

UN MÉTODO PARA REDUCIR LA TENSIÓN EN LA CUBIERTA DE LA CÁPSULA PARA DISMINUIR LA PROPENSIÓN A ROMPERSE

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la Invención

La presente descripción se refiere a un método de tratamiento de una cubierta de cápsula para reducir la tensión dentro de la cubierta de la cápsula y disminuir la probabilidad de formación de grietas o de daño a la cubierta durante el almacenamiento o la manipulación.

2. Descripción de la Tecnología Relacionada

Las cápsulas son formas de dosificación bien conocidas que normalmente consisten en una cubierta llena de un material de relleno que contiene una o más sustancias farmacéuticas u otras sustancias. Dichas cápsulas pueden tener una cubierta de cápsula blanda o dura.

Las cubiertas de las cápsulas duras se fabrican a menudo utilizando un proceso de moldeo por inmersión. En este proceso las cápsulas se preparan sumergiendo los pernos de molde en una solución de polímero, que contiene opcionalmente uno o más agentes gelificantes y agentes co-gelificantes. Los pernos de molde están diseñados para moldear una tapa y un cuerpo de cápsula correspondiente. El cuerpo de la tapa y la cápsula se moldean para proporcionar un ajuste telescópico entre las dos partes. Los pernos de molde entonces se retiraron, invirtieron, y se secaron para formar una película sobre la superficie. Las películas de cápsulas secas, después, se retiran de los moldes y se cortan a la longitud deseada. Las tapas de ajuste telescópico aptas se ensamblan con el cuerpo de la cápsula llena, y a menudo se aplica una solución de anillado líquida para unir la tapa y el cuerpo de la cápsula entre sí. La solución anillada se deja secar, y la cápsula se envasa. Un ejemplo de este tipo de cápsula y proceso se describe en la Patente europea no. 1 915 121.

La patente estadounidense No. 8,181,425 da a conocer un aparato para sellar telescópicamente las cápsulas de cubierta dura unidas mediante la aplicación de un fluido de sellado de manera uniforme a un espacio en la cápsula, que proporciona un área de baja presión alrededor de la cápsula para eliminar el exceso de líquido de sellado. La cápsula se calienta para curar el fluido de sellado a fin de sellar la cápsula.

El sellado de microaspersión encapsulado líquido también se utiliza para hacer cápsulas de cubierta dura. En este método, una microaspersión de agua/etanol penetra las porciones de tapa y cuerpo de la cápsula para disminuir el punto de fusión en el área de sellado de la cápsula y la cápsula se calienta al aire para completar la fundición y la fusión de las porciones de cuerpo y tapa.

A medida que la popularidad de las cápsulas duras llenas de líquido (LFHC) aumenta, hay una necesidad de abordar el problema de agrietamiento de la cubierta de la cápsula. Esto puede ser particularmente problemático cuando el llenado de las cápsulas con materiales de relleno

higroscópicos que pueden causar que las cápsulas se rompan.

Mientras que la ruptura en las cápsulas rellenas con polvos puede ser una molestia, la ruptura de las LFHC es inaceptable, ya que una sola cápsula rota puede contaminar un paquete completo.

5 Las cápsulas a veces se rompen espontáneamente después del anillado mientras que las bandas se secan en las bandejas. La ruptura normalmente sólo se produce en la tapa de la cápsula. Este problema puede estar relacionado con el proceso de inmersión usado para hacer las cápsulas, que pueden resultar en que el área del hombro de las cápsulas es la más delgada y, por lo tanto, la zona más débil de la cápsula. Además, el área del hombro de la tapa coincide con el mecanismo de
10 anillo de bloqueo utilizado para unir la tapa al cuerpo de la cápsula, mientras que un ajuste de interferencia apretado entre el cuerpo y la tapa de la cápsula se utiliza para evitar que las cápsulas exploten hasta abrirse después del cierre. Este ajuste de interferencia en el anillo de bloqueo provoca tensión adicional en el área del hombro de la tapa.

Un número importante de cápsulas no se rompen en absoluto. Esto es importante porque
15 indica que hay atributos de cápsula que, si se definen y controlan, podrían proporcionar cápsulas que serían aceptables para su uso con materiales de relleno higroscópico. Estudios anteriores determinaron que una diferencia en la humedad de la habitación durante la fabricación tuvo un impacto en la tasa de agrietamiento de las cápsulas. Esto es relevante para las cápsulas rellenas con materiales higroscópicos ya que el agua en la cubierta de la cápsula puede causar agrietarse
20 cuando se expone a un material de relleno higroscópico debido a la migración de agua de la cubierta con el relleno.

La existencia de "elevadores de tensión" también se ha documentado. Los "elevadores de tensión" son puntos o áreas de la cubierta de la cápsula donde se concentra la tensión. La existencia de elevadores de tensión en la cubierta de la cápsula después de completar el proceso de fabricación
25 puede aumentar la posibilidad de agrietamiento en la cubierta de la cápsula. Las grietas se producen cuando la tensión concentrada excede la resistencia cohesiva teórica del material. (Un umbral de un material real, o "resistencia a la fractura", es siempre menor que el valor teórico debido al aumento de tensión). Los elevadores de tensión pueden tomar la forma de un ángulo agudo de una zona de transición, un orificio o grieta preformada, o una interfaz entre dos materiales diferentes o dos
30 materiales que tienen diferentes microestructuras.

Tres soluciones diferentes posibles se estudiaron previamente para resolver el problema de agrietamiento, como se describe por Fulper et.al. "Influence of mechanical stress on the formation of cracks in two-piece capsules", Tablet and Capsules, enero 2010 y Fulper et.al. "Evaluation of capsule cracking with hygroscopic fills: An alternative view", Tablet and Capsules, septiembre de
35 2009. Cada una de estas soluciones proporcionan algún beneficio, arrojan algo de luz sobre las

causas de la formación de grietas.

En primer lugar, el grosor de la cubierta de la zona del hombro puede incrementarse. Sin embargo, hay un punto en el cual el grosor ya no tiene un impacto en la cantidad de agrietamiento observado.

5 En segundo lugar, la reducción de la humedad relativa durante el proceso de fabricación resulta en un gradiente de contenido de agua menor a través del espesor de la cubierta, que también reduce la incidencia de la formación de grietas. Sin embargo, al reducir la humedad relativa tiende a causar que la cubierta de la cápsula se vuelva más quebradizo, lo que resulta en cápsulas que son más propensas a la ruptura debido a las fuerzas de impacto. Finalmente, los cambios en la
10 forma del anillo de bloqueo se pueden utilizar para reducir el número de, y el impacto de, los "elevadores de tensión" en la zona del anillo de bloqueo. Sin embargo, alterar el diseño del anillo de bloqueo puede afectar negativamente que tan segura es la fijación de la tapa y el cuerpo entre sí.

También existen cuestiones de agrietamiento durante la fabricación de cápsulas elásticas blandas dado que los elevadores de tensión pueden estar presentes en la cubierta de la cápsula
15 tras el secado de la cápsula después del proceso de llenado. Las cápsulas elásticas blandas a menudo incluyen plastificantes para reducir la temperatura de fusión o transición vítrea de la cubierta de la cápsula para prevenir o reducir la tensión inducida en la cubierta de la cápsula. Sin embargo, estos plastificantes pueden hacer que la cápsula se vuelva demasiado blanda y/o de menor resistencia al calor en una medida inaceptable lo que afecta negativamente el rendimiento de la
20 cápsula. Además, los plastificantes pueden tener un impacto negativo en la estabilidad de la cápsula. Como resultado, existe un deseo de reducir o eliminar el plastificante de la cubierta de la cápsula por estas razones.

Sin embargo, la presencia de muy poco plastificante puede causar que la cubierta de la cápsula se vuelva frágil y/o a fallar en zonas de alta tensión.

25 Por lo tanto, se requiere un sistema y métodos para el procesamiento y/o la fabricación de cápsulas para reducir la formación de grietas en las cubiertas de cápsula y/o permitir el uso de cantidades menores de plastificantes en las cubiertas de cápsulas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

30 En una primera modalidad, la divulgación se refiere a un método de tratamiento de una cubierta de cápsula blanda o dura. El método incluye una etapa de calentamiento de al menos una porción de la cubierta de cápsula blanda o dura a una temperatura por encima de una temperatura de transición vítrea de la cubierta de la cápsula, pero por debajo de una temperatura de fusión de la cubierta de la cápsula durante un tiempo suficiente para reducir la tensión interna en la cubierta de
35 la cápsula.

En la modalidad anterior, la porción de la cubierta de la cápsula se puede calentar a 2-10 °C por debajo de la temperatura de fusión de la cubierta de cápsula, o a 2-7 °C por debajo de la temperatura de fusión de la cubierta de la cápsula, o 2-3 °C por debajo de la temperatura de fusión de la cubierta de la cápsula.

5 En cada una de las modalidades anteriores, la cubierta de la cápsula puede ser una cubierta de cápsula dura. En esta modalidad, la porción de la cubierta de la cápsula dura puede ser la porción de la tapa o la porción de la cubierta de la cápsula dura pueden ser la porción donde la porción de la tapa se superpone a la porción de cuerpo de la cubierta de la cápsula, o la porción de la cubierta de la cápsula dura puede ser toda la cubierta de la cápsula.

10 En cada una de las modalidades de cubierta de cápsula dura, la etapa de calentamiento puede llevarse a cabo inmediatamente antes de cerrar la cubierta de la cápsula dura mediante el ajuste de las porciones de tapa y cuerpo entre sí, o después de que la cubierta de la cápsula dura está cerrada mediante el ajuste de las porciones de tapa y cuerpo entre sí.

En modalidades alternativas, la cubierta de la cápsula puede ser una cubierta de cápsula
15 blanda. En esta modalidad, la etapa de tratamiento térmico puede llevarse a cabo simultáneamente con el secado de la cubierta de la cápsula elástica blanda, o tras la finalización del secado de la cubierta de la cápsula elástica blanda. En cada una de las modalidades de cubierta de cápsula suaves, la porción de la cubierta de la cápsula elástica blanda puede ser toda la cubierta de la cápsula.

20 En cada una de las modalidades anteriores, el tiempo puede ser de 2 segundos a 24 horas, o de 12 horas a 24 horas, o de 2 segundos a 1 hora, o de 1 hora a 12 horas, o de 1 hora a 2 horas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es un diagrama esquemático de cadenas de polímero en una cápsula durante
25 el proceso de secado y de calentamiento.

La Figura 2 es un diagrama de flujo que muestra las etapas de un método para la fabricación y el tratamiento de una cápsula dura de dos piezas de acuerdo con una primera modalidad de la divulgación.

La Figura 3 es un diagrama de flujo que muestra las etapas de un método de fabricación y
30 tratamiento de una forma de cápsula llena elástica de acuerdo con una segunda modalidad de la divulgación.

La Figura 4 es un gráfico que muestra la temperatura de fusión de la gelatina plastificada de glicerina como una función de la humedad relativa durante el proceso de fabricación.

La Figura 5 es un gráfico que muestra la temperatura de transición vítrea de gelatina
35 plastificada de glicerina como una función de la humedad relativa durante el proceso de fabricación.

La Figura 6 es un gráfico que muestra la dureza y la resistencia al impacto como una función de equilibrio de humedad relativa durante la fabricación de las cápsulas tratadas de acuerdo con una modalidad de la presente divulgación en comparación con una modalidad de control.

La Figura 7 es un gráfico que muestra las resistencias al impacto y dureza de las cápsulas tratadas de acuerdo con una modalidad de la presente divulgación en comparación con una modalidad de control.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS MODALIDADES PREFERIDAS

Para fines ilustrativos, los principios de la presente invención se describen haciendo referencia a diversas modalidades ejemplares. Aunque ciertas modalidades de la invención se describen específicamente en este documento, un experto con conocimientos ordinarios en la técnica reconocerá fácilmente que los mismos principios son igualmente aplicables a, y se pueden emplear en, otros sistemas y métodos. Antes de explicar las modalidades divulgadas de la presente invención en detalle, debe entenderse que la invención no se limita en su aplicación a los detalles de cualquier modalidad particular mostrada. Adicionalmente, la terminología empleada en el presente documento es para el propósito de descripción y no para limitación. Además, aunque se describen ciertos métodos con referencia a los pasos que se presentan en este documento en un cierto orden, en muchos casos, estos pasos se pueden realizar en cualquier orden como se puede apreciar por un experto en la técnica; el nuevo método, por lo tanto, no se limita a la disposición particular de los pasos divulgados en el presente documento.

Cabe señalar que, tal como se utilizó en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un/una", "uno/una" y "el/la", incluyen los plurales referentes a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Así, los términos "uno", (o "una"), "uno o más" y "al menos uno" se puede utilizar en el presente documento de manera intercambiable. Los términos "que comprende", "que incluye", "que tiene" y "construido a partir de" también se pueden utilizar indistintamente.

A menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tales como peso molecular, porcentaje, proporción, condiciones de reacción, y así sucesivamente usados en la descripción y reivindicaciones son para entenderse como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente", está presente o no. Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos establecidos en la descripción y reivindicaciones son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se busca obtener mediante la presente divulgación. Como mínimo y no como un intento para limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico al menos debe interpretarse a la luz del número de dígitos significativos reportados y por la aplicación de técnicas de redondeo ordinarias. A pesar de

que los parámetros e intervalos numéricos que establecen el amplio alcance de la divulgación son aproximaciones, los valores numéricos establecidos en los ejemplos específicos se indican con la mayor precisión posible. Cualquier valor numérico, sin embargo, contiene inherentemente ciertos errores que necesariamente resultan de la desviación estándar encontrada en sus respectivas cuantificaciones durante las pruebas.

Es de entenderse que cada componente, compuesto, sustituyente o parámetro divulgado en el presente documento debe interpretarse como que es divulgado para uso solo o en combinación con uno o más de todos y cada uno de los otros componentes, compuestos, sustituyentes o parámetros divulgados en el presente documento.

También debe entenderse que cada cantidad/valor o intervalo de cantidades/valores para cada componente, compuesto, sustituyente o parámetro divulgado en el presente documento debe interpretarse como que también se divulga en combinación con cada cantidad/valor o intervalo de cantidades/valores divulgado para cualquier otro componente(s), compuesto(s), sustituyente(s) o parámetro(s) divulgado(s) en el presente documento y que cualquier combinación de las cantidades/valores o rangos de cantidades/valores para dos o más componente(s), compuesto(s), sustituyente(s) o parámetros divulgados en este documento por lo tanto también se divulgan en combinación unos con otros para los fines de esta descripción.

Se entiende además que cada límite inferior de cada rango divulgado en el presente documento debe interpretarse como se divulga en combinación con cada límite superior de cada rango divulgado en el presente documento para el mismo componente, compuesto, sustituyente o parámetro. Por lo tanto, una divulgación de dos rangos debe ser interpretada como una divulgación de cuatro rangos derivados mediante la combinación de cada límite inferior de cada rango con cada límite superior de cada rango. Una divulgación de tres rangos debe ser interpretada como una divulgación de nueve rangos derivados mediante la combinación de cada límite inferior de cada rango con cada límite superior de cada rango, etc. Además, las cantidades/valores específicos de un componente, compuesto, sustituyente o parámetro divulgados en la descripción o un ejemplo debe ser interpretado como una divulgación de cualquiera de un límite inferior o superior de un rango y por lo tanto se puede combinar con cualquier otro límite inferior o superior de un rango o cantidad/valor específico para el mismo componente, compuesto, sustituyente o parámetro divulgado en otro lugar en la solicitud para formar un rango para ese componente, compuesto, sustituyente o parámetro.

En una modalidad, la presente divulgación se refiere a un método para reducir la tensión en una cubierta de la cápsula con el fin de disminuir o prevenir el agrietamiento de la cubierta. Sin estar ligado por la teoría, se cree que las cadenas de polímero flexibles, situadas dentro de la cubierta de la cápsula pierden una cierta movilidad molecular durante el proceso de formación de la

cubierta bloqueando de este modo las cadenas de polímero en una conformación más rígida que es más frágil, lo que aumenta de esa manera la propensión de la cápsula a agrietarse. Se postula que el método de tratamiento térmico de la presente divulgación permite que las cadenas de polímero se relajen en un estado menos frágil que se retiene después de enfriar reduciendo de esta manera la fragilidad y las tensiones internas de la cubierta de la cápsula. Esto se cree que reduce o previene el agrietamiento de las cápsulas tratadas. El método es particularmente útil para las cápsulas rellenas con un material de relleno higroscópico que de otro modo exhibe una mayor tendencia a agrietarse.

Durante la fabricación o manufactura de la cápsula, la porción de la tapa y/o cuerpo de la cápsula, pueden crearse elevadores de tensión en la cubierta de cápsula que podría conducir a un fallo prematuro de la cápsula. Los materiales tales como la gelatina utilizada en la fabricación de cápsulas se endurecen y contraen durante el proceso de secado. Las cadenas de polímero se estresan porque no pueden fácilmente volver a organizarse después de que la cubierta alcanza un nivel particular de sequedad. Las cápsulas elásticas blandas a menudo pueden incluir plastificantes para reducir la temperatura de fusión o transición vítrea de la cubierta de la cápsula para prevenir o reducir las situaciones de tensión inducida antes mencionadas en la cubierta de la cápsula. Sin embargo, estos plastificantes pueden tener un impacto negativo en el rendimiento de la cápsula, o la estabilidad de la cápsula, y por lo tanto la reducción o eliminación del plastificante de la cubierta de la cápsula es deseable.

Los términos "cápsula de dos piezas" y "cápsula de cubierta dura" se usan de forma intercambiable, y ambos se refieren a cápsulas que se fabrican utilizando un sistema de dos piezas, en donde las dos piezas se encajan entre sí, por lo regular usando un ajuste de interferencia, después de insertar el material de relleno. Las cápsulas de cubierta dura por lo regular tienen un plastificante a una proporción de gelatina o polímero de 0 a 0.25.

El presente sistema y proceso es aplicable para secar tanto las cápsulas de cubierta dura, como las cápsulas elásticas blandas. El término "cápsula elástica blanda" puede referirse a las cápsulas blandas que contienen gelatina, así como otros tipos de cápsulas blandas que no contienen gelatina. Se pueden utilizar pruebas similares para las cápsulas que no contienen gelatina con el fin de determinar las temperaturas de puntos de fusión y transición vítrea para una formulación de cápsula particular que se trata con calor en los procesos descritos a continuación. La "cápsula blanda", "cápsula de gel suave" y "cápsula elástica suave" como se usa en toda la descripción se refiere a las cápsulas que contienen gelatina, u otro(s) polímero(s) en combinación con un plastificante explícito tal como glicerina, o un plastificante intrínseco tal como el agua.

La "dureza" o "suavidad" de una cápsula pueden ser determinada por una proporción de plastificante con gelatina u otro polímero. Las cápsulas duras tienen una proporción menor, por lo

regular de 0 a 0.25, y las cápsulas blandas tienen una relación más alta, que por lo regular puede variar de 0.25 a alrededor de 0.7.

Este método utiliza el calor para reducir la tensión inducida durante la fabricación y/o secado de la cubierta de la cápsula. La aplicación de calor y, opcionalmente, el secado controlado se puede utilizar para permitir que la disposición molecular de la cubierta reduzca los elevadores de tensión y con ello se reduce la propensión a la falla de la cubierta de la cápsula.

En una segunda aplicación de la presente divulgación, la porción de tapa y cuerpo de la cápsula de un sistema de cubierta de la cápsula de dos piezas se unen entre sí por unión telescópica del cuerpo de la cápsula en la tapa de la cápsula. La tapa y/o el cuerpo puede incluir una estructura formada en o sobre la superficie interna para proporcionar un ajuste de interferencia o mecanismo de bloqueo para sujetar la porción de tapa y el cuerpo de la cápsula juntos una vez ensamblados. Por ejemplo, las muescas pueden ser moldeadas en la tapa y el cuerpo de una manera dispuesta para crear un mecanismo de bloqueo. Desafortunadamente, este mecanismo de bloqueo o de otras "interferencias de ajuste" pueden aplicar tensión a la cubierta de la cápsula, y en particular a la sección más delgada de la porción de tapa de la cápsula que resulta en la formación de elevadores de tensión (Fulper et.al. "Influence of mechanical stress on the formation of cracks in two-piece capsules", Tablet and Capsules, enero 2010) La aplicación de calor a las zonas con tensión de la cubierta de la cápsula pueden proporcionar reducción de la tensión en estas zonas de la cubierta de la cápsula reduciendo así la propensión de la cubierta de la cápsula a agrietarse.

Se sabe que ciertos materiales pueden causar que se formen elevadores de tensión en las cápsulas mientras que una dinámica de la migración de agua puede causar que las cápsulas se rompan. (Fulper et.al. "Evaluation of capsule cracking with hygroscopic fills: An alternative view", Tablet and Capsules, septiembre de 2009). La aplicación de calor se puede utilizar para reducir las condiciones de tensión que se desarrollan como resultado de la migración de agua reduciendo de esta manera la propensión de dichas cubiertas de las cápsulas a agrietarse.

El sistema y métodos de la presente divulgación reduce significativamente el número de cápsulas que forman de manera inaceptable grietas ya sea a través agrietamiento espontáneo, o por medio de fuerzas de impacto mecánicas. Los métodos de la divulgación emplean calor para normalizar/recocer/reducir las tensiones internas en la cubierta de la cápsula por calentamiento de la cubierta de la cápsula a una temperatura por encima de la temperatura de transición vítrea y preferiblemente próxima a la temperatura de fusión del material de cubierta de la cápsula, por lo regular después de la finalización de la fabricación de cápsulas y el proceso de llenado. Los métodos de la invención proporcionan la ventaja adicional, en cápsulas elásticas blandas, de permitir la reducción o eliminación de plastificantes en la cobertura de la cápsula.

Cualquier método adecuado, convencional de fabricación y llenado de las cápsulas se

puede utilizar en combinación con los presentes métodos. En una aplicación del presente método, las cápsulas primero se fabrican, se secan, se llenan y, según sea necesario, se ensamblan de acuerdo con métodos convencionales. El calor se aplica, ya sea durante o después de la formación de la cápsula para permitir el reordenamiento molecular de la cubierta de la cápsula a una conformación menos frágil reduciendo o eliminando así los elevadores de tensión en la cubierta de la cápsula.

La Figura 1 ilustra esquemáticamente el efecto postulado de la aplicación de calor a la cápsula. Cuando la película empleada para generar la cubierta de la cápsula está húmeda, por lo regular durante el proceso de moldeo, las cadenas de polímero son flexibles (100). A medida que se seca la película, las cadenas de polímero pierden su flexibilidad, y se bloquean en una conformación rígida que es frágil y sujeta a agrietamiento (102). Tras la aplicación de calor suficiente al material de cubierta de cápsula seca, se permite el movimiento molecular y las cadenas de polímero se relajan en un estado menos frágil, que se mantiene durante el enfriamiento posterior (104).

En los presentes métodos, se aplica una cantidad de calor para calentar al menos una porción de la cubierta de la cápsula hasta cerca de la temperatura de fusión del material de cubierta de la cápsula.

La Figura 2 es un diagrama de flujo que representa una primera modalidad para la fabricación de cubiertas de cápsula duras, incluyendo la etapa de tratamiento térmico de la presente divulgación. En la primera etapa del método de la Figura 2, las porciones de tapa y cuerpo de una cápsula de cubierta dura se moldean en el paso (210). Las porciones de tapa y cuerpo se pueden formar por cualquier método convencional adecuado.

Preferiblemente, las porciones de tapa y cuerpo están hechas usando un método de inmersión de perno. Un método de inmersión de perno ejemplar puede incluir los siguientes pasos. En primer lugar, se prepara una solución termo-gelificante. Los pernos de cuerpo de la cápsula y pernos de tapa de cápsula se sumergen en la solución termo-gelificante para actuar como moldes. La solución se adhiere a los pernos inmersos, que se retiran de la solución, y la solución restante en la superficie de los pernos se seca en el paso (212). El cuerpo de la cápsula y las porciones de tapa pueden entonces ser retiradas de los pernos mediante agarre y extracción de los pernos.

Después de las porciones de tapa y cuerpo de la cápsula se forman y se eliminan de los pasadores, la cápsula de cubierta dura se llena en el paso (214) y las porciones de tapa y cuerpo de la cápsula están cerradas o bloqueadas mediante el ajuste de las porciones de tapa y cuerpo de la cobertura de la cápsula entre sí, preferiblemente usando un ajuste de interferencia o mecanismo de bloqueo en el paso (216). Los mecanismos de bloqueo adecuados son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, anillos de bloqueo que se moldean en las porciones de tapa y cuerpo de la

cápsula y/o aplicación de una solución de anillado a la interfaz o costura entre la porción de tapa y la porción de cuerpo de la cápsula para unir las dos porciones entre sí. En muchas modalidades las porciones de tapa y cuerpo se ajustan entre sí como partes telescópicas, es decir, la porción de cuerpo se desliza una cierta distancia dentro de la porción de tapa. Como se señaló anteriormente, la etapa de secado (212) y la etapa de cierre o bloqueo (216) puede introducir elevadores de tensión, o puntos en la cubierta de cápsula donde el agrietamiento es más probable que ocurra.

Justo antes del montaje de la cubierta de la cápsula en el paso (216), o después de montar la cubierta de la cápsula, un tratamiento térmico se aplica a por lo menos una porción de la cubierta de la cápsula en el paso (218). La etapa de tratamiento térmico (218) se puede aplicar inmediatamente antes de cerrar y/o bloquear la cápsula de tal manera que el efecto se produce durante el cierre de la cápsula como resultado de que la cápsula está a una temperatura cerca de la temperatura de reducción de la tensión crítica durante el cierre.

Alternativamente, la etapa de tratamiento térmico (218) puede ser aplicada después de cerrar la cápsula.

Preferiblemente, el tratamiento térmico se aplica a toda la cápsula, pero también se puede aplicar solamente a la porción de tapa, o a una ubicación particular de un aumento de la tensión en la cubierta de la cápsula dura, tal como el área de ambas porciones de tapa y cuerpo que se superponen como resultado del ensamblaje telescópico de la cápsula ya que esta es la parte de la cubierta de la cápsula que se somete a tensión como resultado de montaje de utilizar la cubierta de la cápsula, por ejemplo, un ajuste de interferencia.

La Figura 3 es un diagrama de flujo que representa un método para la fabricación y llenado de cubiertas de cápsulas blandas elásticas que incluyen el tratamiento térmico de la presente divulgación. El primer paso (320) del método de la Figura 3 es la fundición de las cápsulas de cubierta elástica, que se pueden conformar utilizando cualquier método convencional adecuado. Las cápsulas elásticas se forman entonces y/o llenan en el paso (322) con un material deseado. Una vez llenadas/formadas, las cubiertas de las cápsulas elásticas se secan en el paso (324). Por lo regular, se introducen elevadores de tensión durante la etapa de secado (324).

En una modalidad, la etapa de secado (324) y/o proceso de fabricación de la cápsula no calienta el material de cubierta de la cápsula por encima de la temperatura de transición vítrea del material de la cápsula. En esta modalidad, la etapa de tratamiento de calor sería útil para reducir la tensión introducida durante la etapa de secado (324) y/o el proceso de fabricación de cápsula.

En otra modalidad, la etapa de secado (324) no concluye a una temperatura superior a la temperatura de transición vítrea del material de la cápsula y de nuevo el paso de calentamiento de la invención sería útil para reducir la tensión introducida durante la etapa de secado.

En otra modalidad más, la etapa de tratamiento de calor se puede emplear para una

cubierta de cápsula elástica hecha por cualquier método que debido al almacenamiento y/o manipulación posterior para el secado de la cápsula requiere reducción de la tensión en el material de la cápsula.

5 El paso de tratamiento térmico (326) puede llevarse a cabo ya sea durante la etapa de secado (324), después de que el secado está completo o una combinación de los mismos. En este método, las cubiertas de las cápsulas elásticas se calientan en la etapa (326) para reducir o eliminar los elevadores de tensión. El tratamiento térmico se aplica preferiblemente a la totalidad de la cubierta de la cápsula, pero también se puede aplicar específicamente a una o más ubicaciones de la cubierta de la cápsula y en particular a uno o más lugares donde se espera que aumente la
10 tensión.

Para cualquiera de cápsulas de cubierta dura o cápsulas blandas, la temperatura a la que la parte tratada con calor de la cubierta de la cápsula se eleva, debe ser seleccionada a ser la temperatura a la cual ocurrirá la reducción de la tensión. Esta temperatura está por encima de la temperatura de transición vítrea para el material de cubierta de la cápsula y por debajo de la
15 temperatura de fusión del material de cubierta de la cápsula.

Preferiblemente, la temperatura es próxima a, pero por debajo de la temperatura de fusión del material empleado para formar la cubierta de la cápsula y por lo regular al menos 2°C por debajo de la temperatura de fusión del material empleado para formar la cubierta de la cápsula para evitar la fusión del material de la cubierta de la cápsula. Por ejemplo, la temperatura de la porción tratada
20 con calor de la cubierta de la cápsula puede ser llevado a una temperatura de 2-10°C por debajo de la temperatura de fusión del material empleado para formar la cubierta de la cápsula, o 2-7°C por debajo de la temperatura de fusión o 2-5°C por debajo de la temperatura de fusión, o 3-8°C por debajo de la temperatura de fusión o 3-6°C por debajo de la temperatura de fusión, o lo más preferiblemente, de 2-3°C por debajo de la temperatura de fusión del material empleado para formar
25 la cubierta de la cápsula.

Si un material a tratar tiene una temperatura de fusión muy alta o no tiene temperatura de fusión, un material tal debe ser calentado a una temperatura superior a su temperatura de transición vítrea, a fin de llevar a cabo el método de la presente invención.

Para la mayoría de los materiales, la temperatura de tratamiento caerá dentro del rango de
30 22 °C a 120 °C. Será deseable operar dentro de límite de seguridad de temperatura definido de OSHA y por lo tanto en algunos casos el aparato especial que tiene aislamiento u otras características de seguridad puede ser necesario para llevar a cabo la etapa de tratamiento térmico.

La Figura 4 es un gráfico que muestra la temperatura de fusión de la gelatina plastificada de glicerina que tienen diferentes proporciones de plastificantes con respecto a la gelatina. La Figura
35 5 es un gráfico que muestra las temperaturas de transición vítrea de gelatina plastificada de glicerina

que tienen diferentes proporciones de plastificantes con respecto a la gelatina. Estos gráficos se utilizan para determinar una temperatura adecuada para el tratamiento térmico de la cubierta de la cápsula. Los gráficos similares para diferentes polímeros, o materiales que tienen diferentes plastificantes y propiedades de fusión se pueden preparar por métodos conocidos. Aunque los rangos de temperatura preferidos con respecto a la temperatura de fusión se han discutido anteriormente, cualquier temperatura entre la temperatura de transición vítrea y la temperatura de fusión puede ser utilizada.

La temperatura elevada de la cubierta de la cápsula se mantiene durante un período de tiempo que es suficiente para reducir la tensión interna en la cubierta de la cápsula. La cantidad de tiempo necesario para el tratamiento depende de la temperatura seleccionada, el material de cubierta de la cápsula, el tipo de equipo, y el tipo de tecnología de calefacción. Para temperaturas más cercanas a la temperatura de fusión, la cantidad de tiempo necesario para el tratamiento térmico será más corto, y para temperaturas más cercanas a la temperatura de transición vítrea la cantidad de tiempo necesario para el tratamiento térmico será más largo. Si se utilizan equipos más grandes, tales como secadoras, serán necesarios tiempos de tratamiento más largos. La calefacción infrarroja o microondas también se pueden utilizar para calentar el material de la cubierta de la cápsula.

En términos generales, el tratamiento térmico por lo regular tendrá una duración de unos pocos segundos hasta 24 horas, dependiendo de los parámetros seleccionados. Una persona experta puede determinar la longitud necesaria de tiempo mediante la realización de un ensayo de dureza y/o ensayo de impacto en las cápsulas tratadas con calor para determinar si tienen propiedades aceptables. Por lo tanto, los tiempos de calentamiento pueden ser de 2 segundos a 24 horas o de 10 segundos a 18 horas. Los tiempos de calentamiento también pueden ser de 2 segundos hasta una hora o de 1-12 horas. En una modalidad preferida para su uso con las cápsulas blandas, se aplica el tratamiento térmico durante 1-2 horas utilizando un transportador. Si se utiliza un equipo de retención más grande, como secadoras, el tratamiento térmico puede durar desde 12-24 horas. Para las cápsulas de cubierta dura, preferiblemente se selecciona la temperatura para disminuir el tiempo de procesamiento. Como se puede seleccionar una temperatura alta cerca del punto de fusión, resultado de lo cual es que el tratamiento se puede aplicar calor por solo unos pocos segundos.

La humedad relativa durante el tratamiento térmico se mantiene preferiblemente a menos de 60%, y debería ser similar a o por debajo de la humedad relativa a la que se almacenará el producto terminado.

Otra ventaja del método de tratamiento térmico de la presente invención es que permite que los materiales de cubierta de cápsula elásticos se sequen más rápidamente usando procesos de secado acelerados que normalmente inducen tensión en las cubiertas de las cápsulas. El

presente proceso de tratamiento térmico se puede aplicar a dichas cápsulas posteriores a la etapa de secado acelerado para reducir la tensión en la cubierta de cápsula creada por secado acelerado. Como resultado, el tiempo de secado se puede acortar de manera significativa cuando se utiliza la etapa de tratamiento térmico del presente proceso.

Otra ventaja del método de tratamiento térmico de la invención es que puede permitir el uso de cantidades inferiores de plastificantes en la cubierta de la cápsula dado que las tensiones inducidas durante la fabricación de la cápsula pueden ser reducidas por el proceso de tratamiento térmico. Esto es beneficioso ya que el uso de plastificantes también tiene algunas desventajas que pueden reducirse o evitarse mediante la reducción de la cantidad de plastificante necesario en la cubierta de la cápsula.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos, pero no limitantes, de la presente divulgación. Otras modificaciones y adaptaciones adecuadas de la variedad de condiciones y parámetros encontrados normalmente en el campo, y que son obvias para los expertos en la técnica, están dentro del alcance de la divulgación. Los siguientes ejemplos ilustran la práctica de la presente divulgación en algunas de las modalidades preferidas.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 (impacto y dureza de las cápsulas tratadas por calor);

Se estudió el efecto del tratamiento térmico sobre la reacción de la dureza y el impacto de las cápsulas blandas. Para el experimento de control, las cápsulas que contienen un material de relleno lipofílico se colocaron en un bote de pesaje con una servilleta en la parte superior en condiciones ambientales y se les permitió el secado. Se espera que el uso de un material hidrofílico dé resultados similares.

Las cápsulas experimentales se sometieron a secado acelerado con un tratamiento de calor que se produce durante el secado. Para este proceso, la temperatura se elevó desde aproximadamente 30 °C a aproximadamente 48 °C durante aproximadamente 14 horas, después de lo cual la temperatura se llevó de nuevo a 25 °C. La humedad relativa también se mantuvo a un nivel alto durante todo el experimento y varió de 79% de HR a 2% de HR a medida que aumentó la temperatura.

La dureza de las muestras se midió utilizando un Bareiss Digitest Gelomat de acuerdo con ASTM D2240 con una velocidad de 0.01 mm/seg durante un periodo de 20 segundos. La reacción de impacto

se midió dejando caer un peso de 237.6 g desde diferentes alturas sobre la cápsula hasta que la cápsula se rompió. Un estudio humedad de sal de gabinete se realizó para comparar los resultados del impacto y la dureza en un amplio rango de humedades relativas de equilibrio.

La Figura 6 es un gráfico de los resultados de los ensayos de dureza y de impacto por encima de las humedades relativas de equilibrio (ERH) que van desde 10% hasta 50%. En todas la ERH, los resultados de impacto para las cápsulas tratadas térmicamente eran más altos que los resultados para las cápsulas de control. Más importante, como se muestra en la Figura 7, hay una dureza óptima entre 7 N y 10 N, donde los resultados de impacto son mucho mayores para las cápsulas tratadas térmicamente que para las cápsulas de control. Este es el rango de dureza en el que se considera que la mayoría de las cápsulas están aceptablemente secas.

La desintegración de las cápsulas también se probó, y no hubo diferencia significativa entre las cápsulas tratadas con calor y las cápsulas de control.

Debe entenderse, sin embargo que a pesar de que numerosas características y ventajas de la presente divulgación han sido establecidas en la descripción anterior, junto con detalles de la estructura y función de la divulgación, la divulgación es ilustrativa solamente y los cambios pueden realizarse en el detalle, especialmente en materia de forma, tamaño y disposición de las partes dentro de los principios de la presente divulgación en toda la extensión indicada por el amplio significado general de los términos en los que se expresan las reivindicaciones adjuntas.

RESUMEN

Un método de tratamiento de una cubierta de cápsula blanda o dura para reducir o disminuir la tensión en la cubierta de la cápsula. El método incluye una etapa de calentamiento de al menos una porción de la cubierta de cápsula blanda o dura a una temperatura por encima de una temperatura de transición vítrea de la cubierta de la cápsula, pero por debajo de una temperatura de fusión de la cubierta de la cápsula durante un tiempo suficiente para reducir la tensión interna en la cubierta de la cápsula. El método se puede utilizar para reducir el agrietamiento de cubiertas de cápsulas duras o blandas por medio de la aplicación del tratamiento de térmico a las cubiertas de las cápsulas rellenas después de la fabricación y llenado.

15

20

25

30

35