

VASQUEZ VILLARREAL

ABOGADOS

143

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 02000647 00000002
Fecha (REB): 2002-03-09 14:05:16
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 RESPUESTA
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 196

REFERENCIA	SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
ASUNTO	RESPUESTA A REQUERIMIENTO
EXPEDIENTE	02-000.647
SOLICITANTE	R.P. SCHERER TECHNOLOGIES, INC.

1. Alfredo Vásquez Villarreal, actuando como apoderado de la sociedad R.P. SCHERER TECHNOLOGIES, INC., atentamente doy respuesta oportuna a los requerimientos formulados por este Despacho, mediante oficio 9414 notificado el 14 de marzo de 2002.

2. Acompaño los siguientes documentos:

- 2.1. Fotocopia auténtica del poder debidamente apostillado de acuerdo con lo establecido en la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961, con su respectiva traducción oficial no. 5839, otorgado en los términos del párrafo primero del artículo 543 del Código de Comercio. La existencia y representación legal de la sociedad solicitante se certifica mediante la declaración notarial adjunta, debidamente apostillada y traducida en los mismos términos.
- 2.2. La sociedad R.P. SCHERER TECHNOLOGIES, INC. se encuentra constituida conforme a las leyes de Nevada, Estados Unidos de América, como lo acredita el documento anteriormente citado.
- 2.3. El derecho a la patente otorgado por los inventores de la misma a la sociedad solicitante, se encuentra debidamente reconocido en la concesión de la patente en Estados Unidos de América, no. US 6,340,473 B1, de fecha 22 de enero de 2002, la cual se adjunta con su debida traducción oficial no. 5843. Dicha concesión es posterior a la solicitud tramitada en Colombia y corresponde a la prioridad alegada en nuestra solicitud bajo el número 60/142,704.
- 2.4. Adjunto encontrará certificado de autenticidad debidamente apostillado de acuerdo con la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961, que declara que las copias anexas, corresponden a los originales de las solicitudes de Patente Provisional no. 60/142,704 la cual se transformó en la solicitud de Patente de Utilidad no. 09/608,853. En dichas solicitudes de patente, debidamente traducidas, se encuentran los capítulos descriptivos y reivindicatorios con su respectivos resúmenes. Vale la pena señalar, que dichas solicitudes corresponden a la Patente concedida en Estados Unidos no. US 6,340,473 B1 antes mencionada.

Del señor Superintendente atentamente,



ALFREDO VASQUEZ VILLARREAL

T.P 8.081

CARRERA 6 No. 34-02
BOGOTA, D. C. COLOMBIA

144 2

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 5839 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS, EL CUAL, PARA SU IDENTIFICACIÓN, SE SELLA, AL IGUAL QUE ESTA TRADUCCIÓN, CON EL SELLO DE MARIA MARGARITA CANCINO M., TRADUCTORA OFICIAL SEGÚN RESOLUCIÓN No. 1448 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA.

VAZQUEZ VILLARREAL ABOGADOS

**PARA PATENTES Y MARCAS COMERCIALES EN
COLOMBIA**

HAY TEXTO DE PODER OTORGADO A DOS COLUMNAS EN TEXTO IDÉNTICO EN INGLÉS Y ESPAÑOL POR PARTE DE LA FIRMA R.P. SCHERER TECHNOLOGIES, INC. UNA COMPAÑÍA DE NEVADA, CON DOMICILIO EN 2030 EAST FLAMINGO RD. SUITE 200, PARADISE VALLEY, NV. 89119, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA A FAVOR DE DR. ALFREDO VASQUEZ VILLARREAL.

Firmado en Basking Ridge, N.J. (Estados Unidos) el 21 de enero de 2002

R.P. SCHERER TECHNOLOGIES, INC.

Firmado ilegiblemente por David Mason, Vicepresidente

Hay una Declaración Notarial en texto idéntico en dos columnas, Español e Inglés, firmado por Notario Público

Cheryl S. Hanges

Notario Público de New Jersey

Comisión que expira el 5/6/2004

Hay página adjunta con apostilla

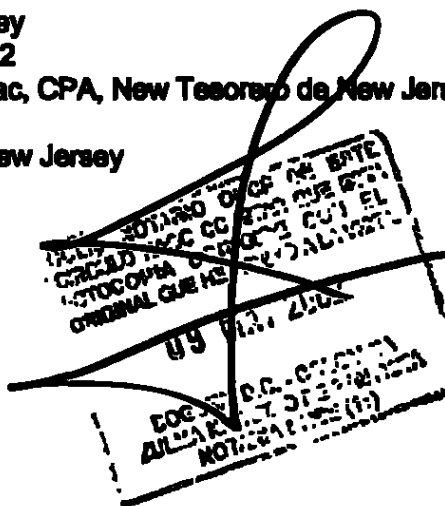
APOSTILLA

(Convención de la Haya de Octubre 5, 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. El presente acto público ha sido firmado por : Cheryl S. Hanges, Notario
3. actuando en calidad de: Notario Público de New Jersey
4. y lleva el sello de: Cheryl S. Hanges, Notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, New Jersey
6. El 31 de enero de 2002
7. Por: John E. McCormac, CPA, New Tesoro de New Jersey
8. Número A145351
9. Sello: El Estado de New Jersey
10. Firma: ilegible



Maria Margarita Cancino M.
MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

1458

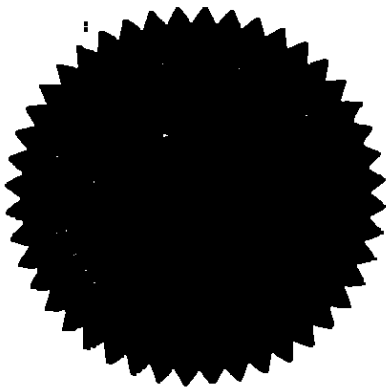
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

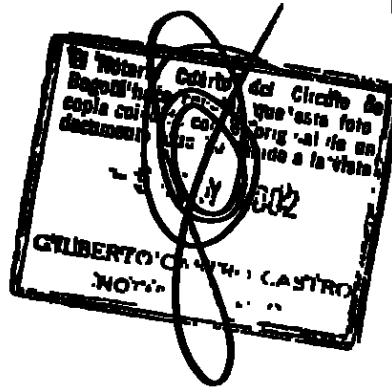
1. **COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA**
2. **THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
CHERYL S HANGES**
3. **ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY**
4. **BEARS THE SEAL/STAMP OF:
CHERYL S HANGES, NOTARY**

CERTIFIED

5. **AT TRENTON, NEW JERSEY**
6. **THE 31ST DAY OF JANUARY 2002**
7. **BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER**
8. **NO. A145351**
9. **SEAL/STAMP:**
10. **SIGNATURE**



John E McCormac



1458

(1)

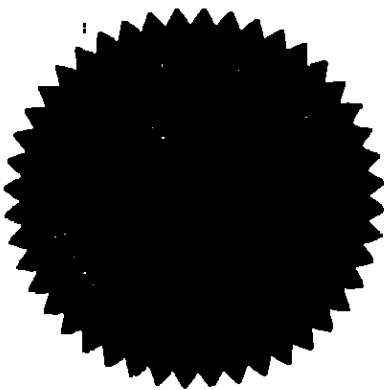
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

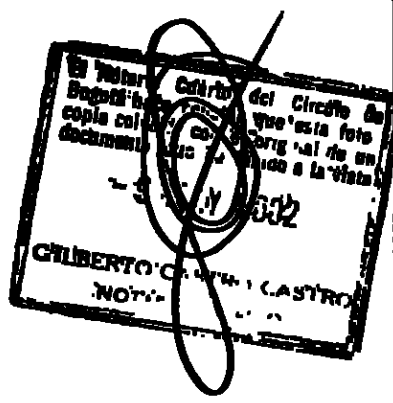
1. **COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA**
2. **THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
CHERYL S HANGES**
3. **ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY**
4. **BEARS THE SEAL/STAMP OF:
CHERYL S HANGES, NOTARY**

CERTIFIED

5. **AT TRENTON, NEW JERSEY**
6. **THE 31ST DAY OF JANUARY 2002**
7. **BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER**
8. **NO. A145351**
9. **SEAL/STAMP:**
10. **SIGNATURE**



John E McCormac



VASQUEZ, VILLARREAL, ABOGADOS

CARRERA 8 No. 34 - 62 OL 302
APARTADO AEREO 30042
BOGOTA, COLOMBIA

FOR PATENTS AND TRADE MARKS IN **COLOMBIA**

Poder General

domiciliado en _____

por el presente nombro al doctor ALFREDO VASQUEZ VILLARREAL, y/o _____

con domicilio en la Carrera 6 No. 34 - 62 de Bogotá, Colombia, su representante legal en dicha ciudad, con facultad de recibir notificaciones y nombrar apoderados en los términos del parágrafo 1o. del Artículo 543 del Código de Comercio colombiano. En desarrollo de dicha calidad el representante, o los apoderados que él designe, podrán recabar de las autoridades colombianas, administrativas, judiciales, o de policía, la obtención de patentes de Invención, Registro de Marcas, de Modelos y de dibujos Industriales, de Nombres Comerciales y Enseñas, lo mismo que trasposos, extensiones, renovaciones, cambios de nombre, registro de licencias de explotación y registro de licencias de uso, a cuyo efecto les faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, solicitar la aplicación de medidas cautelares, aceptar cesiones, abonar todos los impuestos, cuotas y pagos determinados por ley, recibir todos los documentos y valores dando el descargo respectivo, presentar oposiciones, solicitar cancelaciones y anulaciones y en fin tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses con todas las demás facultades legales necesarias. Este poder comprende además las facultades de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones.

Dado y firmado en _____

General Power of Attorney

R.P. Scherer Technologies, Inc.,
a Nevada Corporation,

with domicile in 2030 East Flamingo Rd.,
Suite 200, Paradise Valley, NV. 89119
United States of America,
hereby appoints doctor ALFREDO VASQUEZ VILLARREAL and/or _____

domiciled in Carrera 6 No. 34 - 62 of Bogotá, Colombia, our legal representative in said city, empowered to receive notifications and to grant powers of attorney in the terms of paragraph 1 of Article 543 of the Colombian Commercial Code. In such capacity the representative, or the attorneys by him appointed, may request from the administrative, judicial and police authorities of Colombia Patents of Invention, Registration of Trade Marks, of Models and Industrial Drawings, of Commercial names and Ensigns, as well as assignments, extensions, renewals, changes of name, registration of licenses of exploitation and of licenses of use, for which they are empowered to take before said authorities all the necessary steps for the purposes indicated, to file applications, to formulate descriptions, corrections, protests, declarations, appeals and claims, to apply for precautionary measures, to accept assignments, to pay all taxes, quotas and payments prescribed by law, to receive all documents and proceeds giving the respective acquittance or receipt, to present oppositions and objections, request cancellations and annulments, and to take any other measures that may be deemed conducive to the safeguard of our interests, with all necessary legal faculties to receive, compromise, transact, substitute in all or in part, revoke substitutions.

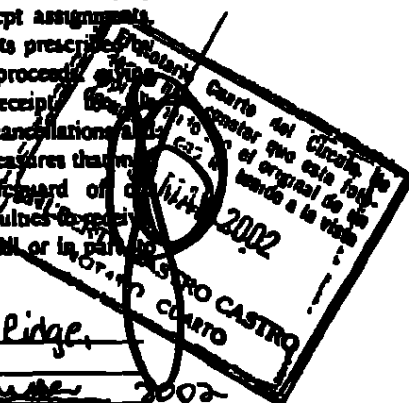
Given and signed in Basking Ridge,
N.J. (US)

this 21 day of January, 2002

R.P. SCHERER TECHNOLOGIES, INC.

David Mason, Vice President and
General Counsel ST. Ser.

CORPORATE SEAL
TO BE AFFIXED



177-35
147

DECLARACION NOTARIAL

(Individual)

A los _____ días del mes _____ de 19____
comparecí _____ personalmente ante mí, Notario
Público _____

A quien(es) doy fe de conocer y me consta que es
(son) la(s) persona(s) descrita(s) y firmante(s) del
documento que precede, declarando ante mí, que
otorga(n) el mismo para los fines y propósitos que en
él se expresan.

El Notario Público

(Sociedades)

El infrascrito Notario Certifica: que la firma que
antecede impuesta por _____

es auténtica; que el signatario desempeña
actualmente el cargo de _____

de _____
que está facultado para otorgar este poder, que el
propósito para el que se otorga este poder está
comprendido dentro del objeto social de la
Compañía; que dicha Compañía está domiciliada en _____

y actualmente existe y está organizada de acuerdo
con las leyes de _____

Todos los hechos anteriores me constan por haber
examinado los documentos respectivos y de todo
ello doy fe.

Dado y firmado en _____

El Notario Público

NOTARIAL CERTIFICATE

(Individual)

On this _____ day of _____ 19____
personally appeared before me, Notary Public _____

to me known, and known to me to be the person(s)
described in and who executed the foregoing
document, and he (they) duly acknowledged to me
that he (they) executed the same for the uses and
purposes therein expressed.

Notary Public

(Corporations)

The undersigned Notary Public certifies: that the
preceding signature by DAVID MASON

is authentic; that the signer at present fills the
post of VICE PRESIDENT AND

ASSISTANT SECRETARY
of DA SCULPTED TECHNOLOGIES INC

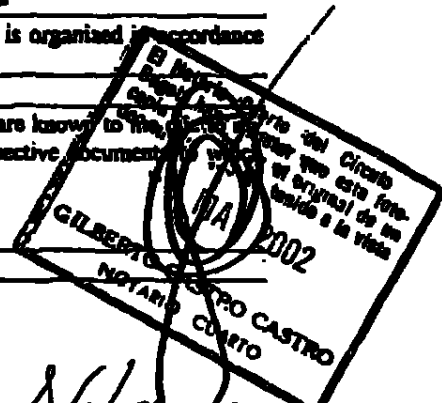
and that he is empowered to grant this power; that
the purpose for which this power is granted falls
within the chartered scope of the company's
activities; that said company is domiciled in _____

PARADISE VALLEY, ESTADO DE
NEVADA, UNITED STATES
OF AMERICA

and it actually exists and is organized in accordance
with the laws of _____

All the foregoing facts are known to me, _____
having examined the respective documents _____
I, the Notary, attest.

Granted and signed in _____



Cheryll S. Hanges
Notary Public

CHERYLL S. HANGES
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 6/6/2004

2486

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 5843 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS, EL CUAL, PARA SU IDENTIFICACIÓN, SE SELLA, AL IGUAL QUE ESTA TRADUCCIÓN, CON EL SELLO DE MARIA MARGARITA CANCINO M., TRADUCTORA OFICIAL SEGÚN RESOLUCIÓN No. 1448 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA.

(12) PATENTE DE LOS ESTADOS UNIDOS
Tanner et al.

(10) Patente No. US 6,340,473 B1
(45) Fecha de la Patente: Enero 22, 2002

(54) COMPOSICIONES QUE FORMAN
PELÍCULAS QUE CONTIENEN
ALMIDONES Y IOTA-CARRAGAEN Y
MÉTODOS DE FABRICACIÓN DE
CÁPSULAS BLANDAS QUE UTILIZAN
DICHAS COMPOSICIONES

(75) Inventores: Keith Edward Tanner, Safety
Harbour, FL (US); Peter Robert Draper,
LaSalle (CA); John J. Getz, Delray Beach,
FL (US); Stephen W. Burnett, Clearwater,
FL (US); Elizabeth Youngblood, Valrico, FL
(US).

(73) Cesionario: R.P. Scherer Technologies, Inc.
Paradise Valley, NV (US)

(*) Aviso: Con sujeción a cualquier renuncia, el
término de esta patente se extiende o se ajusta
bajo 35 U.S.C. 154(b) por 0 días.

(21) Solicitud No. 09/608,853

(22) Archivada: Junio 30, 2000

Información relacionada con la Solicitud US

(60) Solicitud provisional No. 60/142,704,
archivada en julio 7, 1999

(51) Int. Cl. A61K 9/48

(52) US Cl. 424/451; 424/452; 514/777
514/778; 514/782

(58) Campo de Búsqueda 424/451, 452,
424/453, 454, 455, 489, 490

(56) Referencias citadas

DOCUMENTOS PATENTES USA

3,865,603 A 2/1975 Szymanski et al.... 106/130
4,026,986 A 5/1977 Christien et al..... 264/301
4,479,973 A * 10/1984 Holley..... 426/573
5,051,304 A 9/1991 David et al..... 428/402.2
5,264,223 A 11/1993 Yamamoto et al..... 424/451
5,342,626 A 8/1994 Winston, Jr. Et al.... 424/461
5,431,917 A 7/1995 Yamamoto et al..... 424/451
5,614,217 A 3/1997 Chiprich et al..... 424/451
5,756,123 A 5/1998 Yamamoto et al..... 424/451

DOCUMENTOS PATENTES EXTRANJERAS

EP	0 141 374	5/1985
EP	0 547 551 A1	12/1992
EP	0 592 130 A2	4/1994
EP	0 714 636 A1	6/1996
EP	0 882 449 A1	12/1998
EP	0 592 130 B1	4/1999
GB	2 214 920 A	2/1988
JP	61010508 A	6/1984
JP	SH060-12943	1/1985
JP	61-10508	1/1986
JP	63-164858	7/1988
JP	1-143827	6/1989
JP	4-243818	8/1992
JP	05065222 A	3/1993
JP	HE15-310529	11/1993
JP	HE19-25228	1/1997
WO	95/35100	12/1995
WO	00/10538	3/2000
WO	00/18835	4/2000

OTRAS PUBLICACIONES

"Diffusion Characteristics and Properties of Chitosan
Coacervate Capsules", *Process Biochemistry*, 26
(1991) pp.75-81.

Chemical Abstracts 63 . *Pharmaceuticals*, vol.126, No.
15, 1997.

* citado por el examinador

Primer Examinador: James M. Spear

(74) Abogado, Agente o Firma: Donald D. Nickey;
Steven J. Sarussi

(57) RESUMEN

Aquí se divulgan composiciones que
contienen un almidón modificado y un carragaen,
especialmente iota-carragaen, en donde las
composiciones son convenientes para ser
utilizadas en la fabricación de cápsulas blandas.

2 Reivindicaciones – Sin Dibujos

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Ministerio

COMPOSICIONES QUE FORMAN PELÍCULAS QUE CONTIENEN ALMIDONES Y IOTA-CARRAGAEN Y MÉTODOS DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS BLANDAS QUE UTILIZAN DICHAS COMPOSICIONES

APLICACIONES RELACIONADAS

Esta aplicación es solicitud es una continuación parcial y está basada en la Solicitud Provisional de los Estados Unidos serie 60/142,704 archivada el 7 de julio de 1999.

CAMPO DEL INVENTO

Este invento se relaciona con cápsulas y, más específicamente, con cápsulas blandas hechas utilizando un aparato de matriz rotatoria. Más específicamente se relaciona con composiciones nuevas que son capaces de formar películas a partir de las cuales se pueden hacer cápsulas blandas.

ANTECEDENTES DEL INVENTO

El encapsulado dentro de una cápsula blanda de una solución o dispersión de un agente nutricional o farmacéutico en un líquido portador ofrece muchas ventajas sobre otras formas de dosificación tales como las tabletas sólidas comprimidas, recubiertas o no recubiertas o preparaciones líquidas. El encapsulado de una solución o dispersión permite la entrega exacta de una dosis unitaria, una ventaja que es especialmente importante cuando deben suministrarse pequeñas cantidades de un ingrediente activo, como en el caso de ciertas hormonas. Esta uniformidad es más difícil de lograr a través del proceso de las tabletas en el cual los sólidos deben ser uniformemente mezclados y comprimidos o a través de la incorporación de la dosis total del ingrediente activo en un agente portador líquido que debe ser medido antes de cada administración oral.

Las cápsulas blandas, más comúnmente, las cápsulas blandas de gelatina, suministran una forma de dosificación que es más fácilmente aceptada por los pacientes porque las cápsulas son más fáciles de pasar y no es necesario darles sabor para poder ocultar el desagradable sabor del ingrediente activo. Las cápsulas blandas también son más fáciles de transportar por los pacientes que los líquidos ya que solamente se necesita sacar del empaque el número de dosis requerido.

El encapsulado en cápsulas blandas también ofrece el potencial de mejorar la biodisponibilidad de los agentes farmacéuticos. Los ingredientes activos se liberan rápidamente en forma líquida tan pronto como la cobertura de gelatina se rompe. No es necesaria la desintegración completa de la cápsula para que los ingredientes activos queden disponibles para absorción,

a diferencia de las composiciones en tabletas. Igualmente, los ingredientes activos relativamente insolubles pueden dispersarse en un portador líquido para ofrecer una absorción más rápida.

Tradicionalmente las cápsulas blandas y las que tienen cobertura dura han sido fabricadas utilizando gelatina de origen animal como el material escogido para producir la envoltura de la cápsula. El proceso de matriz rotatoria desarrollado por Robert Scherer en 1933 para producir cápsulas de una pieza utilizaba las propiedades únicas de la gelatina para permitir un proceso continuo de fabricación de cápsulas. El invento, una composición libre de gelatina, que se divulga en esta solicitud de patente es particularmente útil e el método de matriz rotatoria de la fabricación de cápsulas blandas.

La fabricación convencional de cápsulas blandas utilizando el proceso de matriz rotatoria utiliza gelatina de origen animal en un proceso que en esencia es el siguiente: Gránulos de gelatina seca se combinan con agua y plastificadores adecuados y esta combinación es luego calentada al vacío para formar una masa de gelatina derretida. La masa de gelatina se mantiene en estado derretido mientras se le da forma o se moldean como películas o cintas en tambores o ruedas de moldeado. Las películas o cintas son alimentadas bajo una cuña y entre matrices de encapsulado. Dentro de las matrices de encapsulado, las cápsulas se forman simultáneamente a partir de las películas o cintas, se llenan (moldeado por soplado), se cortan y se sellan. Los sellos se forman por medio de una combinación de presión y calor mientras la cápsula se llena y se corta. La fabricación con matriz rotatoria de cápsulas blandas de gelatina se divulga en detalle en *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (Lachman, Lieberman and Kaning, Editors), Tercera Edición, publicada por Lea & Febiger. Una buena descripción de las técnicas de encapsulado de gelatina también puede encontrarse en WO 98/42294 (PCT/GB98/00830).

Las fórmulas de gelatina utilizadas para producir películas apropiadas para hacer cápsulas con el proceso de matriz rotatoria normalmente contienen entre 25% y 45% por peso de gelatina de origen animal. Los niveles por debajo de 25% por peso tienden a dejar un sellado deficiente de la cápsula. Las propiedades físicas de la película de gelatina son cruciales para la producción económica de las cápsulas blandas. Por ejemplo, la película debe ser lo suficientemente fuerte como para soportar la manipulación en la máquina de encapsulado, tener buenas propiedades de sellado a temperaturas por debajo del punto de derretimiento de la película, tener una rápida disolución en los jugos gástricos y tener una elasticidad suficiente para permitir la formación de la cápsula. La composición de este invento, que no tiene origen animal en su totalidad, cumple con todos estos requerimientos sin el uso de

MARIA MARGARITA CANCINO III.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

149

gelatina de origen animal y sorprendentemente muestra varias propiedades mejoradas.

La composición de acuerdo con el presente invento, como la gelatina de origen animal, tiene muchas propiedades que favorecen su uso en la fabricación de cápsulas. Una propiedad importante de las composiciones del invento con respecto al proceso de matriz rotatoria es la capacidad de las composiciones de ser moldeadas para formar películas que sean mecánicamente fuertes y muestran suficiente elasticidad para permitir que la película se estire durante el llenado. En otras palabras, las películas inventadas tienen estabilidad dimensional, elasticidad y fortaleza adecuada para ser utilizadas en un proceso comercial continuo.

Otra propiedad importante y única de las composiciones del invento es que las películas de gelatina que forman las dos mitades de la cápsula se fusionarán durante el proceso de llenado y corte cuando sean sometidas a suficiente presión y alta temperatura. Esta fusión se basa en una propiedad específica de las películas que permite la fusión bajo condiciones de alta temperatura, suministrada por la cufia de inyección, y presión suministrada por las matrices de corte. La temperatura a la cual ocurre la fusión de las dos películas opuestas debe ser menor que el punto de derretimiento de la película. Es decir, la temperatura de fusión o sellamiento es menor que el punto de derretimiento de la composición de la película. Ha sido difícil encontrar esta combinación de propiedades en otros sistemas de polímeros. Así, la mayoría de los sustitutos propuestos para reemplazar la gelatina de origen animal han fallado debido a la falta de una o varias de estas propiedades. Esta es la principal razón por la cual se ha utilizado la gelatina de origen animal casi exclusivamente como material en la fabricación de cápsulas blandas.

El hecho de que la temperatura de fusión sea menor que la temperatura de derretimiento es crucial para el sellado de las cápsulas utilizando el proceso continuo de matriz rotatoria. Si las temperaturas de fusión y de derretimiento fueran casi las mismas, la película se derretiría casi completamente al pasar a través de la cufia y la matriz rotatoria. Como resultado, no sería posible producir cápsulas.

Entre las desventajas de la gelatina de origen animal está el costo y la continuidad del suministro. La gelatina tiene una variedad de inconvenientes. Por ejemplo, las fuentes bovinas son poco atractivas para los individuos que prefieren las fuentes vegetarianas. Igualmente, la gelatina es propensa a formar calabones, ya sea por causa de la edad o debido a reacción con materiales como los aldehídos. Los calabones hacen que la gelatina se vuelva insoluble en los jugos gástricos, una cualidad generalmente indeseable para las cápsulas blandas. Así, sería deseable tener fuentes

alternativas de materiales para formar cápsulas blandas. Entonces, existe la necesidad en la industria de las cápsulas de encontrar un reemplazo para las composiciones hechas a base de gelatina.

Otros hidrocoloides forman películas pero no tienen los atributos de la gelatina de origen animal requeridos para permitir su uso en el proceso de matriz rotatoria. Por ejemplo, una variedad de almidones alimenticios modificados, como los que se encuentran disponibles en *Grain Processing Corporation*, como *Pure-Cote®*, son almidones con baja viscosidad que ofrecen propiedades adhesivas y de formación de película. Estos almidones forman películas transparentes y flexibles que se secan rápidamente y no tienen sabor. Estos materiales son apropiados como adherentes para aderezo para pasabocas y cereales y como agentes suaves, y lisos para confitería y productos horneados. Sin embargo, estos materiales no pueden formar películas hidratadas con la fortaleza y elasticidad requeridas para ser utilizados en el proceso de matriz rotatoria para la fabricación de cápsulas blandas. Además, las películas hechas totalmente de almidón tienen insuficiente elasticidad y fortaleza para ser transferidas desde el tambor de moldeado a la matriz rotatoria. Igualmente, las películas también se adhieren al tambor de moldeado y disminuyen la transferibilidad. Se necesitan composiciones que imiten el comportamiento y las características de la gelatina de origen animal al mismo tiempo que superan las desventajas.

ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

La publicación No. 63-164858 de la patente japonesa de la aplicación Kokai divulga una composición para la capa externa de cápsulas blandas que permite el llenado de materiales hidrofílicos en la cápsula. La composición es una mezcla de por lo menos un polisacárido natural seleccionado de entre ácido alginico, derivados del ácido alginico, agar, goma de algarroba, carragena, goma de guayaco, polisacárido de semilla de tamarindo, pectina, goma xanthan, glucomanan, chitin, pluran y ciclodextrina; y por lo menos una sustancia seleccionada de entre alcoholes polivalentes, alcoholes de azúcar, monosacáridos, disacáridos y oligosacáridos. Los oligosacáridos son descritos como enzima y productos de descomposición de ácidos de papa dulce, para, maíz y otros similares. Aunque el carragena es mencionado, no se hace distinción entre las diversas formas de carragena (es decir, *iota* vs *kappa*). Además, no se hace ninguna sugerencia de que la combinación de dos agentes gelatinosos, *iota*-carragena y un almidón modificado, con una temperatura de hidratación aproximadamente menor de 90°C produciría favorablemente una cápsula blanda con importantes propiedades físicas. Además, no se menciona ni se sugiere que la proporción por peso entre un almidón modificado y *iota*-carragena de por lo menos 1.5:1 es necesaria para producir una película que

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

pueda ser utilizada en una máquina de encapsulado con matriz rotatoria para hacer cápsulas blandas.

La Aplicación de la Patente Internacional No. PCT/FR98/01744(WO97/07347) divulga una composición para la fabricación de cápsulas blandas y duras que utiliza iota-carragaen como único agente gelatinoso en concentraciones de más de 5% por peso. Esta referencia no divulga el uso de almidones y surfactantes en la composición en niveles de hasta 20% por peso con el fin de acelerar la desintegración de la cápsula después de entrar en contacto con los jugos gástricos. No se da ninguna instrucción específica respecto al tipo de almidón, diferente de que pueden utilizarse sustancias como el trigo, arroz, maíz o almidón de mandioca que puede o no estar modificado. Esta referencia no sugiere ni difunde el uso de almidones gelatinosos y iota-carragaen en proporciones de por lo menos 1.5:1 por peso para formar películas útiles para hacer cápsulas blandas, en donde el almidón sea un almidón modificado con una temperatura de hidratación de menos de 90°C.

La Patente de los Estados Unidos 5,342,626 de Winston et al, divulga una composición que contiene gellan, carragaen y gomas de maná para producir cápsulas blandas. Esta patente divulga además que una mezcla triple de gomas puede combinarse con ingredientes adicionales para formar una composición de polímeros para formar películas. Esta referencia, sin embargo, no divulga los beneficios que pueden obtenerse con el uso de iota-carragaen con ciertos almidones modificados.

La Aplicación de la Patente Japonesa No. HE19-25228 divulga una película de cápsula blanda que tiene como componentes esenciales agar y polímeros muy solubles en agua, como los carragaena. Esta referencia no sugiere ni divulga la combinación de iota-carragaen con un almidón modificado que tenga una temperatura de hidratación menor de aproximadamente 90°C para formar películas que tengan propiedades significativas en la preparación de cápsulas blandas.

De manera semejante, la Divulgación de la Patente Japonesa No. HE15-310529 divulga una película para formar cápsulas que contiene agar y carragaen. La referencia señala que se encontró que el kappa-carragaen era preferible. Esta referencia no hace ninguna mención a la incorporación de almidones modificados en la composición para formar películas.

El Boletín Público de la Divulgación de la Patente Japonesa No. 61-10508 divulga cápsulas hechas de polisacáridos que contienen carragaen y una base que contiene alcoholes multivalentes. Entre los alcoholes multivalentes se encuentran el sorbitol, glicol etileno, glicol, glicerina y otros similares. No se hace

mención al iota-carragaen ni a los almidones modificados.

Otra referencia que sugiere el uso de kappa-carragaen para formar cápsulas se encuentra en la Divulgación de la Aplicación de la Patente Japonesa No. SHO60-12943. Esta referencia anuncia el uso exclusivo de kappa-carragaen en concentraciones de aproximadamente 1 a aproximadamente 12% por peso. Esta referencia también sugiere que se pueden incluir plastificadores o gelatinas apropiados para aumentar la fortaleza de la película.

La Aplicación PCT WO00/10538 de Banner Pharmaceps divulga una cápsula sin gelatina que contiene:

- a) 8-50% por peso de agua dispersable o plastificador soluble en agua;
- b) 0.5-12% por peso de kappa-carragaen
- c) 0-60% por peso de dextrinas; y
- d) 1-95% por peso de agua

en donde el kappa-carragaen contiene por lo menos el 50% por peso de todas las gomas que forman o contribuyen a la formación de geles termoreversibles en la composición. Esta aplicación no sugiere la combinación de un almidón formador de película y iota-carragaen para producir una película con propiedades excepcionales para la formación e cápsulas blandas.

La Patente de los Estados Unidos No. 5,089,307 de Ninomiya et al, divulga una película comestible, sellada al calor, que contiene una capa de película conformada esencialmente por: 1) un polisacárido soluble en agua compuesto primordialmente de carragaen; 2) un alcohol polihídrico; y 3) agua. La película de esta patente tiene un contenido de agua no mayor del 25% por peso y una proporción por peso de alcohol polihídrico con respecto al polisacárido soluble en agua del rango entre 1:5 a 1:1. Aunque esta referencia sí menciona las tres (3) formas de carragaen, kappa, iota y lambda, no sugiere ni revela una fórmula de cápsula blanda que contenga iota-carragaen y un almidón modificado, como el almidón de tapioca hidroxipropilado.

La Patente de los Estados Unidos No. 5,817,323 de Hutchinson et al. divulga una composición para ser utilizada en una cubierta de una cápsula comestible que contiene gelatina y un plastificador, como glicerol, junto con un compuesto adicional que forma una segunda matriz para el plastificador. Este componente adicional es divulgado típicamente como un acetato de almidón de papa sin blanquear. Esta patente no sugiere ni divulga el uso de iota-carragaen como un agente de elasticidad para los almidones modificados para formar películas.

La Patente de los Estados Unidos No. 4,804,542 de Fischer et al. describe cápsulas de gelatina incluyendo una envoltura u un relleno de cápsula en la

MARIA MARGARITA CANCINO III
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

que la envoltura contiene una gelatina y por lo menos un 1% por peso de un agente seleccionado entre el grupo conformado por almidones, derivados del almidón, celulosas, derivados de la celulosa, polvo de leche, mono, di- y oligo sacáridos no higroscópicos, trisilicato de magnesio y dióxido de silicona. Estos agentes son descritos como capaces de absorber el agua en una cantidad de por lo menos el 10% por peso de su propio peso. Esta patente enseña que la envoltura de la cápsula puede ser entonces utilizada para contener agua mezclable, agua soluble, agua sensible o materiales hidrofílicos. Esta patente no hace ninguna mención al *iota-carragaen*.

La Patente de los Estados Unidos No. 3,865,603 de Szymanski et al. tiene relación con composiciones de gelatina extendida y almidón modificado. Esta patente divulga los almidones modificados con temperaturas de hidratación mayores de 99°C para ser utilizados con gelatina de origen animal con proporciones por peso de aproximadamente 1:9 a 1:1 (almidón y gelatina). No se hace mención al *iota-carragaen* o a la necesidad especial de fabricar cápsulas blandas con temperaturas de sellamiento sustancialmente menores al punto de derretimiento de la película.

RESUMEN DEL INVENTO

El presente invento proporciona composiciones para la fabricación de cápsulas, especialmente cápsulas blandas, y particularmente cápsulas blandas fabricadas utilizando el aparato de encapsulado de matriz rotatoria. El invento proporciona composiciones que no emplean gelatina de origen animal y, por lo tanto, superan las desventajas relacionadas con el material derivado del colágeno. Las composiciones del invento no contienen cantidades significativas de gelatina, pero, en cambio, requieren de por lo menos dos (2) agentes: 1) un almidón modificado con una temperatura de hidratación menor aproximada de 90°C y 2) *iota-carragaen*.

Como podrán apreciar los expertos en la técnica de fabricación de cápsulas blandas, la película formada en el tambor de la máquina de encapsulado se llama "película húmeda". Esta película se utiliza en la máquina de encapsulado para formar cápsulas rellenas. Después las cápsulas se secan utilizando varias técnicas. Durante el proceso de secado, el agua es retirada del material de relleno (cuando el material de relleno es hidrofílico) y DE la cubierta de la cápsula. El resultado es una cápsula blanda con una "película seca". La película seca incluye varios componentes, es decir, carragaen, plastificador, almidón modificado y otros similares y el "agua atrapada". El agua atrapada, de aproximadamente 6 a 12% por peso de la película seca, no puede retirarse fácilmente utilizando técnicas de secado convencionales y ni se considera al describir los componentes de la película

seca como un porcentaje de la composición. Los números de la película seca son números calculados con base en un porcentaje asumido de peso del agua atrapada.

Entonces, por ejemplo, la tabla I establece los componentes de composición para formar la película del invento y rangos porcentuales de peso representativo para la película húmeda y la película seca.

TABLA I
Prototipo de Fórmula

Componente	% Peso Película Húmeda	% Peso Película Seca
<i>iota-carragaen</i>	6-12	12-24
Almidón modificado	12-30	30-60
Plastificador	5-30	10-60
Protector	0.5-2	1-4
Preservativo	0-0.2	0-0.4

Como se demostrará en los ejemplos, un aspecto del presente invento radica en el descubrimiento de que la proporción por peso del almidón modificado con respecto al *iota-carragaen* es crucial para la formación de películas satisfactorias. La proporción por peso del almidón modificado con respecto al *iota-carragaen* es de por lo menos 1.5:1, con un rango preferido de 1.5:1 a 4:1. Otra característica útil al caracterizar la película del invento es la presión de fusión. La mezcla de almidón modificado, *iota-carragaen* y otros componentes debe tener como resultado una película húmeda que se fusiona a presiones por encima de 207 kPa.

Así se divulga una composición conveniente para formar una película para materiales de encapsulado, la composición incluye un almidón modificado y *iota carragaen* en una proporción por peso de por lo menos 1.5:5., esta película puede fusionarse bajo una presión de por lo menos aproximadamente 207 kPa (30 psi). Se divulga además otra composición en la cual la proporción por peso del almidón modificado y el *iota-carragaen* varía entre 1.5:1 y 4:1, pero preferiblemente entre 2:1 y 3:1. Además, el invento se relaciona con una composición para formar película que pueda fusionarse, bajo presión, en un rango de 207 kPa a 2070 kPa (30 a 300 psi) y a temperaturas en el rango de 25-80°C. En una presentación preferida, la película de acuerdo con el presente invento tiene una temperatura de derretimiento de entre 2 y 25°C, y más preferiblemente entre 3 y 15°C y aún mejor entre 4 y 9°C por encima de la temperatura de fusión.

Más específicamente, las composiciones de acuerdo con este invento (expresadas como películas húmedas) incluyen entre 5-50% por peso de almidón

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

modificado: preferiblemente entre 15-40% por peso y el almidón modificado preferido es almidón de maíz modificado con ácido hidroxipropilado. Este invento es también preferiblemente una composición en la que el iota-carragaen es por lo menos 6 y hasta 12% por peso de la composición. La composición de acuerdo con el presente invento también puede contener un plastificador como la glicerina y el plastificador puede ser hasta el 50% por peso de la composición y más preferiblemente hasta el 30% por peso de la composición.

También se divulga una composición para película seca para cápsulas blandas, la composición consiste esencialmente de 42-84% por peso de formadores de gel que incluyen una mezcla de iota-carragaen u almidón modificado, un plastificador y un protector.

También se divulga una composición conveniente para formar cápsulas blandas, la composición incluye iota-carragaen y por lo menos un almidón modificado seleccionado del grupo conformado por almidón de tapioca hidroxipropilado, almidón de maíz hidroxipropilado, almidón de maíz aclarado con ácido hidroxipropilado, almidón de papa, almidones de maíz modificados y pregelatinizados y en la cual el almidón tenga una temperatura de hidratación menor de aproximadamente 90°C y en la cual la proporción por peso de almidón modificado y iota-carragaen varía entre 1.5:1 y 4.0:1. El invento también se relaciona con una cápsula blanda que tiene una cobertura y un material de relleno en la cual la cobertura es una película de acuerdo con el presente invento.

En general, el invento proporciona composiciones que actúan efectivamente como reemplazo para las composiciones convencionales a base de gelatina de origen animal. Así, las composiciones del invento poseen muchas de las importantes características deseables de la gelatina. Las composiciones inventadas forman películas que son mecánicamente fuertes y muestran una elasticidad que permita que la película se estire durante el llenado (moldeado por soplado). Las películas del invento tienen estabilidad dimensional, elasticidad y fortaleza adecuada para ser utilizadas en un proceso continuo que requiera remoción del tambor de moldeado y su posterior transporte a las matrices rotatorias. Inesperadamente, la temperatura de fusión o sellamiento es substancialmente menor que el punto de derretimiento de la película del invento. Entonces, las películas formadas a partir de las composiciones del invento se fusionan simultáneamente durante las etapas de relleno y corte del proceso de matriz rotatoria cuando están sometidas a suficiente presión y a una temperatura elevada.

Una propiedad adicional inesperada de las películas de acuerdo con el invento es que el

sellamiento ocurre a presiones sustancialmente más bajas que aquellas experimentadas con composiciones a base de gelatina de origen animal. Por ejemplo, las películas formadas a base de gelatina de origen animal se sellan a presiones de aproximadamente 1,724 kPa (250 psi) mientras que las nuevas películas de acuerdo con el presente invento se sellan a aproximadamente 207 kPa, preferiblemente a aproximadamente 552 kPa (30-80 psi). Esto ahorra energía y reduce el gasto experimentado por la matriz rotatoria. Igualmente, la película inventada, cuando está seca, (la película contiene aproximadamente 6 a 12% por peso de agua) es durable e impermeable a los líquidos hidrófobos.

Tal y como se usa aquí y en las reivindicaciones, el término "fusión" significa la soldadura de dos (2) películas usando presión para que tenga como resultado una unión que no pueda separarse fácilmente. La fusión de las dos películas durante el proceso de matriz rotatoria tiene como resultado un sello que es adecuado para mantener el relleno líquido de la cápsula blanda durante el tiempo esperado de vida.

En una presentación preferida, el invento proporciona composiciones que incluyen por lo menos un almidón modificado y iota-carragaen en una proporción por peso de entre 1.5:1 y 4:1; plastificadores, protectores y opcionalmente preservativos. Estos materiales pueden formar películas que tengan suficiente estructura, elasticidad y fortaleza para poder ser retiradas a una superficie de moldeado con temperatura controlada. Inesperadamente se descubrió que una combinación de carragaen, especialmente iota-carragaen, y por lo menos un almidón modificado forma películas con características que permiten que la película sea reversiblemente estirada durante la etapa de llenado de la cápsula. Estas composiciones, como películas húmedas, contienen preferiblemente agua, 6-12% por peso de iota-carragaen, 12-30% por peso de almidón modificado, 5-30% por peso de plastificadores, 0.5-2% por peso de protectores y opcionalmente 0-0.2% por peso de preservativos.

En otra presentación, el invento proporciona películas que contienen agua y un sistema de sólidos. En las películas del presente invento, el sistema de sólidos incluye almidón modificado y iota-carragaen. Las películas del invento pueden mantener su forma sin necesidad de aplicar un soporte; ellas no pierden su forma con la separación, alargamiento, desintegración o de alguna otra manera rompiendo la película cuando no tiene soporte. Sin embargo, las películas pueden ser retiradas cuando se halan o se comprimen hasta cierto punto cuando se aplica una fuerza externa apropiada.

Tal y como se utiliza aquí en las reivindicaciones, el término "almidón modificado" incluye almidones como los almidones hidroxipropilados, los almidones aclarados con ácido y

MARIA MARGARITA CANCINO M.

Traductora e Intérprete Oficial

Resolución No. 1448 Minjusticia

151-9

otros semejantes. El único almidón nativo determinado como funcional con iota-carragaen en la preparación de películas de acuerdo con el presente invento es el almidón de papa: por eso el significado del término "almidón modificado" incluye también almidón de papa nativo sin modificar. En general, los almidones modificados son productos preparados por medio de un tratamiento químico a los almidones, por ejemplo, almidones tratados con ácido, almidones tratados con enzimas, almidones oxidados, almidones cruzados, y otros derivados del almidón. Es preferible que los almidones modificados sean derivados en donde las cadenas laterales son modificadas con grupos hidrofílicos o hidrófobos para formar una estructura más complicada con una fuerte interacción entre cadenas laterales.

Después de un diligente trabajo de los inventores involucrados, ellos determinaron que algunos almidones son escasamente funcionales en las composiciones del invento entre los cuales incluyeron los almidones con alto nivel de amilosa, los almidones nativos diferentes del almidón de papa y los almidones de alabón cruzados. Los hidrosilatos de almidón hidrogenado que se han utilizado para estimular la desintegración de la cápsula de gelatina no serían útiles en el presente invento.

Hay dos características que ayudan a caracterizar los almidones modificados que son útiles en el presente invento, a saber: 1) temperaturas de hidratación menores de aproximadamente 90°C y 2) capacidad de formar películas. Después de un cuidadoso estudio de numerosos almidones, se ha determinado que los siguientes almidones no son útiles para el presente invento: dextrina de tapioca, almidón de maíz alto en amilosa no modificado, almidón de maíz ceroso modificado, almidón no granular, almidón de maíz alto en amilosa modificado y harina de arroz pregelatinizada.

Además, se divulga una cápsula blanda, comestible, que incluye:

a) una cobertura seca y blanda que contiene:

(i) aproximadamente 12-24 % por peso de iota-carragaen;

(ii) aproximadamente 30-60 % por peso de almidón modificado;

(iii) aproximadamente 10-60% por peso de plastificador;

(iv) aproximadamente 1-4% por peso de un sistema protector dibásico de fosfato de sodio; y dentro de la cual hay:

b) material de relleno de una cápsula blanda.

En otra presentación del invento, se divulga una cápsula dentro de la cual se incluye un plastificador de glicerina o sorbitol o una mezcla de ellos y el almidón modificado se selecciona entre los siguientes: almidón de maíz modificado, almidón de maíz

modificado con ácido hidroxipropilado y almidón de tapioca modificado con ácido hidroxipropilado.

El carragaen ha sido conocido por décadas como un ingrediente alimenticio útil. Mientras la sal y el azúcar son ingredientes alimenticios simples, tecnológicamente, los carragaens son ingredientes complejos y hay cientos de productos diferentes disponibles en el mercado llamados carragaens con niveles muy diferentes de precios y funcionalidad. El carragaen se obtiene por extracción acuosa de fibras naturales de algas marinas de *Gigartinales*, *Solieriales*, *Phyllophoraceae* y *Hypnaceae*, familias de la clase *Rhodophyceae* (algas marinas rojas). Las tres principales formas de carragaen son conocidas como iota, kappa y lambda. Los carragaens lambda y kappa típicamente no se encuentran juntos en la misma planta, sin embargo, cuando las diversas especies son recogidas juntas, la extracción produce una mezcla típica de kappa y lambda con un promedio de aproximadamente 70% de kappa y 30% de lambda. *Eucheima Spinosum* es el alga marina que sirve de fuente para la producción de iota-carragaen ya sea como un extracto o como un alga *Eucheima* procesada. Durante la producción de los carragaens, es usual no hacer la clasificación antes del despacho de las algas marinas a las instalaciones a donde se producen. Las algas marinas se venden generalmente con base en el tipo de alga y contenido de arena, piedras y humedad y no con base en las especificaciones funcionales. Así, los fabricantes de carragaens necesitan ensayar cada despacho de algas para determinar la calidad del carragaen a extraer para ver si es necesario hacer ajustes en el procesamiento para obtener las especificaciones deseadas. La estandarización se hace mezclando los diferentes lotes de carragaen puro (mezcla cruzada) o mezclando uno o más lotes de carragaen con otros ingredientes tales como sales (KCl, NaCl y CaCl₂) y/o azúcares (sacarosa, dextrosa, maltodextrinas, lactosa) para lograr la especificación deseada.

Tal y como se utiliza aquí y en las reivindicaciones, los porcentajes de pesos para el iota-carragaen incluye el ingrediente de estandarización.

Todos los carragaens son gomas solubles en agua que tienen la característica estructural común de ser polisacáridos lineales con una estructura de azúcar de unidades alteradas conformadas por unidades de galactosa unidas por enlaces 1, 3-β. Enlaces así como enlaces 1,4-α-D. Las propiedades fundamentales de iota, kappa y lambda son una función del número y la posición de los grupos de sulfato éster. El iota-carragaen contiene aproximadamente 30% por peso de 3,6 anhidro-D-galactosa y 32% por peso de sulfato éster. En contraste, el kappa-carragaen contiene más del 36% por peso de 3,6 anhidro-D-galactosa y 32% por peso de sulfato éster. El peso molecular varía de 100,000 a 500,000 Daltons. Los carragaens gelatinosos (kappa y iota) contienen un anillo "interno"

MARIA MARGARITA CANCINO M.

Traductora e Intérprete Oficial

Resolución No. 1448 Minjusticia

- el anillo 3,6 anhidro. La presencia de sulfato éster hace que los carragaens estén negativamente cargados a todos los valores pH es la responsable de que los carragaens sean moléculas altamente reactivas. Los carragaens comercialmente disponibles no son compuestos químicos típicamente bien definidos. Sin embargo, a través de un control de calidad cuidadoso, se consiguen comercialmente materiales relativamente puros con las propiedades específicas.

Los tipos de carragaen (kappa y iota) son biosintetizados por el alga viva como un precursor no gelatinoso que luego se vuelve gelatinoso por la acción de la enzima, dekinase, que cataliza la formación del 3anillo ,6-anhidrogalaactosa . Como se mencionó anteriormente, el iota-carragaen es solamente producido a partir de *Auchema Sponosum* y produce los geles más fuertes con iones de calcio (Ca^{++}). Los geles son muy elásticos y completamente libres de sinéresis en las concentraciones normales para aplicaciones alimenticias (es decir, 0.5 a 2% por peso). Aunque el iota-carragaen no se vuelve gel con Na^+ , las soluciones diluidas de iota-carragaen formarán soluciones tixotrópicas también con Na^+ ya que éste actúa como agente estabilizador. En la mejor modalidad del presente invento, el contenido de Ca^{++} se mantiene al mínimo.

En el iota-carragaen, las unidades de enlace 1,3- y 1,4- 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 pueden ser reemplazados por D-galactosa-6-sulfato, que puede reducir considerablemente el poder de gel del iota-carragaen.

El iota-carragaen útil en la composición de acuerdo con el presente invento debe estar conforme a la especificación establecida por las autoridades reguladoras de los Estados Unidos y Europa. El iota-carragaen no debe ser degradado y debe estar conforme a los estándares mínimos de viscosidad que corresponden a un peso molecular de aproximadamente 100K Daltons.

La sinéresis es a menudo medida en los geles de carragaen para determinar la fuerza de rompimiento y diferenciar al iota carragaen del kappa carragaen. Después de haber medido la fuerza de rompimiento, el gel es transferido a una caja de Petri y cubierto para evitar la evaporación de los geles. Después de aproximadamente cuatro (4) horas, se mide la cantidad de agua libre (la sinéresis). Un valor alto indica un kappa gelatinoso fuerte mientras que la falta de sinéresis indica iota.

La Tabla II muestra los patrones típicos y los valores del iota-carragaen.

TABLA II
Parámetros y Valores Analíticos Típicos del Iota-Carragaen

Parámetro	Valores Típicos (Iota-Ca)	Valores Típicos Na-Iota)
Fortaleza del gel	0-100 g/cm2 (1.5% carragaen)	0
PH	7-10 (en 1.5% gel)	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%

Después de muchos esfuerzos investigativos, los inventores han determinado que el iota-carragaen solo no produce una película aceptable y que los almidones modificados solos no producen una película utilizable para encapsulado. Sin estar obligados con ninguna teoría o mecanismo, se especula que el iota-carragaen y los almidones modificados interactúan sinérgicamente para proporcionar películas con suficiente fortaleza y elasticidad para que sean útiles en el proceso de encapsulado.

Las películas hechas a partir de las composiciones del invento poseen las propiedades deseables de las películas hechas de gelatina y funcionan como reemplazo efectivo de las películas de gelatina en casi todos los procesos que emplean composiciones de gelatina acuosa para la producción de cápsulas blandas. Entre estos procesos se encuentran los procesos de encapsulado con matriz rotatoria, los procesos de encapsulado con matriz recíproca, los procesos con cilindro concéntrico y los procesos para envolver tabletas con una película. El proceso de envolver con una película también es un proceso de matriz rotatoria, según lo descrito en la Patente de los Estados Unidos No. 5,146,730, cuya divulgación se incorpora en su totalidad aquí como referencia.

Así, las composiciones del presente invento proporcionan:

i) películas mecánicamente fuertes y elásticas que se forman en un tambor de moldeado con temperatura controlada entre aproximadamente 15 y aproximadamente 60 segundos, preferiblemente menos de aproximadamente 20 segundos;

ii) películas que, cuando se ponen en contacto una con otra, se fusionan a temperaturas de aproximadamente 25-80°C y presiones de aproximadamente 207 a aproximadamente 2070 kPa (30-300 psi)

MARIA MARGARITA CANCINO III
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

(iii) películas que se fusionan (forman sellos en el proceso de matriz rotatoria) a temperaturas significativamente más bajas que las del punto de derretimiento de las películas; y

(iv) películas secas fuertes y durables

Otras ventajas adicionales de las composiciones del invento son:

(i) las cápsulas preparadas no son propensas a uniones o insolubilidad debido a la interacción con materiales como los alcohólicos, fenoles, acetonas, que puedan estar presentes dentro del relleno o la cobertura de la cápsula o que se formen con el pasar del tiempo por oxidación.; y

(ii) las cápsulas formadas muestran mayor estabilidad cuando se exponen a mucha humedad y temperaturas altas que las cápsulas hechas utilizando gelatina.

Las composiciones del presente invento son capaces de formar películas húmedas y/o secas sin soporte, es decir que las películas no requieren de soporte para mantener su forma y estructura. Además, las películas no se desintegran, rasgan ni fracturan a menos que se les aplique una fuerza externa significativa. Las composiciones del invento se forman en películas por medio de una variedad de métodos apropiados. Aunque el moldeado y la extrusión en un tambor de moldeado es el preferido en relación con el proceso de matriz rotatoria, otros procesos para formar películas serán evidentes para aquellos expertos en la técnica.

Se pueden incorporar otros componentes en las composiciones proporcionadas siempre y cuando no alteren las características del punto de derretimiento/punto de fusión de la película del invento. Entre estos componentes adicionales se incluyen agentes saborizantes, agentes de opacidad, preservativos, agentes inhibidores de quebraduras, colorantes y desintegrantes. Las composiciones inventadas típicamente se encuentran en estado húmedo cuando se añaden estos componentes. El uso de ingredientes farmacéuticos o alimenticios convencionales es aceptable.

Tal y como se unas aquí y en las reivindicaciones, la frase "una cantidad de almidón modificado efectiva para formar una película estructurada" significa una cantidad de almidón suficiente para formar una película o gel que no fluya pero tenga estabilidad dimensional. Preferiblemente "efectiva para formar un gel estructurado" significa una cantidad de almidón modificado suficiente para formar una película dimensionalmente estable que tenga un espesor de por lo menos 0.01 pulgadas.

La frase "una cantidad efectiva para dar elasticidad" significa una cantidad de iota-carragen

suficiente para proporcionar una composición a base de almidón en forma de una película con suficiente fortaleza para poder ser retirada de un tambor de moldeado durante el proceso de matriz rotatoria y también con suficiente elasticidad para ser deformada durante el proceso de matriz rotatoria cuando se presente un material de relleno entre un par de películas de la composición (moldeado por soplado).

La frase "temperatura de fusión" significa una temperatura a la cual dos películas opuestas que estén en contacto una con otra se mezclan al estar en contacto y se conviertan en una sola estructura indistinguible e inseparable.

La proporción de almidón modificado con respecto al iota-carragen en este invento es por lo menos de 1.5:1, de preferencia de aproximadamente 1.5:1 a aproximadamente 4:1, más preferiblemente de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 3.1. Inesperadamente, las composiciones del invento poseen la importante característica de tener una temperatura del punto de derretimiento sustancialmente mayor que la temperatura del punto de fusión. Preferiblemente, la temperatura del punto de derretimiento de una película de acuerdo con el invento es de aproximadamente 3-15°C y aún mejor de aproximadamente 4 a 9°C por encima de la temperatura del punto de fusión.

Sin estar obligado a ninguna teoría o mecanismo, se cree que el iota-carragen funciona como un agente de elasticidad. En otras palabras, este agente de elasticidad convierte una película de almidón modificado no elástica en una película elástica. En consecuencia, las películas del invento tienen una "memoria" y son capaces de volver sustancialmente a su tamaño y forma original después de haber sido sometidas a una fuerza deformante. Por ejemplo, una película hecha de las composiciones de almidón/carragen del invento que sea estirada en su longitud y/o ancho regresará sustancialmente a su longitud original.

Como se discutió anteriormente, entre los almidones modificados útiles en el presente invento se encuentran aquellos almidones que tienen una temperatura de hidratación por debajo de aproximadamente 90°C. Las temperaturas de hidratación para la mayoría de los almidones se encuentra disponible en la literatura, así como la información del producto para almidones comercialmente disponibles. Cuando no estén disponibles a través de la literatura, estas temperaturas de hidratación pueden ser fácilmente determinadas empleando técnicas bien conocidas por aquellos expertos en la técnica. Los almidones apropiados también deben poder formar mezclas acuosas con agua en una concentración de por lo menos 20% por peso aproximadamente para obtener una mezcla que tenga una viscosidad menor de aproximadamente 60,000 a

MARIA MARGARITA CANCINO III.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

80,000 cps medida a una tasa de 10 seg-1 a la temperatura a la cual ocurre la hidratación del almidón.

Entre los almidones comercialmente disponibles y útiles en el presente invento se incluyen Pure Cote® b760 y B790 (un almidón de maíz modificado con ácido hidroxipropilado), Pure Cote® n793 (un almidón de maíz modificado y pregelatinizado), Pure Cote® B795 (un almidón de maíz modificado pregelatinizado) y Pure Set(T) B965 (un almidón de maíz nativo modificado con ácido y secado), todos ellos disponibles en *Grain Processing Corporation of Muscatine*. Otros almidones modificados, comercialmente disponibles, son C*AmText® 75701 (almidón de tapioca modificado con ácido hidroxipropilado) disponible en *Cerestar, Inc* de Hammond, Indiana; M250 y M180 y Pure-Dent® B890 (almidón de maíz modificado) de *Grain Processing Corporation*; y *Midsol Crisp* (almidón de maíz modificado con alto nivel de amilosa) de *Midwest Grain Inc.* de Atkinson, Kansas. El único almidón nativo (no modificado) conveniente para ser usado aquí es el almidón de papa. Este almidón se encuentra disponible en Roquette como Almidón de Papa Supra Bacter.

El invento puede incluir almidones genéticamente modificados (por recombinación) y versiones híbridas. Entre los almidones genéticamente modificados e híbridos se encuentran 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 con ácido hidrolizado modificado con grupos funcionales 2-hidroxipropilo éter. Este almidón es identificado por Chemical Abstracts Service Registry No 68584-86-1. Este material se encuentra comercialmente disponible como PURE COTE® b760 Y b790 EN *Grain Processing Corporation*.

El iota-carragen se encuentra presente en las composiciones del invento en una cantidad que, en combinación con el almidón, actúa efectivamente para que las composiciones tengan las propiedades funcionales semejantes a las de la gelatina que son requeridas. Como se discutió previamente, y como lo podrán apreciar aquellos expertos en la técnica, la película tiene lo que es conocido como una composición de cubierta húmeda y una composición de cubierta seca. Esto tiene como resultado la evaporación del agua durante el proceso de fabricación de la cápsula blanda. Las cantidades preferidas de iota-carragen varían entre 6 y 12% por peso de la composición de cubierta húmeda. Las cantidades más preferidas de iota-carragen varían entre aproximadamente 7 y 12% por peso de la composición húmeda. Las composiciones particularmente preferidas contiene aproximadamente 9-11% de iota-carragen, con base en el peso de la composición. Las composiciones aún más preferidas

contienen aproximadamente 10% de iota carragen por peso de la composición húmeda.

Como se demostrará en los Ejemplos, no todos los miembros de la familia de los carragens pueden ser utilizados aquí. Los iota-carragen estandarizados son los preferidos. Un iota-carragen estandarizado especialmente preferido se encuentra comercialmente disponible en *FMC Corporation* de Princeton, New Jersey, conocido como VISCARIN®(t) sd289, estandarizado con 15% de dextrosa por peso. Entre otros iota-carragens útiles se encuentran un iota-carragen no estandarizado de *SKW BioSystems* de Baurpt, Francia, conocido como XPU-HCI y el iota-carragen no estandarizado de FMC..

En general, las composiciones para formar películas pueden contener iota-carragen, por lo menos un almidón modificado y el resto de la composición es agua. Sin embargo, las composiciones preferidas del invento incluyen un plastificador. Entre los plastificadores apropiados se encuentran los materiales utilizados para el mismo fin en la fabricación de cápsulas de gelatina de origen animal. Los plastificadores representativos son cualquiera de la variedad de alcoholes polihídricos tales como la glicerina sorbitol, glicol propileno, glicol polietileno y otros similares. Otros plastificadores son los sacáridos y los polisacáridos. Los sacáridos y polisacáridos apropiados para ser utilizados aquí pueden producirse por hidrólisis y/o hidrogenación de un polisacárido simple o complejo.

Cuando se emplean plastificadores, éstos pueden utilizarse en cantidades hasta de aproximadamente el 60% por peso de la composición de cobertura seca o del 30% de la composición de cobertura húmeda. Las composiciones más preferidas contienen aproximadamente 10-25% por peso, con base en el peso de la composición de cobertura húmeda y 30-50% por peso de la composición de cobertura seca.

Igualmente, la composición que forma la cápsula, es decir, la composición de la masa de la cobertura opcionalmente puede contener una composición que inhiba la fragilidad. Un ejemplo de composiciones inhibidoras de fragilidad es una mezcla de sorbitol y uno o más sorbitantes. Referirse a la Patente de los Estados Unidos No. 4,780,316.

Opcionalmente, la composición que forma la película puede contener preservativos y estabilizadores tales como parabenos mixtos, usualmente metil o propil parabenos en una proporción aproximada de 4:1. Los parabenos pueden ser incorporados en las composiciones en niveles de 0-0.2% por peso para la cobertura húmeda y 0-0.4% por peso para la cobertura seca. Debe tenerse en cuenta que en los siguientes ejemplos, los preservativos fueron incluidos en la fórmula experimental para facilitar una retención de

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

153-11

muestras no secas para evaluaciones posteriores. Sin preservativos, las cintas húmedas retenidas se hubieran dañado por causa del crecimiento microbiano en uno o dos días. A escala comercial, los preservativos no deberían ser añadidos a la composición que forma la película porque la cinta húmeda sería rápidamente procesada a través de las máquinas de encapsulado y luego a los secadores. La película seca no sufre de crecimiento microbiano.

Los inventores han descubierto que el uso de un sistema protector en las composiciones inventadas es muy deseable. Cualquier protector conocido puede ser utilizado y los protectores de fosfato son los preferidos. Controlar el pH de la mezcla y de la película es muy importante ya que los carragaens se rompen rápidamente en condiciones de alta temperatura y acidez. Como se mencionó anteriormente, la presencia de iones Ca^{++} debe mantenerse al mínimo.

Las cápsulas blandas pueden ser fabricadas de acuerdo con las técnicas convencionales según lo establecido en Ebert, W.R. "Cápsulas Blandas de gelatina elástica: una forma de dosificación única", *Pharmaceutical Tech.*, Octubre 1977; Stanley, J.P. "Cápsulas Blandas de Gelatina", en *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 259-84 (Lea & Febiger); Patentes de los Estados Unidos No. 1,970,396; 2,288,327 y 2,318,718.

Las cápsulas hechas utilizando el proceso de matriz rotatoria tendrán normalmente espesores de cubierta húmeda de aproximadamente 0.024 a 0.1778, preferiblemente espesores de 0.0508 a 0.127 y mejor aún espesores de aproximadamente 0.0508 a 0.0762 cm. Las cápsulas del invento pueden ser fabricadas en cualquier forma descada utilizando el proceso de matriz rotatoria antes mencionado.

El material de relleno del invento puede ser cualquiera de una variedad de materiales apropiados para encapsulado utilizando el aparato de matriz rotatoria. Entre los tipos de materiales que son convenientes para el encapsulado se encuentran los aceites y las emulsiones. Los componentes activos que pueden estar contenidos en aceites y emulsiones son componentes hidrófobos e hidrofílicos. Aquellos expertos en la técnica están familiarizados y reconocerán los materiales de relleno que son convenientes. Estos materiales de relleno pueden contener cosméticos, alimentos incluyendo vitaminas, líquidos, semisólidos, suspensiones, saborizantes y productos farmacéuticos. Después del relleno, las cápsulas pueden secarse por medio de técnicas convencionales, por ejemplo, secado en bandeja, utilizando un secador de tambor a algún otro método de secado.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS PRESENTACIONES PREFERIDAS

Los siguientes ejemplos muestran ciertos aspectos del presente invento. Sin embargo, debe entenderse que estos ejemplos son para fines ilustrativos y no pretenden ser definitivos en cuanto a las condiciones y alcance de este invento. Debe tenerse en cuenta que cuando se dan las condiciones de reacción típicas (por ejemplo, temperatura, tiempo de reacción) las condiciones que están por encima o por debajo de estos rangos especificados también pueden usarse aunque generalmente es menos conveniente.

Puede obtenerse otro entendimiento de este invento a partir de los siguientes ejemplos no limitativos. Cada una de las siguientes composiciones está preparada por medio del método descrito a continuación. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados ($^{\circ}\text{C}$) y todas las partes son partes por peso, a menos que se indique algo diferente.

EJEMPLO 1

Preparación del Material de la Cubierta de la Cápsula

Se utiliza un mezclador equipado con cuchillas mezcladoras medianas y un conjunto lateral de barrido para preparar una masa fundida para formar películas. El recipiente para mezclar puede calentarse o enfriarse según se requiera y opcionalmente puede estar construido de manera que una caja al vacío pueda llevarse dentro del recipiente.

Se adicionan al mezclador las cantidades de cada componente (excepto almidón y carragaen) para cada fórmula y se mezclan. Después se añaden a la mezcla el almidón y el carragaen y se mezclan al vacío. Luego se aplica calor y se agita continuamente hasta cuando la mezcla se haya fundido y esté homogénea. Muestras de cada fórmula se toman y moldean en una placa de vidrio a temperatura ambiente. Una cuchilla con muesca de aproximadamente 15 cm de ancho y 0.127 de alto se utiliza para crear el moldeado. Después de enfriarse, la película (de aproximadamente 0.06 cm a 0.08 cm de espesor) es evaluada con respecto a su rigidez, elasticidad, fragilidad y fortaleza de la película. Aquellas películas caracterizadas por el investigador como que tienen algún potencial son evaluadas con respecto a las propiedades de sellado. La película es cuidadosamente retirada de la placa de vidrio, doblada por la mitad y colocada en una sellador precalentado de Midwest Pacific Corp. El brazo es bajado y puesto en contacto con la película doblada al tiempo que se aplica calor y presión. Este dispositivo también es conocido como un sellador de impulso y se utiliza para evaluar la capacidad de sellamiento de las películas húmedas en el laboratorio. Este dispositivo es una buena guía para determinar si una película experimental formaría o no un sello. Se observa después la fusión de las dos

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

películas y se clasifican los sellos como débiles o buenos. La masa fundida se carga entonces en un tanque calentado, preferiblemente calentado eléctricamente, y se mantiene en su estado fundido hasta que se necesita para el encapsulado, si la fórmula se va a utilizar para encapsulado. Las presiones normales de la matriz rotatoria para películas de gelatina varía entre 200 y 300 lbs (91-136 kg). Por medio de este trabajo se determinó que la reducciones en la presión de sellado de más del 50% (34-868 kg) podían realizarse y aún así producir un buen sello.

Las siguientes fórmulas se prepararon según lo descrito anteriormente.

Fórmula 1

Ingrediente	% peso Película Húmeda	% peso Película Seca*
PURE-COTE® B790	15.0	33.94
VISCARIN® SD389**	8.0	15.38
Glicerina USP (plastificador)	20.0	45.25
Fosfato sodio di basic (protector)	1.0	2.26
Preservativo (parabenos)	0.20	0.45
Agua USP	55.8	
Dextrosa		2.71

Fórmula 2

Ingrediente	% peso Película Húmeda	% peso Película Seca*
PURE-COTE® B790	15.0	34.32
VISCARIN® SD389**	10.0	19.45
Glicerina USP (plastificador)	17.5	40.05
Fosfato sodio di basic (protector)	1.0	2.29
Preservativo (parabenos)	0.20	0.46
Agua USP	56.3	
Dextrosa		3.42

Fórmula 3

Ingrediente	% peso Película Húmeda	% peso Película Seca*
PURE-COTE® B760	22.0	37.29
VISCARIN® SD389**	10.0	14.41
Glicerina USP	25.8	43.73
Fosfato de sodio di basic	1.0	1.69
Preservativo	0.20	0.34
Agua USP	41.0	
Dextrosa		2.54

Fórmula 4

Ingrediente	% peso Película Húmeda	% peso Película Seca*
PURE-COTE® B760	28.0	49.56
VISCARIN® SD389**	11.0	16.55
Glicerina USP	15.8	27.96
Fosfato de sodio di basic	1.5	2.65
Preservativo	0.20	0.35
Agua USP	43.5	
Dextrosa		2.92

Fórmula 5

Ingrediente	% peso Película Húmeda
PURE-COTE®B790	27
Genvisco TPM-1(T)	10
Glicerina USP	20
Agua USP	43

Fórmula 6

Ingrediente	% peso Película Húmeda
LYCARAB almidón Pregelatinizado (Roquette)	27.3
VISCARIN®SD389	10.0
Glicerina USP	15.0
Fosfato de sodio di basic	1.0
Preservativo	0.20
Agua USP	46.5

MARIA MARGARITA CANCINO DL.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

154-22

Fórmula 7

Ingrediente	% peso Película Húmeda
Almidón de papa Supra Bacter (Roquette)	15.8
Iota-Carragaen	8.0
Glicerina USP	15.0
Fosfato de sodio di basic	1.0
Preservativo	0.20
Agua USP	60.0

Fórmula 8

Ingrediente	% peso Película Húmeda	% peso Película Seca*
PURE-COTE® B790	23.5	41.96
Iota-carragaen XPU-HGO (SKW) (no estandarizado)	8.5	15.18
Glicerina USP	23.0	41.07
Fosfato de sodio di basic	1.0	1.79
Agua	44.08	

Fórmula 9

Ingrediente	% por peso
PURE-COTE®	20.0
Kappa-Carragaen	6.0
Goma Xanthan	2.0
Glicerina USP	20.0
Fosfato de Sodio di basic	1.0
Preservativo	0.20
Agua USP	50.8

Fórmula 10

Ingrediente	% peso Película Húmeda	% peso Película Seca*
PURE-COTE® B760	23.0	40.03
VISCARIN®SD389**	10.45	15.46
Glicerina USP	23.0	40.03
Fosfato de sodio di basic	1.0	1.74
Agua usp	42.55	
Dextrosa		2.73

* Valores Calculados para Cubierta seca

** Estandarizado con 15% por peso de dextrosa

Note: En los cálculos de película seca el contenido de dextrosa, a partir de iota carragaen es establecido por separado.

Las fórmulas 1,3,4,6,8 y 10 produjeron todas excelentes películas que demostraron excelente elasticidad y condiciones de sellado. la fórmula 2 produjo un sello pero muy débil comparado con las fórmulas 1,3 y 4. Esto podría ser el resultado de la proporción de almidón modificado y iota-carragaen de 1.5:1, mientras que las fórmulas 3 y 4 tenían proporciones de almidón y carragaen superiores a 2.0:1. la fórmula 5 produjo una buena película pero las características del sellado fueron más pobres que en las fórmulas 3 y 4; esto podría deberse a la alta proporción 2.7:1 de almidón con respecto al carragaen. La fórmula 7, el único almidón no modificado que se encontró para trabajar con iota-carragaen formó una película aceptable que mostró buenas propiedades de sellado. En contraste, la fórmula 9, con kappa-carragaen solamente - no iota - produjo una película quebradiza que o pudo ser sellada. Este experimento demuestra que el kappa-carragaen no es un sustituto del iota-carragaen en el presente invento.

EJEMPLO 2

Proceso de Matriz Rotatoria

Se utilizó una máquina de matriz rotatoria estándar (referirse a *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Lachman, Lieberman and Kanig, Editores, Tercera Edición, publicado por Lea & Febiger) para intentar fabricar cápsulas rellenas utilizando las Fórmulas 1, 4, 6 y 10. El material de relleno fue puesto en la tolva conectada a la máquina de encapsulado de matriz rotatoria. La tolva fue calentada y cubierta. Se formaron cintas del material de moldeado por medio de cualquiera de los diversos métodos convencionales, incluyendo extrusión o alimentación por gravedad del líquido de las fórmulas 1, 4, 6, 8 y 10 en un tambor giratorio de moldeado. Las fórmulas se colocaron en el tambor generalmente a una temperatura de 2-5°C por encima del punto de derretimiento de la fórmula. Esta temperatura varía de acuerdo con cada fórmula específica. El encapsulado del material de relleno entre las dos cintas de la película se hizo de acuerdo con procedimientos convencionales.

Las cápsulas preparadas de acuerdo con los procedimientos convencionales de matriz rotatoria utilizando las fórmulas 1, 3, 5 y 10, según lo establecido en el ejemplo, produjeron cápsulas durables que, al secarse, son similares en apariencia a los *softgels* tradicionales fabricados a partir de gelatina de origen animal.

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

EJEMPLO 3

Evaluación de las Propiedades de la Cápsula

Las cápsulas producidas de acuerdo con los ejemplos 1 y 2 anteriores fueron ensayadas en cuanto a desintegración y resistencia a condiciones aceleradas de almacenamiento. Se ensayaron muestras de cápsulas secas utilizando un aparato estándar USP de desintegración equipado con discos de goma. La media de la prueba fue 0.1 M HCl mantenida a 37°C. Las cápsulas se rompieron en los siguientes 3 minutos y la cobertura se desintegró dentro de los siguientes 15 minutos. Estos resultados son comparables con aquellos obtenidos utilizando una cápsula blanda a base de gelatina de origen animal.

Se almacenaron muestras adicionales en recipientes abiertos durante 3 meses a 40°C/75% de humedad relativa ("HR"), la cual es una condición estándar utilizada para acelerar la evaluación de estabilidad de las formas de dosificación farmacéuticas. También se evaluó un *softgel* a base de gelatina de origen animal llenado con aceite mineral utilizando las mismas condiciones como una medida de control. Las cápsulas de almidón modificado / carragaen permanecieron estructuralmente intactas y mostraron solamente un ablandamiento de la cobertura. En contraste, las cápsulas blandas a base de gelatina de origen animal se fusionaron y perdieron mucha de su integridad estructural. De esta manera, las cápsulas hechas de acuerdo con el invento mostraron mayor resistencia a la humedad y a la temperatura en comparación con las cápsulas convencionales a base de gelatina de origen animal.

EJEMPLO 4

Análisis Comparativo

La siguiente es una comparación de las características de la fórmula para cobertura de cápsula y los parámetros de matriz rotatoria relacionados para materiales convencionales a base de gelatina de origen animal, una composición en la cual la película fue formada únicamente con carragaen, y una composición de un almidón modificado/iota-carragaen de acuerdo con el presente invento. La composición de solo carragaen fue hecha esencialmente de acuerdo con las descripción publicada en la Aplicación Internacional No. WO97/07347, excepto que se utilizó 17% de carragaen en vez de 9%, según lo descrito en la Aplicación Internacional. La Tabla III muestra el punto de derretimiento de cada composición además de las condiciones de procesamiento específicas para cada composición a ser utilizada en el proceso de matriz rotatoria.

TABLA III

	Gelatina CONTROL	Almidón/Carragaen INVENTO	Carragaen CONTROL
Fórmula	30-45 gelatina; 10.30% plastificador; agua: q.s.	15-20% almidón; 8.10% iota-carragaen	17% iota-carragaen
Temperatura normal de Derretimiento	50-55°C	80-85°C	95-98°C
Moldeado Operacional	60-65°C	Aprox 90-95°C	98-100°C
Temperatura Fusión para sellado (Temperatura Cufa)	40-42°C	53-75°C	98-100° C ¹
Presión	100-300 psi	50-200 psi	Sin determinar ¹
Espesor típico de la Cinta (pulgadas)	0.28-0.040	0.020-0.025	Sin determinar ¹
Velocidad de la máquina (Optima)	2 a 3 rpm	2-6 rpm	Sin determinar ¹

Este ejemplo apoya la conclusión de que las composiciones de almidón/carragaen del presente invento poseen propiedades similares a las de la gelatina de origen animal y por lo tanto permiten un uso satisfactorio en el proceso de matriz rotatoria. En contraste, la composición para formar películas mostrada en WO97/07347 no es aceptable para formar cápsulas blandas.

Las películas derivadas de composiciones que contienen carragaen como el único material para formar películas no poseen las propiedades deseadas de las películas de gelatina y por lo tanto no son convenientes para ser utilizadas en el proceso de matriz rotatoria.

¹ La temperatura de sellado (cufa) fue ajustada a la temperatura a la cual el material se fusiona, 98-100°C, que también es la temperatura de derretimiento. No hay fusión a temperaturas más bajas. El sellado y producción de cápsulas se intentó pero la cinta se derritió en la cufa. No se formaron cápsulas

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

EJEMPLO 5

Las siguientes fórmulas fueron preparados según lo establecido en el Ejemplo 1, excepto que fueron preparadas en una escala de 500 gm. Las fórmulas preparadas, según lo establecido en la Tabla IV, fueron moldeadas en una placa de vidrio utilizando una barra de tracción puesta entre 0.10 y 0.127 cm de altura

(0.040 a 0.050 pulgadas) para formar cintas según lo descrito en el Ejemplo 1. Las cintas de película fueron evaluadas estando húmedas y luego se dejaron secar durante toda la noche y se volvieron a evaluar. Se midieron la fortaleza, elasticidad, claridad, textura y sellamiento termal de las cintas. Todos los valores se muestran en % por peso a menos que se indique algo diferente.

TABLA IV
Porcentaje por 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-Carragaen	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-carragaen	5.65																
¹ Iota-carragaen		5.65		5.0	7.5	9.0											
² Pure-Cote® B760			15.0	22.0	27.3	27.3	27.3	13.5	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	45.9	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
Preservativo	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 algarroba								0.25			0.5	1.0					
Goma Xanthan										0.5							
³ XPU-APK Kappa Carragaen													10.0	10.0			
³ XPU-CMI Mezcla Iota-Kappa															5.5	10.0	10.0

Las fórmulas que contienen kappa-carragaen, F11 a F23, todas produjeron películas quebradizas y débiles independientemente del nivel de almidón modificado (PureCote B790). Aún la inclusión de lambda-carragaen (F11) o iota-carragaen (F12, F15-F17) al kappa no produjo películas utilizables. Aún F17 con 1% de kappa, 9% de iota y 27.3% de almidón de maíz modificado (Pure Cote B790) produjo una película no quebradiza pero que formaba un sello débil. De esta

manera, aún la presencia de niveles bajos de kappa-carragaen es perjudicial para la producción de películas utilizables.

EJEMPLO 6

Utilizando el procedimiento establecido en el Ejemplo 5, se prepararon y se evaluaron otras fórmulas. Las fórmulas se presentan en la Tabla V.

¹ Suministrado por FMC Corporation de Princeton, New Jersey
² Almidón de maíz hidroxipropilado
³ Suministrado por SKW Biosystems

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

TABLA V

Componente	#28	#29	#30	#31
Lambda-Carragaen	10.0			
Iota-Carragaen LC-3 estandarizado con sacarosa		10.0		
Pura Cote #B790	15.0	27.3	27.3	
TPH-1 Iota no estandarizado			10.0	
XPU-HGO Iota				10.0
Agua	56.3	46.5	46.5	68.8
Glicerina	17.5	15.0	20.0	20.0
Na ₂ GPO ₄	1.0	1.0	1.0	1.0
Preservativo	0.2	0.2	0.2	0.2

La F28 (lambda-carragaen más almidón modificado) produjo una película muy débil que no selló. En contraste, la F29 y la F30 (iota-carragaen más almidón modificado) produjeron películas muy fuertes que dieron excelentes sellos. La F31 (solamente Iota) produjo una película fuerte pero no selló.

EJEMPLO 7

Utilizando el procedimiento establecido en los Ejemplos 1 y 2, se prepararon las siguientes fórmulas moldeadas en una máquina rotatoria de encapsulado y se formaron cápsulas blandas con relleno de vitamina E.

TABLA VI

Componente	# 32		# 33	
	Pel. Húmeda	Pel. Seca	Pel. Húmeda	Película Seca
Viscarin SD-389 Iota estandarizado	10.25	14.97	0	0
Pura Cote B760	25.75	44.25	24.0	41.96
Glicerina	21.0	36.08	22.5	39.34
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 HGO		2.64	9.5	16.61

Se encontró que F32 y F33 eran fácilmente procesadas en la máquina de encapsulado de matriz rotatoria. Estas fórmulas representan la mejor modalidad de los inventores y produjeron cápsulas con muy pocos defectos. Las cápsulas fueron probadas posteriormente en un fluido gástrico simulado y se

encontró que se disolvían y desintegraban en aproximadamente cinco (5) minutos, que es más o menos el mismo tiempo que se encuentra en las cápsulas de gelatina de origen animal disponibles comercialmente.

EJEMPLO 8

En este experimento se utilizó almidón de tapioca hidroxipropilado en combinación con Iota-carragaen. Para producir cápsulas blandas. La fórmula de tapioca #34 y una fórmula comparativa de maíz se muestran en la Tabla VII.

TABLA VII

Componente	#34	#35
Iota-Carragaen Viscarin SD-389	10.25	10.25
Almidón de tapioca hidroxipropilado	25.75	0
Glicerina	21.40	21.40
Fosfato de Sodio	41.60	41.60
Agua	1.0	1.0
Almidón de maíz hidroxipropilado	0	25.75

Se fabricaron con éxito cápsulas blandas utilizando una máquina piloto de encapsulado piloto con F34 y F35. El producto es una medida de la efectividad del proceso. Se expresa como el porcentaje de cápsulas que no gotearon después del secado respecto al número de cápsulas producidas. El producto, utilizando el almidón de maíz hidroxipropilado, fue ligeramente mejor que el producto con almidón de tapioca modificado. La fórmula #35 ha sido utilizada para producir más de 100,000 cápsulas blandas con relleno de vitamina E. El rendimiento de esta producción fue de 99.1%, el cual se considera excelente.

EJEMPLO 9

Comparativo

La fórmula establecida en la Tabla VIII investiga el uso de kappa-carragaen como único agente de elasticidad, considerando que es más barato que el Iota-carragaen.

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

TABLA VIII

Componente	#34
Kappa-carragen	8.0
Goma de algarroba	0.5
Goma Xanthan	0.25
Almidón de maíz hidroxipropilado Pure Cote B790	18.00
Glicerina	30.2
Fosfato Disodio	1.0
Agua	42.05

La fórmula #34 fue colocada en una máquina piloto de encapsulado de matriz rotatoria y no se tuvo éxito en la producción de ninguna cápsulas blanda intacta. La fórmula formaría películas pero debido a la pobre fortaleza mecánica, al bajo coeficiente de elasticidad y a la incapacidad de formar sellos, no fue posible producir cápsulas blandas.

Aplicación Industrial

La fabricación económica de cápsulas blandas requiere que las cintas utilizadas para formar los geles posean ciertas propiedades específicas. Aunque la gelatina de origen animal ha seguido siendo el agente gelatinoso escogido, existen muchos inconvenientes que la industria farmacéutica quisiera superar con nuevas cápsulas blandas que no sean a base de gelatina.

El presente invento, que está basado en un descubrimiento respecto a la actividad sinérgica entre una forma de carragen específica y ciertos almidones modificados, suministrará a la industria farmacéutica una alternativa para reemplazar la gelatina de origen animal. Fue a través de experimentación diligente y observación científica que se realizaron las composiciones del invento.

En lo anterior, se ha suministrado una descripción detallada de las presentaciones preferidas del presente invento con fines ilustrativos y no limitativos. Debe entenderse que todas las demás modificaciones, ramificaciones y equivalentes obvios para aquellos expertos en la técnica que estén basados en esta divulgación deben estar incluidos dentro del alcance del invento reivindicado.

Nosotros reivindicamos:

1. Una cápsula blanda, comible, que tiene una cobertura blanda y seca que contiene:
 - (v) aproximadamente 12-24% por peso de iota-carragen;
 - (vi) aproximadamente 30-60% por peso de almidón modificado;
 - (vii) aproximadamente 10-60% por peso de plastificador;

(viii) aproximadamente 1-4% por peso de sistema protector con fosfato sodio dibásico en la cual la cobertura rodea el material de relleno de la cápsula blanda.

- 2 Una cápsula blanda de acuerdo con la reivindicación 27 en la cual el plastificador está compuesta de glicerina o sorbitol o una mezcla de los dos y el almidón modificado se selecciona entre almidón de maíz modificado, almidón de maíz modificado con ácido hidroxipropilado y almidón de tapioca modificado con ácido hidroxipropilado.

Pau Lopez Cruz
 MARIA MARGARITA CANCINO M.
 Traductora e Intérprete Oficial
 Resolución No. 1448 Minjusticia
 9 paginas recto-verso
 Abel 15, 2002



US006340473B1

159x 45

(12) **United States Patent**
Tanner et al.

(10) **Patent No.:** **US 6,340,473 B1**
(45) **Date of Patent:** **Jan. 22, 2002**

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

(75) **Inventors:** Keith Edward Tanner, Safety Harbor,
FL (US); Peter Robert Draper,
LaSalle (CA); John J. Getz, Delray
Beach, FL (US); Stephen W. Burnett,
Clearwater, FL (US); Elizabeth
Youngblood, Valrico, FL (US)

(73) **Assignee:** R.P. Scherer Technologies, Inc.,
Paradise Valley, NV (US)

(*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this
patent is extended or adjusted under 35
U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) **Appl. No.:** 09/608,853

(22) **Filed:** Jun. 30, 2000

Related U.S. Application Data

(60) **Provisional application No. 60/142,704, filed on Jul. 7,
1999.**

(51) **Int. Cl.⁷** A61K 9/48

(52) **U.S. Cl.** 424/451; 424/452; 514/777;
514/778; 514/782

(58) **Field of Search** 424/451, 452,
424/453, 454, 455, 489, 490

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,865,603 A 2/1975 Szymanski et al. 106/130
4,026,986 A 5/1977 Christen et al. 264/301
4,479,973 A * 10/1984 Holley 426/573
5,051,304 A 9/1991 David et al. 428/402.2
5,264,223 A 11/1993 Yamamoto et al. 424/451
5,342,626 A 8/1994 Winston, Jr. et al. 424/461
5,431,917 A 7/1995 Yamamoto et al. 424/451

5,614,217 A 3/1997 Chiprich et al. 424/451
5,756,123 A 5/1998 Yamamoto et al. 424/451

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

EP 0 141 374 5/1985
EP 0 547 551 A1 12/1992
EP 0 592 130 A2 4/1994
EP 0 714 656 A1 6/1996
EP 0 882 449 A1 12/1998
EP 0 592 130 B1 4/1999
GB 2 214 920 A 2/1988
JP 61010508 A 6/1984
JP SH060-12943 1/1985
JP 61-10508 1/1986
JP 63-164858 7/1988
JP 1-143827 6/1989
JP 4-243818 8/1992
JP 05065222 A 3/1993
JP HE15-310529 11/1993
JP HE19-25228 1/1997
WO 95/35100 12/1995
WO 00/10538 3/2000
WO 00/18835 4/2000

OTHER PUBLICATIONS

"Diffusion Characteristics and Properties of Chitosan
Coacervate Capsules", *Process Biochemistry*, 26 (1991)
pp. 75-81.

Chemical Abstracts 63—*Pharmaceuticals*, vol. 126, No. 15,
1997.

* cited by examiner

Primary Examiner—James M. Spear

(74) *Attorney, Agent, or Firm*—Donald D. Nickey, Steven
J. Sarussi

(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.

2 Claims, No Drawings

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

1

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 Ser. No. 60/142,704; filed Jul. 7, 1999.

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.

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 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

2

drums. The films or ribbons are fed under a wedge and between rotary 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 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 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 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 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 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, 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 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 alde-

MARIA MARGARITA CANGINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 MInjusticia

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. 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.

U.S. Pat. No. 3,865,603 to Szymanaki 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 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 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.

TABLE I

Representative 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 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 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 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.

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

hydes. 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.

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 bean gum, carrageenan, guar 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 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 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.

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 may 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. Pat. No. 5,342,626 to Winston et al. discloses a composition comprising gellan, carrageenan and mannan gums for producing soft capsules. This patent further dis-

closes 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. HRI9-25228 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. HRI5-310529 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 iota-carrageenan to produce a film of exceptional properties for the formation of soft capsules.

U.S. Pat. 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) 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 modified starch, such as hydroxypropylated tapioca starch.

U.S. Pat. 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 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. Pat. No. 4,804,542 to Fischer et al. describes gelatin capsules comprising a capsule sheath and a filling wherein

An additional unexpected property of the films according to the invention 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 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 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.

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 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 Gigartinales, Solieriales, Phyllophorales, (red seaweeds), 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. Eucheuma Spinosum is the seaweed source for production of iota-carrageenan either as an extract or as a processed Eucheuma 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 and 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, dekinase, which catalyzes the formation of the 3,6-anhydrogalactose 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 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.

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.

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, 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% in 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 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.

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, concentric cylinder processes, and processes for film-enrobing tablets. The film-enrobing process is also a rotary die process, as described in U.S. Pat. No. 5,146,730, the disclosure of which is incorporated herein by reference in its entirety. Thus, the compositions of the present invention provide:

- 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;
- 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);
- films that fuse (form seals in the rotary die process) at temperatures significantly below the melting point of the films; and
- strong, durable dried films.

Still other advantages of the inventive compositions include:

- 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
- 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.

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 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. 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 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 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 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 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 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 known 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, Ind.; M250 and M180 (maltrins) and Pure-Dent™ B890 (modified corn starch) from Grain Processing Corporation; and Midsol Crlap (modified high amylose corn starch) from Midwest Grain, Inc. of Atkinson, Kans. The only native (unmodified) starch suitable for use herein is potato starch. Such a starch is available from Roquette as Potato Starch Supra Bacter.

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, N.J., known as VIS-CARIN® SD389, standardized with 15% by weight dextrose. Other useful iota-carrageenans include a non-standardized iota-carrageenan from SKW 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. 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 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 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. Pat. No. 4,780,316.

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 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 encapsula-

tion machines and then the 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 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. Pat. 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.

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 continuous stirring were applied until the mixture became molten and homogeneous. Samples from each formulation were taken and cast onto a glass plate that was at room temperature. A blade or draw bar with a notch of about 15 cm in width and 0.127 cm in height was used to create the casting. After cooling, the film (about 0.06 cm to 0.08 cm in thickness) was evaluated for stiffness, elasticity, brittleness and film strength. Those films that were characterized by the investigator as having some potential were evaluated for sealing properties. The film was carefully removed from the glass plate and folded in half and placed on a preheated bag sealer from Midwest Pacific Corp. The arm was lowered and contacted the folded film as heat and pressure were applied. This device is also known as an impulse sealer and was used to assess the sealability of wet films in the laboratory. This device provided a good guide as to whether or not an experimental film would form a seal. The fusion of the two films was then observed and rated as a weak seal or a good seal. The molten mass was subsequently charged into a heated, preferably electrically heated holding tank and maintained in its molten state until needed for encapsulation, if the formulation was to be used for encapsulation. Normal rotary die pressures for gelatin films range from 200-300 lbs. (91-136 kg). It was determined from this work that sealing pressure reductions of greater than 50% (34-68 kg) could be realized and still produce a good seal.

The following formulations were prepared as discussed above.

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

MARIA MARGARITA CASCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

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	16.53
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
Gemvaco TPM-1 ®	10
Glycerin USP	20
Water USP	43

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

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

-continued

Formulation 7 Native Potato Starch	
Ingredient	Wet Film Percent by weight
Preservative	0.20
Water USP	60.0

Formulation 8		
Ingredient	Wet Film Percent by weight	Dry Film Percent by weight
PURE-COTE ® B790	23.5	41.96
Iota-carrageenan XPU-HOI	8.5	15.18
(SKW) - (not standardized)		
Glycerin USP	23.0	41.07
Sodium phosphate di basic	1.0	1.79
Water	44.0	

Formulation 9 Kappa only - no Iota	
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**	10.43	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 car-
rageenan is set out separately.

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 carrag-
eenan 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 unmodi-
fied 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.

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 compo-

sition 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	15-30% starch; 8-10% iota-carrageenan	17% iota-carrageenan
Typical Melt Temperature	30-55° C.	80-85° C.	95-98° C.
Operational Casting	60-65° C.	About 90-95° C.	98-100° C.
Sealing	40-42° C.	53-75° C.	98-100° C.
Temperature for sealing (Wedge Temperature)			
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 (rpm)	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.

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.

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.

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 air/dry overnight and then reevaluated. Ribbon strength, elasticity, clarity, texture and thermal sealing were measured. All values are weight % unless noted otherwise.

MARIA MARGARITA CASCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

TABLE IV

	Weight Percent Wgt 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	30.0	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													10.0	10.0			
Kappa carrageenan																	
³ XPU-CMI															5.5	10.0	10.0
Iota/Kappa blend																	

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% 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.

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		10.0		
LC-5 standardized with sacrose				
Pure Cote™ B790	15.0	27.3	27.3	
² TPH-1			10.0	
non-standardized Iota				10.0
³ XPU-HOI Iota				
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

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

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.

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.

TABLE VI

Component	#32		#33	
	Wet film	Dry film	Wet film	Dry film
Viscarin SD-389	10.25	14.97	0	0
Standardized Iota				
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 HOI		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.

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.

TABLE VII

Weight % in Wet Composition		
Component	#34	#35
Iota-carrageenan (Vicatla 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.

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-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	18.00
Pura Cote B790	
Glycerin	30.2
Disodium phosphate	1.0
Water	42.05

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.

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.

We claim:

1. 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.

2. A soft capsule according to claim 1 wherein the plasticizer is comprised of glycerin or sorbitol or a mixture thereof and the modified starch is selected from the group consisting of modified corn starch, acid modified hydroxypropylated corn starch and hydroxypropylated acid modified tapioca starch.

* * * * *

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

163-21

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 5840 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS, EL CUAL, PARA SU IDENTIFICACIÓN, SE SELLA, AL IGUAL QUE ESTA TRADUCCIÓN, CON EL SELLO DE MARIA MARGARITA CANCINO M., TRADUCTORA OFICIAL SEGÚN RESOLUCIÓN No. 1448 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA.

CERTIFICADO DE AUTENTICIDAD

Por medio del presente, el suscrito certifica y declara que la Solicitud de Patente Provisional adjunta, a la cual se le asignó el número de serie 60/142,704 y la Solicitud de Patente de Utilidad a la cual se le asignó el número de serie 09/608,853 son copias fieles y exactas de los originales que fueron presentados en la Oficina de Patentes de los Estados Unidos el 7 de julio de 1999 y el 30 de junio de 2000, respectivamente.

Fecha: Enero 22, 2002

Firmado ilegiblemente: Donald O. Nickey,
Abogado General Asistente
Propiedad Intelectual, Cardinal Health, Inc.

Estado de Ohio, Condado de Franklin
Jurado ante mí y firmado en mi presencia el 22 de enero de 2002.
Firmado ilegiblemente
Cynthia A. Koziol
Notario Público, Estado de Ohio
Comisión que expira el 27 de junio 2002.

Adjunto hay un sello de autenticación del Funcionario de la Corte Acciones Civiles que autentica la firma del Notario Cynthia A. Koziol firmado por John O'Grady

Hay página adjunta con apostilla

APOSTILLA

(Convención de la Haya de Octubre 5, 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. El presente acto público ha sido firmado por : John O'Grady
3. actuando en calidad de: Funcionario de la Corte de Acciones Civiles
4. y lleva el sello de: Corte de Acciones civiles, Condado Franklin

CERTIFICADO

5. En Columbus, Ohio
6. El 27 de febrero de 2002
7. Por: el Secretario de Estado de Ohio
8. Número 87338
9. Sello del Secretario de Estado de Ohio
10. Firma: Ilegible, J. Kenneth Blackwell -- Secretario de Estado


MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

-16A 22
4

(2)

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by JOHN O'GRADY

3. acting in the capacity of Clerk of Court of Common Pleas

4. bears the seal/stamp of Court of Common Pleas, Franklin County

CERTIFIED

5. at Columbus, Ohio

6. February 27, 2002

7. by the Secretary of State of Ohio.

8. N^o 87338

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



J. Kenneth Blackwell
J. Kenneth Blackwell
Secretary of State of Ohio

165

The State of Ohio
Franklin County, ss.

I, John O'Grady, Clerk of the Court of Common Pleas, which is a court of record,
within and for said County and State aforesaid, do hereby certify that

Cynthia A. Rozel

The laws of Ohio do not
require a Notary Public to
file a copy of seal
impressions.

whose name is subscribed to the annexed instrument and thereupon written, was at the
time a duly commissioned and qualified Notary Public in and for the said County, and as
such officer was duly authorized to administer oaths required or authorized by law; take
and certify depositions; take and certify acknowledgments of deeds, mortgages, liens,
power of attorney, and other instruments of writing; and receive, make, and record
notarial protests; that I am acquainted with the signature of said Notary Public and verily
believe that the signature to said instrument is genuine.

In Testimony Whereof, I have hereunto set my hand and affixed the seal of said
Court at

Columbus, Ohio, this 4 day of February, 2002.

John O'Grady
Clerk of the Court of Common Pleas

166

CERTIFICATION OF AUTHENTICITY

The undersigned hereby certifies and states that the attached Provisional Patent Application, which was given the Serial No. 60/142,704 and Utility Patent Application, which was given the Serial No. 09/608,853 are true and accurate copies of the originals that were filed at the United States Patent Office on July 7, 1999 and June 30, 2000, respectively.

Date:

Jan 22, 2002

Donald O. Nickey
Donald O. Nickey, Assistant General
Counsel – Intellectual Property
Cardinal Health, Inc.

State of Ohio,
County of Franklin, ss:

Sworn to before me and subscribed in my presence this 22nd day of January, 2002.

Cynthia A. Koziol
Notary Public



CYNTHIA A. KOZIOL
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO
MY COMMISSION EXPIRES JUNE 27, 2002

167-24

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 5841 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS, EL CUAL, PARA SU IDENTIFICACIÓN, SE SELLA, AL IGUAL QUE ESTA TRADUCCIÓN, CON EL SELLO DE MARIA MARGARITA CANCINO M., TRADUCTORA OFICIAL SEGÚN RESOLUCIÓN No. 1448 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA.

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas registradas
Subsecretario y Comisionado de Patentes y Marcas Registradas
Washington D.C. 20231

**SOLICITUD PROVISIONAL
ARCHIVO DE RECIBO**

NÚMERO DE SOLICITUD	FECHA DE ARCHIVO	DERECHOS RECIBIDOS	REGISTRO DE ABOGADO
60/142,704	07/07/99	\$130.00	No. 99,272

**MCDONNELL BOEHNEN HULBERT & BERGHOFF
300 SOUTH WACKER DRIVE
SEVENTH FLOOR
CHICAGO IL 60606**

Se acusa recibo de esta solicitud provisional. Esta Solicitud Provisional no se analizará para Patentabilidad. Asegúrese de suministrar el NÚMERO DE SOLICITUD PROVISIONAL, FECHA DE ARCHIVO, NOMBRE DEL SOLICITANTE y TÍTULO DEL INVENTO cuando averigüe por esta solicitud. Los honorarios pagados con cheque o giro están sujetos a cobro. Favor verificar la exactitud de la información presentada en este recibo. Si se encuentra un error en este Recibo de Archivo favor escribir al Centro de Servicio al Cliente de la Oficina de Examen de Patentes Iniciales. Favor suministrar una copia de este Recibo de Archivo de Solicitud Provisional con los cambios anotados. Si usted recibe un "Aviso de Partes Faltantes del Archivo de la Solicitud" ("Aviso de Partes Faltantes") en esta solicitud, favor entregar las correcciones a este Recibo de Archivo con su respuesta al "Aviso de Partes Faltantes". Cuando la Oficina de Patentes y Marcas Registradas (OPM) procese la respuesta al "Aviso de Partes Faltantes", la OPM preparará otro Recibo de Archivo incluyendo las correcciones solicitadas (si es del caso). Esta Solicitud Provisional se abandonará doce (12) meses después de su fecha de archivo y no estará sujeta a renovación para restablecer el estado de pendiente después de una fecha posterior al plazo de doce (12) meses a partir de la fecha de archivo.

Solicitante: KEITH TANNER, SAFETY HARBOIR, FL: JOHN GETZ, CLEARWATER, FL: ELIZABETH YOUNGBLOOD, VALRICO, FL: STEVE SNYDER, LARGO, FL: STEVE BURNETT, CLEARWATER, FL.

SI ES NECESARIO, SE OTORGA LICENCIA DE ARCHIVO EXTRANJERO 07/29/99

COMPUESTOS FORMADORES DE PELÍCULA QUE INCLUYEN ALMIDÓN Y CARRAGAEN Y MÉTODOS PARA FABRICACIÓN DE CÁPSULAS QUE LOS UTILIZAN.

**REGISTRADO
AGOSTO 03, 1999
Fecha Vencimiento: 7/2/00 Archivo Extranjero**

**MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia**

168-25

**SOLICITUD DE PATENTE DE LOS ESTADOS UNIDOS
ANTE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS REGISTRADAS
DE LOS ESTADOS UNIDOS**

(Caso No. 99,272)

TITULO: **Compuestos Que Forman Una Película y que Incluyen Almidón y Carragaen y Métodos para fabricación de Cápsulas que los Utilizan.**

INVENTORES: **John Getz
2400 Feather Sound Drive, Apt #522
Clearwater, Florida 33762**

**Elizabeth Youngblood
5120 Rolling Fairways
Valrico, Florida 22594**

**Steve Snyder
2218 Lauren Drive
Largo, Florida 34620**

**Steve Burnett
29443 Lichen Lane
Clearwater, Florida 34620**

**Keith Tanner
1403 Crestwood Ct.
Safety Harbor, Florida 34695**

APODERADO: **R.P. Scherer Corporation**

**MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia**

**Compuestos que Forman Una Película y que Incluyen Almidón y Carragaen y
Métodos para fabricación de Cápsulas que los Utilizan.**

ANTECEDENTES DEL INVENTO

1. Campo del Invento

Este invento se relaciona con cápsulas y, más específicamente, con cápsulas blandas hechas utilizando el proceso de matriz rotatoria. Se relaciona además con las composiciones a partir de las cuales se hacen las coberturas. Además, se relaciona con los métodos para hacer cápsulas blandas.

2. Descripción de Técnica Relacionada

El encapsulado dentro de una cápsula blanda de una solución o dispersión de un agente farmacéutico en un líquido portador ofrece muchas ventajas sobre otras formas de dosificación tales como las tabletas sólidas comprimidas, recubiertas o no recubiertas o preparaciones líquidas. El encapsulado de una solución o dispersión permite la entrega exacta de una dosis unitaria, una ventaja que es especialmente importante cuando deben suministrarse pequeñas cantidades de un ingrediente activo, como en el caso de ciertas hormonas. Esta uniformidad es más difícil de lograr a través del proceso de las tabletas en el cual los sólidos deben ser uniformemente mezclados y comprimidos o a través de la incorporación de la dosis total del ingrediente activo en un agente portador líquido que debe ser medido antes de cada administración oral.

Las cápsulas blandas, más comúnmente, las cápsulas blandas de gelatina, suministran una forma de dosificación que es más fácilmente aceptada por los pacientes porque las cápsulas son más fáciles de pasar y no es necesario darles sabor para poder ocultar el desagradable sabor del ingrediente activo. Las cápsulas blandas también son más fáciles de

**MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia**

transportar por los pacientes que los líquidos ya que solamente se necesita sacar del empaque el número de dosis requerido.

El encapsulado en cápsulas blandas también ofrece el potencial de mejorar la biodisponibilidad de los agentes farmacéuticos. Los ingredientes activos se liberan rápidamente en forma líquida tan pronto como la cobertura de gelatina se rompe. No es necesaria la desintegración y disolución completa de la cápsula para que los ingredientes activos queden disponibles para absorción, a diferencia de las composiciones en tabletas. Igualmente, los ingredientes activos relativamente insolubles pueden dispersarse en un portador líquido para ofrecer una absorción más rápida.

Tradicionalmente las cápsulas blandas y las que tienen cobertura dura han sido fabricadas utilizando gelatina como el material escogido para producir la envoltura de la cápsula. El proceso de matriz rotatoria desarrollado por Robert Scherer en 1933 para producir cápsulas de una pieza utilizaba las propiedades únicas de la gelatina para permitir un proceso continuo de fabricación de cápsulas. El invento amparado por esta solicitud de patente se refiere primordialmente al método de troquel rotatorio para fabricación de cápsulas.

La fabricación convencional de geles blandas utilizando el proceso de matriz rotatoria utiliza gelatina en un proceso que en esencia es el siguiente: Gránulos de gelatina seca se combinan con agua y plastificadores adecuados y esta combinación es luego calentada al vacío para formar una masa de gelatina derretida. La masa de gelatina se mantiene en estado derretido mientras se le da forma o se moldea como películas o cintas. Las películas o cintas son alimentadas bajo una cuña y entre matrices de encapsulado. Dentro de las matrices de encapsulado, las cápsulas se forman simultáneamente a partir de las películas o cintas, se llenan (moldeado por soplado), se cortan y se sellan. Los sellos se forman en el sitio por medio de una combinación de presión y calor mientras la cápsula se llena y se corta. Las fórmulas de gelatina utilizadas para producir películas apropiadas para

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

hacer cápsulas con el proceso de matriz rotatoria normalmente contienen entre 25% por peso y 45% por peso de gelatina en la fórmula. Los niveles por debajo de 25% por peso tienden a dejar un sellado deficiente de la cápsula.

Una discusión sobre la fabricación con matriz rotatoria de cápsulas blandas de gelatina aparece en *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (Lachman, Lieberman and Kanig. Editors), Tercera Edición publicada por Lea & Febiger.

La gelatina tiene muchas propiedades que favorecen su uso en la fabricación de cápsulas. Una propiedad importante de las películas de gelatina con respecto al proceso de matriz rotatoria es la capacidad de la gelatina hidratada de ser moldeada para formar películas que sean mecánicamente fuertes y muestren suficiente elasticidad para permitir que la película se estire durante el llenado. En otras palabras, las películas de gelatina tienen estabilidad dimensional, elasticidad y fortaleza adecuada para ser utilizadas en un proceso continuo que requiera remoción del tambor de moldeado y su posterior transporte a las matrices rotatorias.

Otra propiedad importante y única de la gelatina es que las películas de gelatina que forman las dos mitades de la cápsula se fusionarán simultáneamente durante el proceso de llenado y corte cuando sean sometidas a suficiente presión y alta temperatura. Esta fusión se basa en una propiedad específica de las películas de gelatina que permite la fusión bajo condiciones de alta temperatura, suministrada por la cuña de inyección, y presión suministrada por las matrices de corte. La temperatura a la cual ocurre la fusión de las dos películas opuestas es menor que el punto de derretimiento de la película. Es decir, la temperatura de fusión o sellamiento es menor que el punto de derretimiento de la composición de la película de gelatina. Ha sido difícil encontrar esta combinación de propiedades en otros sistemas de polímeros. Así, una falta de sustitutos es una de las principales razones por las cuales se ha utilizado la gelatina casi exclusivamente como material para formar la cobertura en las cápsulas de gelatina blanda (softgel).

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

17227

El hecho de que la temperatura de fusión sea menor que la temperatura de derretimiento es crucial para el sellado de las cápsulas utilizando el proceso continuo de matriz rotatoria. Si las temperaturas de fusión y de derretimiento fueran las mismas, una película de la composición utilizada en el proceso de matriz rotatoria se derretiría al pasar a través de la cuña y por las matrices porque la temperatura de la cuña debe ser ajustada a la temperatura de fusión (sellamiento). Sin embargo, a esta temperatura la película se derrite, perdiendo su estructura. Como resultado, no sería posible producir cápsulas. Cuando está seca, la película de gelatina contiene menos de aproximadamente 8-10% de agua por peso de la película, las películas de gelatina útiles para el proceso de matriz rotatoria son durables e impermeables a los líquidos hidrófobos.

La fabricación de gelatinas blandas (softgels) utilizando la máquina de matriz rotatoria actualmente se hace con gelatina como materia prima primordial. Esto puede ser considerado como una desventaja por razones de costos y continuidad de suministro y sería benéfico poder utilizar otros materiales diferentes de la gelatina.

La gelatina tiene una variedad de inconvenientes. Por ejemplo, las fuentes bovinas son poco atractivas para los individuos que prefieren las fuentes vegetarianas. Igualmente, la gelatina es propensa a formar eslabones, ya sea por causa de la edad o debido a reacción con materiales como los aldehídos. Los eslabones hacen que la gelatina se vuelva insoluble, una cualidad indeseable para las cápsulas blandas. Así, sería deseable tener fuentes alternativas de materiales para formar cápsulas blandas.

Otros hidrocoloides forman películas pero no tienen los atributos de la gelatina requeridos para permitir su uso en el proceso de matriz rotatoria. Por ejemplo, una variedad de almidones alimenticios modificados, como los que se encuentran disponibles en *Grain Processing Corporation*, como Pure-Cote®, son almidones con baja viscosidad que ofrecen propiedades adhesivas y de formación de película. Estos almidones forman

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 5841 – Página 7

películas transparentes y flexibles que se secan rápidamente y no tienen sabor. Estos materiales son apropiados como adherentes para aderezo para pasabocas y cereales y como agentes suaves, y lisos para confitería y productos horneados. Sin embargo, estos materiales no pueden formar películas hidratadas con la fortaleza y elasticidad requeridas para ser utilizados en el proceso de matriz rotatoria para la fabricación de cápsulas blandas.

Aunque formen películas, las películas hechas de almidón no tienen elasticidad un fortaleza suficiente para ser transferidas, por ejemplo, a un tambor de moldeado en el proceso de matriz rotatoria a través de rodillos a las matrices rotatorias. En cambio. Las películas se rasgan o rompen durante la transferencia. Además, las películas se adhieren muy fuertemente al tambor de moldeado disminuyendo así la transferabilidad.

Así, se necesitan composiciones que imiten el comportamiento y las características de la gelatina y que puedan, por lo tanto, ser utilizadas en el proceso de matriz rotatoria.

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

174-21

RESUMEN DEL INVENTO

El presente invento proporciona materiales, composiciones y métodos para la fabricación de cápsulas, específicamente cápsulas blandas, del tipo fabricado utilizando el aparato de encapsulado con matriz rotatoria. El invento proporciona composiciones que no emplean gelatina y, por lo tanto, supera las desventajas relacionadas con ese material derivado del colágeno.

El invento por lo tanto proporciona composiciones convenientes para ser usadas en la fabricación de cápsulas utilizando el proceso de encapsulado con matriz rotatoria. Las composiciones del invento no contienen gelatina pero en cambio requiere por lo menos de dos materiales formadores de película; (a) un almidón que tenga una temperatura de hidratación de aproximadamente 90°C y (2) un carragaen.

Entre las ventajas que tiene el invento se incluyen: previene la dependencia de una sola materia prima: mejoramiento en el número de materiales de relleno que son compatibles con la cápsula blanda y propiedades físicas alternativas para la cápsula.

De manera amplia, el invento proporciona composiciones que funcionan efectivamente como reemplazo de la gelatina. Así, las composiciones del invento poseen muchas de las más importantes características de la gelatina. Las composiciones inventadas forman películas que son fuertes mecánicamente y muestran una elasticidad suficiente para permitir que la película se estire durante el llenado (moldeado por soplado). Así, las películas del invento tienen estabilidad dimensional, elasticidad y fortaleza adecuada para ser utilizadas en un proceso continuo que requiera su remoción de un tambor de moldeado y su posterior transporte a las matrices rotatorias. Inesperadamente, la temperatura de fusión y sellado es menor que el punto de derretimiento de la película. De esta manera, las películas formadas a partir de las composiciones del invento se fusionan simultáneamente durante la parte de

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

175-32

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 5841 – Página 9

llenado y corte del proceso de matriz rotatoria cuando se someten a suficiente presión y alta temperatura. Igualmente, cuando están secas, es decir, cuando las películas contienen menos de aproximadamente 8-10% de agua por peso de la película, las películas del invento son duraderas e impermeables a los líquidos hidrófobos.

En un primer aspecto, el invento proporciona composiciones acuosas que contienen almidón y carragaen. Estos materiales pueden formar películas que tengan suficiente estructura, elasticidad y fortaleza para ser retiradas de una superficie de moldeado con temperatura controlada. Inesperadamente se encontró que una combinación de carragaen y almidón forma películas que tienen características que permiten que las películas funcionen en el aparato de matriz rotatoria de manera análoga a la gelatina. Estas composiciones contienen agua, cantidades efectivas de carragaen y almidón, y, opcionalmente, plastificadores y/o otros aditivos en cantidades relativas que permiten la fusión y el sellamiento entre dos películas opuestas formadas a partir de la composición y posteriormente puestas en contacto.

En otro aspecto., el invento proporciona películas que contienen agua y un sistema de sólidos. En las películas del invento, el sistema de sólidos incluye almidón y carragaen. Las películas del invento son capaces de mantener su forma sin ser aplicadas a un soporte: ellas no pierden su forma con la separación, alargamiento, desintegración o de alguna otra manera rompiendo la película cuando no tiene soporte. Sin embargo, las películas pueden ser estiradas cuando se halan o se comprimen hasta cierto punto cuando se aplica una fuerza externa apropiada.

En otro aspecto adicional, el invento proporciona cápsulas blandas que contienen un relleno y una cobertura que rodea el relleno, la cobertura es formada por el proceso de encapsulado con matriz rotatoria y contiene una composición que contiene almidón y carragaen.

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

El invento también proporciona coberturas para cápsulas blandas que contienen almidón y carragaen y los métodos de fabricación de dichas cápsulas.

Otros propósitos y objetivos del presente invento aparecerán cuando procedan las especificaciones.

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS PRESENTACIONES PREFERIDAS

Como se señaló anteriormente, el invento proporciona cápsulas, películas para formar cápsulas utilizando el proceso de matriz rotatoria y composiciones adecuadas para formar estas películas.

Las composiciones del invento tienen muchas de las propiedades deseables de la gelatina y funcionan como reemplazo efectivo de la gelatina en prácticamente todos los procesos que emplean materiales acuo-gelatinosos. Entre estos procesos están los procesos de encapsulado con matriz rotatoria y los procesos para revestir las tabletas con películas de gelatina. El proceso de revestimiento con película es también un proceso de matriz rotatoria según se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 5,146,730, cuya divulgación está aquí incluida por referencia completa. Las composiciones inventadas también pueden ser utilizadas en procesos de empaque y procesos para la fabricación de etiquetas biodegradables para ser pegadas en artículos de comercio, por ejemplo, botellas y tarros. De esta manera, las composiciones del invento proporcionan:

(i) películas mecánicamente fuertes y elásticas que se forman en un tambor de moldeado con temperatura controlada, generalmente entre aproximadamente 15 y aproximadamente 60 segundos, preferiblemente menos de aproximadamente 20 segundos;

(ii) películas que, cuando son puestas en contacto unas con otras durante, por ejemplo, el proceso de matriz rotatoria, se fusionan a temperaturas de aproximadamente 30-80 °C y presiones de aproximadamente 30-300 psi;

(iii) películas que se fusionan (forman sellos en el proceso de matriz rotatoria) a temperaturas más bajas que las del punto de derretimiento de las películas; y

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Miniusticle

(iv) películas secas fuertes y durables.

Otras ventajas adicionales son:

(i) las cápsulas preparadas utilizando mezclas de almidón/carragaen no son propensas a uniones o insolubilidad debido a la interacción con materiales como los aldehídos, fenoles, acetonas, iones metálicos que puedan estar presentes dentro del relleno o la cobertura de la cápsula o que se formen con el pasar del tiempo por oxidación.; y

(ii) las cápsulas formadas utilizando las composiciones de almidón-carragaen del invento que muestran mayor estabilidad cuando se exponen a humedad y temperatura altas que las cápsulas hechas utilizando gelatina.

El significado de la frase “se colocan en un tambor de moldeado a temperatura controlada” será evidente para aquellos que conocen la técnica de encapsulado de matriz rotatoria. No obstante, el término “colocar” tal y como se usa aquí se usa en el contexto del proceso de matriz rotatoria y se refiere al cambio de estado físico de la composición de un líquido, es decir, un estado de flujo, a un sólido (es decir, una película sólida) o un estado elástico.

Las composiciones del invento son capaces de formar películas sin soporte húmedas y/o secas, es decir, las películas no requieren de un soporte para conservar su forma y estructura. Además, las películas no se desintegran, rasgan o fracturan a menos que se aplique una fuerza externa significativa.

Las composiciones del invento forman películas por medio de uno de los varios métodos convenientes. Aunque se prefiere el moldeado o la extrusión en un tambor de moldeado en relación con un proceso de matriz rotatoria, otros procesos para formar películas serán evidentes para los conocedores de la técnica.

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

Las composiciones del invento incluyen agua, un sistema de sólidos y un plastificador opcional. El sistema de sólidos incluye preferiblemente una cantidad de almidón, preferiblemente un almidón reversiblemente hidratable, efectiva para formar una película estructurada y carragaen. El carragaen está preferiblemente presente en una cantidad efectiva para dar elasticidad. El carragaen también da estructura adicional a la película de almidón. En presentaciones preferidas específicas, el sistema de sólidos está esencialmente conformado por almidón y carragaen. También pueden incorporarse otros polisacáridos en las composiciones además del almidón y del carragaen siempre y cuando no alteren el punto de derretimiento o el punto de fusión característicos de una película hecha a partir de la composición. Las composiciones entonces son capaces de formar películas elásticas hidratadas.

La frase “una cantidad de almidón efectiva para formar una película estructurada” significa una cantidad de almidón suficiente para formar una película o gel que no fluya pero tenga estabilidad dimensional. Preferiblemente “efectiva para formar un gel estructurado” significa una cantidad de almidón suficiente para formar una película dimensionalmente estable que tenga un espesor de por lo menos 0.01 pulgadas. En las composiciones del invento, el almidón funciona como un gel o un agente formador de película.

La frase “una cantidad efectiva para dar elasticidad” significa una cantidad de carragaen suficiente para proporcionar una composición a base de almidón en forma de una película con suficiente fortaleza para poder ser retirada de un tambor de moldeado durante el proceso de matriz rotatoria cuando se presente un material de relleno entre un par de películas de la composición (moldeado por soplado).

Por temperatura del punto de fusión se entiende la temperatura a la cual dos películas opuestas que estén en contacto una con otra se mezclan al estar en contacto y se conviertan en una sola estructura indistinguible e inseparable.

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

170-27

La proporción de almidón con respecto al carragaen en el invento es de aproximadamente 1.5:1 , de preferencia de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 3:1 . Inesperadamente, las composiciones del invento poseen la importante característica de tener una temperatura del punto de derretimiento mayor que la temperatura del punto de fusión. Preferiblemente, la temperatura del punto de derretimiento de una película de la composición es de aproximadamente 3-15°C y aún mejor de aproximadamente 4-9°C por encima de la temperatura del punto de fusión.

En el invento, el carragaen funciona como un agente de elasticidad. En otras palabras, este agente de elasticidad convierte una película de almidón que no es elástica en una película elástica. En consecuencia, las películas del invento tienen una “memoria” y son capaces de volver sustancialmente a su tamaño y forma original después de haber sido sometidas a una fuerza deformante. Por ejemplo, una película hecha de las composiciones de almidón/carragaen del invento que sea estirada en su longitud y/o ancho regresará sustancialmente a su longitud original.

En las composiciones del invento, el almidón es preferiblemente un almidón químicamente modificado. Estos almidones están presentes en una cantidad efectiva para causar la fusión y sellamiento entre dos películas opuestas formadas a partir de la composición y posteriormente puestas en contacto. Las cantidades preferidas de almidón son de aproximadamente 5-70, pero mejor de aproximadamente 10-50 y aún mejor de aproximadamente 15-40, por ciento del peso de la composición acuosa. Las cantidades altamente preferidas de almidón son de aproximadamente 15-35 por ciento del peso de la composición acuosa. Las dos películas opuestas pueden estar formadas de la misma composición o de dos composiciones diferentes de este invento.

Además, el almidón es del tipo que tiene una temperatura de hidratación menor de aproximadamente 90°C. Las temperaturas de hidratación para la mayoría de los almidones

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

se encuentran disponibles en la literatura, como las hojas de productos para los almidones disponibles comercialmente. Cuando no estén disponibles a través de la literatura, estas temperaturas de hidratación pueden ser fácilmente determinadas empleando técnicas bien conocidas por aquellos expertos en la técnica. Los almidones apropiados también deben poder formar mezclas acuosas con agua en una concentración de por lo menos 20% por peso aproximadamente para obtener una mezcla que tenga una viscosidad menor de aproximadamente 60,000 a 80,000 cps medida a una tasa de 10 seg-1 a la temperatura a la cual ocurre la hidratación del almidón.

Almidones convenientes para ser utilizados aquí son los almidones modificados, tales como, por ejemplo, LYCATAB® DSH, una maltodextrina, y LYCATAB® pga, un almidón pregelatinizado, que se encuentran ambos disponibles comercialmente en Roquette. Otros almidones que son apropiados para ser utilizados aquí son los almidones nativos, por ejemplo, el almidón de papa. Este es un almidón que se encuentra disponible en Roquette como Almidón de Papa Supra Bacter.

Otros almidones que también pueden ser explotados para las composiciones inventadas son los almidones nativos, incluyendo aquellos derivados de malz, trigo, papa, arroz y tapioca. El invento puede incluir almidones naturales así como almidones genéticamente modificados (por recombinación) y versiones híbridas. Entre los almidones genéticamente modificados e híbridos se encuentran aquellos que han sido desarrollados para alterar las propiedades físicas y/o las proporciones de amilosa/amilopectina. Entre los almidones convenientes se encuentran aquellos que han sido modificados química o físicamente. Ejemplos de almidones químicamente modificados son los que han sido modificados con ácido, blanqueados, oxidados, despolimerizados, enzimáticamente modificados, esterificados o eterificados, Ejemplos de almidones despolimerizados son las dextrinas y las maltodextrinas. Ejemplos de los almidones físicamente modificados son los almidones pregelatinizados.

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

Un almidón preferido es un almidón de maíz ácido hidrolizado, modificado con grupos funcionales 2-hidroxipropilo éter. Este almidón está identificado por *Chemical Abstracts Service Registry*, NÚMERO 68584-86-1. Este almidón puede estar representado por la siguiente fórmula R_1-O-R_2 en donde $R_1 = HO(C_6H_{10}O_5)_nH$ y R_2 representa un sustitutivo de hidroxipropilo. Este material se encuentra disponible comercialmente como PURE-COTE® v790 en *Grain Processing Corporation*.

El carragaen está presente en las composiciones inventadas en una cantidad que, en combinación con el almidón, actúa efectivamente para que las composiciones tengan las propiedades funcionales semejantes a la gelatina que son requeridas. Las cantidades preferidas de carragaen varían entre aproximadamente 0.2 a 30% por peso de la composición. Las cantidades aún más preferidas de carragaen varían entre aproximadamente -20% por peso de la composición. Las composiciones especialmente preferidas contienen aproximadamente de 7-12 por ciento por peso de carragaen., con base en el peso de la composición. Las composiciones aún más preferidas contienen aproximadamente 8-10% de carragaen por peso de la composición.

Aunque cualquiera de las familias de carragaen pueden utilizarse aquí, la iota-carragaen es la preferida. Un carragaen conveniente es el kappa-carragaen. Un iota-carragaen especialmente preferido es el que se encuentra disponible en SKW como XPU HGI, *FMC Corporation* como VISCARIN® SD389 y *Hercules Aqualon* como Genuvisco TPM-1

El resto de la composición generalmente es agua. Sin embargo, las composiciones preferidas del invento incluyen un plastificador. Entre los plastificadores apropiados se encuentran los materiales utilizados para el mismo fin en la fabricación de cápsulas de gelatina. Los plastificadores representativos son cualquiera de la variedad de alcoholes polihídricos. Son ejemplos los sacáridos y los polisacáridos. Los sacáridos y polisacáridos apropiados para ser utilizados aquí pueden producirse por hidrólisis y/o hidrogenación de

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

un polisacárido simple o complejo. Así, los sorbitantes, sorbitoles, maltitoles y materiales relacionados pueden ser empleados benéficamente. Un plastificado especialmente preferido es la glicerina.

Cuando se emplean plastificadores, éstos pueden utilizarse en cantidades hasta de aproximadamente 50% por peso de la composición. Las composiciones más preferidas contiene aproximadamente 5-25% de plastificador por peso, con base en el peso de la composición.

Igualmente, la composición que forma la cápsula, es decir, la composición de la masa de la cobertura, puede contener opcionalmente una composición que inhiba la fragilidad. Un ejemplo de composiciones inhibidoras de fragilidad es una mezcla de sorbitol y uno o más sorbitantes. Referirse a la Patente de los Estados Unidos No. 4,780,316.

Aunque las composiciones pueden contener casi cualquier cantidad de sistema sólido, la cantidad requerida para formar una película conveniente para ser utilizada en la producción de cápsulas es aproximadamente de por lo menos 20% por peso del sistema sólido, con base en el peso de la composición acuosa. Esta cantidad de sólidos ha sido inesperadamente descubierta para proporcionar sellos apropiados alrededor de la circunferencia de las cápsulas producidas en el proceso de matriz rotatoria. Las composiciones preferidas contiene aproximadamente 20-40% por peso de sistema sólido compuesto esencialmente por un almidón y un carragaen.

En conformidad, las composiciones preferidas (y las películas hechas con estas composiciones) contienen por lo menos aproximadamente 15% por peso de almidón. Estas composiciones tienen una viscosidad de menos de aproximadamente 80,000 cps, más específicamente menos de aproximadamente 60,000 cps, medida a la tasa de 10 sec^{-1} a la temperatura en que ocurra la hidratación del almidón.

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

174-4
184

Como se señaló anteriormente, los almidones convenientes para ser utilizados aquí son aquellos que tienen temperaturas de hidratación de menos de aproximadamente 90°C.

Generalmente, las composiciones del invento son un sólido a temperatura ambiente. Así, para ser utilizadas para producir cápsulas las composiciones deben derretirse.

Las cápsulas hechas utilizando las composiciones del invento son cápsulas blandas. Estas cápsulas pueden ser fabricadas de acuerdo con las técnicas convencionales para hacer cápsulas elásticas y blandas de gelatina que contengan material de relleno. Las cápsulas inventadas tienen una costura en circunferencia en el punto en donde las dos cintas o películas han sido fusionadas en la matriz rotatoria. Referirse a, por ejemplo, Ebert, W.R., "Soft elastic gelatine capsules: a unique dosage form," *Pharmaceutical Tech.*, Octubre 1977; Stanley, J.P., "Soft Gelatine capsules," *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 359-84 (Lea & Febiger ed. 1970).

Opcionalmente, la composición que forma la cobertura puede contener preservativos y estabilizadores tales como parabenos mezclados, normalmente metil o propil parabenos, en una proporción aproximada de 4:1. Los parabenos pueden ser incorporados en la fórmula de la cobertura en pequeñas proporciones en comparación con el peso total de la fórmula de la cobertura.

Utilizando las técnicas convencionales, la composición para formar la cobertura se mezcla y derrite en condiciones de vacío. Las cápsulas pueden ser formadas y llenadas simultáneamente utilizando un método y aparato convencional como aquellos que utilizan un proceso de matriz rotatoria, según lo divulgado, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos No. 1,970,396; 2,288,327; y 2,318,718. Este equipo utiliza el proceso de matriz rotatoria para encapsular diferentes materiales de relleno en una masa de "gel".

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Ministerio

Las cápsulas hechas utilizando el proceso de matriz rotatoria, es decir, las cápsulas blandas de almidón/carragaen, tienen espesores de cobertura que varían entre aproximadamente 0.01 y 0.07, de preferencia entre aproximadamente 0.02 y 0.05 y aún más preferidos entre aproximadamente 0.020 y 0.030 pulgadas de espesor.

Las cápsulas del invento pueden ser fabricadas en la forma deseada utilizando el proceso de matriz rotatoria antes mencionado.

El material de relleno del invento puede ser cualquiera de una variedad de materiales apropiados para encapsulado utilizando el aparato de matriz rotatoria. Entre los tipos de materiales que son convenientes para el encapsulado utilizando las composiciones y películas del invento se encuentran los aceites y las emulsiones. Los componentes que pueden estar contenidos en este tipo de materiales son componentes hidrófobicos e hidrofílicos . Aquellos expertos en la técnica están familiarizados y reconocerán los materiales de relleno que son convenientes. Estos materiales de relleno pueden contener cosméticos, alimentos incluyendo vitaminas, líquidos, semisólidos, suspensiones, saborizantes y productos farmacéuticos. Después del relleno, las cápsulas pueden secarse por medio de técnicas convencionales, por ejemplo, secado en bandeja, utilizando un secador de tambor a algún otro método de secado.

Los siguientes ejemplos muestran ciertos aspectos del presente invento. Sin embargo, debe entenderse que estos ejemplos son para fines ilustrativos solamente y no pretenden ser definitivos en cuando a las condiciones y alcance de este invento. Debe tenerse en cuenta que cuando se dan las condiciones de reacción típicas (por ejemplo, temperatura, tiempo de reacción) las condiciones que están por encima o por debajo de estos rangos especificados también pueden usarse aunque generalmente es menos conveniente.

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 MinJusticia

186-48

Puede obtenerse otro entendimiento de este invento a partir de los siguientes ejemplos no limitativos. Cada una de las siguientes composiciones está preparada por medio del método descrito a continuación. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados. (°C)

Ejemplo 1

Preparación del Material de Cubierta de la Cápsula

Se utiliza un mezclador equipado con cuchillas mezcladoras medianas y un conjunto lateral de barrido para preparar una masa fundida para formar películas. El recipiente para mezclar puede calentarse o enfriarse según se requiera y opcionalmente puede estar construido de manera que una caja al vacío pueda llevarse dentro del recipiente .

Se adicionan al mezclador cantidades adecuadas de agua y de algún plastificador opcional y estabilizadores y se mezclan. Después se añaden a la mezcla el almidón y el carragaen y se mezclan al vacío. Luego se aplica calor y el recipiente se agita continuamente hasta cuando la mezcla se haya fundido y esté homogénea. La masa fundida se carga posteriormente en un tanque calentado, preferiblemente calentado eléctricamente, y se mantiene en estado fundido hasta cuando se necesita para el encapsulado.

Las siguientes composiciones están preparadas de acuerdo con los procedimientos descritos en este ejemplo

Fórmula 1

Ingrediente	% por peso
PURE-COTE®	15.0
VISCARIN®	8.0
Glicernia USP	20.0
Fosfato de sodio di basic	1.0
Preservativo	0.20
Agua USP	55.8

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

187-94

Fórmula 2

Ingrediente	% por peso
PURE-COTE®	15.0
VISCARIN®	10.0
Glicernia USP	17.5
Fosfato de sodio di basic	1.0
Preservativo	0.20
Agua USP	56.3

Formula 3

Ingrediente	% por peso
PURE-COTE®	22.0
VISCARIN®	10.0
Glicernia USP	25.8
Fosfato de sodio di basic	1.0
Preservativo	0.20
Agua USP	41.0

Fórmula 4

Ingrediente	% por peso
PURE-COTE®	28.0
VISCARIN®	11.0
Glicernia USP	15.8
Fosfato de sodio di basic	1.5
Preservativo	0.20
Agua USP	43.5

Fórmula 5

Ingrediente	% por peso
Purecote B790®	27
Genuvisco TPM-1®	10
Glicerina	20
Agua USP	43

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

Fórmula 6

Ingrediente	% por peso
Mezcla polisacárido Rheox	25.00
Iota carragaen	9.0
Glicerina USP	15.0
Fosfato de sodio di basic	1.0
Preservativo	0.20
Agua USP	49.8

Fórmula 7

Ingrediente	% por peso
PURE-COTE®	15.0
VISCARIN® SD389	8.0
Glicernia USP	20.0
Fosfato de sodio di basic	1.0
Preservativo	0.20
Agua USP	55.8

Fórmula 8

Ingrediente	% por peso
Lycatab almidón pregelatinizado (Roquette)	27.3
VISCARIN® SD389	10.0
Glicernia USP	15.0
Fosfato de sodio di basic	1.0
Preservativo	0.20
Agua USP	46.5

Fórmula 9

Ingrediente	% por peso
Almidón de papa Supra bacter (Roquette)	15.8
Iota-carragaen	8.0
Glicernia USP	15.0
Fosfato de sodio di basic	1.0
Preservativo	0.20
Agua USP	60.0

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

177-98
189

Fórmula 10

Ingrediente	% por peso
Purecote B790	23.5
Iota carragaen XPU-HCl	8.5
Glicernia USP	23.0
Fosfato de sodio di basic	? ?
Agua	? ?

Fórmula 11

Ingrediente	% por peso
PURE-COTE®	15.0
VISCARIN® SD389	8.0
Glicernia USP	20.0
Fosfato de sodio di basic	1.0
Preservativo	0.20
Agua USP	55.8

Fórmula 12

Ingrediente	% por peso
PURE-COTE®	20.0
Kappa carragaen	6.0
Goma Xanthan	2.0
Glicernia USP	20.0
Fosfato de sodio di basic	1.0
Preservativo	0.20
Agua USP	50.8

Fórmula 13

Ingrediente	% por peso
PURE-COTE®	23.0
VISCARIN® SD389	10.45
Glicernia USP	23.0
Fosfato de sodio di basic	1.0
Agua USP	42.55

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

Ejemplo 2

Proceso de Matriz Rotatoria

Una máquina estándar de matriz rotatoria (referirse a *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Lachman, Lieberman y Kanig, Editors, Tercera Edición, publicada por Lea & Febiger) se utiliza para fabricar las cápsulas. En breve, se proporciona un material de relleno en una tolva conectada a la máquina de encapsulado de matriz rotatoria. La tolva puede ser calentada y recubierta. Se forman cintas de material de moldeado en cualquiera de los métodos convencionales, incluyendo la extrusión o la alimentación por gravedad de la composición líquida de almidón/carragaen en un tambor de moldeado giratorio. La composición se proporciona al tambor generalmente a una temperatura menor al punto de derretimiento de la composición. Esta temperatura variará de acuerdo con las cantidades específicas de almidón, carragaen, etc. En la composición. El encapsulado del material de relleno entre dos cintas del material para formar la cápsula de acuerdo con el Ejemplo 1 anterior se lleva a cabo según los procedimientos convencionales.

El dispositivo de medición en la máquina de encapsulado produce películas que tienen un espesor de aproximadamente 0.4 mm a 1.3 mm.

Las cápsulas preparadas de acuerdo con los procedimientos convencionales de matriz rotatoria, según se establece en este ejemplo utilizando materiales para formación de cápsulas de almidón/carragaen según lo descrito en el Ejemplo 1 producen cápsulas duras y durables que, después de secarse son similares en apariencia a las cápsulas tradicionales softgel fabricadas a partir de gelatina.

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

Ejemplo 3

Evaluación de las propiedades de la cápsula

Las cápsulas producidas fundamentalmente de acuerdo con los Ejemplos 1 y 2 anteriores fueron ensayadas respecto a su desintegración y resistencia a las condiciones aceleradas de almacenamiento según se describe a continuación:

Se ensayaron muestras de cápsulas secas utilizando un aparato USP de desintegración equipado con discos guiados. La media de la prueba fue 0.1 M HCl mantenida a 37°C. Las cápsulas se rompieron después de tres minutos y la cobertura se desintegró en 15 minutos. Estos resultados son comparables a los obtenidos utilizando blandas de gelatina.

Se almacenaron muestras adicionales en recipientes abiertos durante tres meses a 40°C/75% de humedad relativa ("HR"), la cual es una condición estándar utilizada para la evaluación de la estabilidad acelerada de las formas de dosificación farmacéutica. También se evaluó una gelatina basada en softgel rellena con aceite mineral, utilizando las mismas condiciones como muestra de control. Las cápsulas de almidón/carragaen permanecieron estructuralmente intactas y mostraron solamente un ablandamiento de la cubierta. Las cápsulas blandas hechas a base de gelatina almacenadas bajo las mismas condiciones se fundieron unas con otras y perdieron mucho de su integridad estructural. De esta manera, las cápsulas hechas de acuerdo con el invento mostraron una resistencia superior a la humedad y temperatura en comparación con las cápsulas blandas convencionales hechas a base de gelatina.

Ejemplo 4

La siguiente es una comparación de las características de la fórmula de la cobertura de la cápsula y los parámetros asociados de la matriz rotatoria para los materiales

MARIA MARGARITA CANCINO III
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

142

convencionales a base de gelatina, una composición en la cual la película se forma solamente a partir de carragaen, y las composiciones de almidón/carragaen fabricadas de acuerdo con el invento. La composición de carragaen fue primordialmente hecha de acuerdo con la descripción establecida en la Solicitud Internacional Publicada WO97/07347. La tabla indica el punto de derretimiento de cada composición además de las condiciones de procesamiento específicas para cada composición para ser utilizada en el proceso de matriz rotatoria.

	Gelatina	Almidón/Carragaen	Carragaen
Fórmula	30-45% gelatina; 10.305 plastificados; agua: q.s.	15-20% almidón iota-carragaen 8-10%	17% carragaen
Temperatura Normal de derretimiento	50-55%	80-85 °C	95-98°C
Temperatura Fundido Operacional	60-65°C	Aprox 90-95°C	98-100°C
Temperatura Fusión para sellado (Temperatura Cuña)	40-42°C	53-75°C	98-100° C ¹¹
Presión	100-300 psi	50-200 pai	Sin determinar ¹
Espesor típico de la Cinta (pulgadas)	0.28-0.040	0.020-0.025	Sin determinar ¹
Velocidad de la máquina (Optima)	2 a 3 rpm	2-6 rpm	Sin determinar ¹

Las composiciones de almidón/carragaen del invento poseen propiedades similares a la gelatina y por lo tanto permiten un uso satisfactorio en el proceso de matriz rotativa. Las composiciones que contienen carragaen como el único material formador de película no poseen las propiedades deseadas de gelatina y por lo tanto no son convenientes para ser utilizadas en el proceso de matriz rotatoria.

Anteriormente se suministró una descripción detallada de las presentaciones preferidas de este invento con fines ilustrativos y no de limitación. Debe entenderse que

¹ La temperatura de sellado (cuña) fue ajustada a la temperatura a la cual el material se fusiona, 98-100°C, que también es la temperatura de derretimiento. No hay fusión a temperaturas más bajas. El sellado y producción de cápsulas se intentó pero la cinta se derritió en la cuña. No se formaron cápsulas

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

Lo que se reivindica es:

- 1. Una composición polisacárida que contiene agua;
una cantidad de un almidón reversiblemente hidratable efectiva para formar una película; y
carragaen.**
- 2. Una composición que incluye agua y un sistema sólido, este sistema sólido incluye un almidón reversiblemente hidratable y carragaen, la composición es capaz de formar una película elástica hidratada.**
- 3. Una cápsula que contiene un relleno y tiene una cubierta rodeando el relleno;
La cobertura está formada por medio de un proceso de encapsulado de matriz rotatoria e incluye una composición que contiene un almidón reversiblemente hidratable y carragaen.**
- 4. Una cápsula de acuerdo con la reivindicación 3, en la cual el almidón está presente en una cantidad efectiva para formar una película; y el carragaen está presente en una cantidad elastizante efectiva .**
- 5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2, en la cual la composición se encuentra en forma de una película y la cantidad de almidón es efectiva para causar fusión y sellado entre dos películas opuestas de la composición que son posteriormente puestas en contacto.**
- 5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2 que contiene por lo menos el 20% por peso del sistema sólido.**

**MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia**

todas las demás modificaciones, ramificaciones y equivalentes obvios para aquellos expertos en la técnica basados en esta divulgación son para qestar dentro del alcance del invento reclamado.

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 que contiene por lo menos el 20% por peso de almidón y con una viscosidad de menos de aproximadamente 80,000 cps, medida a una tasa de 10 sec^{-1} a la temperatura a la cual ocurre la hidratación del almidón.

7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 en la cual el almidón se hidrata a una temperatura de menos de aproximadamente 90°C .

8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 en la cual el carragaen es iota-carragaen.

9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, que contiene además un plastificador.

10. Una composición acuosa conveniente para formar cápsulas utilizando el proceso de encapsulado de matriz rotatoria incluyendo, por peso de la composición:

agua;

aproximadamente 5-70% de almidón; y

aproximadamente 0.2 a 30% de carragaen.

11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 10, que contiene además hasta aproximadamente 50% por pesi de un plastificador.

12. Una composición de acuerdo con la reivindicación 11 en la que la cantidad de carragaen es de aproximadamente 10-50% por peso de la composición.

13. Una composición de acuerdo con la reivindicación 12 en la cual la cantidad de carragaen es de aproximadamente 5-20% por peso de la composición.

MARIA MARGARITA CANGINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

14. Una composición de acuerdo con la reivindicación 13 en la cual la composición contiene aproximadamente 5-25% por peso de un plastificador.

15. Una composición de acuerdo con la reivindicación 3 en la cual la cápsula es una cápsula blanda.

16. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2 con un punto de derretimiento mayor de aproximadamente 85°C.

17. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 en la cual la proporción de almidón con respecto al carragaen es de aproximadamente 1.5:1 a aproximadamente 4:1.

18. Una composición de acuerdo con la reivindicación 5 en la cual la proporción de almidón con respecto al carragaen es de aproximadamente 1.5: 1 a aproximadamente 4:1

19. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 en la cual el carragaen es kappa-carragaen.

20. Un método para formar una cápsula blanda que comprende:

(a) preparación de una composición que contiene agua y un sistema sólido, el sistema sólido contiene almidón y carragaen.

(b) formación de cápsulas a partir de la composición utilizando un aparato de matriz rotatoria.

21. Un método de acuerdo a la reivindicación 20 en el cual la composición contiene:

(i) una cantidad de almidón efectiva para producir fusión y sellado entre dos películas opuestas formadas a partir de la composición y posteriormente puestas en contacto; y

MARIA MARGARITA CANCELO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

(ii) una cantidad efectiva de carragaen.

22. Una película conveniente para formar una cobertura para el encapsulado de materiales de relleno, la película tiene una composición acuosa que contiene almidón y carragaen en una proporción por peso de por lo menos aproximadamente 1.5:1 y capaz de fusionarse bajo presión en un rango de 3 a 10 bar a una temperatura entre 70°C y 90°C y menor que la temperatura de derretimiento de la película.

23. Un proceso para producir cápsulas rellenas en las cuales el relleno se encapsula en una cobertura formada a partir de un material que tenga una composición acuosa que contiene almidón y carragaen en una proporción por peso de por lo menos aproximadamente 1.5:1, el material de la cobertura es sacado por moldeado de la película y la cobertura cerrada por fusión a una temperatura de entre 70°C y 90°C y menor que la temperatura de derretimiento de la película, bajo presión de entre 3 y 10 bar.

24. En un método para formar una cápsula blanda por el proceso de matriz rotatoria, la mejora que incluye la formación de cápsulas utilizando la película de la reivindicación 22.

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

RESUMEN DE LA REIVINDICACIÓN

Se reivindican composiciones que contienen un almidón y un carragaen ,
composiciones que son convenientes para ser utilizadas en la fabricación de coberturas de
cápsulas blandas.


MARIA MARGARITA CANCINO M.

Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

32 páginas
Abal 15, 2002



UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office
ASSISTANT SECRETARY AND COMMISSIONER
OF PATENTS AND TRADEMARKS
Washington, D.C. 20231

APPLICATION NUMBER	FILING DATE	GRP ART UNIT	FIL FEE REC'D	ATTORNEY DOCKET NO.	DRWGS	TOT CL	IND CL
60/142,704	07/07/99		\$150.00	99.272		0	

MCDONNELL BOEHNEN HULBERT & BERGHOF
300 SOUTH WACKER DRIVE
SEVENTH FLOOR
CHICAGO IL 60606

Receipt is acknowledged of this Provisional Application. This Provisional Application will not be examined for patentability. Be sure to provide the PROVISIONAL APPLICATION NUMBER, FILING DATE, NAME OF APPLICANT, and TITLE OF INVENTION when inquiring about this application. Fees transmitted by check or draft are subject to collection. Please verify the accuracy of the data presented on this receipt. If an error is noted on this Filing Receipt, please write to the Office of Initial Patent Examination's Customer Service Center. Please provide a copy of this Provisional Application Filing Receipt with the changes noted thereon. If you received a "Notice to File Missing Parts of Application" ("Missing Parts Notice") in this application, please submit any corrections to this Filing Receipt with your reply to the "Missing Parts Notice." When the PTO processes the reply to the "Missing Parts Notice," the PTO will generate another Filing Receipt incorporating the requested corrections (if appropriate). This Provisional Application will automatically be abandoned twelve (12) months after its filing date and will not be subject to revival to restore it to pending status beyond a date which is after twelve (12) months from its filing date.

Applicant(s) KEITH TANNER, SAFETY HARBOR, FL; JOHN GETZ, CLEARWATER, FL; ELIZABETH YOUNGBLOOD, VALRICO, FL; STEVE SNYDER, LARGO, FL; STEVE BURNETT, CLEARWATER, FL.

IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED 07/29/99

TITLE

FILM FORMING COMPOSITIONS COMPRISING STARCH AND CARRAGEENAN AND METHODS FOR MANUFACTURING CAPSULES USING SAME

DOCKETED

AUG 03 1999

DUE DATE:

BY:

Foreign
Filing
AB CG

DATA ENTRY BY: NHU THUY TRAN

TEAM: 05 DATE: 07/29/99

200 357
900

APPLICATION FOR UNITED STATES LETTERS PATENT
BEFORE THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

(Case No. 99,272)

TITLE: Film Forming Compositions Comprising Starch and
Carrageenan and Methods for Manufacturing Capsules Using
Same

INVENTORS: John Getz
2400 Feather Sound Drive, Apt. #522
Clearwater, Florida 33762

Elizabeth Youngblood
5120 Rolling Fairways
Valrico, Florida 33594

Steve Snyder
2218 Lauren Drive
Largo, Florida 33774

Steve Burnett
29443 Lichen Lane
Clearwater, Florida 34620

Keith Tanner
1403 Crestwood Ct.
Safety Harbor, Florida 34695

ASSIGNEE: R.P. Scherer Corporation

58
70

Film Forming Compositions Comprising Starch and Carrageenan and
Methods for Manufacturing Capsules Using Same

BACKGROUND OF THE INVENTION

1. Field of the Invention

This invention relates to capsules and, more specifically, to soft capsules made using the rotary die apparatus. It further relates to compositions from which capsule shells are made. Still further, it relates to methods for making soft capsules.

2. Description of Related Art

Encapsulation within a soft capsule of a solution or dispersion of a 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 incorporation of the total dose of active ingredient into a bulk liquid carrier which must be measured out prior to each oral administration.

1059
202

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 principle. 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 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 and dissolution of the capsule are 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 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 capsules utilized the unique properties of gelatin to enable a continuous capsule manufacturing process. The invention covered by this patent application primarily refers to the rotary die method of capsule manufacture.

203 4180
403

Conventional manufacturing of softgels using the rotary die process utilizes 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. The films or ribbons are fed under a wedge and between encapsulation dies. Within the encapsulation dies, capsules are simultaneously formed from the films or ribbons, filled (blow-molded), cut, and sealed. Seals are formed in situ via a combination of pressure and heat as the capsule is filled and cut. Gelatin formulations used to produce films suitable for making capsules with the rotary die process typically contain between 25% w/w to 45% w/w gelatin in the formulation. Levels below 25% w/w tend to lead to poor sealing of the capsule.

Rotary die manufacture of soft gelatin capsules is discussed in The Theory and Practice of Industrial Pharmacy (Lachman, Lieberman and Kanig. Editors) Third Edition published by Lea & Febiger.

Gelatin has many properties that favor its use in capsule manufacture. One important property of gelatin films with respect to the rotary die process is the ability of the hydrated gelatin to be cast to form films that are mechanically strong and exhibit elasticity sufficient to allow the film to stretch

61
12
20A

during filling. In other words, gelatin films have dimensional stability, elasticity, and strength adequate for use in a continuous process requiring their removal from a casting drum and subsequent transport to rotary dies.

Another important and unique property of gelatin is that gelatin films forming the two halves of the capsule will simultaneously fuse together during the filling and cutting process when subjected to sufficient pressure and elevated temperature. This fusing together relies on a particular property of gelatin films that enables fusion under conditions of elevated temperature, supplied by the injection wedge, and pressure, supplied by the cutting dies. The temperature at which fusion of two opposing gelatin films occurs is below the melting point of the film. I.e., the fusion or sealing temperature is less than the melting point of the gelatin film composition. It has proven difficult to find this combination of properties in other polymer systems. Thus, a lack for substitutes is one of the main reasons why gelatin has been used almost exclusively as the shell forming material in softgel capsules.

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, a film of the composition used

82
205

in the rotary die process will ~~early~~nearly completely melt as it passes through the wedge and by the dies because the temperature of the wedge must be adjusted to the fusion (sealing) temperature. At this temperature, however, the film melts, losing its structure. As a result, ~~no seal can be formed and no capsules result~~capsules cannot be produced. When dry, i.e., the gelatin film contains less than about 8-10% water by weight of the film, gelatin films useful in the rotary die process are durable and impermeable to hydrophobic liquids.

Manufacture of softgels using the rotary die machine currently relies on gelatin as the primary raw material. This can be considered a disadvantage for reasons of cost and continuity of supply and it would be advantageous to be able to use materials other than gelatin.

Gelatin has a variety of drawbacks. For example, ~~b~~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 materials such as aldehydes. Cross-linking renders the gelatin insoluble, a generally undesirable quality for soft capsules. Thus, alternative sources for materials for forming soft capsules are desired.

Other hydrocolloids form films but they lack the attributes of gelatin required to allow their use in the rotary die

205 74/6 83
100

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, glossy 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 for manufacturing soft capsules.

While they form films, films made entirely from ~~starch~~starch have insufficient elasticity and ~~strength~~strength to be transferred from—, for example, a casting drum~~ain~~ in the rotary die process via rollers to the rotary dies. Instead, the films ~~tear~~tear or break during an attempted transfer. Also, the films adhere too tightly to the casting drum further diminishing transferability.

Thus, compositions are needed that mimic the behavior and characteristics of gelatin and that can, therefore, be used in the rotary die process.

SUMMARY OF THE INVENTION

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

The invention therefore provides compositions suitable for use in manufacturing capsules using the rotary die encapsulation process. Compositions of the invention do not contain gelatin but instead require at least two film forming materials: (1) a starch having a hydration temperature below about 90°C and (2) a carrageenan.

The advantages afforded by the invention include: avoiding reliance on one type of raw material; improvement of the number of fill materials that are compatible with the soft capsule; and alternative physical properties for the capsule.

In a broad aspect, the invention provides compositions that function effectively as replacements for gelatin. Thus, the compositions of the invention possess many of the desirable important characteristics of gelatin. The inventive compositions form films that are mechanically strong and exhibit elasticity sufficient to allow the film to stretch during filling (blow-molding). Thus, the invention films have

208-5
768

dimensional stability, elasticity, and strength adequate for use in a continuous process requiring their removal from a casting drum and subsequent transport to rotary dies. Unexpectedly, fusion or sealing temperature is less than the melting point of the 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. Also, when dry, i.e., when the film contains less than about 8-10% water by weight of the film, the films of the invention are durable and impermeable to hydrophobic liquids.

In a first aspect, the invention provides aqueous compositions containing starch and carrageenan. Such materials can be formed into films that have sufficient structure, elasticity, and strength to be removed from a preferably temperature-controlled casting surface. It has unexpectedly been found that a combination of carrageenan and starch forms films having characteristics that allow the films to function in a rotary die apparatus in a manner analogous to gelatin. These compositions provide films having sufficient elasticity to allow the film to be reversibly stretched during the capsule filling step. These compositions comprise water, effective amounts of carrageenan and starch, and, optionally, plasticizers and/or other additives in relative amounts that enable fusion and

68
209

sealing between two opposing films formed from the composition and subsequently brought into contact.

In another aspect, the invention provides films comprising water and a solids system. In the films of the invention, the solids system comprises starch and 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.

In still another aspect, the invention provides soft capsules comprising a fill and a shell surrounding the fill, the shell being formed by the rotary die encapsulation process and comprising a composition comprising starch and carrageenan.

The invention further provides soft capsule shells comprising starch and carrageenan and methods for manufacturing such capsules.

Further purposes and objects of the present invention will appear as the specification proceeds.

710 69
78

DETAILED DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

As outlined above, the invention provides capsules, films for forming capsules using the rotary die process, and compositions suitable for forming such films.

The compositions of the invention have many of the desirable properties of gelatin and function as effective replacements for gelatin in virtually all processes that employ aqueous-gelatin materials. Among those processes are rotary die encapsulation processes and processes for film-enrobing tablets with gelatin. 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. The inventive compositions can also be used in packaging processes and processes for manufacturing biodegradable labels for attachment to articles of commerce, e.g., bottles and cans. Thus, the compositions of the 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 during, for example, the rotary die process, fuse together at temperatures of from about 30-80°C and pressures of from about 30-300 psi;

211 79 68
24

(iii) films that fuse (form seals in the rotary die process) at temperatures below the melting point of the films; and

(iv) strong, durable, dried films.

Still other advantages are that

(i) capsules prepared using starch/carrageenan mixtures are not prone to cross-linking or insolubilization due to interaction with materials such as aldehydes, phenols, ketones, metal ions that may be present within the capsule fill or shell, or that are formed over time by oxidization; and

(ii) capsules formed using the starch-carrageenan compositions of the invention exhibit greater stability when exposed to elevated humidity and temperature than capsules made using gelatin.

The meaning of the phrase "set on a temperature-controlled casting drum" will be apparent to those of skill in the rotary die encapsulation art. Nevertheless, the term "set" as used herein is used in the context of the rotary die process and refers to changing the physical state of the composition from a liquid, i.e., a flowable state, to a solid (i.e., a solid film) or elastic state.

The compositions of the 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

212-69
2102

do not disintegrate, tear or fracture ~~or stretch~~ 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 are preferred in connection with the rotary die process, other processes for forming films will be apparent to the skilled in the art.

The compositions of the invention comprise water; a solids system; and an optional plasticizer. The solids system preferably comprises an amount of starch, preferably a reversibly-hydratable starch, effective to form a structured film and carrageenan. Carrageenan is preferably present in an effective elasticizing amount. Carrageenan also provides additional structure to the starch film. In particularly preferred embodiments, the solids system consists essentially of a starch and carrageenan. Other polysaccharides may also be incorporated into the compositions in addition to the starch and/or carrageenan ~~or in place of a portion of the starch and/or carrageenan~~ provided they do not alter the melting point/fusion point characteristics of a film made from the composition. The compositions therefore are capable of forming hydrated elastic films.

By "an amount of starch effective to form a structured film" is meant an amount of starch sufficient to form a film or

213-70

gel that does not flow but has dimensional stability. More preferably, "effective to form a structured gel" means an amount of starch sufficient to form a dimensionally stable film having a thickness of at least about 0.01 inches. In the compositions of the invention, the starch functions as a gel- or film-forming agent.

By "effective elasticizing amount" is meant an amount of carrageenan sufficient to provide a starch based composition in the form of a film with sufficient strength to be removed from a casting drum 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).

By fusion point temperature is meant the temperature at which two opposing films in contact with each other will blend at their contact interface to become one indistinguishable and inseparable structure.

The ratio of starch to carrageenan in the invention is from about 1.5:1 to about 43-25:1, more 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 higher than the fusion point temperature. Preferably, the melting point temperature of a film of the

22 214 97
composition is from about 3-15°C, and more preferably from about 4-9°C, above its fusion point temperature.

In the invention, carrageenan functions as an elasticizing agent. In other words, this elasticizing agent renders an otherwise inelastic 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 substantially return to its original length.

In the compositions of the invention, the starch is preferably a chemically modified starch. Such starches are present in an amount effective to cause fusion and sealing between two opposing films formed from the composition and subsequently brought into contact. Preferred amounts of starch are from about 5-70, more preferably from about 10-50, and most preferably from about 15-~~30~~40, percent by weight of the aqueous composition. Highly preferred amounts of starch are from about 15-~~35~~20% by weight of the aqueous composition. The two opposing films may be formed from the same composition or from two different compositions of the invention.

Further, the starch is one that has a hydration temperature below about 90°C. Hydration temperatures for most starches are

215 #12
233
AB

available in the literature, such as product sheets for commercially available starches. Where they are not available via the literature, such hydration temperatures may be readily determined employing techniques well-known 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 about 20% w/v 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.

Suitable starches for use herein are modified food starches such as, for example, LYCATAB[®] DSH, a maltodextrin, and LYCATAB[®] pgs, a pre-gelatinized starch, both of which are commercially available from Roquette. Other starches that are suitable for use herein are native starches, for example potato starch. Such a starch is available from Roquette as Potato Starch Supra Bacter.

Still other starches that can be exploited for the inventive compositions are native starches including those derived from corn, wheat, potato, rice and tapioca. The invention may include naturally occurring starches as well as genetically (recombinantly) modified and hybridized versions. Genetically modified and hybridized starches include those that have been developed to alter the physical properties and or the amylose/amylopectin ratios. Suitable starches include those

26 73

that have been chemically or physically modified. Examples of chemically modified starches are those that have been acid modified, bleached, oxidised, depolymerised, enzymically modified, esterified or etherified. Examples of depolymerized starches are dextrans and maltodextrins. Examples of physically modified starches include pregelatinised starches.

A preferred starch is an acid hydrolysed corn starch modified with 2-hydroxypropyl ether functional groups. This starch is identified by Chemical Abstracts Service Registry Number 68584-86-1. This starch may be represented by the following formula R_1-O-R_2 where $R_1 = HO(C_6H_{10}O_5)_nH$ and R_2 represents a hydroxypropyl substituent. This material is commercially available as PURE-COTE[®] B790 from Grain Processing Corporation.

The 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. Preferred amounts of carrageenan range from about 0.2 to 30% by weight of the composition. More preferred amounts of carrageenan range from about 5-20% by weight of the composition. Particularly preferred compositions contain from about 7-12 weight percent of carrageenan, based on the weight of the composition. Even more preferred compositions contain from about 8-10 weight % of carrageenan by weight of composition.

217 2374

While any of the family of carrageenans can be used herein, the iota-carrageenans are preferred. A suitable carrageenan is kappa-carrageenan. A particularly preferred iota-carrageenan is commercially available from SKW as XPU HGI, FMC Corporation as VISCARIN[®] SD389, and Hercules Aqualon as Genuvisco TPM-1.

The balance of the composition is generally water. However, preferred compositions of the invention include a plasticizer. Suitable plasticizers include the materials used for the same purpose in the manufacture of gelatin capsules. Representative plasticizers are any of a variety of polyhydric alcohols. Examples include saccharides and polysaccharides. The saccharides and polysaccharides suitable for use herein may be produced by hydrolysis and/or hydrogenation of a simple or complex polysaccharide. Thus, sorbitans, sorbitols, maltitols and related materials may be advantageously employed. A particularly preferred plasticizer is glycerin.

Where plasticizers are employed, they can be used in amounts of up to about 50% by weight of the composition. More preferred compositions contain from about 5-25% by weight, based on the weight of the composition, of the plasticizer.

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.

While the compositions may contain virtually any amount of the solids system, the quantity required for forming a film suitable for use in producing capsules is at least about 20% by weight of the solid system, based on the weight of the aqueous composition. This quantity of solids has been unexpectedly discovered to provide suitable seals around the circumference of the final capsules produced in the rotary die process. Preferred compositions contain from about 20-~~25~~40% by weight of a solids system consisting essentially of a starch and a carrageenan.

Accordingly, preferred compositions (and films made therefrom) contain at least about ~~20~~15% by weight of starch. Such compositions have a viscosity of less than about 80,000 cps, more preferably less than about 60,000 cps, measured at a shear rate of 10 sec^{-1} at the temperature at which starch hydration occurs.

As pointed out above, starches suitable for use herein are those having hydration temperatures of less than about 90°C.

Generally, the compositions of the invention are a solid at room temperature. Thus, for use in producing capsules they must be melted.

219 27 78
719

The capsules made using the inventive compositions are soft capsules. Such capsules may be manufactured in accordance with conventional techniques for making filled, soft elastic gelatin capsules containing a fill material. The inventive capsules have a circumferential seam at the point where two ribbons or films have been fused together in a rotary die. See, e.g., Ebert, W. R., "Soft elastic gelatin capsules: a unique dosage form," Pharmaceutical Tech., October 1977; Stanley, J. P., "Soft Gelatin Capsules," The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 359-84 (Lea & Febiger ed. 1970).

Optionally, the shell 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 shell formulation in minor proportions as compared to the total weight of the shell formulation.

Using conventional techniques, the shell forming composition is mixed and melted under vacuum conditions. The capsules may be simultaneously formed and filled using a conventional method and apparatus such as those using rotary die process, as disclosed, for example, in U.S. Pat. Nos. 1,970,396; 2,288,327; and 2,318,718. Such equipment utilizes the rotary die process for encapsulating various fill materials in a "gel" mass.

28 11
220

The capsules made using the rotary die process, i.e., starch/carrageenan soft capsules, have wet shell thicknesses varying from about 0.01 to 0.07, preferably from about 0.02 to 0.05, and more preferably from about 0.020 to 0.030, inches in thickness.

The capsules of the invention may be manufactured in any desired shape using the above-mentioned rotary die process.

The fill materials of the invention may be any of a variety of materials suitable for encapsulation using the rotary die apparatus. Among the types of materials that are suitable for encapsulation using the compositions and films of the invention are oils and emulsions. The components that may be contained within these types of materials are hydrophobic and hydrophilic materials. 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 may be dried according to conventional techniques, e.g., tray drying, using a drum dryer, or other suitable ~~dryer~~drying methods.

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 scope of this

221 78
40

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 nonlimiting examples. Each of the following compositions is prepared according to the method described below. All temperatures are expressed in degrees Celsius (°C).

Example 1

Preparation of the Capsule Shell Material

A mixer fitted with suitable medium shear mixing blades and a side sweep assembly is 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 drawn inside the vessel.

Appropriate quantities of water and any optional plasticizer and stabilizers are added to the mixer and blended. Starch and carrageenan are then added to the mixture and mixed under vacuum. Heat and continuous stirring are then applied to the vessel until the mixture has become molten and homogeneous. The molten mass is subsequently charged into a heated,

preferably electrically heated, holding tank and maintained in its molten state until needed for encapsulation.

The following compositions are prepared essentially according to the procedures described in this example.

Formulation 1

Ingredient	% w/v
PURE-COTE	15.0
VISCARIN	8.0
Glycerin USP	20.0
Sodium phosphate di basic	1.0
Preservative	0.20
Water USP	55.8

Formulation 2

Ingredient	% w/v
PURE-COTE	15.0
VISCARIN	10.0
Glycerin USP	17.5
Sodium phosphate di basic	1.0
Preservative	0.20
Water USP	56.3

Formulation 3

Ingredient	% w/v
PURE-COTE	22.0
VISCARIN	10.0
Glycerin USP	25.8
Sodium phosphate di basic	1.0
Preservative	0.20
Water USP	41.0

223/80
3/12/15

Formulation 4

Ingredient	% w/v
PURE-COTE	28.0
VISCARIN	11.0
Glycerin USP	15.8
Sodium phosphate di basic	1.5
Preservative	0.20
Water USP	43.5

Formulation 5

Ingredient	% w/v
Purecote B790	27
Genuvisco TPM-1	10
Glycerin	20
Water USP	43

Formulation 65

Ingredient	% w/v
Rheox polysaccharide blend	25.00
Iota carragenan	9.0
Glycerin USP	15.0
Sodium phosphate di basic	1.0
Preservative	0.20
Water USP	49.8

Formulation 76

Ingredient	% w/v
PURE-COTE	15.0
VISCARIN SD389	8.0
Glycerin USP	20.0
Sodium phosphate di basic	1.0
Preservative	0.20
Water USP	55.8

Formulation 87

Ingredient	% w/v
Lycatab pre gelatinized starch (Roquette)	27.3
VISCARIN SD 389	10.0
Glycerin USP	15.0
Sodium phosphate di basic	1.0
Preservative	0.20
Water USP	46.5

22
724

Formulation 98

Ingredient	% w/v
Potato Sarch 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

Formulation 10

Ingredient	% w/v
Purecote B790	23.5
iota-carrageenan XPU-HCI (SKW)	8.5
Glycerin USP	23.0
Sodium phosphate di basic	??
Water	??

Formulation 119

Ingredient	% w/v
PURE-COTE	15.0
VISCARIN SD389	8.0
Glycerin USP	20.0
Sodium phosphate di basic	1.0
Preservative	0.20
Water USP	55.8

Formulation 120

Ingredient	% w/v
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

82
35
15

Formulation 13

Ingredient	% w/w
PURE-COTE	23.0
Viscarin SD 389	10.45
Glycerin USP	23.0
Sodium phosphate di basic	1.0
Water USP	42.55

Example 2

Rotary Die Process

A standard rotary die machine (see The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lachman, Lieberman and Kanig. Editors, Third Edition, published by Lea & Febiger, is used to manufacture the capsules. Briefly, a fill material is provided to a hopper connected to a rotary die encapsulation machine. The hopper may be heated and jacketed. Ribbons of casting material are formed in any of a variety of conventional methods, including extrusion or gravity feed of the liquid starch/carrageenan composition onto a revolving casting drum. The composition is provided to the drum generally at a temperature above the melting point of the composition. This temperature will vary according to the specific quantities of starch, carrageenan, etc in the composition. Encapsulation of the fill material between two ribbons of a capsule forming material prepared according to Example 1 above is thereafter carried out according to conventional procedures.

83
24
226

The metering device on the encapsulation machine produces films having thicknesses of from about 0.4 mm to 1.3mm.

Capsules prepared according to conventional rotary die procedures as set forth in this example using starch/carrageenan capsule-forming materials as described in Example 1 produce hard, durable capsules that, upon drying, are similar in appearance to traditional softgels manufactured from gelatin.

Example 3

Evaluation of capsule properties

Capsules produced essentially according to Examples 1 and 2 above were tested for disintegration and resistance to accelerated storage conditions as described below.

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 gelatin capsule.

Additional samples were stored in open containers for three months at 40°C/75% Relative Humidity ("RH"), which is a standard condition used to accelerate stability evaluation of pharmaceutical dosage forms. A gelatin based softgel filled with mineral oil was also evaluated using the same conditions as

84
35
22

a control. The starch/carrageenan capsules remained structurally intact and exhibited only softening of the shell. The gelatin-based soft capsules stored under the same conditions 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 gelatin-based soft capsules.

Example 4

The following is a comparison of capsule shell formulation characteristics and associated rotary die parameters for conventional gelatin-based materials, a composition where the film is formed solely from carrageenan, and starch/carrageenan compositions according to the invention. The carrageenan composition was made essentially according to the description set forth in published International Application WO97/07347. The table sets forth the melting point of each composition in addition to processing conditions specific to each composition for use in the rotary die process.

3/22/85

	Gelatin	Starch/ Carrageenan	Carrageenan
Formulation	30-45% gelatin; 10-30% plasticizer; water: q.s	15-20% starch; iota-carrageenan 8-10%	17% carrageenan
Typical Melt Temperature	50-55°C	~~80-85~~ 85-98°C	95-98°C
Operational Casting Temperature	60-65°C	about <u>90-95</u> °C	98-100°C
Fusion temperature for sealing (Wedge Temperature)	40-42°C	<u>53-75</u> 76-84°C	98-100°C ¹
Pressure	100-300 psi	50- ~~200~~ 150 psi	not determined ¹
Typical Ribbon thickness (inches)	0.28-0.040	0.020-0.025	not determined ¹
Machine Speed (optimum)	2 to 3 rpm	<u>23</u> -6 rpm	not determined ¹

The starch/carrageenan compositions of the invention possess properties similar to gelatin and therefore allow for their satisfactory use in the rotary die process. Compositions containing carrageenan as the only film forming material do not possess the desired properties of gelatin and are therefore unsuitable for use in the rotary die process.

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

¹ 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.

3488
219

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.

23087
33
230

What is claimed is:

1. A polysaccharide composition comprising water;
an amount of a reversibly hydratable starch effective to form a film; and
carrageenan.
2. A composition comprising water and a solids system, the solids system comprising a reversibly hydratable starch and carrageenan, the composition being capable of forming a hydrated elastic film.
3. A capsule comprising a fill and a shell surrounding the fill;
the shell being formed by a rotary die encapsulation process and comprising a composition comprising a reversibly hydratable starch and carrageenan.
4. A capsule according to claim 3, wherein the starch is present in an amount effective to form a film; and the carrageenan is present in an effective elasticizing amount.
5. A composition according to claim 2, wherein the composition is in the form of a film, and the amount of starch

398
23

is effective to cause fusion and sealing between two opposing films of the composition that are subsequently brought into contact.

5. A composition according to claim 2 comprising_at least about 20% by weight of the solid system.

6. A composition according to claim 1 comprising_at least about 20% by weight of starch and having a viscosity of less than about 80,000 cps_measured at a shear rate of 10 sec^{-1} at the temperature at which starch hydration occurs.

7. A composition according to claim 1, where the starch hydrates at a temperature of less than about 90°C .

8. A composition according to claim 1, wherein the carrageenan is iota-carrageenan.

9. A composition according to claim 1, further comprising a plasticizer.

10. An aqueous composition suitable for forming into capsules using a rotary die encapsulation process comprising, by weight of the composition:

water;

from about 5-70% of starch; and

from about 0.2 to 30% carrageenan.

11. A composition according to claim 10, further comprising up to about 50% by weight of a plasticizer.

12. A composition according to claim 11, where the amount of starch is from about 10-50% by weight of the composition.

13. A composition according to claim 12, where the amount of carrageenan is from about 5-20% by weight of the composition.

14. A composition according to claim 13, wherein the composition comprises from about 5-25% by weight of a plasticizer.

15. A composition according to claim 3, wherein the capsule is a soft capsule.

16. A composition according to claim 2 having a melting point above about 85°C.

23390
41
207

17. A composition according to claim 1, wherein the ratio of starch to carrageenan is from about 1.5:1 to about ~~3-254~~3.254:1.

18. A composition according to claim 5, wherein the ratio of starch to carrageenan is from about 1.5:1 to about ~~3-254~~3.254:1.

19. A composition according to claim 1, wherein the carrageenan is kappa-carrageenan.

20. A method for forming a soft capsule comprising:

(a) preparing a composition comprising water and a solids system, the solids system comprising starch and carrageenan;

(b) forming capsules from the composition using a rotary die apparatus.

21. A method according to claim 20, wherein the composition comprises

(i) an amount of starch effective to cause fusion and sealing between two opposing films formed from the composition and subsequently brought into contact; and

(ii) an effective amount of carrageenan.

22. A film suitable for forming a shell for encapsulating fill materials, the film having an aqueous composition

comprising starch and carrageenan in a weight ratio of at least about 1.5:1, and capable of fusion under pressure in the range 3 to 10 bar at a temperature in the range 70°C to 90°C, and below the melt temperature of the film.

23. A process for producing filled capsules in which a fill is encapsulated in a shell formed from a material having an aqueous compositions comprising starch and carrageenan in a weight ratio of at least about 1.5:1, the shell material being drawn from cast film and the shell being closed by fusion at a temperature in the range 70°C to 90°C and below the melt temperature of the film, under pressure in the range of 3 to 10 bar.

24. In a method for forming a soft capsule by the rotary die process, the improvement comprising forming capsules using the film of claim 22.

235-92
145

ABSTRACT OF THE DISCL SURE

Disclosed are compositions comprising a starch and a carrageenan, where the compositions are suitable for use in manufacturing soft capsule shells.

98
256

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 5842 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS, EL CUAL, PARA SU IDENTIFICACIÓN, SE SELLA, AL IGUAL QUE ESTA TRADUCCIÓN, CON EL SELLO DE MARIA MARGARITA CANCINO M., TRADUCTORA OFICIAL SEGÚN RESOLUCIÓN No. 1448 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA.

OFICINA DE PATENTES Y MARCAS REGISTRADAS DE LOS ESTADOS UNIDOS
Comisionado de Patentes
Washington

NÚMERO DE SOLICITUD	FECHA DE ARCHIVO	DERECHOS RECIBIDOS	REGISTRO DE ABOGADO	REIVINDICACIONES TOT	REIVINDICACIONES IND.
09/608,853	06/30/2000	912	RPS6021	28	9

Donald O. Nickey
Cardinal Health Inc.
7000 Cardinal Place
Dublin, OH 43017

Se acusa recibo de esta Solicitud de Patente no provisional. Esta será considerada en su orden y a usted se le notificarán los resultados del análisis. Asegúrese de suministrar el NUMERO DE SOLICITUD PROVISIONAL, FECHA DE ARCHIVO, NOMBRE DEL SOLICITANTE y TÍTULO DEL INVENTO cuando averigüe por esta solicitud. Los honorarios pagados con cheque o giro están sujetos a cobro. Favor verificar la exactitud de la información presentada en este recibo. Si se encuentra un error en este Recibo de Archivo favor escribir al Centro de Servicio al Cliente de la Oficina de Examen de Patentes Iniciales. Favor suministrar una copia de este Recibo de Archivo con los cambios anotados. Si usted recibe un Aviso de Partes Faltantes para esta solicitud, favor entregar las correcciones a este Recibo de Archivo con su respuesta al Aviso. Cuando la Oficina de Patentes y Marcas Registradas (OPM) procese la respuesta al Aviso, la OPM preparará otro Recibo de Archivo incluyendo las correcciones solicitadas (si es del caso).

Solicitante(s)

Keith Edward Tanner, Safety, FL.
Peter Robert Draper, Lasalle, Canada
John J. Getz, Delaray Beach, FL.
Stephen W. Burnett, Clearwater, FL.
Elizabeth Youngblood, Valrico, FL.

Solicitudes Extranjeras

Si es necesario, la Licencia de Archivo Extranjero fue otorgada el 08/30/20000

Título:

Película que forma composiciones que incluyen almidones modificados y iota-carragaen y métodos para fabricación de cápsulas blandas usando tales composiciones.

Clase Preliminar: 424

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

LICENCIA PARA ARCHIVO EXTRANJERO BAJO
Título 35, Código de los Estados Unidos (U.S.C), Sección 184
Título 37, Código de Regulaciones Federales (C.F.R.), 5.11 y 5.15

OTORGADA

Al solicitante se le ha otorgado una licencia bajo 35 U.S.C. 184, si la frase "SI ES NECESARIO, LA LICENCIA DE ARCHIVO EXTRANJERO FUE OTORGADA" seguida de una fecha aparece en este formato. Estas licencias se expiden en todas las solicitudes en las cuales las condiciones para la expedición de una licencia se hayan cumplido, independientemente de si se requiere o no una licencia según lo requerido según 37 CFR 5.15(b). La licencia está sujeta a revocación por medio de notificación escrita. La fecha indicada es la fecha de la licencia a menos que una licencia anterior del mismo alcance se hubiera otorgado bajo 37 CFR 5.13 o 5.14.

Esta licencia debe ser conservada por el portador de la licencia y puede usarse en cualquier momento en o después de la fecha efectiva de la licencia correspondiente a menos que ésta haya sido revocada. Esta licencia se transfiere automáticamente a una solicitud relacionada presentada bajo 36 CFR 1.53(d). Esta licencia no es retroactiva.

La otorgación de una licencia de ninguna manera disminuye la responsabilidad del portador de la licencia respecto a la seguridad del asunto según lo impuesto por contrato gubernamental o las disposiciones de las leyes vigentes en relación con espionaje y la seguridad nacional o la exportación de información técnica. El portador de la licencia debe enterarse por él mismo respecto a las regulaciones actuales, especialmente con respecto a ciertos países, otras agencias, especialmente la Oficina de Defensa Comercial, Departamento de Estado (con respecto a armas, municiones e implementos de guerra) (22CFR 121-128); la Oficina de Administración de Exportaciones, el Departamento de Comercio (5 CFR 370.10(j)), la Oficina de Activos Extranjeros, Departamento del Tesoro (31 CFR Partes 500+) y el Departamento de Energía.

NO OTORGADA

No se ha otorgado ninguna licencia bajo 35 U.S.C. 184 en este momento, si la frase "SI ES NECESARIO, LA LICENCIA DE ARCHIVO EXTRANJERO FUE OTORGADA" NO APARECE en este formato. El solicitante aún puede pedir una licencia bajo 37 CFR 5.12, si se desea una licencia antes del vencimiento de un plazo de seis meses a partir de la fecha de la solicitud. Si han pasado seis meses desde la fecha del archivo de esta solicitud y el solicitante no ha recibido ninguna indicación de orden de secreto bajo 35 USC 181, el solicitante puede archivar la solicitud de acuerdo con 37 CFR 5.15(b)

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 MinJustice

95
258

FAVOR TOMAR NOTA de la siguiente información respecto al recibo del Archivo:

- Los artículos como “un, una, uno” y “el, la, los, las “ no se incluyen como primeras palabras en un título de una solicitud. Estos artículos se consideran innecesarios para la comprensión del título.
- Las palabras “nuevo”, “mejorado”, “mejoras en” o “relacionado con” no se incluyen como primeras palabras en el título de una solicitud porque una solicitud de patente, por naturaleza, es una idea nueva y no una mejora.
- El título puede verse cortado si tiene más de 600 caracteres (letras y espacios combinados).
- El número de registro permite un máximo de 25 caracteres
- Si su solicitud fue entregada bajo 37 CFR 1.10, la fecha de su archivo debe ser la fecha encontrada en la etiqueta de Express Mail. Si existe alguna discrepancia, usted debe hacer una solicitud para corregir el Recibo de Archivo junto con una copia de la etiqueta de Express Mail que muestre dicha fecha.
- El título se registra en una frase

Cualquier corrección que sea necesario hacer en su recibo de Archivo debe dirigirse a:

**Assistany Commissioner for Patents
Office of initial Patent Examination
Customer Service Center
Washington, DC 20231**

**MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia**

**SOLICITUD DE PATENTE DE LOS ESTADOS UNIDOS
ANTE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS REGISTRADAS
DE LOS ESTADOS UNIDOS**

PARA

**COMPOSICIONES QUE FORMAN PELÍCULAS QUE CONTIENEN ALMIDONES Y
IOTA-CARRAGAEN Y MÉTODOS DE FABRICACIÓN DE CÁPSULAS BLANDAS
QUE UTILIZAN DICHAS COMPOSICIONES**

Inventores: Keith Tanner
John J. Getz
Peter Draper
Elizabeth Youngblood
Steve Burnett

Cesionario: R.P. Scherer technologies, Inc.
2030 East Flamingo Road, Suite 260
Paradise valley, Nevada 89119

Abogado: Donald O. Nickey, Lic. No. 29,092
Cardinal Health, Inc
7000 cardinal Place
Dublin, Ohio 43017
Tel. (614) 757-5542
Facs (614) 757-2243

MARIA MARGARITA CANCINO ML
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

97
240

**COMPOSICIONES QUE FORMAN PELÍCULAS QUE CONTIENEN
ALMIDONES Y IOTA-CARRAGAEN Y MÉTODOS DE FABRICACIÓN DE
CÁPSULAS BLANDAS QUE UTILIZAN DICHAS COMPOSICIONES**

Aplicaciones Relacionadas

Esta aplicación es solicitud es una continuación parcial y está basada en la Solicitud Provisional de los Estados Unidos serie 60/142,704 archivada el 7 de julio de 1999.

Campo del Invento

Este invento se relaciona con cápsulas y, más específicamente, con cápsulas blandas hechas utilizando un aparato de matriz rotatoria. Más específicamente se relaciona con composiciones nuevas que son capaces de formar películas a partir de las cuales se pueden hacer cápsulas blandas.

Antecedentes del Invento

El encapsulado dentro de una cápsula blanda de una solución o dispersión de un agente nutricional o farmacéutico en un líquido portador ofrece muchas ventajas sobre otras formas de dosificación tales como las tabletas sólidas comprimidas, recubiertas o no recubiertas o preparaciones líquidas. El encapsulado de una solución o dispersión permite la entrega exacta de una dosis unitaria, una ventaja que es especialmente importante cuando deben suministrarse pequeñas cantidades de un ingrediente activo, como en el caso de ciertas hormonas. Esta uniformidad es más difícil de lograr a través del proceso de las tabletas en el cual los sólidos deben ser uniformemente mezclados y comprimidos o a través de la incorporación de la dosis total del ingrediente activo en un agente portador líquido que debe ser medido antes de cada administración oral.

Las cápsulas blandas, más comúnmente, las cápsulas blandas de gelatina, suministran una forma de dosificación que es más fácilmente aceptada por los pacientes porque las cápsulas son más fáciles de pasar y no es necesario darles sabor para poder ocultar el desagradable sabor del ingrediente activo. Las cápsulas blandas también son más

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

2A 98

TRADUCCION OFICIAL No. 5842 – Página 6

fáciles de transportar por los pacientes que los líquidos ya que solamente se necesita sacar del empaque el número de dosis requerido.

El encapsulado en cápsulas blandas también ofrece el potencial de mejorar la biodisponibilidad de los agentes farmacéuticos. Los ingredientes activos se liberan rápidamente en forma líquida tan pronto como la cobertura de gelatina se rompe. No es necesaria la desintegración completa de la cápsula para que los ingredientes activos queden disponibles para absorción, a diferencia de las composiciones en tabletas. Igualmente, los ingredientes activos relativamente insolubles pueden dispersarse en un portador líquido para ofrecer una absorción más rápida.

Tradicionalmente las cápsulas blandas y las que tienen cobertura dura han sido fabricadas utilizando gelatina de origen animal como el material escogido para producir la envoltura de la cápsula. El proceso de matriz rotatoria desarrollado por Robert Scherer en 1933 para producir cápsulas de una pieza utilizaba las propiedades únicas de la gelatina para permitir un proceso continuo de fabricación de cápsulas. El invento, una composición libre de gelatina, que se divulga en esta solicitud de patente es particularmente útil e el método de matriz rotatoria de la fabricación de cápsulas blandas.

La fabricación convencional de cápsulas blandas utilizando el proceso de matriz rotatoria utiliza gelatina de origen animal en un proceso que en esencia es el siguiente: Gránulos de gelatina seca se combinan con agua y plastificadores adecuados y esta combinación es luego calentada al vacío para formar una masa de gelatina derretida. La masa de gelatina se mantiene en estado derretido mientras se le da forma o se moldea como películas o cintas en tambores o ruedas de moldeado. Las películas o cintas son alimentadas bajo una cuña y entre matrices de encapsulado. Dentro de las matrices de encapsulado, las cápsulas se forman simultáneamente a partir de las películas o cintas, se llenan (moldeado por soplado), se cortan y se sellan. Los sellos se forman por medio de una combinación de presión y calor mientras la cápsula se llena y se corta. La fabricación

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

242 99
242

TRADUCCION OFICIAL No. 5842 – Página 7

con matriz rotatoria de cápsulas blandas de gelatina se divulga en detalle en *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (Lachman, Lieberman and Kaning, Editors), Tercera Edición, publicada por Lea & Febiger. Una buena descripción de las técnicas de encapsulado de gelatina también puede encontrarse en WO 98/42294 (PCT/GB98/00830).

Las fórmulas de gelatina utilizadas para producir películas apropiadas para hacer cápsulas con el proceso de matriz rotatoria normalmente contienen entre 25% y 45% por peso de gelatina de origen animal. Los niveles por debajo de 25% por peso tienden a dejar un sellado deficiente de la cápsula. Las propiedades físicas de la película de gelatina son cruciales para la producción económica de las cápsulas blandas. Por ejemplo, la película debe ser lo suficientemente fuerte como para soportar la manipulación en la máquina de encapsulado, tener buenas propiedades de sellado a temperaturas por debajo del punto de derretimiento de la película, tener una rápida disolución en los jugos gástricos y tener una elasticidad suficiente para permitir la formación de la cápsula. La composición de este invento, que no tiene origen animal en su totalidad, cumple con todos estos requerimientos sin el uso de gelatina de origen animal y sorprendentemente muestra varias propiedades mejoradas.

La composición de acuerdo con el presente invento, como la gelatina de origen animal, tiene muchas propiedades que favorecen su uso en la fabricación de cápsulas. Una propiedad importante de las composiciones del invento con respecto al proceso de matriz rotatoria es la capacidad de las composiciones de ser moldeadas para formar películas que sean mecánicamente fuertes y muestran suficiente elasticidad para permitir que la película se estire durante el llenado. En otras palabras, las películas inventadas tienen estabilidad dimensional, elasticidad y fortaleza adecuada para ser utilizadas en un proceso comercial continuo.

Otra propiedad importante y única de las composiciones del invento es que las películas de gelatina que forman las dos mitades de la cápsula se fusionarán durante el proceso de

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

llenado y corte cuando sean sometidas a suficiente presión y alta temperatura. Esta fusión se basa en una propiedad específica de las películas que permite la fusión bajo condiciones de alta temperatura, suministrada por la cufia de inyección, y presión suministrada por las matrices de corte. La temperatura a la cual ocurre la fusión de las dos películas opuestas debe ser menor que el punto de derretimiento de la película. Es decir, la temperatura de fusión o sellamiento es menor que el punto de derretimiento de la composición de la película. Ha sido difícil encontrar esta combinación de propiedades en otros sistemas de polímeros. Así, la mayoría de los sustitutos propuestos para reemplazar la gelatina de origen animal han fallado debido a la falta de una o varias de estas propiedades. Esta es la principal razón por la cual se ha utilizado la gelatina de origen animal casi exclusivamente como material en la fabricación de cápsulas blandas.

El hecho de que la temperatura de fusión sea menor que la temperatura de derretimiento es crucial para el sellado de las cápsulas utilizando el proceso continuo de matriz rotatoria. Si las temperaturas de fusión y de derretimiento fueran casi las mismas, la película se derretiría casi completamente al pasar a través de la cufia y la matriz rotatoria. Como resultado, no sería posible producir cápsulas.

Entre las desventajas de la gelatina de origen animal está el costo y la continuidad del suministro. La gelatina tiene una variedad de inconvenientes. Por ejemplo, las fuentes bovinas son poco atractivas para los individuos que prefieren las fuentes vegetarianas. Igualmente, la gelatina es propensa a formar eslabones, ya sea por causa de la edad o debido a reacción con materiales como los aldehídos. Los eslabones hacen que la gelatina se vuelva insoluble en los jugos gástricos, una cualidad generalmente indeseable para las cápsulas blandas. Así, sería deseable tener fuentes alternativas de materiales para formar cápsulas blandas. Entonces, existe la necesidad en la industria de las cápsulas de encontrar un reemplazo para las composiciones hechas a base de gelatina.

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

244-168
244

Otros hidrocoloides forman películas pero no tienen los atributos de la gelatina de origen animal requeridos para permitir su uso en el proceso de matriz rotatoria. Por ejemplo, una variedad de almidones alimenticios modificados, como los que se encuentran disponibles en *Grain Processing Corporation*, como Pure-Cote®, son almidones con baja viscosidad que ofrecen propiedades adhesivas y de formación de película. Estos almidones forman películas transparentes y flexibles que se secan rápidamente y no tienen sabor. Estos materiales son apropiados como adherentes para aderezo para pasabocas y cereales y como agentes suaves, y lisos para confitería y productos horneados. Sin embargo, estos materiales no pueden formar películas hidratadas con la fortaleza y elasticidad requeridas para ser utilizados en el proceso de matriz rotatoria para la fabricación de cápsulas blandas. Además, las películas hechas totalmente de almidón tienen insuficiente elasticidad y fortaleza para ser transferidas desde el tambor de moldeado a la matriz rotatoria. Igualmente, las películas también se adhieren al tambor de moldeado y disminuyen la transferibilidad. Se necesitan composiciones que imiten el comportamiento y las características de la gelatina de origen animal al mismo tiempo que superan las desventajas..

Antecedentes de la Técnica

La publicación No. 63-164858 de la patente japonesa de la aplicación Kokai divulga una composición para la capa externa de cápsulas blandas que permite el llenado de materiales hidrofóbicos en la cápsula. La composición es una mezcla de por lo menos un polisacárido natural seleccionado de entre ácido algínico, derivados del ácido algínico, agar, goma de algarroba, carragaen, goma de guayaco, polisacárido de semilla de tamarindo, pectina, goma xanthan, glucomanan, chitin, pluron y ciclodextrina; y por lo menos una sustancia seleccionada de entre alcoholes polivalentes, alcoholes de azúcar, monosacáridos, disacáridos y oligosacáridos. Los oligosacáridos son descritos como enzima y productos de descomposición de ácidos de papa dulce, para, maíz y otros similares. Aunque el carragaen es mencionado, no se hace distinción entre las diversas

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

formas de carragaen (es decir, iota vs kappa). Además, no se hace ninguna sugerencia de que la combinación de dos agentes gelatinosos, iota-carragaen y un almidón modificado, con una temperatura de hidratación aproximadamente menor de 90°C produciría favorablemente una cápsula blanda con importantes propiedades físicas. Además, no se menciona ni se sugiere que la proporción por peso entre un almidón modificado y iota-carragaen de por lo menos 1.5:1 es necesaria para producir una película que pueda ser utilizada en una máquina de encapsulado con matriz rotatoria para hacer cápsulas blandas.

La Aplicación de la Patente Internacional No. PCT/FR98/01744(WO97/07347) divulga una composición para la fabricación de cápsulas blandas y duras que utiliza iota-carragaen como único agente gelatinoso en concentraciones de más de 5% por peso. Esta referencia no divulga el uso de almidones y surfactantes en la composición en niveles de hasta 20% por peso con el fin de acelerar la desintegración de la cápsula después de entrar en contacto con los jugos gástricos. No se da ninguna instrucción específica respecto al tipo de almidón, diferente de que pueden utilizarse sustancias como el trigo, arroz, maíz o almidón de mandioca que puede o no estar modificado. Esta referencia no sugiere ni difunde el uso de almidones gelatinosos y iota-carragaen en proporciones de por lo menos 1.5:1 por peso para formar películas útiles para hacer cápsulas blandas, en donde el almidón sea un almidón modificado con una temperatura de hidratación de menos de 90°C.

La Patente de los Estados Unidos 5,342,626 de Winston et al, divulga una composición que contiene gellan, carragaen y gomas de maná para producir cápsulas blandas. Esta patente divulga además que una mezcla triple de gomas puede combinarse con ingredientes adicionales para formar una composición de polímeros para formar películas. Esta referencia, sin embargo, no divulga los beneficios que pueden obtenerse con el uso de iota-carragaen con ciertos almidones modificados.

La Aplicación de la Patente Japonesa No. HE19-25228 divulga una película de cápsula blanda que tiene como componentes esenciales agar y polímeros muy solubles en

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

246-103
246

TRADUCCION OFICIAL No. 5842 – Página 11

agua, como los carragaens. Esta referencia no sugiere ni divulga la combinación de iota-carragaen con un almidón modificado que tenga una temperatura de hidratación menor de aproximadamente 90°C para formar películas que tengan propiedades significativas en la preparación de cápsulas blandas.

De manera semejante, la Divulgación de la Patente Japonesa No. HE15-310529 divulga una película para formar cápsulas que contiene agar y carragaen. La referencia señala que se encontró que el kappa-carragaen era preferible. Esta referencia no hace ninguna mención a la incorporación de almidones modificados en la composición para formar películas.

El Boletín Público de la Divulgación de la Patente Japonesa No. 61-10508 divulga cápsulas hechas de polisacáridos que contienen carragaen y una base que contiene alcoholes multivalentes. Entre los alcoholes multivalentes se encuentran el sorbitol, glicol etileno, glicol, glicerina y otros similares, No se hace mención al iota-carragaen ni a los almidones modificados.

Otra referencia que sugiere el uso de kappa-carragaen para formar cápsulas se encuentra en la Divulgación de la Aplicación de la Patente Japonesa No. SHO60-12943. Esta referencia anuncia el uso exclusivo de kappa-carragaen en concentraciones de aproximadamente 1 a aproximadamente 12% por peso. Esta referencia también sugiere que se pueden incluir plastificadores o gelatinas apropiados para aumentar la fortaleza de la película.

La Aplicación PCT WO00/10538 de Banner Pharmacaps divulga una cápsula sin gelatina que contiene:

- a) 8-50% por peso de agua dispersable o plastificador soluble en agua;
- b) 0.5-12% por peso de kappa-carragaen
- c) 0-60% por peso de dextrinas; y

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

10
247

d) 1-95% por peso de agua

en donde el kappa-carragaen contiene por lo menos el 50% por peso de todas las gomas que forman o contribuyen a la formación de geles termoreversibles en la composición. Esta aplicación no sugiere la combinación de un almidón formador de película y iota-carragaen para producir una película con propiedades excepcionales para la formación e cápsulas blandas.

La Patente de los Estados Unidos No. 5,089,307 de Ninomiya et al, divulga una película comestible, sellada al calor, que contiene una capa de película conformada esencialmente por: 1) un polisacárido soluble en agua compuesto primordialmente de carragaen; 2) un alcohol polihídrico; y 3) agua. La película de esta patente tiene un contenido de agua no mayor del 25% por peso y una proporción por peso de alcohol polihídrico con respecto al polisacárido soluble en agua del rango entre 1:5 a 1:1. Aunque esta referencia si menciona las tres (3) formas de carragaen, kappa, iota y lambda, no sugiere ni revela una fórmula de cápsula blanda que contenga iota-carragaen y un almidón modificado, como el almidón de tapioca hidroxipropilado.

La Patente de los Estados Unidos No. 5,817,323 de Hutchinson et al. divulga una composición para ser utilizada en una cubierta de una cápsula comestible que contiene gelatina y un plastificador, como glicerol, junto con un compuesto adicional que forma una segunda matriz para el plastificador. Este componente adicional es divulgado típicamente como un acetato de almidón de papa sin blanquear. Esta patente no sugiere ni divulga el uso de iota-carragaen como un agente de elasticidad para los almidones modificados para formar películas.

La Patente de los Estados Unidos No. 4,804,542 de Fischer et al. describe cápsulas de gelatina incluyendo una envoltura u un relleno de cápsula en la que la envoltura contiene una gelatina y por lo menos un 1% por peso de un agente seleccionado entre el grupo conformado por almidones, derivados del almidón, celulosas, derivados de la celulosa,

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

248-108
248

TRADUCCION OFICIAL No. 5842 – Página 13

polvo de leche, mono, di- y oligo sacáridos no higroscópicos, trisilicato de magnesio y dióxido de silicona. Estos agentes son descritos como capaces de absorber el agua en una cantidad de por lo menos el 10% por peso de su propio peso. Esta patente enseña que la envoltura de la cápsula puede ser entonces utilizada para contener agua mezclable, agua soluble, agua sensible o materiales hidrofílicos. Esta patente no hace ninguna mención al iota-carragaen.

La Patente de los Estados Unidos No. 3,865,603 de Szymanski et al. tiene relación con composiciones de gelatina extendida y almidón modificado. Esta patente divulga los almidones modificados con temperaturas de hidratación mayores de 99°C para ser utilizados con gelatina de origen animal con proporciones por peso de aproximadamente 1:9 a 1:1 (almidón y gelatina). No se hace mención al iota-carragaen o a la necesidad especial de fabricar cápsulas blandas con temperaturas de sellamiento sustancialmente menores al punto de derretimiento de la película.

Resumen del Invento

El presente invento proporciona composiciones para la fabricación de cápsulas, especialmente cápsulas blandas, y particularmente cápsulas blandas fabricadas utilizando el aparato de encapsulado de matriz rotatoria. El invento proporciona composiciones que no emplean gelatina de origen animal y, por lo tanto, superan las desventajas relacionadas con el material derivado del colágeno. Las composiciones del invento no contienen cantidades significativas de gelatina, pero, en cambio, requieren de por lo menos dos (2) agentes: 1) un almidón modificado con una temperatura de hidratación menor aproximada de 90°C y 2) iota-carragaen.

Como podrán apreciar los expertos en la técnica de fabricación de cápsulas blandas, la película formada en el tambor de la máquina de encapsulado se llama "película húmeda". Esta película se utiliza en la máquina de encapsulado para formar cápsulas rellenas.

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

108
249

Después las cápsulas se secan utilizando varias técnicas. Durante el proceso de secado, el agua es retirada del material de relleno (cuando el material de relleno es hidrofílico) y DE la cubierta de la cápsula. El resultado es una cápsula blanda con una "película seca". La película seca incluye varios componentes, es decir, carragaen, plastificador, almidón modificado y otros similares y el "agua atrapada". El agua atrapada, de aproximadamente 6 a 12% por peso de la película seca, no puede retirarse fácilmente utilizando técnicas de secado convencionales y ni se considera al describir los componentes de la película seca como un porcentaje de la composición. Los números de la película seca son números calculados con base en un porcentaje asumido de peso del agua atrapada.

Entonces, por ejemplo, la tabla I establece los componentes de composición para formar la película del invento y rangos porcentuales de peso representativo para la película húmeda y la película seca.

TABLA 1
Prototipo de Fórmula

Componente	% Peso Película Húmeda	% Peso Película Seca
Iota-carragaen	6-12	12-24
Almidón modificado	12-30	30-60
Plastificador	5-30	10-60
Protector	0.5-2	1-4
Preservativo	0-0.2	0-0.4

Como se demostrará en los ejemplos, un aspecto del presente invento radica en el descubrimiento de que la proporción por peso del almidón modificado con respecto al iota-carragaen es crucial para la formación de películas satisfactorias. La proporción por peso del almidón modificado con respecto al iota-carragaen es de por lo menos 1.5:1, con un rango preferido de 1.5:1 a 4:1. Otra característica útil al caracterizar la película del invento es la presión de fusión. La mezcla de almidón modificado, iota-carragaen y otros componentes debe tener como resultado una película húmeda que se fusiona a presiones por encima de 207 kPa.

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

250-107
250

Así se divulga una composición conveniente para formar una película para materiales de encapsulado, la composición incluye un almidón modificado y iota carragaen en una proporción por peso de por lo menos 1.5:5., esta película puede fusionarse bajo una presión de por lo menos aproximadamente 207 kPa (30 psi). Se divulga además otra composición en la cual la proporción por peso del almidón modificado y el iota-carragaen varía entre 1.5:1 y 4:1, pero preferiblemente entre 2:1 y 3:1. Además, el invento se relaciona con una composición para formar película que pueda fusionarse, bajo presión, en un rango de 207 kPa a 2070 kPa (30 a 300 psi) y a temperaturas en el rango de 25-80°C. En una presentación preferida, la película de acuerdo con el presente invento tiene una temperatura de derretimiento de entre 2 y 25°C, y más preferiblemente entre 3 y 15°C y aún mejor entre 4 y 9°C por encima de la temperatura de fusión.

Más específicamente, las composiciones de acuerdo con este invento (expresadas como películas húmedas) incluyen entre 5-50% por peso de almidón modificado: preferiblemente entre 15-40% por peso y el almidón modificado preferido es almidón de maíz modificado con ácido hidroxipropilado. Este invento es también preferiblemente una composición en la que el iota-carragaen es por lo menos 6 y hasta 12% por peso de la composición. La composición de acuerdo con el presente invento también puede contener un plastificador como la glicerina y el plastificador puede ser hasta el 50% por peso de la composición y más preferiblemente hasta el 30% por peso de la composición.

También se divulga una composición para película seca para cápsulas blandas, la composición consiste esencialmente de 42-84% por peso de formadores de gel que incluyen una mezcla de iota-carragaen u almidón modificado, un plastificador y un protector.

También se divulga una composición conveniente para formar cápsulas blandas, la composición incluye iota-carragaen y por lo menos un almidón modificado seleccionado del grupo conformado por almidón de tapioca hidroxipropilado, almidón de maíz

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

251-100
251

TRADUCCION OFICIAL No. 5842 – Página 16

hidroxipropilado, almidón de maíz aclarado con ácido hidroxipropilado, almidón de papa, almidones de maíz modificados y pregelatinizados y en la cual el almidón tenga una temperatura de hidratación menor de aproximadamente 90°C y en la cual la proporción por peso de almidón modificado y iota-carragaen varía entre 1.5:1 y 4.0:1. El invento también se relaciona con una cápsula blanda que tiene una cobertura y un material de relleno en la cual la cobertura es una película de acuerdo con el presente invento.

En general, el invento proporciona composiciones que actúan efectivamente como reemplazo para las composiciones convencionales a base de gelatina de origen animal. Así, las composiciones del invento poseen muchas de las importantes características deseables de la gelatina. Las composiciones inventadas forman películas que son mecánicamente fuertes y muestran una elasticidad que permita que la película se estire durante el llenado (moldeado por soplado). Las películas del invento tienen estabilidad dimensional, elasticidad y fortaleza adecuada para ser utilizadas en un proceso continuo que requiera remoción del tambor de moldeado y su posterior transporte a las matrices rotatorias. Inesperadamente, la temperatura de fusión o sellamiento es substancialmente menor que el punto de derretimiento de la película del invento. Entonces, las películas formadas a partir de las composiciones del invento se fusionan simultáneamente durante las etapas de relleno y corte del proceso de matriz rotatoria cuando están sometidas a suficiente presión y a una temperatura elevada.

Una propiedad adicional inesperada de las películas de acuerdo con el invento es que el sellamiento ocurre a presiones sustancialmente más bajas que aquellas experimentadas con composiciones a base de gelatina de origen animal. Por ejemplo, las películas formadas a base de gelatina de origen animal se sellan a presiones de aproximadamente 1,724 kPa (250 psi) mientras que las nuevas películas de acuerdo con el presente invento se sellan a aproximadamente 207 kPa, preferiblemente a aproximadamente 552 kPa (30-80 psi). Esto ahorra energía y reduce el gasto experimentado por la matriz rotatoria. Igualmente, la película inventada, cuando está seca, (la película contiene

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

252

aproximadamente 6 a 12% por peso de agua) es durable e impermeable a los líquidos hidrófobos.

Tal y como se usa aquí y en las reivindicaciones, el término "fusión" significa la soldadura de dos (2) películas usando presión para que tenga como resultado una unión que no pueda separarse fácilmente. La fusión de las dos películas durante el proceso de matriz rotatoria tiene como resultado u sello que es adecuado para mantener el relleno líquido de la cápsula blanda durante el tiempo esperado de vida.

En una presentación preferida, el invento proporciona composiciones que incluyen por lo menos un almidón modificado y iota-carragaen en una proporción por peso de entre 1.5:1 y 4:1; plastificadores, protectores y opcionalmente preservativos. Estos materiales pueden formar películas que tengan suficiente estructura, elasticidad y fortaleza para poder ser retiradas a una superficie de moldeado con temperatura controlada. Inesperadamente se descubrió que una combinación de carragaen, especialmente iota-carragaen, y por lo menos un almidón modificado forma películas con características que permiten que la película sea reversiblemente estirada durante la etapa de llenado de la cápsula. Estas composiciones, como películas húmedas, contienen preferiblemente agua, 6-12% por peso de iota-carragaen, 12-30% por peso de almidón modificado, 5-30% por peso de plastificadores, 0.5-2% por peso de protectores y opcionalmente 0-0.2% por peso de preservativos.

En otra presentación, el invento proporciona películas que contienen agua y un sistema de sólidos. En las películas del presente invento, el sistema de sólidos incluye almidón modificado y iota-carragaen. Las películas del invento pueden mantener su forma sin necesidad de aplicar un soporte; ellas no pierden su forma con la separación, alargamiento, desintegración o de alguna otra manera rompiendo la película cuando no tiene soporte. Sin embargo, las películas pueden ser estiradas cuando se halan o se comprimen hasta cierto punto cuando se aplica una fuerza externa apropiada.

MARIA MARGARITA CANGINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Min. Justicia

Tal y como se utiliza aquí en las reivindicaciones, el término “almidón modificado” incluye almidones como los almidones hidroxipropilados, los almidones aclarados con ácido y otros semejantes. El único almidón nativo determinado como funcional con iota-carragaen en la preparación de películas de acuerdo con el presente invento es el almidón de papa: por eso el significado del término “almidón modificado” incluye también almidón de papa nativo sin modificar. En general, los almidones modificados son productos preparados por medio de un tratamiento químico a los almidones, por ejemplo, almidones tratados con ácido, almidones tratados con enzimas, almidones oxidados, almidones cruzados, y otros derivados del almidón. Es preferible que los almidones modificados sean derivados en donde las cadenas laterales son modificadas con grupos hidrofílicos o hidrófobos para formar una estructura más complicada con una fuerte interacción entre cadenas laterales.

Después de un diligente trabajo de los inventores involucrados, ellos determinaron que algunos almidones son escasamente funcionales en las composiciones del invento entre los cuales incluyeron los almidones con alto nivel de amilosa, los almidones nativos diferentes del almidón de papa y los almidones de eslabón cruzados. Los hidrosilatos de almidón hidrogenado que se han utilizado para estimular la desintegración de la cápsula de gelatina no serían útiles en el presente invento.

Hay dos características que ayudan a caracterizar los almidones modificados que son útiles en el presente invento, a saber: 1) temperaturas de hidratación menores de aproximadamente 90°C y 2) capacidad de formar películas. Después de un cuidadoso estudio de numerosos almidones, se ha determinado que los siguientes almidones no son útiles para el presente invento: dextrina de tapioca, almidón de maíz alto en amilosa no modificado, almidón de maíz ceroso modificado, almidón no granular, almidón de maíz alto en amilosa modificado y harina de arroz pregelatinizada.

Además, se divulga una cápsula blanda, comestible, que incluye:

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Ministerio

- a) una cobertura seca y blanda que contiene:
- (i) aproximadamente 12-24 % por peso de iota-carragaen;
 - (ii) aproximadamente 30-60 % por peso de almidón modificado;
 - (iii) aproximadamente 10-60% por peso de plastificador;
 - (iv) aproximadamente 1-4% por peso de un sistema protector dibásico do fosfato de sodio; y
- y dentro de la cual hay:
- b) material de relleno de una cápsula blanda.

En otra presentación del invento, se divulga una cápsula dentro de la cual se incluye un plastificador de glicerina o sorbitol o una mezcla de ellos y el almidón modificado se selecciona entre los siguientes: almidón de maíz modificado, almidón de maíz modificado con ácido hidroxipropilado y almidón de tapioca modificado con ácido hidroxipropilado.

El carragaen ha sido conocido por décadas como un ingrediente alimenticio útil. Mientras la sal y el azúcar son ingredientes alimenticios simples, tecnológicamente, los carragaens son ingredientes complejos y hay cientos de productos diferentes disponibles en el mercado llamados carragaens con niveles muy diferentes de precios y funcionalidad. El carragaen se obtiene por extracción acuosa de fibras naturales de algas marinas de *Gigartinaceae*, *Solieriaceae*, *Phyllophoraceae* y *Hypneaceae*, familias de la clase *Rhodophyceae* (algas marinas rojas). Las tres principales formas de carragaen son conocidas como iota, kappa y lambda. Los carragaens lambda y kappa típicamente no se encuentran juntos en la misma planta, sin embargo, cuando las diversas especies son recogidas juntas, la extracción produce una mezcla tóxica de kappa y lambda con un promedio de aproximadamente 70% de kappa y 30% de lambda. *Euchema Spinosum* es el alga marina que sirve de fuente para la producción de iota-carragaen ya sea como un extracto o como un alga *Euchema* procesada. Durante la producción de los carragaens, es usual no hacer la clasificación antes del despacho de las algas marinas a las instalaciones a donde se producen. Las algas marinas se venden generalmente con base en el tipo de alga y

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Ministrio

contenido de arena, piedras y humedad y no con base en las especificaciones funcionales. Así, los fabricantes de carragaens necesitan ensayar cada despacho de algas para determinar la calidad del carragaen a extraer para ver si es necesario hacer ajustes en el procesamiento para obtener las especificaciones deseadas. La estandarización se hace mezclando los diferentes lotes de carragaen puro (mezcla cruzada) o mezclando uno o más lotes de carragaen con otros ingredientes tales como sales (KCl, NaCl y CaCl₂) y/o azúcares (sacarosa, dextrosa, maltodextrinas, lactosa) para lograr la especificación deseada.

Tal y como se utiliza aquí y en las reivindicaciones .los porcentajes de pesos para el iota-carragaen incluye el ingrediente de estandarización.

Todos los carragaens son gomas solubles en agua que tienen la característica estructural común de ser polisacáridos lineales con una estructura de azúcar de unidades alteradas conformadas por unidades de galactosa unidas por enlaces 1, 3- β -Denlaces así como enlaces 1,4- α -D. Las propiedades fundamentales de iota, kappa y lambda son una función del número y la posición de los grupos de sulfato éster. El iota-carragaen contiene aproximadamente 30% por peso de 3,6 anhidro-D-galactosa y 32% por peso de sulfato éster . En contraste, el kappa-carragaen contiene más del 36% por peso de 3.6 anhidro-D-galactosa y 32% por peso de sulfato éster. El peso molecular varía de 100,000 a 500,000 Daltons. Los carragaens gelatinosos (kappa y iota) contienen un anillo "interno" – el anillo 3,6 anhidro. La presencia de sulfato éster hace que los carragaens estén negativamente cargados a todos los valores pH es la responsable de que los carragaens sean moléculas altamente reactivas. Los carragaens comercialmente disponibles no son compuestos químicos típicamente bien definidos. Sin embargo, a través de un control de calidad cuidadoso, se consiguen comercialmente materiales relativamente puros con las propiedades específicas.

Los tipos de carragaen (kappa y iota) son biosintetizados por el alga viva como un precursor no gelatinoso que luego se vuelve gelatinoso por la acción de la enzima,

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

dekinkase, que cataliza la formación del 3anillo ,6-anhidrogalactosa . Como se mencionó anteriormente, el iota-carragaen es solamente producido a partir de *Auchema Sponosum* y produce los geles más fuertes con iones de calcio (Ca^{++}). Los geles son muy elásticos y completamente libres de sinéresis en las concentraciones normales para aplicaciones alimenticias (es decir, 0.5 a 2% por peso). Aunque el iota-carragaen no se vuelve gel con Na^+ , las soluciones diluidas de iota-carragaen formarán soluciones tixotrópicas también con Na^+ ya que éste actúa como agente estabilizador. En la mejor modalidad del presente invento, el contenido de Ca^{++} se mantiene al mínimo.

En el iota-carragaen, las unidades de enlace 1,3- y 1,4- 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 pueden ser reemplazados por D-galactosa-6-sulfato, que puede reducir considerablemente el poder de gel del iota-carragaen.

El iota-carragaen útil en la composición de acuerdo con el presente invento debe estar conforme a la especificación establecida por las autoridades reguladoras de los Estados Unidos y Europa. El iota-carragaen no debe ser degradado y debe estar conforme a los estándares mínimos de viscosidad que corresponden a un peso molecular de aproximadamente 100K Daltons.

La sinéresis es a menudo medida en los geles de carragaen para determinar la fuerza de rompimiento y diferenciar al iota carragaen del kappa carragaen. Después de haber medido la fuerza de rompimiento, el gel es transferido a una caja de Petri y cubierto para evitar la evaporación de los geles. Después de aproximadamente cuatro (4) horas, se mide la cantidad de agua libre (la sinéresis). Un valor alto indica un kappa gelatinoso fuerte mientras que la falta de sinéresis indica iota.

La Tabla II muestra los patrones típicos y los valores del iota-carragaen.

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjsticle

TABLA II
Parámetros y Valores Analíticos Típicos del Iota-carragaen

Parámetro	Valores Típicos (Iota-Ca)	Valores Típicos Na-Iota)
Fortaleza del gel	0-100 g/cm2 (1.5% carragaen)	0
PH	7-10 (en 1.5% gel)	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%

Después de muchos esfuerzos investigativos, los inventores han determinado que el iota-carragaen solo no produce una película aceptable y que los almidones modificados solos no producen una película utilizable para encapsulado. Sin estar obligados con ninguna teoría o mecanismo, se especula que el iota-carragaen y los almidones modificados interactúan sinérgicamente para proporcionar películas con suficiente fortaleza y elasticidad para que sean útiles en el proceso de encapsulado

Las películas hechas a partir de las composiciones del invento poseen las propiedades deseables de las películas hechas de gelatina y funcionan como reemplazo efectivo de las películas de gelatina en casi todos los procesos que emplean composiciones de gelatina acuosa para la producción de cápsulas blandas. Entre estos procesos se encuentran los procesos de encapsulado con matriz rotatoria, los procesos de encapsulado con matriz recíproca, los procesos con cilindro concéntrico y los procesos para envolver tabletas con una película. El proceso de envolver con una película también es un proceso de matriz rotatoria , según lo descrito en la Patente de los Estados Unidos No. 5,146,730, cuya divulgación se incorpora en su totalidad aquí como referencia.

Así, las composiciones del presente invento proporcionan:

- i) películas mecánicamente fuertes y elásticas que se forman en un tambor de moldeado con temperatura controlada entre

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

- aproximadamente 15 y aproximadamente 60 segundos, preferiblemente menos de aproximadamente 20 segundos;
- ii) películas que, cuando se ponen en contacto una con otra, se fusionan a temperaturas de aproximadamente 25-80°C y presiones de aproximadamente 207 a aproximadamente 2070 kPa (30-300 psi)
 - (iii) películas que se fusionan (forman sellos en el proceso de matriz rotatoria) a temperaturas significativamente más bajas que las del punto de derretimiento de las películas; y
 - (iv) películas secas fuertes y durables

Otras ventajas adicionales de las composiciones del invento son:

- (i) las cápsulas preparadas no son propensas a uniones o insolubilidad debido a la interacción con materiales como los aldehídos, fenoles, acetonas, que puedan estar presentes dentro del relleno o la cobertura de la cápsula o que se formen con el pasar del tiempo por oxidación; y
- (ii) las cápsulas formadas muestran mayor estabilidad cuando se exponen a mucha humedad y temperaturas altas que las cápsulas hechas utilizando gelatina.

Las composiciones del presente invento son capaces de formar películas húmedas y/o secas sin soporte, es decir que las películas no requieren de soporte para mantener su forma y estructura. Además, las películas no se desintegran, rasgan ni fracturan a menos que se les aplique una fuerza externa significativa. Las composiciones del invento se forman en películas por medio de una variedad de métodos apropiados. Aunque el moldeado y la extrusión en un tambor de moldeado es el preferido en relación con el proceso de matriz rotatoria, otros procesos para formar películas serán evidentes para aquellos expertos en la técnica.

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

Se pueden incorporar otros componentes en las composiciones proporcionadas siempre y cuando no alteren las características del punto de derretimiento/punto de fusión de la película del invento. Entre estos componentes adicionales se incluyen agentes saborizantes, agentes de opacidad, preservativos, agentes inhibidores de quebraduras, colorantes y desintegrantes. Las composiciones inventadas típicamente se encuentran en estado húmedo cuando se añaden estos componentes. El uso de ingredientes farmacéuticos o alimenticios convencionales es aceptable.

Tal y como se unas aquí y en las reivindicaciones, la frase “una cantidad de almidón modificado efectiva para formar una película estructurada” significa una cantidad de almidón suficiente para formar una película o gel que no fluya pero tenga estabilidad dimensional. Preferiblemente “efectiva para formar un gel estructurado” significa una cantidad de almidón modificado suficiente para formar una película dimensionalmente estable que tenga un espesor de por lo menos 0.01 pulgadas.

La frase “una cantidad efectiva para dar elasticidad” significa una cantidad de iota-carragaen suficiente para proporcionar una composición a base de almidón en forma de una película con suficiente fortaleza para poder ser retirada de un tambor de moldeado durante el proceso de matriz rotatoria y también con suficiente elasticidad para ser deformada durante el proceso de matriz rotatoria cuando se presente un material de relleno entre un par de películas de la composición (moldeado por soplado).

La frase “temperatura de fusión” significa una temperatura a la cual dos películas opuestas que estén en contacto una con otra se mezclan al estar en contacto y se conviertan en una sola estructura indistinguible e inseparable.

La proporción de almidón modificado con respecto al iota-carragaen en este invento es por lo menos de 1.5:1, de preferencia de aproximadamente 1.5:1 a

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Ministerio

aproximadamente 4:1, más preferiblemente de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 3:1 . Inesperadamente, las composiciones del invento poseen la importante característica de tener una temperatura del punto de derretimiento sustancialmente mayor que la temperatura del punto de fusión. Preferiblemente, la temperatura del punto de derretimiento de una película de acuerdo con el invento es de aproximadamente 3-15°C y aún mejor de aproximadamente 4 a 9°C por encima de la temperatura del punto de fusión.

Sin estar obligado a ninguna teoría o mecanismo, se cree que el iota-carragaen funciona como un agente de elasticidad. En otras palabras, este agente de elasticidad convierte una película de almidón modificado no elástica en una película elástica. En consecuencia, las películas del invento tienen una "memoria" y son capaces de volver sustancialmente a su tamaño y forma original después de haber sido sometidas a una fuerza deformante. Por ejemplo, una película hecha de las composiciones de almidón/carragaen del invento que sea estirada en su longitud y/o ancho regresará sustancialmente a su longitud original.

Como se discutió anteriormente, entre los almidones modificados útiles en el presente invento se encuentran aquellos almidones que tienen una temperatura de hidratación por debajo de aproximadamente 90°C. Las temperaturas de hidratación para la mayoría de los almidones se encuentra disponible en la literatura, así como la información del producto para almidones comercialmente disponibles. Cuando no estén disponibles a través de la literatura, estas temperaturas de hidratación pueden ser fácilmente determinadas empleando técnicas bien conocidas por aquellos expertos en la técnica. Los almidones apropiados también deben poder formar mezclas acuosas con agua en una concentración de por lo menos 20% por peso aproximadamente para obtener una mezcla que tenga una viscosidad menor de aproximadamente 60,000 a 80,000 cps medida a una tasa de 10 seg-1 a la temperatura a la cual ocurre la hidratación del almidón.

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

Entre los almidones comercialmente disponibles y útiles en el presente invento se incluyen Pure Cote® b760 y B790 (un almidón de maíz modificado con ácido hidroxipropilado), Pure Cote® n793 (un almidón de maíz modificado y pregelatinizado), Pure Cote® B795 (un almidón de maíz modificado pregelatinizado) y Pure Set(T) B965 (un almidón de maíz nativo modificado con ácido y secado), todos ellos disponibles en *Grain Processing Corporation of Muscatine*. Otros almidones modificados, comercialmente disponibles, son C*AraTex® 75701 (almidón de tapioca modificado con ácido hidroxipropilado) disponible en *Cerestar, Inc* de Hammond, Indiana; M250 y M180 y Pure-Dent® B890 (almidón de maíz modificado) de *Grain Processing Corporation*; y *Midsol Crisp* (almidón de maíz modificado con alto nivel de amilosa) de *Midwest Grain Inc.* de Atkinson, Kansas. El único almidón nativo (no modificado) conveniente para ser usado aquí es el almidón de papa. Este almidón se encuentra disponible en Roquette como Almidón de Papa Supra Bacter.

El invento puede incluir almidones genéticamente modificados (por recombinación) y versiones híbridas. Entre los almidones genéticamente modificados e híbridos se encuentran 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 con ácido hidrolizado modificado con grupos funcionales 2-hidroxipropilo éter. Este almidón es identificado por Chemical Abstracts Service Registry No 68584-86-1. Este material se encuentra comercialmente disponible como PURE COTE® b760 Y b790 EN *Grain Processing Corporation*.

El iota-carragaen se encuentra presente en las composiciones del invento en una cantidad que, en combinación con el almidón, actúa efectivamente para que las composiciones tengan las propiedades funcionales semejantes a las de la gelatina que son requeridas. Como se discutió previamente, y como lo podrán apreciar aquellos expertos en la técnica, la película tiene lo que es conocido como una composición de cubierta húmeda y una composición de cubierta seca . Esto tiene como resultado la evaporación del agua

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

durante el proceso de fabricación de la cápsula blanda. Las cantidades preferidas de iota-carragaen varían entre 6 y 12% por peso de la composición de cubierta húmeda. Las cantidades más preferidas de iota-carragaen varían entre aproximadamente 7 y 12% por peso de la composición húmeda. Las composiciones particularmente preferidas contiene aproximadamente 9-11% de iota-carragaen, con base en el peso de la composición. Las composiciones aún más preferidas contienen aproximadamente 10% de iota carragaen por peso de la composición húmeda.

Como se demostrará en los Ejemplos, no todos los miembros de la familia de los carragaens pueden ser utilizados aquí. Los iota-carragaen estandarizados son los preferidos. Un iota-carragaen estandarizado especialmente preferido ese encuentra comercialmente disponible en *FMC Corporation* de Princeton, New Jersey, conocido como VISCARIN(t) sd289, estandarizado con 15% de dextrosa por peso. Entre otros iota-carragaens útiles se encuentran un iota-carragaen no estandarizado de *SKW BioSystems* de Baupt, Francia, conocido como XPU-HGI y el iota-carragaen no estandarizado de FMC..

En general, las composiciones para formar películas pueden contener iota-carragaen, por lo menos un almidón modificado y el resto de la composición es agua. Sin embargo, las composiciones preferidas del invento incluyen un plastificador. Entre los plastificadores apropiados se encuentran los materiales utilizados para el mismo fin en la fabricación de cápsulas de gelatina de origen animal. Los plastificadores representativos son cualquiera de la variedad de alcoholes polihídricos tales como la glicerina sorbitol, glicol propileno, glicol polietileno y otros similares. Otros plastificadores son los sacáridos y los polisacáridos. Los sacáridos y polisacáridos apropiados para ser utilizados aquí pueden producirse por hidrólisis y/o hidrogenación de un polisacárido simple o complejo.

Cuando se emplean plastificadores, éstos pueden utilizarse en cantidades hasta de aproximadamente el 60% por peso de la composición de cobertura seca o del 30% de la composición de cobertura húmeda. Las composiciones más preferidas contienen

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

263

aproximadamente 10-25% por peso, con base en el peso de la composición de cobertura húmeda y 30-50% por peso de la composición de cobertura seca.

Igualmente, la composición que forma la cápsula, es decir, la composición de la masa de la cobertura opcionalmente puede contener una composición que inhiba la fragilidad. Un ejemplo de composiciones inhibidoras de fragilidad es una mezcla de sorbitol y uno o más sorbitantes. Referirse a la Patente de los Estados Unidos No. 4,780,316.

Opcionalmente, la composición que forma la película puede contener preservativos y estabilizadores tales como parabenos mixtos, usualmente metil o propil parabenos en una proporción aproximada de 4:1. Los parabenos pueden ser incorporados en las composiciones en niveles de 0-0.2% por peso para la cobertura húmeda y 0-0.4% por peso para la cobertura seca. Debe tenerse en cuenta que en los siguientes ejemplos, los preservativos fueron incluidos en la fórmula experimental para facilitar una retención de muestras no secas para evaluaciones posteriores. Sin preservativos, las cintas húmedas retenidas se hubieran dañado por causa del crecimiento microbiano en uno o dos días. A escala comercial, los preservativos no deberían ser añadidos a la composición que forma la película porque la cinta húmeda sería rápidamente procesada a través de las máquinas de encapsulado y luego a los secadores. La película seca no sufre de crecimiento microbiano.

Los inventores han descubierto que el uso de un sistema protector en las composiciones inventadas es muy deseable. Cualquier protector conocido puede ser utilizado y los protectores de fosfato son los preferidos. Controlar el pH de la mezcla y de la película es muy importante ya que los carragaens se rompen rápidamente en condiciones de alta temperatura y acidez. Como se mencionó anteriormente, la presencia de iones Ca^{++} debe mantenerse al mínimo.

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

Las cápsulas blandas pueden ser fabricadas de acuerdo con las técnicas convencionales según lo establecido en Ebert, W.R- "Cápsulas Blandas de gelatina elástica: una forma de dosificación única", *Pharmaceutical Tech.*, Octubre 1977; Stanley, J.P. "Cápsulas Blandas de Gelatina", en *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 259-84 (Lea & Febiger); Patentes de los Estados Unidos No. 1,970,396; 2,288,327 y 2,318,718.

Las cápsulas hechas utilizando el proceso de matriz rotatoria tendrán normalmente espesores de cubierta húmeda de aproximadamente 0,024 a 0.1778, preferiblemente espesores de 0.0508 a 0.127 y mejor aún espesores de aproximadamente 0.0508 a 0.0762 cm. Las cápsulas del invento pueden ser fabricadas en cualquier forma deseada utilizando el proceso de matriz rotatoria antes mencionado.

El material de relleno del invento puede ser cualquiera de una variedad de materiales apropiados para encapsulado utilizando el aparato de matriz rotatoria. Entre los tipos de materiales que son convenientes para el encapsulado se encuentran los aceites y las emulsiones. Los componentes activos que pueden estar contenidos en aceites y emulsiones son componentes hidrófobos e hidrofílicos. Aquellos expertos en la técnica están familiarizados y reconocerán los materiales de relleno que son convenientes. Estos materiales de relleno pueden contener cosméticos, alimentos incluyendo vitaminas, líquidos, semisólidos, suspensiones, saborizantes y productos farmacéuticos. Después del relleno, las cápsulas pueden secarse por medio de técnicas convencionales, por ejemplo, secado en bandeja, utilizando un secador de tambor a algún otro método de secado.

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

Descripción detallada de las Presentaciones Preferidas

Los siguientes ejemplos muestran ciertos aspectos del presente invento. Sin embargo, debe entenderse que estos ejemplos son para fines ilustrativos y no pretenden ser definitivos en cuando a las condiciones y alcance de este invento. Debe tenerse en cuenta que cuando se dan las condiciones de reacción típicas (por ejemplo, temperatura, tiempo de reacción) las condiciones que están por encima o por debajo de estos rangos especificados también pueden usarse aunque generalmente es menos conveniente.

Puede obtenerse otro entendimiento de este invento a partir de los siguientes ejemplos no limitativos. Cada una de las siguientes composiciones está preparada por medio del método descrito a continuación. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados (°C) y todas las partes son partes por peso, a menos que se indique algo diferente.

EJEMPLO 1

Preparación del Material de la Cubierta de la Cápsula

Se utiliza un mezclador equipado con cuchillas mezcladoras medianas y un conjunto lateral de barrido para preparar una masa fundida para formar películas. El recipiente para mezclar puede calentarse o enfriarse según se requiera y opcionalmente puede estar construido de manera que una caja al vacío pueda llevarse dentro del recipiente.

Se adicionan al mezclador las cantidades de cada componente (excepto almidón y carragaen) para cada fórmula y se mezclan. Después se añaden a la mezcla el almidón y el carragaen y se mezclan al vacío. Luego se aplica calor y se agita continuamente hasta cuando la mezcla se haya fundido y esté homogénea. Muestras de cada fórmula se toman y moldean en una placa de vidrio a temperatura ambiente. Una cuchilla con muesca de aproximadamente 15 cm de ancho y 0.127 de alto se utiliza para crear el moldeado.

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

123
266

Después de enfriarse, la película (de aproximadamente 0.06 cm a 0.08 cm de espesor) es evaluada con respecto a su rigidez, elasticidad, fragilidad y fortaleza de la película. Aquellas películas caracterizadas por el investigador como que tienen algún potencial son evaluadas con respecto a las propiedades de sellado. La película es cuidadosamente retirada de la placa de vidrio, doblada por la mitad y colocada en una sellador precalentado de Midwest Pacific Corp. El brazo es bajado y puesto en contacto con la película doblada al tiempo que se aplica calor y presión. Este dispositivo también es conocido como un sellador de impulso y se utiliza para evaluar la capacidad de sellamiento de las películas húmedas en el laboratorio. Este dispositivo es una buena guía para determinar si una película experimental formaría o no un sello. Se observa después la fusión de las dos películas y se clasifican los sellos como débiles o buenos. La masa fundida se carga entonces en un tanque calentado, preferiblemente calentado eléctricamente, y se mantiene en su estado fundido hasta que se necesita para el encapsulado, si la fórmula se va a utilizar para encapsulado. Las presiones normales de la matriz rotatoria para películas de gelatina varía entre 200 y 300 lbs (91-136 kg). Por medio de este trabajo se determinó que la reducciones en la presión de sellado de más del 50% (34-868 kg) podían realizarse y aún así producir un buen sello.

Las siguientes fórmulas se prepararon según lo descrito anteriormente.

Fórmula 1

Ingrediente	% peso Película Húmeda	% peso Película Seca*
PURE-COTE® B790	15.0	33.94
VISCARIN® SD389**	8.0	15.38
Glicerina USP (plastificador)	20.0	45.25
Fosfato sodio di basic (protector)	1.0	2.26
Preservativo (parabenos)	0.20	0.45
Agua USP	55.8	
Dextrosa		2.71

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Miniusticle

124
267

Fórmula 2

Ingrediente	% peso Película Húmeda	% peso Película Seca*
PURE-COTE® B790	15.0	34.32
VISCARIN® SD389**	10.0	19.45
Glicerina USP (plastificador)	17.5	40.05
Fosfato sodio di basic (protector)	1.0	2.29
Preservativo (parabenos)	0.20	0.46
Agua USP	56.3	
Dextrosa		3.42

Fórmula 3

Ingrediente	% peso Película Húmeda	% peso Película Seca*
PURE-COTE® B760	22.0	37.29
VISCARIN® SD389**	10.0	14.41
Glicerina USP	25.8	43.73
Fosfato de sodio di basic	1.0	1.69
Preservativo	0.20	0.34
Agua USP	41.0	
Dextrosa		2.54

Fórmula 4

Ingrediente	% peso Película Húmeda	% peso Película Seca*
PURE-COTE® B760	28.0	49.56
VISCARIN® SD389**	11.0	16.55
Glicerina USP	15.8	27.96
Fosfato de sodio di basic	1.5	2.65
Preservativo	0.20	0.35
Agua USP	43.5	
Dextrosa		2.92

Fórmula 5

Ingrediente	% peso Película Húmeda
PURE-COTE®B790	27
Genuvisco TPM-1(T)	10
Glicerina USP	20
Agua USP	43

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

128
268

Fórmula 6

Ingrediente	% peso Película Húmeda
LYCARAB almidón Pregelatinizado (Roquette)	27.3
VISCARIN®SD389	10.0
Glicerina USP	15.0
Fosfato de sodio di basic	1.0
Preservativo	0.20
Agua USP	46.5

Fórmula 7

Ingrediente	% peso Película Húmeda
Almidón de papa Supra Bacter (Roquette)	15.8
Iota-Carragaen	8.0
Glicerina USP	15.0
Fosfato de sodio di basic	1.0
Preservativo	0.20
Agua USP	60.0

Fórmula 8

Ingrediente	% peso Película Húmeda	% peso Película Seca*
PURE-COTE® B790	23.5	41.96
Iota-carragaen XPU-HGO (SKW) (no estandarizado)	8,5	15.18
Glicerina USP	23.0	41.07
Fosfato de sodio di basic	1.0	1.79
Agua	44.08	

Fórmula 9

Ingrediente	% por peso
PURE-COTE®	20.0
Kappa-Carragaen	6.0
Goma Xanthan	2.0
Glicerina USP	20.0
Fosfato de Sodio di basic	1.0
Preservativo	0.20
Agua USP	50.8

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Miniusticle

Fórmula 10

Ingrediente	% peso Película Húmeda	% peso Película Seca*
PURE-COTE® B760	23.0	40.03
VISCARIN®SD389**	10.45	15.46
Glicerina USP	23.0	40.03
Fosfato de sodio di basic	1.0	1.74
Agua usp	42.55	
Dextrosa		2.73

* Valores Calculados para Cubierta seca

** Estandarizado con 15% por peso de dextrosa

Note: En los cálculos de película seca el contenido de dextrosa, a partir de iota carragaen es establecido por separado.

Las fórmulas 1,3,4,6,8 y 10 produjeron todas excelentes películas que demostraron excelente elasticidad y condiciones de sellado. la fórmula 2 produjo un sello pero muy débil comparado con las fórmulas 1,3 y 4. Esto podría ser el resultado de la proporción de almidón modificado y iota-carragaen de 1.5:1, mientras que las fórmulas 3 y 4 tenían proporciones de almidón y carragaen superiores a 2.0:1. la fórmula 5 produjo una buena película pero las características del sellado fueron más pobres que en las fórmulas 3 y 4; esto podría deberse a la alta proporción 2.7:1 de almidón con respecto al carragaen. La fórmula 7, el único almidón no modificado que se encontró para trabajar con iota-carragaen formó una película aceptable que mostró buenas propiedades de sellado. En contraste, la fórmula 9, con kappa-carragaen solamente – no iota – produjo una película quebradiza que o pudo ser sellada. Este experimento demuestra que el kappa-carragaen no es un sustituto del iota-carragaen en el presente invento.

MARIA MARGARITA CANCINO ML
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

270

EJEMPLO 2

Proceso de Matriz Rotatoria

Se utilizó una máquina de matriz rotatoria estándar (referirse a *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Lachman, Lieberman and Kanig, Editores, Tercera Edición, publicado por Lea & Febiger) para intentar fabricar cápsulas rellenas utilizando las Fórmulas 1, 4, 6 y 10. El material de relleno fue puesto en la tolva conectada a la máquina de encapsulado de matriz rotatoria. La tolva fue calentada y cubierta. Se formaron cintas del material de moldeado por medio de cualquiera de los diversos métodos convencionales, incluyendo extrusión o alimentación por gravedad del líquido de las fórmulas 1, 4, 6, 8 y 10 en un tambor giratorio de moldeado. Las fórmulas se colocaron en el tambor generalmente a una temperatura de 2-5°C por encima del punto de derretimiento de la fórmula. Esta temperatura varía de acuerdo con cada fórmula específica. El encapsulado del material de relleno entre las dos cintas de la película se hizo de acuerdo con procedimientos convencionales.

Las cápsulas preparadas de acuerdo con los procedimientos convencionales de matriz rotatoria utilizando las fórmulas 1, 3, 5 y 10, según lo establecido en el ejemplo, produjeron cápsulas durables que, al secarse, son similares en apariencia a los *softgels* tradicionales fabricados a partir de gelatina de origen animal.

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

EJEMPLO 3

Evaluación de las Propiedades de la Cápsula

Las cápsulas producidas de acuerdo con los ejemplos 1 y 2 anteriores fueron ensayadas en cuanto a desintegración y resistencia a condiciones aceleradas de almacenamiento. Se ensayaron muestras de cápsulas secas utilizando un aparato estándar USP de desintegración equipado con discos de guía. La media de la prueba fue 0.1 M HCl mantenida a 37°C. Las cápsulas se rompieron en los siguientes 3 minutos y la cobertura se desintegró dentro de los siguientes 15 minutos. Estos resultados son comparables con aquellos obtenidos utilizando una cápsula blanda a base de gelatina de origen animal.

Se almacenaron muestras adicionales en recipientes abiertos durante 3 meses a 40°C/75% de humedad relativa ("HR"), la cual es una condición estándar utilizada para acelerar la evaluación de estabilidad de las formas de dosificación farmacéuticas. También se evaluó un *softgel* a base de gelatina de origen animal llenado con aceite mineral utilizando las mismas condiciones como una medida de control. Las cápsulas de almidón modificado / carragaen permanecieron estructuralmente intactas y mostraron solamente un ablandamiento de la cobertura. En contraste, las cápsulas blandas a base de gelatina de origen animal se fusionaron y perdieron mucha de su integridad estructural. De esta manera, las cápsulas hechas de acuerdo con el invento mostraron mayor resistencia a la humedad y a la temperatura en comparación con las cápsulas convencionales a base de gelatina de origen animal.

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

109
772

EJEMPLO 4
Análisis Comparativo

La siguiente es una comparación de las características de la fórmula para cobertura de cápsula y los parámetros de matriz rotatoria relacionados para materiales convencionales a base de gelatina de origen animal, una composición en la cual la película fue formada únicamente con carragaen, y una composición de un almidón modificado/iota-carragaen de acuerdo con el presente invento. La composición de solo carragaen fue hecha esencialmente de acuerdo con las descripción publicada en la Aplicación Internacional No. WO97/07347, excepto que se utilizó 17% de carragaen en vez de 9%, según lo descrito en la Aplicación Internacional. La Tabla III muestra el punto de derretimiento de cada composición además de las condiciones de procesamiento específicas para cada composición a ser utilizada en el proceso de matriz rotatoria.

TABLA III

	Gelatina CONTROL	Almidón/Carragaen INVENTO	Carragaen CONTROL
Fórmula	30-45 gelatina; 10.30% plastificador; agua: q.s.	15-20% almidón; 8.10% iota-carragaen	17% iota-carragaen
Temperatura normal de Derretimiento	50-55°C	80-85°C	95-98°C
Moldado Operacional	60-65°C	Aprox 90-95°C	98-100°C
Temperatura Fusión para sellado (Temperatura Cufia)	40-42°C	53-75°C	98-100° C ¹
Presión	100-300 psi	50-200 psi	Sin determinar ¹
Espesor típico de la Cinta (pulgadas)	0.28-0.040	0.020-0.025	Sin determinar ¹
Velocidad de la máquina (Óptima)	2 a 3 rpm	2-6 rpm	Sin determinar ¹

¹ La temperatura de sellado (cufia) fue ajustada a la temperatura a la cual el material se fusiona, 98-100°C, que también es la temperatura de derretimiento. No hay fusión a temperaturas más bajas. El sellado y producción de cápsulas se intentó pero la cinta se derretió en la cufia. No se formaron cápsulas

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

Este ejemplo apoya la conclusión de que las composiciones de almidón/carragaen del presente invento poseen propiedades similares a las de la gelatina de origen animal y por lo tanto permiten un uso satisfactorio en el proceso de matriz rotativa. En contraste, la composición para formar películas mostrada en WO97/07347 no es aceptable para formar cápsulas blandas.

Las películas derivadas de composiciones que contienen carragaen como el único material para formar películas no poseen las propiedades deseadas de las películas de gelatina y por lo tanto no son convenientes para ser utilizadas en el proceso de matriz rotatoria.

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Min. de Educ.

181
PA

EJEMPLO 5

Las siguientes fórmulas fueron preparados según lo establecido en el Ejemplo 1, excepto que fueron preparadas en una escala de 500 gm. Las fórmulas preparadas, según lo establecido en la Tabla IV, fueron moldeadas en una placa de vidrio utilizando una barra de tracción puesta entre 0.10 y 0.127 cm de altura (0.040 a 0.050 pulgadas) para formar cintas según lo descrito en el Ejemplo 1. Las cintas de película fueron evaluadas estando húmedas y luego se dejaron secar durante toda la noche y se volvieron a evaluar. Se midieron la fortaleza, elasticidad, claridad, textura y sellamiento termal de las cintas. Todos los valores se muestran en % por peso a menos que se indique algo diferente.

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

TABLA IV
Porcentaje por 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-Carragaen	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-carragaen	5.65																
¹ Iota-carragaen		5.65		5.0	7.5	9.0											
² Pure-Cote® B760			15.0	22.0	27.3	27.3	27.3	13.5	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	45.9	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
Preservativo	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			
Leadura de algarroba								0.25			0.5	1.0					
Goma Xanthan										0.5							
³ XPU-APK Kappa Carragaen													10.0	10.0			
³ XPU-CMI Mezcla Iota-Kappa															5.5	10.0	10.0

Las fórmulas que contienen kappa-carragaen, F11 a F23, todas produjeron películas quebradizas y débiles independientemente del nivel de almidón modificado (PureCote B790). Aún la inclusión de lambda-carragaen (F11) o iota-carragaen (F12, F15-F17) al kappa no produjo películas utilizables. Aún F17 con 1% de kappa, 9% de iota y 27.3% de almidón de maíz modificado (Pure Cote B790) produjo una película no quebradiza pero que formaba un sello débil. De esta manera, aún la presencia de niveles bajos de kappa-carragaen es perjudicial para la producción de películas utilizables.

¹ Suministrado por FMC Corporation de Princeton, New Jersey
² Almidón de maíz hidroxipropilado
³ Suministrado por SKW Biosystems

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

EJEMPLO 6

Utilizando el procedimiento establecido en el Ejemplo 5, se prepararon y se evaluaron otras fórmulas. Las fórmulas se presentan en la Tabla V.

TABLA V

Componente	#28	#29	#30	#31
Lambda-Carragaen	10.0			
Iota-Carragaen LC-5 estandarizado con sacarosa		10.0		
Pure Cote ©B790	15.0	27.3	27.3	
TPH-1 Iota no estandarizado			10.0	
XPU-HGO iota				10.0
Agua	56.3	46.5	46.5	68.8
Glicerina	17.5	15.0	20.0	20.0
Na ₂ GPO ₄	1.0	1.0	1.0	1.0
Preservativo	0.2	0.2	0.2	0.2

La F28 (lambda-carragaen más almidón modificado) produjo una película muy débil que no selló. En contraste, la F29 y la F30 (iota-carragaen más almidón modificado) produjeron películas muy fuertes que dieron excelentes sellos. La F31 (solamente iota) produjo una película fuerte pero no selló.

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Ministros

EJEMPLO 7

Utilizando el procedimiento establecido en los Ejemplos 1 y 2, se prepararon las siguientes fórmulas moldeadas en una máquina rotatoria de encapsulado y se formaron cápsulas blandas con relleno de vitamina E.

TABLA VI

Componente	# 32		# 33	
	Película Húmeda	Película Seca	Película Húmeda	Película Seca
Viscarin SD-389 lota estandarizado	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
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 HGO		2.64	9.5	16.61

Se encontró que F32 y F33 eran fácilmente procesadas en la máquina de encapsulado de matriz rotatoria. Estas fórmulas representan la mejor modalidad de los inventores y produjeron cápsulas con muy pocos defectos. Las cápsulas fueron probadas posteriormente en un fluido gástrico simulado y se encontró que se disolvían y desintegraban en aproximadamente cinco (5) minutos, que es más o menos el mismo tiempo que se encuentra en las cápsulas de gelatina de origen animal disponibles comercialmente.

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minhusticia

EJEMPLO 8

En este experimento se utilizó almidón de tapioca hidroxipropilado en combinación con iota-carragaen. Para producir cápsulas blandas. La fórmula de tapioca #34 y una fórmula comparativa de maíz se muestran en la Tabla VII.

TABLA VII

Componente	#34	#35
Iota-Carragaen	10.25	10.25
Viscarin SD-389		
Almidón de tapioca hidroxipropilado	25.75	0
Glicerina	21.40	21.40
Fosfato de Sodio	41.60	41.60
Agua	1.0	1.0
Almidón de maíz hidroxipropilado	0	25.75

Se fabricaron con éxito cápsulas blandas utilizando una máquina piloto de encapsulado piloto con F34 y F35. El producto es una medida de la efectividad del proceso. Se expresa como el porcentaje de cápsulas que no gotearon después del secado respecto al número de cápsulas producidas. El producto, utilizando el almidón de maíz hidroxipropilado, fue ligeramente mejor que el producto con almidón de tapioca modificado. La fórmula #35 ha sido utilizada para producir más de 100,000 cápsulas blandas con relleno de vitamina E. El rendimiento de esta producción fue de 99.1%, el cual se considera excelente.

MARIA MARGARITA CANCINO BA.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

EJEMPLO 9

Comparativo

La fórmula establecida en la Tabla VIII investiga el uso de kappa-carragaen como único agente de elasticidad, considerando que es más barato que el iota-carragaen.

TABLA VIII

Componente	#34
Kappa-carragaen	8.0
Goma de algarroba	0.5
Goma Xanthan	0.25
Almidón de maíz hidroxipropilado Pure Cote B790	18.00
Glicerina	30.2
Fosfato Disodio	1.0
Agua	42.05

La fórmula #34 fue colocada en una máquina piloto de encapsulado de matriz rotatoria y no se tuvo éxito en la producción de ninguna cápsulas blanda intacta. La fórmula formaría películas pero debido a la pobre fortaleza mecánica, al bajo coeficiente de elasticidad y a la incapacidad de formar sellos, no fue posible producir cápsulas blandas.

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 MinJusticia

Aplicación Industrial

La fabricación económica de cápsulas blandas requiere que las cintas utilizadas para formar los geles posean ciertas propiedades específicas. Aunque la gelatina de origen animal ha seguido siendo el agente gelatinoso escogido, existen muchos inconvenientes que la industria farmacéutica quisiera superar con nuevas cápsulas blandas que no sean a base de gelatina.

El presente invento, que está basado en un descubrimiento respecto a la actividad sinérgica entre una forma de carragen específica y ciertos almidones modificados, suministrará a la industria farmacéutica una alternativa para reemplazar la gelatina de origen animal. Fue a través de experimentación diligente y observación científica que se realizaron las composiciones del invento.

En lo anterior, se ha suministrado una descripción detallada de las presentaciones preferidas del presente invento con fines ilustrativos y no limitativos. Debe entenderse que todas las demás modificaciones, ramificaciones y equivalentes obvios para aquellos expertos en la técnica que estén basados en esta divulgación deben estar incluidos dentro del alcance del invento reivindicado.

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

1288
281

Nosotros reivindicamos:

- 1. Una composición de película seca conveniente para cápsulas blandas, la composición contiene esencialmente de 42-84% por peso de formadores de gel incluyendo una mezcla de iota-carragaen y almidón modificado; agua; un plastificador y un protector.**
- 2. Una composición conveniente para formar cápsulas blandas, la composición contiene iota-carragaen y por lo menos un almidón modificado seleccionado de in grupo conformado por almidón de tapioca hidroxipropilado, almidón de maíz hidroxipropilado, almidón de maíz aclarado con ácido hidroxipropilado, almidón de papa, almidones de maíz modificados y pregelatinizados y en la cual el almidón tenga una temperatura de hidratación menor de aproximadamente 90°C y en la cual la proporción por peso de almidón modificado y iota-carragaen varía entre 1.5:1 y 4.0:1.**
- 3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 en la cual el plastificador es glicerina.**
- 4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 3 el la cual el protector es una sal de sodio o de potasio.**
- 5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 3 que además incluye un preservativo.**
- 6. Una cápsula que tiene una cobertura y un material de relleno, la cobertura consiste esencialmente en una película de acuerdo con la reivindicación 1.**

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérpreta Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

7. La cápsula de acuerdo con la reivindicación 6 en la cual hay presencia de iota-carragaen en una cantidad efectiva para la elasticidad.
8. La cápsula de acuerdo con la reivindicación 6 en la cual el almidón modificado está presente en una cantidad efectiva para una película estructurada.
9. Una composición conveniente para formar una película húmeda para materiales de encapsulado, la composición contiene un almidón modificado y un iota-carragaen en una proporción por peso de por lo menos 1.5:1; la película puede fusionarse bajo presión de por lo menos aproximadamente 207 kPa (30 psi).
10. Una composición de acuerdo con la reivindicación 9 en la cual la proporción por peso está dentro del rango de 1.5:1 a 4:1.
11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 9 en la cual la proporción por peso está dentro del rango de 2:1 a 3:1.
12. Una composición de acuerdo con la reivindicación 9 que contiene adicionalmente un sistema protector y en la cual la película puede fusionarse bajo una presión dentro del rango de 207 kPa a 2070 kPa y a una temperatura de fusión dentro del rango de 25-80°C.
13. Una composición de acuerdo con la reivindicación 12 con una temperatura de derretimiento de 4-20°C por encima de la temperatura de fusión.
14. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10 en la cual el almidón modificado representa el 12-30% por peso de la composición de la película.

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

15. Una composición de acuerdo con la reivindicación 14 en la cual el almidón modificado representa el 20-30% por peso de la composición.
16. Una composición de acuerdo con la reivindicación 9 en la cual el almidón es almidón de papa nativo.
17. Una composición de acuerdo con la reivindicación 9 en la cual el almidón modificado es almidón de maíz modificado con ácido hidroxipropilado.
18. Una composición de acuerdo con la reivindicación 9 en la cual el almidón modificado se selecciona dentro del grupo que incluye almidón de maíz modificado pregelatinizado, almidón de maíz aclarado con ácido hidroxipropilado pregelatinizado, almidón de maíz nativo modificado con ácido y secado, almidón de tapioca modificado con ácido hidroxipropilado, maltrinas, almidón de maíz modificado y almidón de maíz modificado con alta amilosa.
19. Una composición de acuerdo con la reivindicación 9 en la cual el iota-carragaen representa el 6-12% por peso de la composición.
20. Una composición de acuerdo con la reivindicación 19 en la cual el carragaen representa el 8-10% por peso de la composición.
21. Una composición de acuerdo con la reivindicación 20 en la cual el carragaen representa aproximadamente el 10% por peso de la composición.
22. Una composición de acuerdo con la reivindicación 9 en la cual el carragaen es iota-carragaen estandarizado.

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

23. Una composición de acuerdo con la reivindicación 9 en la cual el almidón modificado y el iota-carragaen representan por lo menos el 20% por peso de la composición.
24. Una composición de acuerdo con la reivindicación 9 en la cual la composición contiene además un plastificador y un protector.
25. Una composición de acuerdo con la reivindicación 24 en la cual el plastificador se selecciona del grupo conformado por glicerina, sorbitol, glicol propileno, glicol polietileno.
26. Una composición de acuerdo con la reivindicación 25 en la cual el plastificador no representa más del 50% por peso de la composición.
27. Una cápsula blanda, comible, que tiene una cobertura blanda y seca que contiene:
- (i) aproximadamente 12-24% por peso de iota-carragaen;
 - (ii) aproximadamente 30-60% por peso de almidón modificado;
 - (iii) aproximadamente 10-60% por peso de plastificador;
 - (iv) aproximadamente 1-4% por peso de sistema protector con fosfato sodio dibasico
- en la cual la cobertura rodea el material de relleno de la cápsula blanda.
28. Una cápsula blanda de acuerdo con la reivindicación 27 en la cual el plastificador está compuesta de glicerina o sorbitol o una mezcla de los dos y el almidón modificado se selecciona entre almidón de maíz modificado, almidón de maíz modificado con ácido hidroxipropilado y almidón de tapioca modificado con ácido hidroxipropilado.

MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Minjusticia

RESUMEN

Aquí se divulgan composiciones que contienen un almidón modificado y un carragaen, especialmente iota-carragaen, en donde las composiciones son convenientes para ser utilizadas en la fabricación de cápsulas blandas.


MARIA MARGARITA CANCINO M.
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1448 Min. ratific

50 página
Abral 15, 2002



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

COMMISSIONER FOR PATENTS
UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
WASHINGTON, D.C. 20531
www.uspto.gov

APPLICATION NUMBER	FILING DATE	GRP ART UNIT	FIL FEE REC'D	ATTY. DOCKET NO	DRAWINGS	TOT CLAIMS	IND CLAIMS
09/608,853	06/30/2000	1615	912	RPS6021		28	9

Donald O Nickey
Cardinal Health Inc
7000 Cardinal Place
Dublin, OH 43017

FILING RECEIPT



"OC000000005384841"

Date Mailed: 08/30/2000

Receipt is acknowledged of this nonprovisional Patent Application. It will be considered in its order and you will be notified as to the results of the examination. Be sure to provide the U.S. APPLICATION NUMBER, FILING DATE, NAME OF APPLICANT, and TITLE OF INVENTION when inquiring about this application. Fees transmitted by check or draft are subject to collection. Please verify the accuracy of the data presented on this receipt. If an error is noted on this Filing Receipt, please write to the Office of Initial Patent Examination's Customer Service Center. Please provide a copy of this Filing Receipt with the changes noted thereon. If you received a "Notice to File Missing Parts" for this application, please submit any corrections to this Filing Receipt with your reply to the Notice. When the PTO processes the reply to the Notice, the PTO will generate another Filing Receipt incorporating the requested corrections (if appropriate).

Applicant(s)

Keith Edward Tanner, Safety, FL ;
Peter Robert Draper, Lasalle, CANADA;
John J. Getz, Delaray Beach, FL ;
Stephen W. Burnett, Clearwater, FL ;
Elizabeth Youngblood, Valrico, FL ;

Continuing Data as Claimed by Applicant

Foreign Applications

If Required, Foreign Filing License Granted 08/30/2000

Title

Film forming compositions comprising modified starches and iota-carrageenan and methods for manufacturing soft capsules using same.

Preliminary Class

424

6021
received
9/11/00

Data entry by : MARTIN, DIANE

Team : OIPE

Date: 08/30/2000



**LICENSE FOR FOREIGN FILING UNDER
Title 35, United States Code, Section 184
Title 37, Code of Federal Regulations, 5.11 & 5.15**

GRANTED

The applicant has been granted a license under 35 U.S.C. 184, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" followed by a date appears on this form. Such licenses are issued in all applications where the conditions for issuance of a license have been met, regardless of whether or not a license may be required as set forth in 37 CFR 5.15. The scope and limitations of this license are set forth in 37 CFR 5.15(a) unless an earlier license has been issued under 37 CFR 5.15(b). The license is subject to revocation upon written notification. The date indicated is the effective date of the license, unless an earlier license of similar scope has been granted under 37 CFR 5.13 or 5.14.

This license is to be retained by the licensee and may be used at any time on or after the effective date thereof unless it is revoked. This license is automatically transferred to any related applications(s) filed under 38 CFR 1.53(d). This license is not retroactive.

The grant of a license does not in any way lessen the responsibility of a licensee for the security of the subject matter as imposed by any Government contract or the provisions of existing laws relating to espionage and the national security or the export of technical data. Licensees should apprise themselves of current regulations especially with respect to certain countries, of other agencies, particularly the Office of Defense Trade Controls, Department of State (with respect to Arms, Munitions and Implements of War (22 CFR 121-128)); the Office of Export Administration, Department of Commerce (15 CFR 370.10 (j)); the Office of Foreign Assets Control, Department of Treasury (31 CFR Parts 500+) and the Department of Energy.

NOT GRANTED

No license under 35 U.S.C. 184 has been granted at this time, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" DOES NOT appear on this form. Applicant may still petition for a license under 37 CFR 5.12, if a license is desired before the expiration of 6 months from the filing date of the application. If 6 months has lapsed from the filing date of this application and the licensee has not received any indication of a secrecy order under 35 U.S.C. 181, the licensee may foreign file the application pursuant to 37 CFR 5.15(b).

PLEASE NOTE the following information about the Filing Receipt:

- The articles such as "a," "an" and "the" are not included as the first words in the title of an application. They are considered to be unnecessary to the understanding of the title.
- The words "new," "improved," "improvements in" or "relating to" are not included as first words in the title of an application because a patent application, by nature, is a new idea or improvement.
- The title may be truncated if it consists of more than 600 characters (letters and spaces combined).
- The docket number allows a maximum of 25 characters.
- If your application was submitted under 37 CFR 1.10, your filing date should be the "date in" found on the Express Mail label. If there is a discrepancy, you should submit a request for a corrected Filing Receipt along with a copy of the Express Mail label showing the "date in."
- The title is recorded in sentence case.

Any corrections that may need to be done to your Filing Receipt should be directed to:

Assistant Commissioner for Patents
Office of Initial Patent Examination
Customer Service Center
Washington, DC 20231

AS
46
287

**APPLICATION FOR UNITED STATES LETTERS PATENT
BEFORE THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

FOR

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

Inventors: Keith Tanner
John J. Getz
Peter Draper
Elizabeth Youngblood
Steve Burnett

Assignee: R.P. Scherer Technologies, Inc.
2030 East Flamingo Road, Suite 260
Paradise Valley, Nevada 89119

Attorney: Donald O. Nickey, Reg. No. 29,092
Cardinal Health, Inc.
7000 Cardinal Place
Dublin, Ohio 43017
Telephone: (614) 757-5542
Facsimile: (614) 757-2243

47
289

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

Inventors: Tanner et al.

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
10 be made.

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
15 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
20 process wherein solids must be uniformly mixed and compressed, or via

298

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
5 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
10 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
15 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
20 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 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 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 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 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 ^{solability} ~~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, guaia gum, tamarind seed polysaccharide, pectin, xanthan gum, glucomannan, chitin, pluran, 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 decomposition products of sweet potato, potato, corn and the like. While
15 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.

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
5 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 may not have been modified, may be used. This
reference fails to suggest or disclose the use of gelling starches and iota-
10 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
15 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
20 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 dextrins; 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 scalable, 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
5 mono-, di- and oligo saccharides, magnesium trisilicate and silicon dioxide.

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
20 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

299 150
299

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
- 5 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".
- 10 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
- 15 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

300 151
230

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
5 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
10 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
15 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

301 128
B1

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-
5 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
10 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

303 160
303

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

305 162
305

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
5 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;
- 10 (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.

15 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.

20 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

5 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

10 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

15 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

20 carrageenan batches with other ingredients such as salts (KCl, NaCl, and CaCl₂) and/or sugars (saccharose, dextrose, maltodextrins, lactose) in order to reach the

307 184
307

desired specification. As used herein and 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, deinkase, which catalyzes the formation of the 3,6-anhydrogalactose 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.

309 #66
357

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 known to those skilled in the art. Suitable starches also
5 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
10 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
15 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
20 (unmodified) starch suitable for use herein is potato starch. Such a starch is available from Roquette as Potato Starch Supra Bacter.

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
 5 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
 10 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.

15 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
 20 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

315 1972
518

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.

316 113
916

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.

317 274
317

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.

318
2/8/21
575

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

continuous stirring were applied until the mixture became molten and homogeneous. Samples from each formulation were taken and cast onto a glass plate that was at room temperature. A blade or draw bar with a notch of about 15 cm in width and 0.127 cm in height was used to create the casting. After cooling, the film (about 0.06 cm to 0.08 cm in thickness) was evaluated for stiffness, elasticity, brittleness and film strength. Those films that were characterized by the investigator as having some potential were evaluated for sealing properties. The film was carefully removed from the glass plate and folded in half and placed on a preheated bag sealer from Midwest Pacific Corp. The arm was lowered and contacted the folded film as heat and pressure were applied. This device is also known as an impulse sealer and was used to assess the sealability of wet films in the laboratory. This device provided a good guide as to whether or not an experimental film would form a seal. The fusion of the two films was then observed and rated as a weak seal or a good seal. The molten mass was subsequently charged into a heated, preferably electrically heated holding tank and maintained in its molten state until needed for encapsulation, if the formulation was to be used for encapsulation. Normal rotary die pressures for gelatin films range from 200-300 lbs. (91-136 kg). It was determined from this work that sealing pressure reductions of greater than 50% (34-68 kg) could be realized and still produce a good seal.

The following formulations were prepared as discussed above.

320 479
925

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

321 198 221

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

10

179
32 32

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

180
323
305

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
10 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;
15 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
20 substitute for iota in the present invention.

324-181
SEP

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.

325 182
2/25
7

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.

20

326 24-183
326

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.

48A
527-

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.

15

3/8

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
5 (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.

329 186
 87

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

5 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%

330 328 327

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

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.

15

286
84
331

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.

15

189
532

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

333 190
332

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.

157
33A

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.

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.

103
9/10

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;

195
33

- (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.

339 196
339

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.