composition according to claim 9 wherein said iota-carrageenan comprises 6-12% by weight of the composition.
20. A composition according to claim 19 wherein the carrageenan comprises 8-10% by weight of the composition.
21. A composition according to claim 20 wherein the carrageenan comprises about 10% by weight of the composition.
22. A composition according to claim 9 wherein the carrageenan is standardized iota-carrageenan.
23. A composition according to claim 9 wherein said modified starch and said iota-carrageenan comprise at least 20% by weight of the composition.
24. A composition according to claim 9 wherein the composition additionally comprises a plasticizer and a buffer.
25. A composition according to claim 24 wherein said plasticizer is selected from the group consisting of glycerin, sorbitol, propylene glycol, polyethylene glycol.
26. A composition according to claim 25 wherein the plasticizer comprises no more than 50% by weight of the composition.
27. An edible, soft capsule which comprises a soft, dry shell which comprises:
 - (v) about 12-24 weight % iota-carrageenan;

- (vi) about 30-60 weight % modified starch;
- (vii) about 10-60 weight % plasticizer ;
- (viii) about 1-4 weight % sodium phosphate dibasic buffer system;
- and

wherein said shell encloses a soft capsule fill material.

28. A soft capsule according to claim 27 wherein the plasticizer is comprised of glycerin or sorbitol or a mixture thereof and the modified starch is selected from modified corn starch, acid modified hydroxypropylated corn starch and hydroxypropylated acid modified tapioca starch.

01 / 437
TRADUCCION OFICIAL No. _____
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGI
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
C. IDONEIDAD 045
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 01/437 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Juan Pablo Piedrahita Aguilera, Traductor e Intérprete Oficial debidamente reconocido de conformidad con el Certificado de Idoneidad Profesional No. 0045 expedido por la Universidad Nacional de Colombia.

(Se traduce la especificación, las reivindicaciones y el resumen de la invención denominada "Composiciones formadoras de película que comprenden almidones modificados e lota y métodos para la fabricación de cápsulas blandas utilizando las mismas")

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Industrial. Oficina Internacional

(Sello pre-impreso que incluye las siglas WIPO y OMPI)

(43) Fecha de Publicación Internacional. 18 Enero de 2001 (18.01.2001)

(Código De barras)

PCT (10) Número de Publicación Internacional. WO 01/03677 A1

(51) Clasificación internacional de patentes⁷: A61K 9/48, 9/62

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US00/18420

(22) Fecha Internacional de Presentación: 3 Julio de 2000 (03.07.2000)

(25) Lenguaje de presentación: Inglés

(26) Lenguaje de publicación: Inglés

(30) Datos de prioridad:

60/142,704 7 Julio 1999 (07.07.1999) EE.UU.

(71) Solicitante: R:P: SCHERER TECHNOLOGIES, INC.

[EE.UU./ EE.UU.];2030 East Flamingo Road, Suite 260, Paradise Valley, NV 89119 (EE.UU).

(72) Inventores: TANNER, Keith, Edward; 1043 Crestwood Court North, Safety Harbour, FL 34695 (EE.UU.). GETZ, John, J.; PMB 136, 4801 Linton Blvd, Delray Beach, FL 333445 (EE.UU.). BURNETT, Stephen; 2725A Lichen Lane, Clearwater FL 33760 (EE.UU.). YOUNGBLOOD, Elizabeth; 5120 Rolling Fairway Drive, Valrico, FL 33595 (EE.UU.). DRAPER, Peter, Robert; 860 Lasserty Avenue, LaSalle, Ontario N9J 3E9 (CA).

(74) Agente: NICKEY, Donald, O.: Cardinal Health, Inc., 7000 Cardinal Place, Dublin, OH 43017 (US).

(81) Estados designados (*nacional*): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Estados designados (*regional*): Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Publicada:

-Con informe de búsqueda internacional.

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Guías y Notas de Códigos y Abreviaturas" que aparece al principio de cada publicación regular de la Gaceta de PCT.

(54) Título: COMPOSICIONES FORMADORAS DE PELÍCULA QUE COMPRENDEN ALMIDONES MODIFICADOS E IOTA-CARRAGEENAN Y MÉTODOS PARA LA FABRICACIÓN DE CÁPSULAS SUAVES USANDO LAS MISMAS.

(57) Resumen: Se describen aquí composiciones que comprenden almidones modificados y una carrageenan, especialmente iota-carrageenan, en donde las composiciones son útiles para la fabricación de cápsulas suaves.

(Al margen izquierdo, WO 01/03677 A1 y código de barras)

(Todas las páginas siguientes están marcadas en la parte superior: WO 01/03677 PCT/US00/8420)

**COMPOSICIONES FORMADORAS DE PELICULA QUE COMPRENDEN
ALMIDONES MODIFICADOS E IOTA-CARRAGEENAN Y METODOS PARA
LA FABRICACIÓN DE CAPSULAS SUAVES USANDO LAS MISMAS**

Solicitudes Relacionadas

- 5 Esta solicitud es una solicitud de continuación en parte y está basada en la solicitud provisional norteamericana No. 60/142,704; presentada el 7 de julio de 1999.

Campo de la Invención

Esta solicitud se relaciona con cápsulas y más específicamente, con cápsulas suaves usualmente hechas usando un aparato de troquel rotatorio. Más específicamente, se relaciona con composiciones novedosas que son capaces de formar películas a partir de las cuales se pueden hacer cubiertas para cápsulas suaves.

Antecedentes de la Invención

- 15 La encapsulación en una cápsula suave de una solución o dispersión o un agente nutricional o farmacéutico en un transportador líquido ofrece muchas ventajas sobre otras formas de dosificación como tabletas sólidas comprimidas, recubiertas o sin recubrir o preparaciones líquidas en volumen. La encapsulación de una dispersión o de una solución permite la administración exacta de una unidad de dosis, una ventaja que se vuelve especialmente importante cuando cantidades relativamente pequeñas de ingrediente activo se deben administrar, como es el caso de ciertas hormonas. Dicha uniformidad es

mucho más difícil de alcanzar por medio del proceso de uso de tabletas en donde los sólidos deben ser uniformemente mezclados y comprimidos, o por medio de la incorporación de la dosis total del ingrediente activo en un transportador líquido en volumen el cual debe ser medido antes de cada

5 administración oral.

Las cápsulas suaves, más comúnmente, cápsulas de gelatina suaves, suministran una forma de dosis la cual es más aceptada por los pacientes, teniendo en cuenta que las cápsulas son fáciles de tragar y no necesitan ser saboreadas para enmascarar el sabor no deseado del ingrediente activo. Las

10 cápsulas suaves también son más fácilmente transportables por los pacientes que los líquidos en volumen, teniendo en cuenta que solamente el número de dosis requerido puede ser removido del paquete.

La encapsulación suave de los medicamentos además suministra el potencial de mejorar la biodisponibilidad de los agentes farmacéuticos. Los

15 ingredientes activos son suministrados rápidamente en forma líquida tan pronto como la cubierta de gelatina se rompe. No es necesaria la desintegración completa de la cápsula para que los ingredientes activos queden disponibles para su absorción, a diferencia de las composiciones en tabletas. Además, la insolubilidad relativa de los ingredientes activos puede dispersarse en un transportador líquido para suministrar una absorción más rápida.

Tradicionalmente, tanto las cápsulas de cubierta suave como las de cubierta dura han sido fabricadas utilizando gelatina de mamífero como el material escogido para la producción de la envoltura de la cápsula. El proceso

con el troquel rotatorio desarrollado por Robert Scherer en 1933 para la producción de cápsulas suaves de una pieza, utiliza las propiedades únicas de la gelatina para permitir un proceso de fabricación de cápsulas suaves continuo. La composición inventiva libre de gelatina que se presenta en esta solicitud de patente es especialmente útil en el método del troquel rotatorio de la fabricación de cápsulas suaves.

La fabricación convencional de cápsulas suaves utilizando el método de troquel rotatorio usa gelatina de mamífero en un proceso que esencialmente es como sigue. Los gránulos de gelatina seca se combinan con agua y plastificadores aceptables y la combinación se calienta luego en vacío para formar una masa de gelatina derretida. La masa de gelatina se mantiene en su estado fundido mientras que se forman o moldean en películas o cintas en ruedas o tambores de moldeo. Las películas o cintas se alimentan bajo una cuña y entre los troqueles rotatorios de encapsulación. Entre los troqueles de encapsulación, las cápsulas se forman simultáneamente a partir de las películas o cintas, se llenan, cortan y sellan. Los sellos se forman por medio de una combinación de presión y calor a medida que la cápsula se llena y se corta. La fabricación de cápsulas suaves de gelatina con troquel rotatorio se presenta en detalle en *La Teoría y Práctica de la Farmacéutica Industrial* (Lachman, Lieberman y Kanig, Editores), 3ra Edición, publicada por Lea / Febier. Una buena descripción de las técnicas de encapsulación de gelatina también se puede encontrar en WO 98/42294 (PCT/GB98/0030).

Las formulaciones de gelatina utilizadas para producir películas útiles para la elaboración de cápsulas con el proceso de troquel rotatorio típicamente contienen entre 25% hasta 45% en peso de gelatina de mamífero. Niveles menores al 25% en peso tienden a producir a un sellado deficiente de la cápsula.

- 5 Las propiedades físicas de la película de gelatina son críticas para la producción económica de las cápsulas suaves. Por ejemplo, la película debe ser lo suficientemente fuerte para sobrevivir a la manipulación en la máquina de encapsulación, suministrar unas buenas propiedades de sellamiento a temperaturas por debajo del punto de fusión de la película, disolución rápida
- 10 comprobada en los jugos gástricos, y tener suficiente elasticidad para permitir la formación de la cápsula. La composición enteramente no-animal de la presente invención cumple con todos estos requisitos sin el uso de la gelatina de mamífero, y sorprendentemente muestra varias propiedades mejoradas.

- La composición de acuerdo con la presente invención, como la gelatina
- 15 de mamífero, tiene muchas propiedades que favorecen su uso en la fabricación de cápsulas suaves. Una propiedad importante de las composiciones inventivas con respecto al proceso de troquel rotatorio es la habilidad de que las composiciones se moldeen para formar películas que son mecánicamente fuertes y con la elasticidad suficiente para permitir que la película se estire durante el llenado. En otras palabras, las películas de la invención tienen la
- 20 adecuada estabilidad dimensional, elasticidad y fuerza para ser utilizadas en un proceso comercial continuo.

Otra propiedad importante y única de las composiciones inventivas es que las películas que forman dos mitades de la cápsula se fundirán durante proceso de llenado y corte cuando se someten a la suficiente presión y temperatura elevada. Esta unión se basa en una propiedad particular de las películas que permiten ser fundidas bajo condiciones de temperatura elevada, suministrada por medio de la cuña de inyección, y presión, suministrada por medio de los troqueles cortadores rotatorios. La temperatura a la cual se funden las dos películas opuestas ocurre es menor que la de punto de fusión de la composición de la película. Se ha probado dificultad para encontrar esta composición de propiedades en otros sistemas poliméricos. Así, la mayoría de los sustitutos de la gelatina de mamífero propuestos han fallado debido a la falta de una o más de estas propiedades. Esta es la razón principal del por qué la gelatina de mamífero ha sido utilizada casi exclusivamente como material formador de cubierta en la fabricación de cápsulas suaves.

15 La propiedad de que la temperatura de unión es menor a la temperatura de fusión es crucial para el sellamiento de las cápsulas utilizando el proceso de troquel rotatorio. Si las temperaturas de unión y fusión son aproximadamente iguales, la película se derretiría casi completamente y pasaría a través de las cuñas y del troquel rotatorio. A esta temperatura, la película pierde su estructura. Como resultado, las cápsulas no pueden producirse.

20 Las desventajas de la gelatina de mamífero incluyen el costo y la continuidad de entrega. La gelatina presenta varios problemas adicionales. Por ejemplo, los recursos bovinos son algo no atractivos para las personas que

prefieren fuentes alimenticias vegetarianas. También, la gelatina es propensa al reticulamiento, causado por vejez o debido a una reacción con compuestos tales como los aldehídos. El reticulamiento reduce la insolubilidad de la gelatina en los fluidos gástricos, una característica generalmente indeseable para las cápsulas suaves. Así, existe la necesidad en la industria de reemplazar las composiciones basadas en gelatina por las cápsulas suaves.

Otros hidrocoloides forman películas pero carecen de los atributos de la gelatina de mamífero requeridos para permitir su uso en el proceso de troquel rotatorio. Por ejemplo, una variedad de almidones comestibles modificados, tal como aquellos disponibles de la Corporación de Procesamiento de Granos Pure-Cote®, presentan almidones de baja viscosidad que suministran propiedades de formación de película y propiedades adhesivas. Dichos almidones forman películas claras y flexibles que son de secado rápido y libres de sabor. Estos materiales son útiles como aglutinantes para sazonadores en pasabocas y en cereales y como agentes suavizantes de recubrimiento brillante para confitería y productos homeados. Sin embargo, estos materiales no pueden formar películas hidratadas con el requerimiento de fortaleza y elasticidad requeridos para ser utilizados en el proceso de troqueles rotatorios. Además, las películas están hechas en su totalidad de almidón que presenta elasticidad y fortaleza insuficientes para ser transferidos desde el tambor de moldeo a los troqueles rotatorios. También, las películas se adhieren fuertemente al tambor de moldeo, disminuyendo adicionalmente la transportabilidad. Así, las composiciones deben

mimetizar el comportamiento y las características de la gelatina de mamífero a la vez que deben superar los problemas.

Estado de la técnica

La solicitud de patente japonesa publicación Kokai No. 63-164858 divulga una composición para el recubrimiento exterior de la cápsulas suaves que permite el llenado de materiales hidrofílicos en la cápsula. La composición es una mezcla de por lo menos un polisacárido natural seleccionado de ácido algínico, derivados del ácido algínico, agar, goma "locust bean", carrageenan, goma guaia, polisacáridos de semilla de tamarindo, pectina, goma de xantano, glucomanan, chitin, pluran, y ciclodextrina; y por lo menos una sustancia seleccionada del alcoholes polivalentes, alcoholes de azúcar, monosacáridos, disacáridos y oligosacáridos. Los oligosacáridos se describen como enzimas y productos ácidos de descomposición de papa dulce, papa, maíz y similares. Mientras se presenta el carrageenan, no se hace distinción entre las varias formas de carrageenan (por ejemplo iota versus kappa). Además, no existe ninguna sugerencia de que la combinación de los dos agentes gelantes, iota-carrageenan y un almidón modificado con una temperatura de hidratación por debajo de aproximadamente 90°C, produciría ventajosamente una cápsula suave que tiene propiedades físicas sobresalientes. Además, no hay ninguna evidencia ni sugerencia de que la proporción en peso del almidón modificado a iota-carrageenan de por lo menos 1,5:1 se requiera para producir una lámina que pueda ser utilizada en una máquina de encapsulación de troquel rotatorio para hacer cápsulas suaves.

TRADUCCION OFICIAL No. 20
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
C. IDONEIDAD 045
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

La Solicitud Internacional de Patente No. PCT/FR98/01744 (WO97/07347) divulga una composición para la fabricación de cápsulas suaves y duras que utiliza iota-carrageenan como el único agente gelante en concentraciones mayores a 5% en peso. Esta referencia muestra el uso de almidones y surfactantes en la composición en niveles de más de 20% en peso, con el fin de acelerar la desintegración de la cápsula después de tener contacto con los jugos gástricos. No se ofrece ningún tipo de enseñanza sobre el tipo de almidón, diferentes a sustancias tales como como trigo, arroz, maíz o almidón "manioca" los cuales pueden haber sido o no modificados, y que pueden ser utilizados. Esta referencia falla en sugerir o presentar el uso de almidones gelantes y iota-carrageenan a una proporción en peso de por lo menos 1,5:1 para formar películas útiles en la elaboración de cápsulas suaves, en donde el almidón es modificado con una temperatura de hidratación menor a 90°C.

La patente US 5,343,626 a Wiston et al. divulga una composición que comprende gelan, carrageenan y gomas de manan para producir cápsulas suaves. Esta patente además presenta que las tres mezclas de gomas pueden ser combinadas con ingredientes adicionales para formar una composición de polímero que forma película. Esta referencia, sin embargo, falla en divulgar los beneficios que pueden llegar a través del uso de iota-carrageenan con ciertos almidones modificados.

La solicitud de patente Japonesa No. HEI9-25228 divulga una película de cápsula suave que tiene como componentes esenciales agar y polímeros de alta solubilidad en agua, tal como los carrageenans. Esta referencia falla en sugerir

o divulgar la combinación de iota-carrageenan con un almidón modificado que tiene una temperatura de hidratación inferior a cerca de 90°C para formar películas que tienen propiedades sobresalientes en la preparación de cápsulas suaves.

- 5 De manera similar, la solicitud de patente Japonesa No. HEI5-310529 divulga una película formadora de cápsulas que comprende agar y carrageenan. La referencia señala que se encontró que el kappa carrageenan era preferible. Esta referencia no hace mención alguna a los almidones modificados que han sido incorporados en la composición formadora de película.

El boletín de publicación público japonés No. 61-10508 presenta cápsulas hechas de polisacáridos las cuales contienen carrageenan y una base que contiene alcoholes multivalentes. Los alcoholes multivalentes incluyen sorbitol, etileno, glicol, glicerina y similares. No se hace mención de la iota-carrageenan ni tampoco de los almidones modificados.

- 15 Otra referencia sugiere el uso de kappa-carrageenan para formar cápsulas es la presentación hecha en la solicitud de patente japonesa No. SHO60-12943. Esta referencia enseña que el uso exclusivo del kappa carrageenan en concentraciones de aproximadamente 1 a aproximadamente 12% en peso. Esta referencia también sugiere que se pueden incluir plastificantes o gelatinas adecuadas para incrementar la fortaleza de la película.

La solicitud PCT WO 00/10538 para Banner Pharmacaps divulga una cápsula libre de gelatina que comprende:

- a) 8-50% en peso de un plastificante dispersible en agua o soluble en agua;
- b) 0.5-12% en peso de kappa carrageenan;
- c) 0-60% en peso de dextrinas; y
- d) 1-95% en peso de agua.

En donde el kappa carrageenan comprende por lo menos 50% en peso de todas las gomas formando o contribuyendo a la formación de geles termo-reversibles en la composición. Esta solicitud no sugiere la combinación de almidones formadores de película e iota-carrageenan para producir una película de propiedades excepcionales para la formación de cápsulas suaves.

La solicitud de patente US No. 5.089.307 a Ninomiya et al. divulga una película comestible, sellable al calor que comprende una capa de película que consiste esencialmente en: 1) un polisacárido soluble en agua compuesto principalmente de carrageenan; 2) un alcohol polihídrico; y 3) agua. La película de esta patente tiene un contenido de agua no mayor a 25% en peso y una proporción en peso de alcohol polihídrico a polisacárido soluble en agua en un rango de 1:5 a 1:1. Mientras que esta referencia hace referencia a las tres (3) formas de carrageenan, kappa, iota y lambda, falla en sugerir o divulgar una formulación de cápsula suave que contiene iota carrageenan y un almidón modificado, tal como almidón tapioca hidroxipropilado.

La patente US No. 5,817,323 a Hutchison et al. divulga una composición para el uso en la coraza de una cápsula comestible que comprende gelatina y un

plastificante, como glicerol, ambos con un componente adicional el cual forma una matriz secundaria para el plastificante. Este componente adicional se divulga como siendo típicamente un acetato de almidón de papa no blanqueado. Esta patente no hace sugerencia o mención del uso de iota-carrageenan como un agente elastificante para la formación de almidones modificados formadores de película.

La patente US No. 4,804,5442 a Fischer et al. describe cubiertas que contienen cubierta de cápsula y un relleno donde la cubierta contiene una gelatina y por lo menos 1% en peso de un agente seleccionado del grupo que consiste de almidones, derivados de almidón, celulosa, derivados de celulosa, leche en polvo, mono-, di- y oligosacáridos no-higroscópicos, trisilicato de magnesio y dióxido de silicón. Estos agentes se describen como capaces de absorber agua en una cantidad de por lo menos 10% en peso de su propio peso. Esta patente enseña que la cubierta de la cápsula puede luego ser utilizada en materiales hidrofílicos, sensibles al agua, solubles en agua o miscibles en agua. Esta patente no hace mención de iota-carrageenan.

La patente US No. 3,865,603 a Szymanski et al. se relaciona con composiciones gelatinosas de almidón modificado extendido. Esta patente divulga almidones modificados con temperaturas de hidratación por encima de 99°C para uso con gelatina de mamífero a una proporción en peso de aproximadamente 1:9 a 1:1 (almidón a gelatina). No se hace mención a iota carrageenan o la necesidad especial para la fabricación de cápsulas suaves con

temperaturas de sellamiento substancialmente menor que el punto de fusión de la película.

Resumen de la Invención

La presente invención suministra composiciones para la fabricación de cápsulas, en particular, cápsulas suaves, y especialmente cápsulas suaves elaboradas usando el aparato de encapsulación de troquel rotatorio. La invención suministra composiciones que no empleen gelatina de mamífero y , por lo tanto, superan las desventajas asociadas con el material derivado del colágeno. Las composiciones de la invención no contienen ninguna cantidad significativa de gelatina, pero en cambio, requieren de por lo menos dos (2) agentes: 1) un almidón modificado que tiene una temperatura de hidratación por debajo de 90°C y 2) iota-carrageenan.

Los expertos en la técnica de la fabricación de cápsulas suaves podrán apreciar que la película formada en el tambor de la máquina de encapsulación se denomina la "película mojada". Esta película se utiliza en la máquina de encapsulación rotatoria para formar las cápsulas rellenas. Las cápsulas luego se secan utilizando cualquier técnica. Durante el proceso de secado, el agua se remueve del material de relleno (cuando el material de relleno es hidrofílico) y la cubierta de la cápsula. El resultado es una cápsula suave con una "película seca". La película seca comprende varios componentes como por ejemplo, carrageenan, plastificantes, almidón modificado y similares y "agua ligada". El agua ligada, desde aproximadamente 6 a 12% en peso en peso de la película seca, no es fácilmente removible usando técnicas de secado convencionales y

no se considera cuando se describen los componentes de la película seca como un porcentaje de la composición. Los números de la película seca son números calculados basados en un porcentaje asumido en peso de agua ligada.

Así, por ejemplo, la Tabla I presenta los componentes de la composición formadora de película de la invención y rangos representativos de peso para la película húmeda y la película seca.

TABLA I

Fórmula Prototípica

Componente	% en Peso de la Película Húmeda	% en Peso de la Película Seca
Iota-carrageenan	6-12	12-24
Almidón modificado	12-30	30-60
Plastificante	5-30	10-60
Búfer	0.5-2	1-4
Preservativos	0-0.2	0-0.4

Como se demostrará en los ejemplos, un aspecto de la presente invención reside en el descubrimiento de que el porcentaje en peso de almidón modificado a iota-carrageenan es crucial para la formación de una película satisfactoria. La proporción de almidón modificado a iota-carrageenan es por lo menos 1.5:1, con un rango preferido de 1.5:1 a 4:1. Otra característica útil en la

10
TRADUCCION OFICIAL No. 10
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
C. IDONEIDAD 045
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

caracterización de la película de la invención es la temperatura de fusión. La mezcla de almidón modificado, iota-carrageenan y otros componentes deben resultar en una película húmeda que se funde a presiones por encima de 207 KPa.

5 Así, se describe, una composición útil para la formación de una película para la encapsulación de materiales, la composición comprende un almidón modificado y iota-carrageenan en una proporción en peso de por lo menos 1.5:1; dicha película capaz de ser fusionada bajo una presión de por lo menos aproximadamente 207 KPa (30 psi). Además se divulga una composición en donde la proporción en peso del almidón modificado a iota-carrageenan varía en un rango de 1.5:1 a 4:1, más preferiblemente de 2:1 a 3:1. Además, la invención se relaciona con una composición formadora de película que es capaz de fundir, bajo presión, en el rango de 207 kPa a 2070 kPa (30 a 300 psi) y a temperaturas en el rango de desde 25 a 80°C. En una modalidad preferida, la película de
15 acuerdo a la presente invención tiene un punto de fusión entre 2 a 25 °C, más preferiblemente 3 – 15°C y más preferiblemente 4-9°C por encima de su temperatura de unión.

Más específicamente, las composiciones de acuerdo con la presente invención (expresada como película húmeda) comprenden desde 5 – 50% en peso de almidón modificado; más preferiblemente 15 – 40% en peso y el almidón modificado preferido es almidón de maíz modificado de ácido hidroxipropilado. La invención es también más preferida en una composición donde la iota-carrageenan comprende por lo menos 6 hasta 12% en peso de la

composición. La composición de acuerdo con la presente invención puede también contener un plastificante como glicerina y el plastificante puede comprender hasta 50% en peso de la composición, más preferiblemente hasta 30% en peso.

- 5 : También se presenta una composición de película seca para cápsulas suaves, la composición consiste esencialmente de desde 42-84% en peso de formadores de gel que comprenden una mezcla de iota-carrageenan y almidón modificado; un plastificante; y un búfer.

10 Además se divulga una composición útil para la formación de cápsulas suaves, la composición comprende iota-carrageenan y por lo menos un almidón modificado seleccionado del grupo que comprende de almidón de tapioca hidroxipropilado, almidón de maíz hidroxipropilado, almidón de maíz hidroxipropilado adelgazado con ácido, almidón de maíz, almidones de maíz pregelatinizados modificados, y en donde dicho almidón tiene una temperatura
15 de hidratación inferior a cerca de 90°C y en donde la proporción de peso de almidón modificado a iota-carrageenan varía desde 1.5:1 a 4.0:1. La invención también se relaciona con una cápsula suave que comprende una cubierta y un material de relleno en donde la cubierta es una película de acuerdo con la presente invención.

20 En general, la invención suministra composiciones que funcionan efectivamente como reemplazos convencionales para las composiciones basadas en gelatina de mamífero. Así, las composiciones de la invención poseen muchas de las características deseables e importantes de la gelatina.

Las composiciones de la invención forman películas que son mecánicamente fuertes y exhiben la elasticidad suficiente para permitir que la película se estire durante el llenado (soplado-moldeado). Así, las películas de la invención tienen estabilidad dimensional, elasticidad y la fortaleza necesaria para su uso en un

5 proceso continuo el cual requiere de su remoción del tambor de moldeo y el transporte subsiguiente a los troqueles rotatorios. Inesperadamente, la temperatura de unión o sellamiento es substancialmente menor que el punto de fusión de la película de la invención. Así, las películas formadas a partir de las composiciones de la invención simultáneamente se unen en conjunto durante el llenado y cortado de la porción del proceso de troqueles rotatorios cuando se someten a suficiente presión y temperaturas elevadas.

Una propiedad inesperada y adicional de las películas de acuerdo con la invención es que el sellamiento ocurre a presiones sustancialmente más bajas que aquellas experimentadas con las composiciones basadas en gelatina de

15 mamífero. Por ejemplo, las películas convencionales basadas en gelatina de mamífero sellan a presiones de aproximadamente 1,724 kPa (250 psi) mientras las nuevas películas de acuerdo con la presente invención se sellan a aproximadamente 207 kPa, más preferiblemente a aproximadamente 552 kPa (30-80 psi). Esto ahorra energía y reduce el gasto experimentado por el troquel rotatorio. Además, la película inventiva, cuando se seca, (la película contiene aproximadamente 6 a 12% en peso de agua) es durable e impermeable a los líquidos hidrofóbicos.

Tal como se utiliza aquí en las reivindicaciones, el término "unión" significa la soldadura de las dos (2) capas por medio del uso de presión para que así resulte una unión que no se separa fácilmente. La unión de las dos películas durante el proceso de troqueles rotatorios resulta en un sellamiento que es adecuado para mantener el líquido de relleno de la cápsula suave durante su vida útil de almacenamiento prevista.

En una modalidad preferida, la invención suministra composiciones que comprenden por lo menos un almidón modificado e iota-carrageenan en una proporción en peso en el rango de 1.5:1 a 4:1; plastificantes; búfers y opcionalmente preservativos. Dichos materiales pueden ser formados dentro de la película que tiene suficiente estructura, elasticidad y fortaleza para ser removida de una superficie de moldeo de temperatura controlada. Se ha encontrado sorpresivamente que una combinación de carrageenan, especialmente iota-carrageenan, y por lo menos un almidón modificado, que forma películas que tienen las características que le permiten a la película ser reversiblemente estirable durante el paso de llenado de la cápsula. Esta composiciones, como películas húmedas, preferiblemente comprenden agua, 6-12% en peso de iota-carrageenan, 12-30 % en peso de almidón modificado, 5-30 % en peso de plastificantes, 0.5 – 2% en peso de búfers y opcionalmente 0-0.2 % en peso de preservativos.

En otra modalidad preferida, la invención suministra películas que comprenden agua y sistemas sólidos. En las películas de la presente invención, el sistema sólido comprende almidón modificado e iota-carrageenan. Las

películas de la invención son capaces de mantener su forma sin ser aplicadas a un soporte; ellas no pierden su forma debido a divisiones, alargados, desintegración u similares por medio de averías repentinas de la película cuando no esté soportada. Sin embargo, las películas pueden ser estiradas cuando se halan o comprimen a cierta medida cuando se le imprime una fuerza externa apropiada.

Tal como se utiliza aquí y en las reivindicaciones, el término "almidón modificado" incluye dichos almidones como almidones hidroxipropilados, almidones adelgazados con ácido y similares. El único almidón nativo que se determinó como funcional con iota-carrageenan en la preparación de películas de acuerdo con la invención es el almidón de papa, por lo tanto, el término "almidón modificado" incluye los almidones nativos, como el almidón no modificado de papa. En general, los almidones modificados son productos preparados por medio del tratamiento químico de almidones, por ejemplo, tratamiento ácido de almidones, tratamiento enzimático de almidones, oxidación de almidones, unión cruzada de almidones, y otros derivados de almidones. Se prefiere que los almidones modificados sean derivados de donde las cadenas laterales se modifican con grupos hidrofílicos o hidrofóbicos para de esta manera formar una estructura más complicada con una interacción más fuerte entre las cadenas laterales.

A través del trabajo diligente de la presente invención, se ha demostrado que algunos almidones son meramente funcionales en las composiciones inventivas e incluyen almidones de alta amilosa, almidones nativos y otros

diferentes a almidón de papa y almidones reticulados. Los hidrosilatos de almidón hidrogenado que han sido utilizados para promover la desintegración de la cápsula de gelatina pueden de igual manera no ser útiles en la presente invención.

- 5 Hay dos características que ayudan a caracterizar los almidones modificados que son útiles en la presente invención y estas son: 1) temperaturas de hidratación inferiores a cerca de 90°C y 2) capacidad de formación de película. A través de un estudio detallado de una variedad de almidones, se ha determinado que los siguientes almidones no son útiles en la presente invención: dextrina de tapioca, almidón de maíz de alta amilasa no modificado, almidón de maíz modificado con cera, almidón no granular, almidón de maíz de alta amilosa modificado y harina de arroz pregelatinizada.

Aquí además se presenta aquí una cápsula suave comestible la cual comprende:

- 15 a) una cubierta suave y seca que comprende:
- (i) aproximadamente 12-24 % en peso de iota-carageenan;
 - (ii) aproximadamente 30-60 % en peso de almidón modificado;
 - (iii) aproximadamente 10-60 % en peso de plastificante;
 - (iv) aproximadamente 1-4 % en peso de sistema búfer dibásico de sodio fosfato; y

en donde dicha cubierta incluye:

- b) un material de llenado de cápsula suave.

En una modalidad adicional de a invención, se presenta una cápsula en donde el plastificante está compuesto de glicerina o sorbitol o una mezcla de los mismos y el almidón modificado se selecciona de almidón de maíz modificado, almidón de maíz hidroxipropilado modificado con ácido y almidón de tapioca

5 hidroxipropilado modificado con ácido.

El Carrageenan se ha conocido durante décadas por su utilidad como ingrediente de alimentos. Mientras que la sal y el azúcar son simplemente ingredientes alimenticios, tecnológicamente, los carrageenans son más complejos y hay cientos de productos diferentes disponibles en el mercado que se conocen como carrageenans con niveles de precios y funcionalidades altamente diferentes. Los Carrageenans se obtienen por medio de extracción acuosa de cadenas naturales de algas marinas de *Gigartinaceae*, *Solieriaceae*, *Phyllophoraceae*, y *Hypneaceae*, familias de la clase *Rhodophyceae* (algas marinas rojas). Las tres principales formas de carrageenan se conocen como

15 carrageenan iota, kappa y lambda. Los carrageenans tipo lambda y kappa no ocurren típicamente en la misma planta, sin embargo, teniendo en cuenta que la variedad de especies se cosecha al mismo tiempo, una mezcla típica de los rendimientos de extracción de kappa y lambda tiene un promedio de aproximadamente 70% kappa y 30% lambda. La *Euchema Spinosum* es el recurso de alga para la producción de iota-carrageenan tanto como un extracto o como una alga marina *Euchema* procesada. Durante la producción de carrageenans, es común que no se hagan separaciones anteriores al envío del alga marina a las instalaciones que producen carrageenan. Las algas marinas

se venden típicamente basándose en el tipo de alga marina y en el contenido de arena, sal, piedras, y humedad y no con base en las especificaciones funcionales. Así, los fabricantes de carrageenan necesitan verificar cada uno de los envíos de alga marina para determinar la calidad del carrageenan extraíble para ver si se requieren algunos ajustes en el proceso para obtener las especificaciones deseadas. Los Carrageenans están disponibles en el mercado como carrageenans estandarizados y no-estandarizados. La estandarización se hace tanto por mezclado de los lotes de carrageenan puros (mezcla cruzada) o por medio de mezclar uno o varios lotes de carrageenan con otros ingredientes como por ejemplo sal (KCl , $NaCl$ y $CaCl_2$) y/o azúcares (sacarosa, dextrosa, maltodextrinas, lactosa) con el ánimo de alcanzar la especificación deseada. Tal como se utiliza aquí y en las reivindicaciones, los citados porcentajes en peso para iota-carrageenan incluyen el ingrediente estandarizado.

Todos los carrageenans son gomas solubles en agua que tienen una característica funcional en común la cual consiste en que son polisacáridos lineales con una columna vertebral de azúcares de unidades alternantes que consisten en unidades de galactosa unidas por $1,3\text{-}\beta\text{-D}$ -eslabones, así como $1,4\text{-}\alpha\text{-D}$ -eslabones. Las propiedades fundamentales de iota, kappa y lambda son una función del número y la posición de los grupos éster sulfato. El iota-carrageenan contiene aproximadamente 30% en peso de 3,6 anhidro-D-galactosa y 32% de éster sulfato en peso. En contraste, el kappa carrageenan contiene más de 36% en peso de 3,6 anhidro-D-galactosa y 32% de éster sulfato en peso. Los pesos moleculares varían desde 100,000 a 500,000 Daltons. Los

carrageenans gelosos (kappa e iota) contienen un anillo interno –el anillo 3,6-anhidro-. La presencia de éster de sulfato hace que los carrageenans estén cargados negativamente a todos los valores de pH y es el responsable que los carrageenans sean moléculas altamente reactivas. Los carrageenans comercialmente disponibles son típicamente compuestos no claramente definidos químicamente. Sin embargo, a través de un control de calidad cuidadoso, materiales relativamente puros con propiedades específicas están disponibles comercialmente.

Los tipos de carrageenan gelante (kappa e iota) son biosintetizados por medio del alga marina viva como un precursor no gelante, la cual se convierte en la forma gelante por medio de la acción de la enzima, dekinasa, la cual cataliza la formación del anillo 3,6-anhidrogalactosa. Tal y como se mencionó anteriormente, el iota-carrageenan es el único que produce la *Euchema Spinosum* y produce los geles más fuertes con iones de calcio (Ca^{++}). Los geles son muy elásticos y completamente libres de sinéresis a concentraciones normales para su uso en comidas (por ejemplo 0.5 a 2% en peso). A pesar que el iota-carrageenan no gela con Na^+ , soluciones diluidas de iota-carrageenan formarán soluciones tixotrópicas también con Na^+ dado que éste actúa como una agente estabilizante. En la mejor modalidad de la presente invención, el contenido de Ca^{++} se mantienen al mínimo.

En el iota-carrageenan, las unidades de 1,3- y 1,4- eslabonadas son respectivamente D-galactosa-4-sulfato y 3,6-anhidro-D-galactosa-2-sulfato. Sin embargo, algunos de los anillos 3,6-anhidro-D-galactosa-2-sulfato puede ser

reemplazado por D-galactosa-6-sulfato, el cual puede reducir considerablemente el poder gelante del iota-carrageenan.

Los iota-carrageenans útiles en la composición de acuerdo con la presente invención deben conformar que la especificación guarde los parámetros de las autoridades regulatorias de Estados Unidos y Europa. El iota-carrageenan no se debe degradar y debe estar conforme con los estándares mínimos de viscosidad, los cuales corresponden a un peso molecular de aproximadamente 100K Daltons.

La sinéresis se mide usualmente en los geles de carrageenan para determinar la fuerza de ruptura y caracterizar el carrageenan iota del kappa. Después de que la fuerza de ruptura se ha medido, el gel se transfiere a un plato de petri y se cubre para evitar la evaporación de los geles. Después de típicamente cerca de cuatro (4) horas, la cantidad de agua libre (la sinéresis) se mide. Un valor alto indica una kappa de fuerte gelado, mientras que no sinéresis indica iota.

La Tabla II muestra los patrones típicos analíticos y valores para iota-carrageenan.

TABLA II

Patrones típicos analíticos y valores para Iota-carrageenan

Parámetro	Valores Típicos (Ca-Iota)	Valores típicos (Na-Iota)
Fuerza del gel	0-100 g/cm ² (1.5% carrageenan)	0
pH	7-10 (en 1.5% del)	7-10
Viscosidad	10-30 cP (1.5% a 75°C)	10-30
Cloruro	0-1 % (Como KCl)	0-1%
Calcio	2-6%	0-0.5%
Sodio	~1%	3-5%
Potasio	3-5%	4-7%

A través de esfuerzos extensivos de investigación, los inventores han
5 determinado que el Iota-carrageenan solo no produce una película aceptable y
que los almidones modificados por sí solos no producen una película útil para
encapsulación. Sin estar adheridos a una teoría o mecanismo, se especula que
el Iota-carrageenan y los almidones modificados interactúan sinérgicamente para
suministrar películas de suficiente fortaleza y elasticidad para ser utilizadas en el
proceso de encapsulación.

TRADUCCION OFICIAL
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
C. IDONEIDAD 65
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Las películas hechas de las composiciones de la invención poseen las propiedades deseables de las películas hechas de gelatina y funcionan como reemplazos efectivos de las películas de gelatina en virtualmente todos los procesos que emplean composiciones gelatino-acuosas para la producción de cápsulas suaves. Entre estos procesos se encuentran el proceso de encapsulación de troquel rotatorio, procesos de encapsulación de troqueles reciprocantes, procesos de cilindros concéntricos, y procesos para el recubrimiento con película de tabletas. El proceso de recubrimiento con película de tabletas es también un proceso de troquel rotatorio, tal y como se describe en la Patente US No. 5,146,730 la divulgación de la cual se incorpora aquí en su totalidad como referencia. Así, las composiciones de la presente invención suministran:

- i) películas fuertes mecánicamente, elásticas que se fijan en un tambor de moldeo a temperatura controlada entre desde aproximadamente 15 a aproximadamente 60 segundos, preferiblemente menor a aproximadamente 20 segundos;
- ii) películas que, cuando se ponen en contacto una con la otra se unen a temperaturas de aproximadamente 25-80°C y presiones desde 207 a aproximadamente 2070 kPa (30-300 psi);
- iii) películas que funden (forman sellos en el proceso de troqueles rotatorio) a temperaturas significativamente menores que el punto de fusión de las películas; y

- iv) películas secas fuertes y durables.

Aún otras ventajas de las composiciones inventivas incluyen:

- i) cápsulas terminadas que no están predispuestas a reticulado o solubilización debido a la interacción con materiales como aldehídos, fenoles, cetonas, que pueden estar presentes en el relleno de la cápsula o cubierta, o que se forman a través del tiempo por oxidación; y
- ii) cápsulas terminadas que muestran gran estabilidad cuando se exponen a humedad y temperatura elevada, que las cápsulas que se elaboran usando gelatina.

Las composiciones de la presente invención son capaces de formar películas secas y/o húmedas sin soporte, por ejemplo las películas que no requieren un soporte para mantener su forma y estructura. Además, ellas no se desintegran, rasgan o fracturan a menos que alguna fuerza externa significativa se aplique. Las composiciones de la invención se forman en películas por medio de cualquiera de la variedad de métodos aplicables. Mientras que el moldeo o extrusión en un tambor de moldeo se prefiere en conexión con el proceso de troquel rotatorio, otros procesos para formación de películas serán aparentes para aquellos versados en la técnica.

Otros componentes también pueden ser incorporados dentro de las composiciones que se suministran y que no alteren el punto de fusión y unión característicos de las películas de la invención. Representantes de estos

componentes adicionales incluyen agentes saborizantes, colorantes y desintegrantes. Las composiciones inventivas están típicamente en el estado fundido cuando estos componentes se adicionan. El uso de ingredientes convencionales de grado farmacéutico o alimenticio es aceptable.

5 Tal como se utiliza aquí y en las reivindicaciones, la frase "una cantidad de almidón modificado efectiva para formar una película estructurada" significa una cantidad de un almidón modificado suficiente para formar una película dimensionalmente estable que tiene un espesor de por lo menos aproximadamente 0.01 pulgadas.

La frase "cantidad efectiva de elastificante" significa una cantidad de iotacarrageenan suficiente para suministrar una composición basada en almidón en la forma de una película con la fuerza suficiente para ser removida de un tambor de moldeo durante el proceso de troquelado rotatorio y es también lo suficientemente elástica para ser deformada durante el proceso de tambor rotatorio cuando el material de relleno se presenta entre el par de películas de la composición. (moldeo por soplado).

La frase "temperatura de unión" significa la temperatura a la cual las dos películas opuestas, en contacto con cada una, se unen en su interfase de contacto para hacerse una estructura sola, indiferenciable e inseparable.

La proporción en peso de almidón modificado a iotacarragenan en esta invención es por lo menos 1.5:1, más preferiblemente desde cerca de 1.5:1 hasta cerca de 4:1, más preferiblemente desde aproximadamente 2:1 hasta aproximadamente 3:1. Inesperadamente, la composiciones de la presente

invención poseen la importante característica de tener un punto de fusión que es sustancialmente mayor que el punto de unión. Preferiblemente, la temperatura del punto de fusión de una película de acuerdo con la presente invención, es desde aproximadamente 3-15°C, y más preferiblemente desde

5 aproximadamente 4 a 9°C, sobre su temperatura de unión.

Aunque no se hace ningún enlace con cualquier teoría o mecanismo, se cree que el iota-carrageenan funciona como agente elastificante. En otras palabras, este agente elastificante ofrece una película in-elástica diferente, de almidón modificado, elástico. En consecuencia, las películas de la invención

10 tienen una "memoria" que es capaz de sustancialmente retomar a su tamaño y forma originales después de ser sometidas a una fuerza de deformación. Por ejemplo, una película hecha de composiciones de almidón/carrageenan de la invención que se estira a lo largo y/o a lo ancho sustancialmente retomará a su tamaño original después de un tiempo.

15 Tal como se discutió anteriormente, los almidones modificados útiles en la presente invención incluyen aquellos almidones que tienen una temperatura de hidratación inferior a aproximadamente 90°C. Las temperaturas de hidratación para la mayoría de almidones están disponibles en la literatura, tal como datos de producto para almidones comercialmente disponibles. En los casos en que

20 no están disponibles en la literatura, dichas temperaturas de hidratación pueden ser determinadas empleando técnicas bien conocidas para aquellos expertos en la técnica. Almidones adecuados también deben ser capaces de formar mezclas acuosas con agua a concentraciones de por lo menos desde aproximadamente

20% en peso para producir una mezcla que tiene una viscosidad inferior a cerca de 60,000 a 80,000 centipoises (cps) medidos a una tasa de esfuerzo de corte de $10s^{-1}$ a una temperatura a la cual ocurre la hidratación del almidón.

Representantes de los almidones comercialmente disponibles útiles en la presente invención incluyen Pure Cote™ B760 y B790 (un almidón de maíz pre-gelatinizado modificado), Pure Cote™ B793 (un almidón de maíz pre-gelatinizado modificado), Pure Cote™ B795 (un almidón de maíz pre-gelatinizado modificado) y Pure Set™ B965 (un almidón de maíz dentado secado flash modificado por ácido nativo), todos disponibles en la Corporación de procesamiento de Granos de Muscaine, Iowa. Otros almidones modificados útiles y comercialmente disponibles incluyen C*AraTex™ 75701 (almidón de tapioca hidroxipropilado modificado por ácido), disponible por Cerestar, Inc de Hammond, Indiana; M250 y M180 (maltrinas) y Pure-Dent™ B890 (almidón de maíz modificado) de la Corporación de Procesamiento de Grano; y Midsol Crisp (almidón de maíz de alta amilosa modificado) de Midwest Grain, Inc. De Atkinson, Kansas. El único almidón nativo (no modificado) capaz de ser utilizado aquí es el almidón de papa. Dicho almidón esta disponible de Roquete como Almidón de Papa Super Bacter.

La invención puede incluir almidones modificados genéticamente (recombinantes) e hibridizados. Almidones modificados genéticamente e hibridizados incluyen aquellos que han sido desarrollados para alterar las propiedades físicas y/o las proporciones de amilosa/amilopectina. El almidón preferido es un almidón de maíz hidrolizado modificado por ácido con grupos

funcionales éter 2-hidroxipropil. Este almidón se identifica por medio del Registro del Servicio de Resúmenes Químicos No. 68584-86-1. Este material está disponible comercialmente como PURE-COTE®B760 y B790 de la Corporación de Procesamiento de Grano.

5 El iota-carrageenan está presente en las composiciones de esta invención en una cantidad que, en combinación con almidón, efectivamente causa que las composiciones presenten las propiedades funcionales parecidas a la gelatina que se requieren. Tal y como se discutió anteriormente, y tal como lo apreciarán aquellos expertos en la técnica, la película presenta lo que se conoce como una composición de cubierta húmeda y una composición de cubierta seca. Esto resulta de la evaporación del agua de la película durante el proceso de fabricación de la cápsula suave. Las cantidades preferidas de iota-carrageenan varían desde aproximadamente 6 a 12% en peso de las composiciones de cubierta húmedas. Las cantidades más preferidas de iota-carrageenan varían
15 desde cerca de 7 a 12% en peso de las composiciones húmedas. Particularmente, las composiciones preferidas contienen desde cerca de 9 a 11% en peso de iota-carrageenan, con base en el peso de la composición húmeda. Composiciones aún más preferidas contienen aproximadamente 10% en peso de iota-carrageenan por peso de la composición húmeda.

20 Como se demostrará en los ejemplos, no todos los miembros de la familia de carrageenans puede ser utilizado aquí. Se prefieren los iota-carrageenans estandarizados. Un iota-carrageenan particular estandarizado está comercialmente disponible en FMC Corporation de Princeton, New Jersey,

conocido como VISCARIN® SD 389, estandarizado con 15% en peso de dextrosa. Otro iota-carrageenans útil incluye un iota-carrageenan no estandarizado de SKW BioSystems of Baup, Francia conocido como XPU-HGI y un iota-carrageenan no estandarizado de FMC.

5 En general, las composiciones formadoras de película pueden consistir de iota-carrageenans, por lo menos un almidón modificado con el balance de la composición siendo agua. Sin embargo, composiciones preferidas de la invención incluyen un plastificante. Plastificantes adecuados incluyen los materiales usados para el mismo propósito en la fabricación de cápsulas de gelatina de mamíferos. Plastificantes representativos son cualquiera de la variedad de alcoholes polihídricos tal como glicerina, sorbitol, propilenglicol, polietilenglicol y similares. Otros plastificantes incluyen sacáridos y polisacáridos. Los sacáridos y polisacáridos útiles para el uso aquí pueden ser producidos por hidrólisis y/o hidrogenación de polisacáridos simples o complejos.

15 En donde se utilizan los plastificantes, se pueden utilizar cantidades de hasta aproximadamente 60% en peso de la composición de cubierta seca. Composiciones más preferidas contienen desde aproximadamente 10 a 25% en peso, basado en el peso de la cubierta de composición húmeda y 30 a 50% en peso de la composición de cubierta en seco.

También, la composición formadora de cápsula, por ejemplo, la composición de masa de la cubierta, puede contener opcionalmente una composición inhibidora de fragilidad. Un ejemplo de composiciones inhibidoras

de fragilidad es una mezcla de sorbitol y uno o más sorbitanos. Ver patente US No. 4,780,316.

Opcionalmente, las composiciones formadoras de película pueden contener preservativos y estabilizadores tal como una mezcla de parabenos, ordinariamente metil o propil parabenos, en aproximadamente una proporción de 4:1. Los parabenos pueden ser incorporados a la composición a niveles de 0 – 0.2 % en peso para la cubierta húmeda y 0 – 0.4 % en peso para la cubierta seca. Se debe notar que en los siguientes ejemplos, se incluyen preservativos en la formulación experimental para facilitar una retención de muestra no-seca para evaluaciones posteriores. Sin preservativos, las cintas retenidas húmedas pueden dañarse a consecuencia del crecimiento microbial en un día o dos. En escala comercial, los preservativos serán típicamente adicionados a las composiciones formadoras de película por que la cinta húmeda será rápidamente procesada a través de la máquina de encapsulación y luego a través de los secadores. La película seca no presenta ninguna clase de crecimiento microbial.

Los inventores han encontrado que el uso del sistema búfer en las composiciones inventivas es altamente deseable. Cualquier búfer conocido puede utilizarse siendo los búfers de fosfato los preferidos. Controlar el pH de la fusión y de la película es altamente importante teniendo en cuenta que los carrageenans se dañan rápidamente en condiciones de alta temperatura y acidez. Tal y como se mencionó anteriormente, la presencia de iones de Ca^{++} debe ser mantenida a lo mínimo.

Las cápsulas suaves pueden ser fabricadas de acuerdo con las técnicas convencionales como se muestra en Ebert, W.R., "Cápsulas elásticas suaves de gelatina: Una forma de dosificación única", *Tec. Farmacéutica*, Octubre 1977; Stanley, J.P. "Cápsulas suaves de gelatina", en *La Teoría y Práctica de la Farmacéutica Industrial*, 359-84 (Lea y Febiger ed. 1970); patentes US No. 1,970,396; 2,288,327; y 2,318,718.

Las cápsulas elaboradas utilizando el proceso de troqueles rotatorios tendrán típicamente un espesor desde aproximadamente 0.024 a 0.1778, preferiblemente desde aproximadamente 0.0508 a 0.0762 cm de espesor. Las cápsulas de la invención pueden ser fabricadas en cualquier forma deseada usando el proceso de troqueles rotatorios mencionado anteriormente.

Los materiales de relleno para las cápsulas suaves puede ser cualquiera de una gran variedad de materiales útiles para encapsulación usando el aparato de troqueles rotatorios. Entre los tipos de materiales que son útiles para encapsulación se incluyen aceites, líquidos hidrofílicos, y emulsiones. Los componentes activos que pueden ser contenidos dentro de los aceites emulsiones son activos hidrofóbicos e hidrofílicos. Aquellos expertos en la técnica están familiarizados con y reconocerán los materiales de relleno adecuados. Estos materiales de relleno pueden contener cosméticos, alimentos incluidos las vitaminas, líquidos, semi-sólidos, suspensiones, saborizantes y farmacéuticos. Después de llenadas, las cápsulas son secadas típicamente de acuerdo con las técnicas convencionales por ejemplo secado de bandejas, utilizando un tambor de secado u otros métodos de secado convenientes.

Descripción Detallada de la Invención de las Modalidades Preferidas

Los siguientes ejemplos demostrarán ciertos aspectos de la presente invención. Sin embargo, se debe entender que estos ejemplos son para propósitos ilustrativos solamente y no pretenden ser enteramente definitivos de las condiciones y del alcance de esta invención. Además se debe entender que cuando las reacciones típicas de reacción (por ejemplo temperatura, tiempos de reacción) se dan, las condiciones tanto superiores como inferiores de estos rangos específicos pueden también utilizarse, pero generalmente en forma menos conveniente.

Un mayor entendimiento de la presente invención se puede obtener de los siguientes ejemplos no limitativos. Cada uno de las siguientes composiciones se prepara de acuerdo con el método que se describe a continuación. Todas las temperaturas están expresadas en grados Celsius (°C) y todas las partes son partes en peso, a menos que se diga lo contrario.

EJEMPLO 1

Preparación del Material de la Cubierta de la Cápsula

Un mezclador dispuesto con un medio adecuado para girar las cuchillas mezcladoras, y un ensamblaje de barrido se utilizó para preparar una masa fundida para formar las películas. El contenedor de mezclado puede calentarse o enfriarse según se requiera y puede ser opcionalmente construido de tal forma que pueda producirse un vacío dentro de la vasija.

Cantidades apropiadas de cada componente (excepto almidón y carrageenan) para cada formulación fueron adicionadas al mezclador y se mezclaron. El almidón y el carrageenan fueron adicionados a la mezcla y mezclados en vacío. Se aplicó calor y una agitación continua hasta que la mezcla se fundió y fue homogénea. Se tomaron muestras de cada formulación y se molderon dentro de un plato de vidrio a temperatura ambiente. Una cuchilla o barra con una muesca de aproximadamente 15 cm en ancho y 0.127 cm en alto se utilizó para crear el molde. Después de enfriamiento, la película (aproximadamente 0.06 cm a 0.08 cm en espesor) se evaluó con respecto a la rigidez, elasticidad, fragilidad y fortaleza de la película. Aquellas películas que fueron caracterizadas por el investigador por presentar algún tipo de potencial, fueron evaluadas en relación con sus propiedades de sellamiento. La película fue removida cuidadosamente del plato de vidrio y doblada por la mitad y colocada en una bolsa precalentada hermética de Midwest Pacific Corp. El brazo se bajó e hizo contacto con la película doblada a medida que se aplicaba calor y presión. Este aparato es también conocido como impulsador hermético y fue utilizado para evaluar el sellamiento de las películas húmedas en el laboratorio. Este dispositivo proporciona una buena guía de si una película experimental formará o no un sello. La unión de las dos películas se observó luego y se evaluó como un sello débil o un buen sello. La masa fundida fue posteriormente alimentada al calentador, preferiblemente un tanque calentado eléctricamente y mantenido en su estado fundido hasta que se necesitó para la encapsulación, si la formulación estaba destinada para ser utilizada en

encapsulación. Las presiones normales del troquel rotatorio para las películas de gelatina varían en un rango desde 200-300 lbs (91-136 kg). Se determinó de este trabajo que las reducciones de presión de sellamiento mayores a 5% (34-68 kg) pueden ser realizadas aún produciendo un buen sellado.

5 Las siguientes formulaciones fueron preparadas como se discutió arriba.

Formulación I

Ingrediente	Porcentaje en Peso de la Película Húmeda	Porcentaje en Peso de la Película Seca*
PURE-COTE® B790	15.0	33.94
VISCARIN® SD389**	8.0	15.38
Glicerina USP (plastificante)	20.0	45.25
Fosfato de sodio dibásico (búfer)	1.0	2.26
Preservativo (parabeno)	0.20	0.45
Agua USP	55.8	
Dextrosa		2.71

JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
C. IDONEIDAD 045
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

F rmulación 2

Ingrediente	Porcentaje en Peso de la Película Húmeda	Porcentaje en Peso de la Película Seca*
PURE-COTE® B790	15.0	34.32
VISCARIN® SD389**	10.0	19.45
Glicerina USP (plastificante)	17.5	40.05
Fosfato de sodio dibásico (búfer)	1.0	2.29
Preservativo (parabeno)	0.20	0.46
Agua USP	56.3	
Dextrosa		3.43

F rmulación 3

Ingrediente	Porcentaje en Peso de la Película Húmeda	Porcentaje en Peso de la Película Seca*
PURE-COTE® B760	22.0	37.29
VISCARIN® SD389**	10.0	14.41
Glicerina USP	25.8	43.73
Fosfato de sodio dibásico	1.0	1.69
Preservativo	0.20	0.34
Agua USP	41.0	
Dextrosa		2.54

Formulación 4

Ingrediente	Porcentaje en peso de la película húmeda	Porcentaje en peso de la película seca*
PURE-COTE® B760	28.0	49.56
VISCARIN® SD389**	11.0	16.55
Glicerina USP	15.0	27.96
Fosfato de sodio dibásico	1.5	2.65
Preservativo	0.20	0.35
Agua USP	43.5	
Dextrosa		2.92

Formulación 5

Ingrediente	Porcentaje en Peso de la Película Húmeda
PURE-COTE B790®	27
Genuvisco TPM-1®	10
Glicerina USP	20
Agua USP	43

Formulación 6

Ingrediente	Porcentaje en Peso de la Película Húmeda
Almidón pregelatinizado LYCATAB (Roquette)	27.3
VISCARIN® SD389™	10.0
Glicerina USP	15.0
Fosfato de sodio dibásico	1.0
Preservativo	0.20
Agua USP	46.5

Formulación 7

Ingrediente	Porcentaje en Peso de la Película Húmeda
Almidón de papa Supra Bacter (Roquette)	15.8
Iota-carrageenan	8.0
Glicerina USP	15.0
Fosfato de sodio dibásico	1.0
Preservativo	0.20
Agua USP	60.0

Formulación 8

Ingrediente	Porcentaje en Peso de la Película Húmeda	Porcentaje en Peso de la Película Seca*
PURE-COTE® B790	23.5	41.96
Iota-carrageenan XPU-HGI (SKW) – (no estandarizada)	8.5	15.18
Glicerina USP	23.0	41.07
Fosfato de sodio dibásico	1.0	1.79
Agua USP	44.0	

Formulación 9
Solamente Kappa – no Iota

Ingrediente	Porcentaje en Peso
PURE-COTE) ®	20.0
Kappa-carrageenan	6.0
Goma de Xantano	2.0
Glicerina USP	20.0
Fosfato de sodio dibásico	1.0
Preservativo	0.20
Agua USP	50.8

Formulación 10

Ingrediente	Porcentaje en Peso de la Película Húmeda	Porcentaje en Peso de la Película Seca*
PURE-COTE® B760	23.0	40.03
VISCARIN® SD389**	10.45	15.46
Glicerina USP	23.0	40.03
Fosfato de sodio dibásico	1.0	1.74
Agua USP	42.55	
Dextrosa		2.73

* Valores calculados para la Película Seca

** Estandarizados con 15% en peso de dextrosa

Nota: En los cálculos de la película seca, el contenido de dextrosa, de la Iota carrageenan se estableció separadamente.

Las formulaciones 1, 3, 4, 6, 8 y 10 todas producen películas excelentes que muestran elasticidad excelente y características de sellado. La formulación 2 produce un sello, pero de un carácter débil comparado con las formulaciones 1, 3 y 4. Esto puede ser el resultado de la proporción de almidón modificado a 5 iota-carrageenan de 1.5:1, mientras que las formulaciones 3 y 4 tenían proporciones en peso de almidón a carrageenan en exceso de 2.0:1. La formulación 5 produjo una buena película, pero las características de sellado fueron menores que las formulaciones 3 y 4; esto puede ser debido a la alta, 10 2.7:1, proporción de almidón a carrageenan. La formulación 7, el único almidón no modificado que se encontró para trabajar con iota-carrageenan que se encontró que moldeaba una película aceptable que evidencia buenas propiedades de sellamiento. En contraste, la formulación 9, solamente kappa carrageenan – no iota, produjo una película frágil que no puede ser sellada. Este experimento evidencia que la kappa carrageenan no es un sustituto para 15 la iota de la presente invención.

EJEMPLO 2

Proceso de troquel rotatorio

Una máquina de troquel rotatorio estándar (ver *La teoría y práctica de la Farmacéutica Industrial* (Lachman, Lieberman y Kanig, Editores), 3ra Edición, publicada por Lea & Febier se utilizó para intentar la fabricación de cápsulas rellenas usando las formulaciones 1-4, 6, 8 y 10. El material de relleno se suministró al anillo conectado a la máquina de encapsulación de troquel

rotatorio. El anillo se calentó y se enchaquetó. Las cintas del material de moldeo fueron formadas en cualquiera de la variedad de métodos convencionales, incluyen extrusión o alimentación por gravedad del líquido de las formulaciones 1-4, 6, 8 y 10 en el tambor de moldeo que forma círculos. Las formulaciones fueron suministradas al tambor generalmente a una temperatura 2-5°C por encima del punto de fusión de la formulación. Esta temperatura varia de acuerdo con cada formulación específica. La encapsulación del material de relleno entre las dos cintas de la película fue llevada a cabo de acuerdo con los procedimientos convencionales.

Las cápsulas que se preparan de acuerdo con los procedimientos de troqueles rotatorios convencionales usando las formulaciones 1,3,4 y 10, tal como se presentó en este ejemplo, produjeron cápsula durables que después de secado, son similares en apariencia a los geles suaves tradicionales fabricados a partir de gelatina de mamífero.

EJEMPLO 3

Evaluación de las Propiedades de la Cápsula

Las cápsulas producidas de acuerdo con los ejemplos 1 y 2 anteriormente mencionados fueron probadas para analizar la desintegración y resistencia en condiciones aceleradas de almacenamiento. Las muestras de las cápsulas secas fueron probadas usando un aparato USP de desintegración estándar provisto con discos guiados. El medio de la prueba fue 0.1M HCl mantenido a

37° C. Las cápsulas se rompieron a los tres minutos y la cubierta se desintegró a los 15 minutos. Estos resultados son comparables con aquellos obtenidos usando una cápsula suave de gelatina de mamífero convencional.

Muestras adicionales fueron almacenadas en contenedores abiertos por tres meses a 40°C / 75% humedad relativa ("HR") que es una condición estándar utilizada para acelerar la evaluación de estabilidad de las formas de dosificación farmacéuticas. Un gel suave basado en gelatina de mamífero relleno con aceite mineral fue evaluado también usando las mismas condiciones como un control. Las cápsulas de almidón modificado / iota – carrageenan permanecieron estructuralmente intactas y exhibieron solamente suavidad de la cubierta. En contraste, las cápsulas suaves basadas en gelatina de mamífero se fundieron juntas y perdieron mucho más de su estructura integral. Así, las cápsulas hechas de acuerdo con la invención exhibieron resistencia superior a la humedad y temperatura comparada con las cápsulas suaves basadas en gelatina de mamífero convencionales.

EJEMPLO 4

Análisis Comparativo

Lo siguiente es una comparación de las características de la formulación de la cubierta de la cápsula y los parámetros asociados a los troqueles rotatorios para materiales basados en gelatina de mamífero convencionales, una composición donde la película se formó solamente a partir de carrageenan, y

una composición de almidón modificado / iota-carrageenan de acuerdo con la presente invención. La única composición carrageenan fue hecha esencialmente de acuerdo con la descripción arriba presentada en la solicitud internacional publicada WO 97/07347, excepto que se utilizó 17% de carrageenan en cambio de 9% tal y como fue descrito en la solicitud internacional. La Tabla III que se presenta a continuación muestra el punto de fusión de cada composición, así como las condiciones específicas de proceso para cada composición para el uso del proceso del troquel rotatorio.

TABLA III

	CONTROL Gelatina	INVENCION Almidón/carrageenan	CONTROL Carrageenan
Formulación	30-45% gelatina; 10-30% plastificante; agua;q.s.	15-20% almidón; 8- 10% iota-carrageenan	17% iota- carrageenan
Temperatura típica de fusión	50-55°C	80-85°C	95-98%
Moldeo operacional	60-65°C	Aproximadamente 90- 95 °C	98-100°C
Temperatura de unión para el	40-42°C	53-75°C	98-100°C

	CONTROL Gelatina	INVENCION Almidón/carrageenan	CONTROL Carrageenan
sellamiento (temperatura de fundición)			
Presión	100-300 psi	50-200 psi	No determinado*
Espesor típico de cinta (pulgadas)	0.28-0.040	0.020-0.025	No determinado*
Velocidad de máquina (óptimo)	2 a 3 rpm	2 a 6 rpm	No determinado*

* la temperatura de sellamiento (fundición) fue ajustada a la temperatura a la cual el material se une, 98- 100°C la cual es también la temperatura de fusión. No hay lugar a uniones a temperaturas mas bajas. El sellamiento y la producción de cápsulas se intento, pero la cinta se fundió al sellamiento. No se formaron cápsulas.

5 Este ejemplo apoya la conclusión de que las composiciones de almidón / carrageenan de la presente invención poseen propiedades similares a la gelatina de mamífero y por lo tanto permite su uso satisfactorio en el proceso de troquel rotatorio. En contraste, las composiciones formadoras de película enseñadas en WO 97/07347 no son aceptables para la formación de cápsulas suaves.

TRADUCCION OFICIAL No. 011437
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
C. IDONEIDAD 045
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Las películas derivadas de las composiciones que contienen carrageenan como el único material formador de película no posee las propiedades deseables de las películas de gelatina y por lo tanto no son adecuadas para el uso en el proceso de troquel rotatorio.

5

EJEMPLO 5

Las siguientes formulaciones fueron preparadas tal como se presento en el ejemplo 1, exceptuando que ellas fueron preparadas en una escala de 500gm. Las formulaciones preparadas tal y como se presenta más adelante en la tabla IV, fueron moldeadas en un plato de vidrio usando un juego de barras entre 0.10 y 0.127cm de alto (0.040 a 0.050 pulgadas) para formar cintas como se describieron en el ejemplo 1. Las cintas de la película fueron evaluadas en húmedo y luego se dejaron asentar / secar por una noche y luego se reevaluaron. Se midió la fuerza de la cinta, elasticidad, claridad, textura y sellamiento termal. Todos los valores están expresados con % en peso a menos que se especifique lo contrario.

15

U T / 4 3 7

TABLA IV
Porcentaje en Peso de la Película Humeda

Componente	#11	#12	#13	#14	#15	#16	#17	#18	#19	#20	#21	#22	#23	#24	#25	#26	#27
¹ kappa carrageenan	5 65	5 65	10 0	10 0	5 0	2 5	1 0	10 0	8 0	10 0	10 0	10 0					
¹ lambda carrageenan	5 65																
¹ iota carrageenan		5 65			5 0	7 5	9 0										
² Pure Cote® B760			15 0	22 0	27 3	27 3	27 3	13 55	20 0	20 0	20 0	23 0		27 3		20 0	15 0
Agua	80 2	80 2	56 3	41 0	46 5	46 5	46 5	45 0	45 0	48 3	48 3	42 8	68 8	46 5	74 5	50 0	55 0
Glicerina	8 3	8 3	17 5	25 8	15 0	15 0	15 0	30 0	25 8	20 0	20 0	22 0	20 0	15 0	20 0	20 0	20 0
Preservativos	0 2	0 2	0 2	0 2	0 2	0 2	0 2	0 2	0 2	0 2	0 2	0 2	0 2	0 2			
Na ₂ HPO ₄			1 0	1 0	1 0	1 0	1 0	1 0	1 0	1 0	1 0	1 0	1 0	1 0			
Goma de bean locust								0 25			0 5	1 0					
Goma de xantano										0 5							
³ XPU-APK kappa carrageenan													10 0	10 0			
³ XPU-APK mezcla de iota/kappa															5 5	10 0	10 0

¹ suministrada por FMC corporation de Princeton, New Jersey
² Almidón hidroxipropilado de maíz
³ suministrado por SKW Biosystems

Las formulaciones que contienen kappa carrageenan, F11 a F 23, todas produjeron una película frágil y débil independientemente del nivel de almidón modificado(Pure Cote B790) aún con la inclusión de lambda carrageenan (F11) o iota –carrageenan (F12, F15- F17) a la kappa no produjo una película utilizable. Aun F17 con 1% Kappa, 9% iota y 27.3% almidón de maíz modificado (Pure Cote B790) produjo una película no frágil que solamente formó un sello débil. Así, la presencia de niveles aun así sean bajos de Kappa carrageenan es perjudicial en la producción de película utilizable.

EJEMPLO 6

Usando el procedimiento presentado en el ejemplo 5, se prepararon y evaluaron formulaciones adicionales. Las formulaciones son presentadas a continuación en la tabla V.

TABLA V

Componente	#28	#29	#30	#31
¹ Lambda carrageenan	10.0			
¹ iota-carrageenan LC-5 estandarizada con sacarosa		10.0		

TRADUCCION OFICIAL No. 01 / 437
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
C. IDONEIDAD 045
UNIVERSIDAD FRANCISCO DE COLUMBIA

Componente	#28	#29	#30	#31
Pure Cote ® B790	15.0	27.3	27.3	
² TPH-1 iota no estandarizada			10.0	
³ XPU-HG1 iota				10.0
Agua	56.3	46.5	46.5	68.8
Glicerina	17.5	15.0	20.0	20.
Na2HPO4	1.0	1.0	1.0	1.0
Preservativo	0.2	0.2	0.2	0.2

¹ suministrada por FMC corporation de Princeton, New Jersey

² Almidón hidroxipropilado de maíz

³ suministrado por SKW Biosystems

La F28 (lambda carrageenan además almidón modificado) produjo una película muy débil que no selló. En contraste, la F29 y la F30 (iota-carrageenan además de almidón modificado) produjo películas muy fuertes que ofrecen excelentes sellamientos. La F31 (iota solamente) produjo una película fuerte, pero no selló.

EJEMPLO 7

Usando el procedimiento presentado en los Ejemplos 1 y 2, las siguientes formulaciones fueron preparadas para moldeo en una máquina de encapsulación rotatoria y se formaron cápsulas suaves rellenas con Vitamina E.

TABLA VI

Componente	#32		#33	
	Película húmeda	Película seca	Película húmeda	Película seca
Viscarin SD-389 iota estandarizada	10.25	14.97	0	0
Pure Cote B760	25.75	44.25	24.0	41.96
Glicerina	21.0	36.08	22.5	39.34
Búfer de fosfato de sodio	1.0	1.72	1.0	1.75
Parabenos	0.2	0.34	0.2	0.35
Agua	41.8		42.8	
XPU HGI		2.64	9.5	16.61

La F23 y F33 se mostraron muy fáciles para ser procesadas en la máquina de troquel rotatorio de encapsulación. Estas formulaciones representan el mejor modo, según los inventores, y mejor producción de cápsulas con muy

pocos defectos. Las cápsulas fueron luego examinadas en un simulador de fluidos gástricos y se encontró que se disolvían y desintegraban en cinco (5) minutos, lo cual es aproximadamente el tiempo para las cápsulas de gelatina de mamífero comercialmente disponibles.

EJEMPLO 8

En este experimento, se utilizó almidón de tapioca hidroxipropilado en combinación con iota-carrageenan para producir una cápsula suave. La formulación de tapioca #34, y una formulación de maíz comparativa se presentan a continuación en la Tabla VII.

TABLA VII

Porcentaje en peso de la composición en húmedo

Componente	#34	#35
iota-carrageenan (Viscarin SD-389)	10.25	10.25
Almidón de tapioca hidroxipropilado	25.75	0
Glicerina	21.40	21.40
fosfato de disodio	41.60	41.60
Agua	1.0	1.0
Almidón de maíz hidroxipropilado.	0	25.75

Las cápsulas suaves fueron fabricadas exitosamente usando una máquina de encapsulación a escala piloto usando F34 y F35. La producción se mide como efectividad en el proceso. Se expresa como el porcentaje de cápsulas que no chorreaban después del secado, del total de número de cápsulas producidas. El rendimiento, usando almidón de maíz hidroxipropilado, fue algo mejor que cuando se usó almidón de tapioca modificado. La formulación #35 se ha utilizado para producir alrededor de 100,000 cápsulas suaves rellenas con Vitamina E. El rendimiento para esta corrida de producción se encontró que es 99.1%, el cual es considerado excelente.

EJEMPLO 9

Comparativo

La formulación presentada en la tabla VIII a continuación, investiga el uso de kappa carrageenan como único agente elastificante, dado que es menos costoso que el iota-carrageenan.

TABLA VIII

Porcentaje en peso de la composición en húmedo

Componente	#34
Kappa carrageenan	8.0
Goma de bean locust	0.5
Goma de Xantano	0.25

Componente	#34
Almidón de maíz hidroxipropilado Pure Cote B790	18.0
Glicerina	30.2
fosfato de disodio	1.0
Agua	42.05

La formulación # 34 fue colocada en una máquina de encapsulación de troquel rotatorio a escala piloto y no fue exitosa en la producción de ninguna cápsula suave intacta. La formulación podría haber formado película, pero debido a la pobre fuerza mecánica, bajo coeficiente de elasticidad e inhabilidad para formar sellos, no se produjeron cápsulas suaves.

Aplicabilidad Industrial

La fabricación económica de cápsulas suaves requiere que las cintas utilizadas para formar los geles presenten ciertas propiedades específicas. Mientras que la gelatina de mamífero ha permanecido como la opción de agente gelante, hay numerosos problemas que la industria farmacéutica ha querido superar con las nuevas cápsulas suaves sin gelatina.

La presente invención, la cual está fundamentada en un descubrimiento con respecto a la actividad sinérgica entre una forma específica de carrageenan y ciertos almidones modificados, suministrará a la Industria farmacéutica una

alternativa de la gelatina de mamífero. Fue a través de experimentación diligente y observación científica las composiciones inventivas fueron realizadas.

En la parte anterior, se ha suministrado una descripción detallada de las modalidades preferidas de la presente invención para propósitos ilustrativos y no limitantes. Se entiende que cualquier otra modificación, ramificación y equivalentes obvios para aquellos expertos en la técnica que se basen en estas divulgaciones están dentro del alcance de la presente invención como se reivindica.

1. Una composición de película seca útil para cápsulas suaves, la composición comprende esencialmente desde 42-84% en peso de formadores de gel que comprenden una mezcla de iota- carrageenan y almidón modificado; agua; un plastificante; y un búfer.

2. Una composición adecuada para formar una cápsula suave, la composición comprende iota- carrageenan y por lo menos un almidón modificado seleccionado del grupo que consiste de almidón de tapioca hidroxipropilado, almidón de maíz hidroxipropilado, almidón de maíz hidroxipropilado adelgazado con ácido, almidón de papa, almidones de maíz pregelatinizados modificados, y en donde dicho almidón tiene una temperatura de hidratación por debajo de aproximadamente 90°C y en donde la proporción en peso de almidón modificado a iota- carrageenan varía desde 1.5:1 a 4.0:1.

3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el plastificante es glicerina.

4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicha solución búfer es una sal de sodio o potasio.

5. Una composición de acuerdo con la reivindicación que además comprende un preservativo.

6. Una cápsula que comprende una cubierta y un material de relleno, la cubierta consiste esencialmente de una película de acuerdo con la reivindicación 1.

7. La cápsula de acuerdo con la reivindicación 6, en donde dicha iota-carrageenan esta presente en una cantidad efectiva elastificante.

8. La cápsula de acuerdo con la reivindicación 6, en donde dicho almidón modificado está presente en una cantidad efectiva para una película estructurada.

9. Una composición adecuada para formar una película húmeda para encapsular materiales, la composición comprendiendo almidón modificado, una iota-carrageenan en una proporción en peso de por lo menos 1.5:1; de dicha película capaz de unirse a una presión de por lo menos aproximadamente 207 kPa (30 psi).

10. Una composición de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicha proporción de peso está en el rango de 1.5:1 a 4:1.

11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicha proporción de peso esta en el rango de 2:1 a 3:1.

12. Una composición de acuerdo con la reivindicación 9 que adicionalmente comprende un sistema búfer en donde dicha película es capaz de unirse bajo presión en un rango de 207 kPa a 2070 kPa y a una temperatura de unión en el rango de 25-80°C.

13. Una composición de acuerdo con la reivindicación 12 la cual tiene un punto de fusión de desde 4 – 20 °C por encima de dicha temperatura de unión.

14. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10 en donde dicho almidón modificado comprende 12-30% en peso de la composición de la película.

15. Una composición de acuerdo con la reivindicación 14 en donde dicho almidón modificado comprende 20-30% en peso de la composición de la película.

16. Una composición de acuerdo con la reivindicación 9 en donde dicho almidón es almidón nativo de papa.

17. Una composición de acuerdo con la reivindicación 9 en donde dicho almidón modificado es almidón de maíz hidroxipropilado modificado con ácido.

18. Una composición de acuerdo con la reivindicación 9 en donde dicho almidón modificado se selecciona del grupo que consiste de almidón de maíz modificado pregelatinizado, almidón de maíz modificado adelgazado con ácido pregelatinizado, almidón de maíz dentado secado relámpago modificado por ácido nativo, almidón de tapioca hidroxipropilado modificado con ácido, maltrinas, almidón de maíz modificado y almidón de maíz de alta amilosa modificado.

19. Una composición de acuerdo con la reivindicación 9 en donde dicha iota-carrageenan comprende 6-12% en peso de la composición.

20. Una composición de acuerdo con la reivindicación 19 en donde el carrageenan comprende 8-10% en peso de la composición.

21. Una composición de acuerdo con la reivindicación 20 en donde el carrageenan comprende aproximadamente 10% en peso de la composición.

22. Una composición de acuerdo con la reivindicación 9 en donde el carrageenan es iota-carrageenan estandarizado.

23. Una composición de acuerdo con la reivindicación 9 en donde dicho almidón modificado y dicho iota-carrageenan estandarizados.

24. Una composición de acuerdo con la reivindicación 9 en donde la composición comprende adicionalmente un plastificante y un búfer.

25. Una composición de acuerdo con la reivindicación 24 en donde dicho plastificante se selecciona del grupo consistente de glicerina, sorbitol, propilen glicol, polietilen glicol.

26. Una composición de acuerdo con la reivindicación 25 en donde el plastificante comprende no más de 50% en peso de la composición.

27. Una cápsula suave y comestible la cual comprende una cubierta suave y seca la cual comprende:

(v) aproximadamente 12-24 % en peso de iota-carrageenan;

(vi) aproximadamente 30-60 % en peso de almidón modificado;

(vii) aproximadamente 10-60 % en peso de plastificante;

(viii) aproximadamente 1-4 % en peso de sistema búfer de fosfato de sodio dibásico; y

en donde dicha cubierta contiene un material de relleno de cápsulas
suaves.

28. Una cápsula suave de acuerdo con la reivindicación 27, en donde
el plastificante está comprendido por glicerina o sorbitol o una mezcla de los
mismos y el almidón modificado se selecciona de almidón de maíz modificado,
almidón de maíz hidroxipropilado modificado con ácido y almidón de tapioca
hidroxipropilado modificado con ácido.

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA de la cual se deja copia en los archivos
de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

Bogotá, Diciembre 20 de 2001.


01 / 437
TRADUCCION OFICIAL En
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
C IDONEIDAD 045
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

DESCRIPCION DE LA INVENCION

Descripción Detallada de la Invención de las Modalidades Preferidas

Los siguientes ejemplos demostrarán ciertos aspectos de la presente invención. Sin embargo, se debe entender que estos ejemplos son para propósitos ilustrativos solamente y no pretenden ser enteramente definitivos de las condiciones y del alcance de esta invención. Además se debe entender que cuando las reacciones típicas de reacción (por ejemplo temperatura, tiempos de reacción) se dan, las condiciones tanto superiores como inferiores de estos rangos específicos pueden también utilizarse, pero generalmente en forma menos conveniente.

Un mayor entendimiento de la presente invención se puede obtener de los siguientes ejemplos no limitativos. Cada uno de las siguientes composiciones se prepara de acuerdo con el método que se describe a continuación. Todas las temperaturas están expresadas en grados Celsius (°C) y todas las partes son partes en peso, a menos que se diga lo contrario.

EJEMPLO 1

Preparación del Material de la Cubierta de la Cápsula

Un mezclador dispuesto con un medio adecuado para girar las cuchillas mezcladoras, y un ensamblaje de barrido se utilizó para preparar una masa fundida para formar las películas. El contenedor de mezclado puede calentarse o enfriarse según se requiera y puede ser opcionalmente construido de tal forma que pueda producirse un vacío dentro de la vasija.

Cantidades apropiadas de cada componente (excepto almidón y carrageenan) para cada formulación fueron adicionadas al mezclador y se mezclaron. El almidón y el carrageenan fueron adicionados a la mezcla y mezclados en vacío. Se aplicó calor y una agitación continua hasta que la mezcla se fundió y fue homogénea. Se tomaron muestras de cada formulación y se molderon dentro de un plato de vidrio a temperatura ambiente. Una cuchilla o barra con una muesca de aproximadamente 15 cm en ancho y 0.127 cm en alto se utilizó para crear el molde. Después de enfriamiento, la película (aproximadamente 0.06 cm a 0.08 cm en espesor) se evaluó con respecto a la rigidez, elasticidad, fragilidad y fortaleza de la película. Aquellas películas que fueron caracterizadas por el investigador por presentar algún tipo de potencial, fueron evaluadas en relación con sus propiedades de sellamiento. La película fue removida cuidadosamente del plato de vidrio y doblada por la mitad y colocada en una bolsa precalentada hermética de Midwest Pacific Corp. El brazo se bajó e hizo y contacto con la película doblada a medida que se aplicaba calor y presión. Este aparato es también se conoce como impulsador hermético y fue utilizado para evaluar el sellamiento de las películas húmedas en el laboratorio. Este dispositivo proporciona una buena guía de si una película experimental formará o no un sello. La unión de las dos películas se observó luego y se evaluó como un sello débil o un buen sello. La masa fundida fue posteriormente alimentada al calentador, preferiblemente un tanque calentado eléctricamente y mantenido en su estado fundido hasta que se necesitó para la encapsulación, si la formulación estaba destinada para ser utilizada en

01 / 437

TRADUCCION OFICIAL No.
 JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 C. IDONEIDAD 045
 UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

encapsulación. Las presiones normales del troquel rotatorio para las películas de gelatina varían en un rango desde 200-300 lbs (91-136 kg). Se determinó de este trabajo que las reducciones de presión de sellamiento mayores a 5% (34-68 kg) pueden ser realizadas aún produciendo un buen sellado.

5 Las siguientes formulaciones fueron preparadas como se discutió arriba.

Formulación I

Ingrediente	Porcentaje en Peso de la Película Húmeda	Porcentaje en Peso de la Película Seca*
PURE-COTE® B790	15.0	33.94
VISCARIN® SD389**	8.0	15.38
Glicerina USP (plastificante)	20.0	45.25
Fosfato de sodio dibásico (búfer)	1.0	2.26
Preservativo (parabeno)	0.20	0.45
Agua USP	55.8	
Dextrosa		2.71

TRADUCCION OFICIAL No. 11 / 437
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
C. IDONEIDAD 045
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Formulación 2

Ingrediente	Porcentaje en Peso de la Película Húmeda	Porcentaje en Peso de la Película Seca*
PURE-COTE® B790	15.0	34.32
VISCARIN® SD389**	10.0	19.45
Glicerina USP (plastificante)	17.5	40.05
Fosfato de sodio dibásico (búfer)	1.0	2.29
Preservativo (parabeno)	0.20	0.46
Agua USP	56.3	
Dextrosa		3.43

Formulación 3

Ingrediente	Porcentaje en Peso de la Película Húmeda	Porcentaje en Peso de la Película Seca*
PURE-COTE® B760	22.0	37.29
VISCARIN® SD389**	10.0	14.41
Glicerina USP	25.8	43.73
Fosfato de sodio dibásico	1.0	1.69
Preservativo	0.20	0.34
Agua USP	41.0	
Dextrosa		2.54

Formulación 4

Ingrediente	Porcentaje en peso de la película húmeda	Porcentaje en peso de la película seca*
PURE-COTE® B760	28.0	49.56
VISCARIN® SD389**	11.0	16.55
Glicerina USP	15.0	27.96
Fosfato de sodio dibásico	1.5	2.65
Preservativo	0.20	0.35
Agua USP	43.5	
Dextrosa		2.92

Formulación 5

Ingrediente	Porcentaje en Peso de la Película Húmeda
PURE-COTE B790®	27
Genuvisco TPM-1®	10
Glicerina USP	20
Agua USP	43

Formulación 6

Ingrediente	Porcentaje en Peso de la Película Húmeda
Almidón pregelatinizado LYCATAB (Roquette)	27.3
VISCARIN® SD389**	10.0
Glicerina USP	15.0
Fosfato de sodio dibásico	1.0
Preservativo	0.20
Agua USP	46.5

Formulación 7

Ingrediente	Porcentaje en Peso de la Película Húmeda
Almidón de papa Supra Bacter (Roquette)	15.8
Iota-carrageenan	8.0
Glicerina USP	15.0
Fosfato de sodio dibásico	1.0
Preservativo	0.20
Agua USP	60.0

Formulación 8

Ingrediente	Porcentaje en Peso de la Película Húmeda	Porcentaje en Peso de la Película Seca*
PURE-COTE® B790	23.5	41.96
Iota-carrageenan XPU-HGI (SKW) – (no estandarizada)	8.5	15.18
Glicerina USP	23.0	41.07
Fosfato de sodio dibásico	1.0	1.79
Agua USP	44.0	

Formulación 9
Solamente Kappa – no Iota

Ingrediente	Porcentaje en Peso
PURE-COTE) ®	20.0
Kappa-carrageenan	6.0
Goma de Xantano	2.0
Glicerina USP	20.0
Fosfato de sodio dibásico	1.0
Preservativo	0.20
Agua USP	50.8

Formulación 10

Ingrediente	Porcentaje en Peso de la Película Húmeda	Porcentaje en Peso de la Película Seca*
PURE-COTE® B760	23.0	40.03
VISCARIN® SD389**	10.45	15.46
Glicerina USP	23.0	40.03
Fosfato de sodio dibásico	1.0	1.74
Agua USP	42.55	
Dextrosa		2.73

* Valores calculados para la Película Seca

** Estandarizados con 15% en peso de dextrosa

Nota: En los cálculos de la película seca, el contenido de dextrosa, de la Iota carrageenan se estableció separadamente.

01 / 437
5
TRADUCCION OFICIAL No.
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
C/IDONEIDAD 045
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Las formulaciones 1, 3, 4, 6, 8 y 10 todas producen películas excelentes que muestran elasticidad excelente y características de sellado. La formulación 2 produce un sello, pero de un carácter débil comparado con las formulaciones 1, 3 y 4. Esto puede ser el resultado de la proporción de almidón modificado a 5 iota-carrageenan de 1.5:1, mientras que las formulaciones 3 y 4 tenían proporciones en peso de almidón a carrageenan en exceso de 2.0:1. La formulación 5 produjo una buena película, pero las características de sellado fueron menores que las formulaciones 3 y 4; esto puede ser debido a la alta, 2.7:1, proporción de almidón a carrageenan. La formulación 7, el único almidón 10 no modificado que se encontró para trabajar con iota-carrageenan que se encontró que moldeaba una película aceptable que evidencia buenas propiedades de sellamiento. En contraste, la formulación 9, solamente kappa carrageenan – no iota, produjo una película frágil que no puede ser sellada. Este experimento evidencia que la kappa carrageenan no es un sustituto para 15 la iota de la presente invención.

EJEMPLO 2

Proceso de troquel rotatorio

Una máquina de troquel rotatorio estándar (ver *La teoría y práctica de la Farmacéutica Industrial* (Lachman, Lieberman y Kanig, Editores), 3ra Edición, publicada por Lea & Febier se utilizó para intentar la fabricación de cápsulas rellenas usando las formulaciones 1-4, 6, 8 y 10. El material de relleno se suministró al anillo conectado a la máquina de encapsulación de troquel

rotatorio. El anillo se calentó y se enchaquetó. Las cintas del material de moldeo fueron formadas en cualquiera de la variedad de métodos convencionales, incluyen extrusión o alimentación por gravedad del líquido de las formulaciones 1-4, 6, 8 y 10 en el tambor de moldeo que forma círculos. Las formulaciones fueron suministradas al tambor generalmente a una temperatura 2-5°C por encima del punto de fusión de la formulación. Esta temperatura varia de acuerdo con cada formulación específica. La encapsulación del material de relleno entre las dos cintas de la película fue llevada a cabo de acuerdo con los procedimientos convencionales.

Las cápsulas que se preparan de acuerdo con los procedimientos de troqueles rotatorios convencionales usando las formulaciones 1,3,4 y 10, tal como se presentó en este ejemplo, produjeron cápsula durables que después de secado, son similares en apariencia a los geles suaves tradicionales fabricados a partir de gelatina de mamífero.

EJEMPLO 3

Evaluación de las Propiedades de la Cápsula

Las cápsulas producidas de acuerdo con los ejemplos 1 y 2 anteriormente mencionados fueron probadas para analizar la desintegración y resistencia en condiciones aceleradas de almacenamiento. Las muestras de las cápsulas secas fueron probadas usando un aparato USP de desintegración estándar provisto con discos guiados. El medio de la prueba fue 0.1M HCl mantenido a

37° C. Las cápsulas se rompieron a los tres minutos y la cubierta se desintegró a los 15 minutos. Estos resultados son comparables con aquellos obtenidos usando una cápsula suave de gelatina de mamífero convencional.

Muestras adicionales fueron almacenadas en contenedores abiertos por tres meses a 40°C / 75% humedad relativa ("HR") que es una condición estándar utilizada para acelerar la evaluación de estabilidad de las formas de dosificación farmacéuticas. Un gel suave basado en gelatina de mamífero relleno con aceite mineral fue evaluado también usando las mismas condiciones como un control. Las cápsulas de almidón modificado / iota – carrageenan permanecieron estructuralmente intactas y exhibieron solamente suavidad de la cubierta. En contraste, las cápsulas suaves basadas en gelatina de mamífero se fundieron juntas y perdieron mucho más de su estructura integral. Así, las cápsulas hechas de acuerdo con la invención exhibieron resistencia superior a la humedad y temperatura comparada con las cápsulas suaves basadas en gelatina de mamífero convencionales.

EJEMPLO 4

Análisis Comparativo

Lo siguiente es una comparación de las características de la formulación de la cubierta de la cápsula y los parámetros asociados a los troqueles rotatorios para materiales basados en gelatina de mamífero convencionales, una composición donde la película se formó solamente a partir de carrageenan, y

una composición de almidón modificado / iota-carrageenan de acuerdo con la presente invención. La única composición carrageenan fue hecha esencialmente de acuerdo con la descripción arriba presentada en la solicitud internacional publicada WO 97/07347, excepto que se utilizó 17% de carrageenan en cambio de 9% tal y como fue descrito en la solicitud internacional. La Tabla III que se presenta a continuación muestra el punto de fusión de cada composición, así como las condiciones específicas de proceso para cada composición para el uso del proceso del troquel rotatorio.

TABLA III

	CONTROL Gelatina	INVENCION Almidón/carrageenan	CONTROL Carrageenan
Formulación	30-45% gelatina; 10-30% plastificante; agua;q.s.	15-20% almidón; 8- 10% iota-carrageenan	17% iota-carrageenan
Temperatura típica de fusión	50-55°C	80-85°C	95-98%
Moldeo operacional	60-65°C	Aproximadamente 90- 95 °C	98-100°C
Temperatura de unión para el	40-42°C	53-75°C	98-100°C

TRADUCCION OFICIAL No. **01 / 437**
 JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 C/IDONEIDAD 045
 UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

	CONTROL	INVENCION	CONTROL
	Gelatina	Almidón/carrageenan	Carrageenan
sellamiento (temperatura de fundición)			
Presión	100-300 psi	50-200 psi	No determinado*
Espesor típico de cinta (pulgadas)	0.28-0.040	0.020-0.025	No determinado*
Velocidad de máquina (óptimo)	2 a 3 rpm	2 a 6 rpm	No determinado*

* la temperatura de sellamiento (fundición) fue ajustada a la temperatura a la cual el material se une, 98- 100°C la cual es también la temperatura de fusión. No hay lugar a uniones a temperaturas mas bajas. El sellamiento y la producción de cápsulas se intento, pero la cinta se fundió al sellamiento. No se formaron cápsulas.

5 Este ejemplo apoya la conclusión de que las composiciones de almidón / carrageenan de la presente invención poseen propiedades similares a la gelatina de mamífero y por lo tanto permite su uso satisfactorio en el proceso de troquel rotatorio. En contraste, las composiciones formadoras de película enseñadas en WO 97/07347 no son aceptables para la formación de cápsulas suaves.

TRADUCCION OFICIAL No. **047-437**
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 C. IDONEIDAD 045
 UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Las películas derivadas de las composiciones que contienen carrageenan como el único material formador de película no posee las propiedades deseables de las películas de gelatina y por lo tanto no son adecuadas para el uso en el proceso de troquel rotatorio.

5

EJEMPLO 5

Las siguientes formulaciones fueron preparadas tal como se presento en el ejemplo 1, exceptuando que ellas fueron preparadas en una escala de 500gm. Las formulaciones preparadas tal y como se presenta más adelante en la tabla IV, fueron moldeadas en un plato de vidrio usando un juego de barras entre 0.10 y 0.127cm de alto (0.040 a 0.050 pulgadas) para formar cintas como se describieron en el ejemplo 1. Las cintas de la película fueron evaluadas en húmedo y luego se dejaron asentar / secar por una noche y luego se reevaluaron. Se midió la fuerza de la cinta, elasticidad, claridad, textura y sellamiento termal. Todos los valores están expresados con % en peso a menos que se especifique lo contrario.

01 / 437

TRADUCCION OFICIAL No. _____
 JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 C. IDONEIDAD 045
 UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

TABLA IV
Porcentaje en Peso de la Película Húmeda

Componente	#11	#12	#13	#14	#15	#16	#17	#18	#19	#20	#21	#22	#23	#24	#25	#26	#27
¹ kappa carrageenan	5 65	5 65	10 0	10 0	5 0	2 5	1 0	10 0	8 0	10 0	10 0	10 0					
¹ lambda carrageenan	5 65																
¹ iota carrageenan		5 65			5 0	7 5	9 0										
² Pure Cote® B760			15 0	22 0	27 3	27 3	27 3	13 55	20 0	20 0	20 0	23 0		27 3		20 0	15 0
Agua	80 2	80 2	56 3	41 0	46 5	46 5	46 5	45 0	45 0	48 3	48 3	42 8	68 8	46 5	74 5	50 0	55 0
Glicerina	8 3	8 3	17 5	25 8	15 0	15 0	15 0	30 0	25 8	20 0	20 0	22 0	20 0	15 0	20 0	20 0	20 0
Preservativos	0 2	0 2	0 2	0 2	0 2	0 2	0 2	0 2	0 2	0 2	0 2	0 2	0 2	0 2			
Na ₂ HPO ₄			1 0	1 0	1 0	1 0	1 0	1 0	1 0	1 0	1 0	1 0	1 0	1 0			
Goma de bean locust								0 25			0 5	1 0					
Goma de xantano										0 5							
³ XPU-APK kappa carrageenan													10 0	10 0			
³ XPU-APK mezcla de iota/kappa															5 5	10 0	10 0

¹ suministrada por FMC corporation de Princeton, New Jersey
² Almidón hidroxipropilado de maíz
³ suministrado por SKW Biosystems

Las formulaciones que contienen kappa carrageenan, F11 a F 23, todas produjeron una película frágil y débil independientemente del nivel de almidón modificado(Pure Cote B790) aún con la inclusión de lambda carrageenan (F11) o iota -carrageenan (F12, F15- F17) a la kappa no produjo una película utilizable. Aun F17 con 1% Kappa, 9% iota y 27.3% almidón de maíz modificado (Pure Cote B790) produjo una película no frágil que solamente formó un sello débil. Así, la presencia de niveles aun así sean bajos de Kappa carrageenan es perjudicial en la producción de película utilizable.

EJEMPLO 6

Usando el procedimiento presentado en el ejemplo 5, se prepararon y evaluaron formulaciones adicionales. Las formulaciones son presentadas a continuación en la tabla V.

TABLA V

Componente	#28	#29	#30	#31
¹ Lambda carrageenan	10.0			
¹ iota-carrageenan LC-5 estandarizada con sacarosa		10.0		

TRADUCCION OFICIAL No. 01 / 437
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
C. IDONEIDAD 045
UNIVERSIDAD FRANCISCO DE COLUMBIA

53 / 63

EJEMPLO 7

Usando el procedimiento presentado en los Ejemplos 1 y 2, las siguientes formulaciones fueron preparadas para moldeo en una máquina de encapsulación rotatoria y se formaron cápsulas suaves rellenas con Vitamina E.

TABLA VI

Componente	#32		#33	
	Película húmeda	Película seca	Película húmeda	Película seca
Viscarin SD-389 iota estandarizada	10.25	14.97	0	0
Pure Cote B760	25.75	44.25	24.0	41.96
Glicerina	21.0	36.08	22.5	39.34
Búfer de fosfato de sodio	1.0	1.72	1.0	1.75
Parabenos	0.2	0.34	0.2	0.35
Agua	41.8		42.8	
XPU HGI		2.64	9.5	16.61

La F23 y F33 se mostraron muy fáciles para ser procesadas en la máquina de troquel rotatorio de encapsulación. Estas formulaciones representan el mejor modo, según los inventores, y mejor producción de cápsulas con muy

1 / 437
TRADUCCION OFICIAL
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
C. IDONEIDAD 045
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

pocos defectos. Las cápsulas fueron luego examinadas en un simulador de fluidos gástricos y se encontró que se disolvían y desintegraban en cinco (5) minutos, lo cual es aproximadamente el tiempo para las cápsulas de gelatina de mamífero comercialmente disponibles.

EJEMPLO 8

En este experimento, se utilizó almidón de tapioca hidroxipropilado en combinación con iota-carrageenan para producir una cápsula suave. La formulación de tapioca #34, y una formulación de maíz comparativa se presentan a continuación en la Tabla VII.

TABLA VII

Porcentaje en peso de la composición en húmedo

Componente	#34	#35
iota-carrageenan (Viscarin SD-389)	10.25	10.25
Almidón de tapioca hidroxipropilado	25.75	0
Glicerina	21.40	21.40
fosfato de disodio	41.60	41.60
Agua	1.0	1.0
Almidón de maíz hidroxipropilado	0	25.75

01 / 437
TRADUCCION OFICIAL No.
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
C. IDONEIDAD 045
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Las cápsulas suaves fueron fabricadas exitosamente usando una máquina de encapsulación a escala piloto usando F34 y F35. La producción se mide como efectividad en el proceso. Se expresa como el porcentaje de cápsulas que no chorreaban después del secado, del total de número de cápsulas producidas. El rendimiento, usando almidón de maíz hidroxipropilado, fue algo mejor que cuando se usó almidón de tapioca modificado. La formulación #35 se ha utilizado para producir alrededor de 100,000 cápsulas suaves rellenas con Vitamina E. El rendimiento para esta corrida de producción se encontró que es 99.1%, el cual es considerado excelente.

EJEMPLO 9

Comparativo

La formulación presentada en la tabla VIII a continuación, investiga el uso de kappa carrageenan como único agente elastificante, dado que es menos costoso que el iota-carrageenan.

TABLA VIII

Porcentaje en peso de la composición en húmedo

Componente	#34
Kappa carrageenan	8.0
Goma de bean locust	0.5
Goma de Xantano	0.25

Componente	#34
Almidón de maíz hidroxipropilado Pure Cote B790	18.0
Glicerina	30.2
fosfato de disodio	1.0
Agua	42.05

La formulación # 34 fue colocada en una máquina de encapsulación de troquel rotatorio a escala piloto y no fue exitosa en la producción de ninguna cápsula suave intacta. La formulación podría haber formado película, pero debido a la pobre fuerza mecánica, bajo coeficiente de elasticidad e inhabilidad para formar sellos, no se produjeron cápsulas suaves.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 02000647 00000000

Folios: 140

Fecha (RM): 2002-01-04 12:12:22

Trámite : 002 PATENTES D / REGISTRO/ 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 243
 FECHA : ENERO 4 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ASQUEZ VILLARREAL ADOBAD	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	9445788	04/01/2002	494,000.00

***** CONCEPTO *****

ANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
	TOTAL :	\$ 378,000.00

CON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
 Conmutador 382 0840
 Fax 350 5220
 E-mail: info@sic.gov.co
 www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

MIT : 900176099-2

SUPERINTENDENCIA Y CREDITO
Radicacion : 02000647 00000000 Folios: 140
Fecha (MM): 2002-01-04 12:12:22
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 244
FECHA : ENERO 4 DE 2002

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ASQUEZ VILLARREAL ABOGADO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	9445788	04/01/2002	494.000.00

CONCEPTO

ANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	02 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN MU	106.000.00
	TOTAL :	\$ 106.000.00

ON: CIENTO SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD

Se solicita la concesión de la patente de invención

Los pertinentes

Pago de las tasas estatales

USUA 210 RADICADOR

[1 1]

- | | | | |
|---|---|---|---|
| 1 | 1 | 7 | 1 |
| 1 | 1 | 1 | 1 |
| 1 | 1 | 1 | 1 |
| 1 | 1 | 1 | 1 |
| 1 | 1 | 1 | 1 |
| 1 | 1 | 1 | 1 |

1111

- | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|-----|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 | 39 | 40 | 41 | 42 | 43 | 44 | 45 | 46 | 47 | 48 | 49 | 50 | 51 | 52 | 53 | 54 | 55 | 56 | 57 | 58 | 59 | 60 | 61 | 62 | 63 | 64 | 65 | 66 | 67 | 68 | 69 | 70 | 71 | 72 | 73 | 74 | 75 | 76 | 77 | 78 | 79 | 80 | 81 | 82 | 83 | 84 | 85 | 86 | 87 | 88 | 89 | 90 | 91 | 92 | 93 | 94 | 95 | 96 | 97 | 98 | 99 | 100 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 | 39 | 40 | 41 | 42 | 43 | 44 | 45 | 46 | 47 | 48 | 49 | 50 | 51 | 52 | 53 | 54 | 55 | 56 | 57 | 58 | 59 | 60 | 61 | 62 | 63 | 64 | 65 | 66 | 67 | 68 | 69 | 70 | 71 | 72 | 73 | 74 | 75 | 76 | 77 | 78 | 79 | 80 | 81 | 82 | 83 | 84 | 85 | 86 | 87 | 88 | 89 | 90 | 91 | 92 | 93 | 94 | 95 | 96 | 97 | 98 | 99 | 100 |

111

- | | | |
|----|----|----|
| 1 | 2 | 3 |
| 4 | 5 | 6 |
| 7 | 8 | 9 |
| 10 | 11 | 12 |

111

PLETA 11

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Indicacion 2200647 0000000

Fecha (MM/AA): 2002-01-04 12:12:22

[illegible]

Folio 142

2020
Bogotá, D. C.

Doctor(a)
ALFREDO VASQUEZ VILLARREAL

Oficio No. 09414

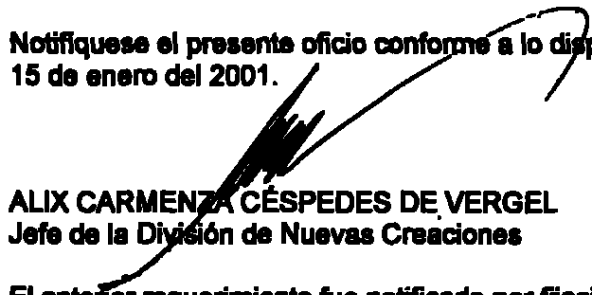
REFERENCIA: Radicación 02-847
Trámite 002
Evento 001
Actuación 430
Folios 001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar el poder otorgado al abogado que aparece en la solicitud como apoderado, con el lleno de los requisitos exigidos en el Código de Procedimiento Civil. Cuando se requiera debe allegarse la sustitución del poder, otorgada por quien aparece como apoderado principal. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante.
- Debe indicarse el lugar de constitución de la sociedad solicitante (Art. 27-c, D 486/00).
- Debe allegar el documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).
- Aclarar si la traducción se presenta como solicitud colombiana, en caso contrario presentar capítulo descriptivo y reivindicatorio, junto con el resumen.
- Se sugiere que para próximas actuaciones ante esta entidad sean utilizados los formatos establecidos en la circular única.

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486, en concordancia con el artículo 85 de la misma decisión, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución 210 del 15 de enero del 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 14 MAR. 2002

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio, ya que la aportada no corresponde a la prioridad invocada. El incumplimiento de este plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Commutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia