



NORGE

(19) [NO]

[B] (12) **UTLEGNINGSSKRIFT** (11) Nr. 161570

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

(51) Int. Cl.⁴ C 08 L 89/00, A 61 J 3/07

(21) Patentsøknad nr. **831062**
(22) Inngivelsesdag **24.03.83**
(24) Lopedag **24.03.83**
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreføringsdag -

(71)(73) Søker/Patenthaver **WARNER-LAMBERT COMPANY,**
201 Tabor Road,
Morris Plains, NJ 07950,
USA.

(41) Alment tilgjengelig fra **27.09.83**
(44) Utlegningsdag **22.05.89**
(72) Oppfinner **FRITZ WITTEW, Lupsingen,**
IVAN TOMKA, Bourguillon,
Sveits.

(74) Fullmektig **Siv. ing. Sigrun E. Græsbøll,**
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært **26.03.82, US, nr 362177.**

(54) Oppfinnelsens benevnelse **STØPEBLANDING PÅ BASIS AV GELATIN, OG**
ANVENDELSE AV BLANDINGEN FOR FREMSTILLING
AV SPRØYTESTØPTE KAPSLER.

(57) Sammendrag **Støpbar hydrofil polymerblanding, fortrinnsvis på basis**
av gelatin, for anvendelse i en kapsel-sprøyttestøpeinnretning
som er kombinert med en mikroprosessor. Blandingen har et
molekylmasseområde på 10.000 til 2.000.000 Dalton eller et
molekylmasseområde på 10.000 til 2.000.000 og 10.000.000
til 20.000.000 Dalton. Blandingen har et område for vann-
innhold fra 5 til 25 vekt%.

(56) Anførte publikasjoner **Britisk (GB) patent nr. 1298084,**
Fransk (FR) patent nr. 1230759,
USA (US) patent nr. 3653934, 3865603.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en støpbar hydrofil gelatinblanding for anvendelse ved en kombinasjon av en sprøytstøpeinnretning og en mikroprosessor, for å fremstille kapsler. Ved foreliggende oppfinnelse benyttes gelatin dannet fra forskjellige typer gelatin, innbefattet syre- eller alkali-behandlet bensubstans, syre-behandlet svinelær eller alkali-behandlet storfehud. De nevnte forskjellige typer av gelatin har et molekylvektområde på 10.000 til 2.000.000 dalton eller et molekylvektområde på 10.000 til 2.000.000 og 10.000.000 til 20.000.000 dalton. Fremgangsmåten for å bestemme molekylvektfordelingen i de forskjellige typer av gelatin som anvendes ved foreliggende oppfinnelse blir utført som beskrevet i de følgende referanser:

I. Tomka, *Chimia*. 30, 534-540 (1976)

I. Tomka et al., *Phot. Sci.* 23, 97 (1975)

Gelatin med et molekylvektområde mellom 10.000 og 2.000.000 dalton ble funnet å gi mindre misdannelse av kapseldeler etter utstøting fra en kapselform.

Kapseldannende maskiner er blitt utviklet for å benytte dyppe-støpe-teknologi. En slik teknologi involverer dypping av kapselformede plugg inn i en gelatinløsning, fjerning av pluggene fra løsningen, tørking av gelatinen på pluggene, frastripping av gelatin-kapseldelene fra pluggene, justering av lengde, skjæring, sammenføring og utstøting av kapslene. Tidligere kjente kapseldannende maskiner har benyttet en kombinasjon av mekaniske og pneumatiske elementer for å utøve disse funksjoner med hastigheter på opptil ca. 1200 kapsler størrelse 0 pr. min. Selv om de ovenfor beskrevne apparater vanligvis er egnet for de påtenkte formål, så er det ønskelig å fremstille kapsler med betraktelig høyere hastighet, over 15.000 kapsler størrelse 0 pr. minutt, samtidig med en nøyaktig regulering av egenskapene til gelatinen for å fremstille kapslene hygienisk og med minimale dimensjonelle avvik, slik at

kapslene kan fylles på utstyr som har høyere hastighet.

Et forhåndskrav til ethvert materiale for at det skal være støpbart ved en innsprøytingsprosess, er at det har evne til å passere et glassovergangspunkt ved en temperatur som er forlikelig med den termiske stabilitet ved materialet og de tekniske muligheter ved en sprøytestøpeinnretning.

Det er i US-patentskrift 4.216.240 beskrevet en sprøytestøpeprosess for fremstilling av et orientert fibrøst proteinprodukt. Det fibrøse produkt oppnådd ved denne prosess skiller seg fundamentalt fra det gjennomsluktige glasslignende materiale i kapslene oppnådd ved foreliggende oppfinnelse. For å oppnå en flytbar masse for støpeprosessen må dessuten proteinblandingen som anvendes i patentet, denatureres, og mister således sin kapasitet til å bli oppløst.

Det anvendes i US-patentskrift 4.076.846 binære blandinger av stivelse og salter av proteinmaterialer for å oppnå en spiselig formet gjenstand ved en sprøytestøpeprosess. De formede gjenstander laget av blandingen i henhold til foreliggende oppfinnelse kan fremstilles uten tilsetning av stivelse.

Det åpenbares i US-patentskrift 3.911.159 dannelsen av trådlignende proteinstrukturer for å oppnå spiselige produkter med forbedret mørhet. Formede gjenstander kan ved hjelp av foreliggende oppfinnelse fremstilles uten noen trådlignende proteinstrukturer.

Anvendelsen av en sprøytestøpeinnretning for fremstilling av kapsler av gelatin er ny og er ikke blitt foreslått i den tekniske litteratur.

Foreliggende oppfinnelse skiller seg fra den kjente teknikk som er beskrevet ovenfor ved naturen av blandingene og ved den erkjennelighet at gelatin har et oppløsningspunkt innen et temperturområde som er anvendbart ved en sprøytestøpeprosess, forutsatt at vanninnholdet i gelatinen ligger innen et karakteristisk område, hvilket gir anledning til å unngå hvilke som helt vesentlige tørke- eller fukteprosesser for kapslene.

Foreliggende oppfinnelse omfatter en forbedret hydrofil gelatinblanding for anvendelse i en forbedret automatisk sprøyttestøpeinnretning kombinert med en mikroprosessor for å regulere optimal tid, temperatur, trykk og vanninnhold i blandingen i støpte formede deler. Blandingene har et molekylvektområde på 10.000 til 2.000.000 dalton eller et molekylvektområde på 10.000 til 2.000.000 og 10.000.000 til 20.000.000 dalton.

Blandingene har et område for vanninnhold på tilnærmet 5 til 25 vekt%.

Det er derfor et primært formål med foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe en ny og forbedret støpbar blanding av gelatin for anvendelse i et sprøyttestøpe-mikroprosessor-apparat som reduserer én eller flere av de ovennevnte ulemper ved de tidligere kjente blandinger.

Et annet formål med foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe en ny og forbedret støpbar blanding av gelatin for anvendelse i et sprøyttestøpe-mikroprosessor-apparat ved en fremgangsmåte for støping av kapsler ved kontinuerlig overvåking og regulering av de aktuelle parametre for å hindre misdannelse av den støpbare gelatinblanding og ødeleggelse av kapslene.

Et ytterligere formål med foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe en støpbar blanding av gelatin for anvendelse i et sprøyttestøpe-mikroprosessor-apparat ved en fremgangsmåte for støping av kapsler med høy hastighet og med presisjon for å anvende kapslene med fylleutstyr med høy hastighet.

Støpeblandingen i henhold til oppfinnelsen er karakterisert ved at den er fremstilt ved

- a) å holde gelatin med et vanninnhold på 5-25 vekt%, regnet på gelatinen, ved en temperatur fra omgivelsestemperatur til 100°C og et trykk fra 1×10^5 - 5×10^5 N/m²,
- b) å smelte gelatinen under opprettholdelse av ovennevnte vanninnhold ved en temperatur på fra 50 til 190°C og et baktrykk på opp til 3000×10^5 N/m²,

161570

4

- c) å oppløse den smeltede gelatin i vann under opprettholdelse av ovennevnte vanninnhold ved de under punkt b) angitte temperatur- og trykkbetingelser, og
- d) å plastifisere den oppløste gelatin under opprettholdelse av ovennevnte vanninnhold ved de under punkt b) angitte temperatur- og trykkbetingelser.

Oppfinnelsen vil, både med hensyn til dens organisering og dens fremgangsmåte ved drift, sammen med ytterligere formål og fordeler med den, best forstås ved referanse til den følgende beskrivelse og i sammenheng med de medfølgende tegninger.

Fig. 1 er et oppriss av en frem- og tilbake-gående skrue i en sprøytstøpeinnretning for dannelselse av gelatin-kapseldeler.

Fig. 2 er en skjematisk fremstilling av sprøytstøpearbeidssyklusen for dannelselse av gelatin-kapseldeler.

Fig. 3 er en skjematisk fremstilling av et kombinert sprøytstøpe-mikroprosessor-apparat for kapseldeler.

Fig. 4 er en forstørret skjematisk fremstilling av utløpsenden i sprøytstøpeinnretningen.

Fig. 5 er et diagram av sammenhengen mellom skjær-viskositet i gelatin og skjær-verdien i de aktuelle områder ved foreliggende oppfinnelse.

Fig. 6 er et diagram for støpeområdet for gelatin innen områdene for tid, temperatur, trykk og vanninnhold i gelatin ved foreliggende oppfinnelse.

Fig. 7 er et diagram av avhengigheten for glasstemperaturområdet og smeltetemperaturområdet av de aktuelle vanninnholdsområder for gelatinen.

Fig. 8 er et diagram for avhengigheten av differensialkalorimeter-avsøking ved hvilken varmeforbrukshastigheten i gelatinen er plottet mot det aktuelle temperaturområdet ved foreliggende oppfinnelse.

Fig. 9 er et diagram for sammenhengen mellom den logaritmiske masse-elastiske lagringsmodul for gelatin og det aktuelle temperaturområde ved foreliggende oppfinnelse.

Fig. 10 er et diagram for avhengigheten av likevektvanninnhold i gelatinen i hele vannaktivitetsområdet.

Fig. 11 er et diagram for sammenhengen mellom differensialvann-adsorpsjonsvarme og det aktuelle område for vanninnhold i gelatin ved foreliggende oppfinnelse.

Det refereres nå til fig. 1 hvor sprøyttestøpeinnretningen 27 generelt består av tre enheter: en traktbeholderenhet 5, en innsprøytingsenhet 1 og en støpe-enhet 2.

Oppgaven til traktbeholderenheten 5 er å motta, lagre, opprettholde og mate gelatin 4 med konstant temperatur og konstant vanninnhold. Traktbeholderenheten 5 omfatter en vertikal sylinder 30 som har en lukket topp 31 med et innløp 32 deri for å motta gelatin 4. Ved bunnen av den vertikale sylinder 30 er det en lukket konisk trakt 33 og et tømmeutløp 34 for å mate gelatin 4 inn i et innløp 34 i innsprøytingsenheten 1. Der er en luftekanal 35 som opprettholder forbindelsen mellom den lukkede topp 31 og den koniske trakt 33 hvori luft sirkuleres med en blåseinnetning 36, idet lufttemperaturen blir opprettholdt med en tyristor 37 og luftens relative fuktighet blir opprettholdt med en dampinnsprøyter 38.

Oppgaven til innsprøytingsenheten 1 er å smelte, oppløse i vann og plastifisere i ekstrudertrommelen 17 gelatinen 4 som blir matet fra traktbeholderen 5 og inn i ekstruderinnløpet 54, og sprøyte den plastifiserte gelatin 14 inn i støpeenheten 2.

Oppgaven til støpeenheten 2 er å automatisk holde fast, åpne og lukke formen 6 hvor det er kapselformede hulrom 19, og støte ut kapseldelene 7 derfra.

Skruen 8 i innsprøytingsenheten 1 både roterer og beveges aksialt frem og tilbake. Når skruen 8 roterer, utøver den de funksjoner å smelte, oppløse i vann og plastifisere gelatinen 4. Når skruen 8 beveges aksialt, utøver den funksjonen å innsprøyte, ved transport og støt, den plastifiserte gelatin 14 inn

i formen 6. Skruen 8 roteres med en hydraulisk motor 9 med variabel hastighet, og et drivverk 10, og dens aksiale bevegelse er frem- og tilbake-gående med en dobbelt hydraulisk sylinder 11.

Sammenpressingen av den plastifiserte gelatin 14 foran den roterende skrue 8 tvinger tilbake skruesammensetningen 20 som inneholder skruen 8, drivverket 10 og motoren 9. Når skruesammensetningen 20 når en forhåndsbestemt tilbakeslagsstilling, blir grensebryteren 12 kontaktet. Når en definert tid er gått, hvorunder gelatinen 4 er blitt fullstendig plastifisert gelatin 14, bringer den hydrauliske sylinder 11 skruesammensetningen 20 fremover og anvender skruen 8 som et stempel for at den plastifiserte gelatin 14 skal bli innsprøytet gjennom en ventillegeme-sammensetning 50, som inkluderer en enveisventil 15, en nålventil 23, en dyse 22 og en utløpsåpning 21, inn i støpeenheten 2. Enveisventilen 15 hindrer at den plastifiserte gelatin 14 går tilbake over de spiralformede riller 16 i skruen 8. Ekstrudertrommelen 17 har damoppvarmingsspiraler 18 for å varme opp gelatinen 4 mens den blir presset sammen av skruen 8 til plastifisert gelatin 14. Det er ønskelig at den plastifiserte gelatin 14 blir oppvarmet ved den lavest mulige temperatur og at den blir transportert med den lavest mulige hastighet av skruen 8. Hastigheten for skruen 8 og oppvarmingen av den plastifiserte gelatin 14 i ekstrudertrommelen 17 med dampoppvarmede spiraler 18 regulerer kvaliteten og utløpshastigheten for den plastifiserte gelatin 14 som blir sprøytet inn i støpeenheten 2. Støpeenheten 2 inneholder formen 6 som inneholder kapselformede hulrom 19 i hvilke den plastifiserte gelatin 14 blir innsprøytet og holdt under trykk. Kjøleanordningen 24 med kjølevæske inneslutter formen 6 slik at når den plastifiserte gelatin 14 i formen 6 er avkjølt og er blitt tilstrekkelig størknet, så åpnes støpeenheten 2, formen 6 separeres og kapsel-delene 7 blir utstøtt.

Det refereres nå til fig. 1 og også til fig. 2 som viser sprøyttestøpe-arbeidssyklusen for gelatinen 4 inneholdende tilnærmet 17 vekt% vann, plottet mot tid, temperatur og trykk. Vanligvis er arbeidssyklusen for gelatinen 4 som angitt i det følgende i sprøyttestøpe-innretningen 27 i henhold til foreliggende oppfinnelse:

- a. gelatin 4 blir matet inn i traktbeholderenheten 5 hvor den blir mottatt, lagret og holdt under forhold med temperatur i området fra omgivelsestemperatur til 100°C , trykk i området fra $1-5 \times 10^{+5}$ Newton pr. kvadratmeter ($\text{N} \times \text{m}^{-2}$) og vanninnhold i området fra 5 til 25 vekt% av gelatinen,
- b. den lagrede gelatin blir smeltet under regulerte forhold med temperatur i området fra 50 til 190°C , vanninnhold i området fra 5 til 25 vekt% av gelatinen og trykk i området fra 600 til $3000 \times 10^{+5}$ $\text{N} \times \text{m}^{-2}$,
- c. den smeltede gelatin blir oppløst i vann under regulerte forhold med en temperatur i området fra 50 til 190°C , trykk i området fra 600 til $3000 \times 10^{+5}$ $\text{N} \times \text{m}^{-2}$ og vanninnhold i området fra 5 til 25 vekt% av gelatinen,
- d. den oppløste gelatin blir plastifisert under regulerte forhold med temperatur i området fra 50 til 190°C , trykk i området fra 600 til $3000 \times 10^{+5}$ $\text{N} \times \text{m}^{-2}$ og vanninnhold i området fra 5 til 25 vekt% av gelatinen,
- e. den plastifiserte gelatin blir innsprøytet i formen 6 under regulerte forhold med temperatur under 50°C , innsprøytingstrykk i området fra 600 til $3000 \times 10^{+5}$ $\text{N} \times \text{m}^{-2}$ og en klemkraft i formen 6 på under tilnærmet 600.000 Newton, og
- f. de kapselformede deler 7 blir utstøtt fra den støpte gelatin inne i formen 6.

Ved å begynne ved punkt A i fig. 2 beveger skruen 8 seg fremover og fyller formen 6 med plastifisert gelatin 14 inntil punkt B, og holder den innsprøytete plastifiserte gelatin 14 under høyt trykk, i det som kalles oppholdstiden fra punkt B inntil punkt C i fig. 2. Ved punkt B hindrer enveisventilen 15 nær enden av skruen 8 den plastifiserte gelatin 14 fra å flyte tilbake fra dysen 22 på skruen 8. I oppholdstiden blir ytterligere plastifisert gelatin 14 innsprøytet, for å oppveie sammentrekningen som skyldes kjøling og størkning av den plastifiserte gelatin 14. Senere lukkes utløpsåpningen 21, som er en smal inngang til støpeenheten 2, og således isoleres støpeenheten 2 fra innsprøytingsenheten 1. Den plastifiserte gelatin 14 inne i formen 6 har fremdeles høyt trykk. Når den plastifiserte gelatin 14 kjøles og størkner, faller trykket til et nivå

som er høyt nok til å sikre at det ikke blir synkemerker, men ikke så høyt at det blir vanskelig å fjerne kapseldelene 7 fra de kapselformede hulrom 19 inne i formen 6. Etter at utløpsåpningen 21 lukkes ved punkt C begynner rotasjonen av skruen 8. Den plastifiserte gelatin 14 blir tilpasset i det økede sylindriske rom foran skruen 8 som blir skapt ved skruens tilbakegående aksiale bevegelse inntil punkt D. Flytverdien av den plastifiserte gelatin 14 blir regulert med hastigheten på skruen 8, og trykket blir regulert ved tilbaketrykket (d.v.s. det hydrauliske trykk som virker på skruesammensetningen 20), som på sin side bestemmer trykket i den plastifiserte gelatin 14 frembragt i dysen 22 foran skruen 8. Etter frembringelse av plastifisert gelatin 14 for det neste skudd i formen 6 opphører rotasjonen av skruen 8 ved punkt D. Gelatinen 4 på den stasjonære skrue 8 fortsetter å smelte fra punkt D til punkt E ved varmeledning fra dampoppvarmingsspiralene 18 på ekstrudertrommelen 17. Denne periode kalles gjennombløtningstiden. I mellomtiden blir de **størknede kapseldeler 7 utstøtt fra formen 6.** Deretter lukkes formen 6 for å motta det neste skudd av plastifisert gelatin 14. Alle disse operasjoner er automatisert og regulert med en mikroprosessor, som senere beskrevet.

Det vises nå til fig. 2 og også til fig. 3. Sprøytestøpearbeidssyklusen i fig. 2 blir foretatt i sprøytestøpeinnretningen 27 i fig. 3 med hydrauliske og elektriske komponenter, og de tilsvarende kretser reguleres med mikroprosessoren 28 i fig. 3.

Ved anvendelse av fast-tilstands-krets og hastighet, temperatur, grense- og trykk-brytere for de elektriske og hydrauliske systemer så benytter mikroprosessoren 28 ifølge foreliggende oppfinnelse påbydende signaler i sitt minne 51 for parametrene for tids-, temperatur- og trykk-forhold i tabell 1 nedenfor for sprøytestøpearbeidssyklusen i fig. 2 som utføres med sprøytestøpeinnretningen 27 i fig. 3 ved fremstillingen av gelatin-kapseldeler 7.

Tabell 1

Område for tid, temperatur og trykk for sprøytestøpearbeidssyklusen i fig. 2:

	<u>Punkter</u>				
	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>	<u>E</u>
Tid (sekunder)	$10^{-2}-1$	$10^{-2}-1$	$10^{-2}-1$	$10^{-2}-1$	$10^{-2}-1$
Temperatur (° C)	omgivende -100	50-190	50-190	50-190	50-190
Trykk ($10^5 \times N \times m^{-2}$) (Newton pr. kvadratmeter)	1-5	600-3000	600-3000	0-3000	600-3000

Det refereres nå til fig. 3 som illustrerer kombinasjonen av sprøytestøpeinnretningen 27 og mikroprosessoren 28 ved anvendelse av fremgangsmåten i henhold til foreliggende oppfinnelse.

Kombinasjonen av sprøytestøpeinnretningen 27 og mikroprosessoren 28 omfatter seks reguleringskretser hvorav fem er lukkede ledd, helt analoge, og én er på/av. Ved å starte ved støpe-syklus-punkt A i fig. 2 opererer sprøytestøpearbeidssyklusen som følger:

Når tilstrekkelig plastifisert gelatin 14 har oppsamlet seg foran skruen 8 (tidsregulert av mikroprosessoren), og også når skruesammenstningen 20 som bærer skruen 8, drivverket 9 og den hydrauliske motor 11, er blitt skjøvet langt nok bakover mot et konstant tilbaketrykk, som regulert med reguleringskretsen 2, vil grensebryteren 12 bli utløst med følerkretsen I_4 . Ved disse to forhold blir den hydrauliske ventil, reguleringskretsen 4, utløst og bevirker at det hydrauliske fluid flyter inn i den fremre del av den hydrauliske sylindere 11. Dette støter skruesammenstningen 20 fremover, og sprøyter således inn den plastifiserte gelatin 14 i formen 6 når støpesyklus-punkt B i fig. 2 er nådd, og, styrt av mikroprosessoren 28, blir skruen 8 værende stasjonær i en viss tidsperiode inntil punkt C i denne fremre stilling under høyt trykk.

Fra støpesyklus-punkt B i fig. 2 blir den fremadskridende plastifiserte gelatin 14 kjølt ned i formen 6 og åpningen 21 lukkes ved støpesyklus-punkt C i fig. 2.

Ved støpesyklus-punkt C i fig. 2 begynner skruen 8 å rotere igjen og det hydrauliske trykk reduseres fra det i den fremre del av den hydrauliske sylinder 11 til et trykk som er litt lavere enn trykket innstilt for den bakre del av den hydrauliske sylinder 11.

Skruen 8 blir holdt under konstant trykk mot formen 6 med trykket i den bakre stilling i den hydrauliske sylinder 11. Dette blir oppnådd ved hjelp av reguleringskretsen 2 hvor en proporsjonal hydraulisk ventil blir regulert med en trykk-krets-sensor I_2 .

Når skruen 8 roterer vil det komme en nysatsing av gelatin 4 fra traktbeholderen 5. I en viss tidsperiode og ved en definert rotasjonshastighet av skruen 8, styrt av reguleringskretsen 3, blir det matet en nøyaktig mengde av gelatin 4 inn i ekstrudertrommelen 17. Reguleringskretsen 3 blir utløst med en hastighets-sensorkrets I_3 som måler rotasjonshastigheten av skruen 8 og føler tilbake til en hydraulisk proporsjonal flyt-regulerings-ventil O_3 , styrt av reguleringskretsen 3, for således å gi sikkerhet for en konstant rotasjonshastighet for den hydrauliske motor 10, uavhengig av de skiftende torsjonsvridningsmomenter fra innføringen av nysatsingen av gelatin 4.

Når fylletiden er komplett, blir rotasjonen av skruen 8 stoppet og støpesyklus-punkt D i fig. 2 er nådd. Gjennombløtningstiden fra støpesyklus-punktene D til A i fig. 2 gjør det mulig for gelatinen 14 å plastifiseres fullstendig under regulerte temperaturforhold, styrt av reguleringskretsen 1.

En temperatur-sensorkrets I_1 føler en tyristor-varmeregulator O_1 som oppvarmer ekstrudertrommelen 17 ledet av reguleringskretsen 1.

I tidsintervallet fra støpesyklus-punktene B til E på fig. 2 er formen 6 blitt avkjølt tilstrekkelig til at de endelige kapseldeler 7 kan støtes ut fra formen 6.

Etter utstøting av kapseldelene 7 kommer arbeidssyklusen tilbake til punkt A i fig. 2, hvor et visst volum av plastifisert gelatin 14 har samlet seg foran skruen 8 (følerkrets I_4 er utløst og tid er gått), slik at arbeidssyklusen i fig. 2 kan gjentas.

Det er viktig å bemerke temperatur- og fuktighetsreguleringsleddene 5 og 6 for opprettholdelse av nøyaktig vanninnhold i gelatinen i traktbeholderen 5, hvilket er vesentlig for riktig drift med de ønskede hastigheter.

Mikroprosessoren 28 inkluderer en minneseksjon 51 for å lagre de ønskede driftsparametre; en føler- og signal-seksjon 52 for å motta følersignalene for de virkelige driftsforhold, for å påvise avvik mellom de ønskede og virkelige driftsforhold, og å sende signaler for justering gjennom den utløsende seksjon 53 til tyristorene og ventilene.

Det refereres nå til fig. 4 hvor det er vist en ventil-sammensetning 50 som inkluderer utløpsåpningen 21, dysen 22, nålventilen 23 og enveisventilen 15. Disse elementer opererer som følger:

Ved punkt A i fig. 2 blir nålventilen 23 trukket tilbake fra utløpsåpningen 21, og enveisventilen 15 blir trukket tilbake fra ventil-legemet 50 slik at det dannes en innløpsåpning 55 for plastifisert gelatin 14 i dysen 22 som avgrenser et satserom for plastifisert gelatin 14. Den plastifiserte gelatin 14 blir sprøytet inn gjennom dysen 22 og inn i formen 6 under formfyllingstiden mellom punktene A og B i fig. 2. Ved punkt C i fig. 2 blir nålventilen 23 skjøvet fremover slik at utløpsåpningen 21 lukkes, og i denne tid, mellom punktene C og E i fig. 2, blir formen 6 lukket, og kapseldelen 7 i formen 6 avkjøles. Nålventilen 23 blir værende lukket mellom punktene E og A i fig. 2, og i løpet av denne tid blir kapseldelen 7 støtt ut fra formen 6. Den totale tid mellom punktene B og A i fig. 2 må være mindre enn 5 sekunder slik at den plastifiserte gelatin 14 ikke størkner i dysen 22. Dette er et viktig aspekt ved foreliggende oppfinnelse, fordi:

- a. det blir muliggjort raskere produksjonstider for å oppnå større ytelse;
- b. det blir ikke noe tap av plastifisert gelatin 14 i produksjonssyklusen på grunn av størkning i dysen 22 og i formen 6, og
- c. det er en minimal risiko for misdannelse i den plastifiserte gelatin på grunn av at den blir værende i produksjonssyklusen i en kort tid og blir bare benyttet én gang ved hver

produksjonssyklus på grunn av at den plastifiserte gelatin 14 størkner i de kapselformede hulrom 19 og ikke i dysen 22.

Enveisventilen 15 og nålventilen 23 blir utløst med en fjær-spent hevarm 25 som vanligvis lukker både utløpsåpningen 21 og dysen 22 inntil hevarmen 25 blir kamskive-utløst i overensstemmelse med signaler fra mikroprosessoren 28.

De termomekaniske egenskaper ved gelatin, d.v.s. lagrings- og tap-skjærmoduler ved forskjellige temperaturer er sterkt avhengig av vanninnholdet. Kapselstøpeprosessen ved foreliggende oppfinnelse kan anvendes for gelatin med et vanninnhold fortrinnsvis innen et område på 5 til 25%. Den nedre grense er definert av den maksimale bearbeidningstemperatur på 190°C, som på sin side ikke kan overskrides, for å unngå misdannelse. Den øvre grense er bestemt av klebrigheten til de endelige kapsler. Forkortelsene i tabell 2 nedenfor vil bli anvendt heretter i denne beskrivelse:

Tabell 2

Forkortelser av brukte fysikalske parametere

<u>Forkortelse</u>	<u>Enhet</u>	<u>Beskrivelse</u>
T_a, P_a	Grader C, N x m ⁻²	Omgivelsenes temperatur og trykk.
H(T,P)	KJoule x kg ¹	Entalpi av det hydrofile polymer-vann-system ved gitt trykk og temperatur.
$\kappa(T,P)$	N ⁻¹ x m ²	Sammentrykkbarhet av den hydrofile polymer ved gitt temperatur og trykk. Dens tallverdi er den relative volumforandring som skyldes forandring av trykket med en enhet.
$\alpha(T,P)$	(°C) ⁻¹	Volumetrisk termisk utvidelseskoeffisient for den hydrofile polymer ved gitt temperatur og trykk. Dens tallverdi er den relative volumforandring som skyldes forandring av temperatur med en enhet.

$V(q, T, P)$	kg x sek. ⁻¹	Dette er flytverdien for den hydrofile polymer ved gitt temperatur og skjær-deformasjonsgrad og trykk. Dens tallverdi er volumet av en smelte som forlater tverrsnittet av en sprøyttestøpeinnretning i en tidsenhet på grunn av den påførte skjær-deformasjonsgrad.
$T_{G1}; T_{G2} (X)$	Grader C	Temperaturområdet for glass-overgangen for den hydrofile polymer.
$T_{M1}; T_{M2} (X)$	Grader C	Temperaturområdet for smeltingen av den delvis krystallinske hydrofile polymer.
$T_E(t)$	Grader C	Temperaturen i den hydrofile polymer i dyseområdet i inn-sprøytings-enheten.
$T_M(t)$	Grader C	Temperaturen i den hydrofile polymer i formen.
P_M	N x m ⁻²	Trykket i den hydrofile polymer i formen.
P_E	N x m ⁻²	Trykket i dyseområdet i den hydrofile polymer
X		Vanninnholdet i den hydrofile polymer, uttrykt som vektfraksjon av systemet vann - hydrofil-polymer.

For å kontrollere og regulere sprøyttestøpe-prosessen (IMP) må vi ha kjennskap til

(1) varmekonsumet ved smelteprosessen:

$$H(T_E, P_E) - H(T_a, P_a)$$

(2) oppvarmingshastigheten for de hydrofile polymerer i sprøyttestøpeinnretningen. For å beregne dette må vi ha varmeledningstallet for den hydrofile polymer og varmeoverføringstallet for den hydrofile polymer og det spesifikke konstruksjons-

materiale i trommelen som er i kontakt med den hydrofile polymer. Oppvarmingshastigheten og varmeforbruket for den hydrofile polymer gir det minste tidsintervall som er nødvendig for å gjøre den hydrofile polymer klar til innsprøyting, og den nødvendige oppvarmingskraft i sprøyttestøpeinnretningen.

(3) T_E som avhenger av X for de hydrofile polymerer. Dersom vanninnholdet i den hydrofile polymer i formen er for lavt, vil den resulterende T_E bli for høy og forårsake misdannelse. Et minste vanninnhold på 5 vekt% er nødvendig for å holde T_E under 190°C .

(4) flytverdien $V(\mathcal{G}, T, P)$ som også er sterkt avhengig av vanninnholdet i den hydrofile polymer. For å få en raskere IMP må vi ha en høy flytverdi $V(\mathcal{G}, T, P)$ som kan oppnås ved et høyere vanninnhold.

Den øvre grense for vanninnholdet er begrenset av klebrighet og mekaniske feil i kapslene. Et vanninnhold på 0,25 kan vanligvis ikke overskrides. Det område innen hvilket kapslene kan støpes ved fremgangsmåten i henhold til foreliggende oppfinnelse, er derfor ved et vanninnhold på 0,05 til 0,25. Det blir dannet bedre kapsler med et vanninnhold i området mellom 0,10 og 0,20, og de beste kapsler blir dannet med et vanninnhold i området mellom 0,12 og 0,18.

Den hydrofile polymer i formen vil få redusert volum på grunn av temperaturforandringen $T_M - T_a$. Dette vil resultere i hulrom og forminsknet størrelse på kapslene, som derfor vil få uakseptabel kvalitet. Det er et absolutt krav ved kapsel-fremstillingen at de dimensjonelle avvik er mindre enn 1%. For å kompensere for krymping ved temperaturforandring må formen fylles ved et bestemt trykk P_M . Dette fyllingstrykk bestemmes av størrelsene $\alpha(T, P)$ og $\chi(T, P)$. Innsprøytingstrykket (P_E) avhenger igjen av T_E , hvilken, som vist, allerede er sterkt avhengig av X .

Det refereres nå til fig. 5, hvor den skjærgrad-avhengige skjærviskositet i gelatin ved 90°C er vist for gelatin med et vanninnhold X på 0,17. Kapillaren har en diameter på $d = 1,05$ mm og en lengde på 5,0 mm. Forholdet mellom lengde og diameter er derfor $L/d = 4,75$.

Det refereres nå til fig. 6, som viser et støpeareal-diagram for gelatin med vanninnhold på 0,17. Under sprøyte-

støping blir den plastifiserte gelatin diskontinuerlig ekstrudert og umiddelbart avkjølt i en form med ønsket utforming av kapsel-delen. Støpbarhet avhenger av gelatineegenskapene og prosessforholdene, hvorav de termomekaniske egenskaper til gelatinen og også geometri-, temperatur- og trykk-forholdene i formen, er de viktigste. I støpeareal-diagrammet i fig. 6 er grensene for trykk og temperatur vist for bearbeidelse av gelatin ved kombinasjonen av sprøytestøping-mikroprosessor ved foreliggende oppfinnelse. Den maksimale temperatur på 190°C er bestemt ved synlig misdannelse av gelatin over denne grense. Den nedre temperaturgrense på 50°C ble bestemt ved utvikling av for høy viskositet og smelte-elastisitet i det anbefalte område for vanninnhold X: 0,05 til 0,25. De høyere trykkgrenser på $3 \times 10^8 \text{ N} \times \text{m}^{-2}$ er gitt ved begynnelsen av flashingen når den smeltede gelatin flyter i kløften mellom de forskjellige metallpressformene som danner formene, og således skaper tynne vev festet til de støpte gelatin-kapseldeler ved skillegrensene. De nedre trykkgrenser på ca. $6 \times 10^7 \text{ N} \times \text{m}^{-2}$ blir bestemt ved korte skudd, når formen ikke kan bli fullstendig fylt med gelatinen.

Tabell 3

Arbeidsparametere for sprøytestøpeprosess

Densitet	$1,3 - 1,2 \times 10^3 \text{ kg} \times \text{m}^{-3}$
Krystallinitet	25%
$H(T_E, P_E) - H(T_a, P_a)$	$0,32 \text{ KJoule} \times \text{kg}^{-1}$
Netto oppvarmingsytelse for 10 kg's smelte pr. time (svarende til 10^6 kapsler pr. time)	$3,5 \times 10^5 \text{ KJoule}$
Varmeledningstall (20°C) for gelatin	$1,0 \text{ KJoule} \times \text{m}^{-1} \times \text{h}^{-1} \times \text{grader}^{-1}$
Sammenpressbarhet $\chi(T_E, P_E)$	$5 \times 10^{-10} \text{ N}^{-1} \times \text{m}^2$
$\alpha(T_a, P_a)$	$8 \times 10^{-5} (\text{grader C})^{-1}$
Sammentrekning på grunn av krystallisering	neglisjerbar
Kritisk skjærdeformasjonsgrad	$10^4 - 10^5 \text{ sek.}^{-1}$

De hydrofile polymerer, fortrinnsvis forskjellige gelatintyper, blir ekstrudert og innsprøytet under de følgende forhold:

Det refereres nå til fig. 7, hvor glassovergangsområdet og smeltetemperaturområdet er vist som funksjon av sammensetningen av gelatin/vann-systemet. Ved temperaturer under glassovergangsområdet er vanlig gelatin, som er kommersielt tilgjengelig, en delvis krystallinsk hydrofil polymer som inneholder tilnærmet 70 volum% amorfe deler og tilnærmet 30 volum% krystallinske deler (areal I i fig. 7). Slike gelatinpreparater blir vanligvis kalt kaldtørkede gelatiner. Ved å heve temperaturen ved nevnte gelatin-tilvirkning med et bestemt vanninnhold vil gelatinen passere gjennom glassovergangsområdet.

Det refereres nå til fig. 1, hvor nevnte oppvarmingsprosess av gelatinen vil foregå inne i ekstrudertrommelen 17. Det refereres så til fig. 2 hvor nevnte oppvarmingsprosess av gelatinen vil foregå under hele sprøyttestøpe-arbeidssyklusen. Arealet i fig. 7 mellom glassovergangsområdet og smelteområdet er kalt areal II. I areal II finner vi krystallinsk gelatin og en gelatinsmelte. Glassovergangen er ikke et termodynamisk overgangsområde av noen størrelsesorden men er karakterisert ved en forandring av molekylarbevegelsen i gelatinmolekylene og ved en forandring av masse-lagringsmodulen til den amorfe gelatin med flere størrelsesordener. Ved å passere fra areal II til areal I i fig. 7 vil overføringsbevegelsene for gelatinmolekylene eller slike med større deler av nevnte molekyler, bli frosset i glassovergangs-temperaturområdet, og dette vil gjen speiles ved en forandring i den spesifikke varme (c_p) og den volumetriske termiske utvidelseskoeffisient (α) i nevnte temperaturområde. Ved passering fra areal II til areal III vil, på grunn av kryssingen av smelteområdet for den krystallinske gelatin, den spiralformede del av gelatinen smelte. Det refereres nå til fig. 1 hvor nevnte oppvarmingsprosess av gelatinen vil foregå inne i ekstrudertrommelen 17. Det refereres så til fig. 2 hvor nevnte oppvarmingsprosess av gelatinen vil foregå under hele sprøyttestøpe-arbeidssyklusen. Nevnte skruelinje-spiralovergang er en virkelig termodynamisk overgang av første grad og er en endotermisk prosess. Slike overganger kan påvises ved avskings-kalorimetri eller ved måling av forandringen av den lineære viskoelastiske masse-lagringsmodul som skyldes forandring

av temperaturen. En typisk plottning av en temperatur-avsøking med et differensial-kalorimeter er vist i fig. 8. På ordinaten er plottet hastigheten av varmeforbruket for prøven i forhold til en sammenligningsprøve (tom prøve-holder). Hastigheten av varmeforbruket for denne prøve skyldes forandringen av temperaturen i gelatinprøven, og nevnte temperatur er plottet på abscissen som grader Kelvin. Basis-linjeskiftet på nevnte plottning tilsvarer glassovergangen og spissen tilsvarer smeltingen eller skruelinje-spiral-overgangen. Den lineære viskoelastiske masselagringsmodul E kan måles som små sinusformede skjær-deformasjoner i gelatinprøven. Forandringene i nevnte modul for en typisk gelatinprøve med vanninnhold $X = 0,13$ er plottet som funksjon av prøvetemperaturen i fig. 9. Ved glassovergangstemperaturen og ved smelte- eller skruelinje-spiralovergangstemperaturen forandres nevnte modul med flere størrelsesordener. Som vist i fig. 9 foreligger det en ytterligere overgangstemperatur over smelteområdet, og nevnte overgang er karakterisert ved et ytterligere fall i nevnte modul E . Vi vil kalle temperaturen ved nevnte overgang for løsnings-temperaturen. I temperaturområdet T_G til T_M er gelatinen i den gummi-elastiske tilstand, og de krystallinske områder eller fibriller representerer de elastiske aktive elementer i nettverket.

Lignende nettverk foreligger i det plastifiserte mikrokrySTALLINSKE polyvinylklorid (PVC). De krystallinske områder gir diffraksjonsmønstre av x-stråler i nevnte PVC, men ikke i gelatinen. [I. Tomka, *Chimia* 30, 534-540 (1976); I. Tomka et al. *Phot. Sci.* 23, 97 (1975)]. I temperaturområdet: T_M til T_S er gelatinen i den viskoelastiske gummielastiske tilstand. Det elastiske aktive nettverk i nevnte tilstand for gelatinen er lik i de fleste polymersmelter ved et temporært nettverk. Nevnte temporære nettverk skyldes sammenflokkning av polymermolekylene. Spesielt i gelatinen bidrar de sterke gjensidige innvirkninger mellom makromolekylene (hydrogen-broer, dipol-dipol-innvirkninger) med en viktig del til det elastiske aktive temporære nettverk. Ved løsnings-temperaturen brytes nevnte temporære nettverk og gelatinmolekylene oppløses, spesielt på grunn av nærvær av vann. Ved en temperatur høyere enn T_S faller lagringsmodulen til ekstremt lave verdier; mindre enn $10^5 \times \text{Nm}^{-2}$, som vist i fig. 9.

Ved foreliggende oppfinnelse ble det funnet at bearbeidningen (sprøytestøping, blåsestøping etc.) av gelatinen bør foregå ved en temperatur som er høyere enn T_S .

Det refereres til fig. 1 hvor oppvarmingen av gelatinen til en temperatur som er høyere enn T_S foregår i den foranliggende del av ekstrudertrommelen 17. Nevnte oppvarmingsprosess vil bli opprettholdt ikke bare av dampoppvarmingsspiralene 18, men for en stor del av den indre friksjon under sprøytestøpingen på grunn av den høye deformasjonsgrad. Det vises nå til fig. 2 hvor nevnte oppløsningsprosess spesielt vil foregå mellom punktene A og B på arbeidssyklusen. Det ble funnet at den reversible elastiske deformasjon av den sprøytestøpte gelatin etter åpning av formen 6, er neglisjerbar dersom temperaturen i gelatinen under innsprøytingsprosessen er høyere enn T_S . Ellers vil støpesekvensen falle med minst én størrelsesorden.

Det refereres nå til fig. 2, hvor den nødvendige avkjølingsperiode for gelatinen i formene - for å hindre all reversibel elastisk deformasjon av nevnte gelatin - vil foregå mellom punktene B og E i arbeidssyklusen. En begrensning av støpesekvensen til lav hastighet koblet sammen med langt opphold for gelatinen i formen (mer enn 5 sek.) er uønsket av to årsaker: lavt produktutbytte og tap av vanninnhold i gelatinen i ekstruderen. Ved den forhøyede innsprøytingstemperatur blir det alltid transport av vann fra den varme til den kalde gelatin i ekstrudertrommelen. (Se D. Gehrman, Thesis, Universitetet i Darmstadt 1979). Nevnte vanntransport kan kompenseres på grunn av transporten av gelatinen med skruen i den motsatte retning.

Det refereres til fig. 1 hvor nevnte transport av gelatin vil bli opprettholdt med skruen 8. Det refereres til fig. 2 hvor nevnte transport av gelatin vil foregå mellom punktene A og B og videre mellom punktene C og D i arbeidssyklusen. For å bygge opp et stasjonært vanninnhold i gelatinen i smelteområdet i ekstrudertrommelen, er det nødvendig å arbeide med en innsprøytingssekvens som er kortere enn 5 sekunder. For å fastsette et konstant og tilstrekkelig høyt vanninnhold i gelatinen i ekstrudertrommelen, er det dessuten nødvendig å anvende gelatin eller andre hydrofile polymerer med riktig form på både sorpsjons-

isotermen (se fig. 10) og den differensielle sorpsjonsvarme som en funksjon av vanninnholdet (se fig. 11). Det konstante vanninnhold i gelatinen i ekstrudertrømmelen er nødvendig for å opprettholde konstante produksjonsforhold. Vanninnholdet i gelatinen under innsprøytingen må tilfredsstille dette forhold: X må være høyere enn 0,05, for ellers blir T_S høyere enn 190°C , og dette er uønsket på grunn av misdannelse av gelatinen. Sorpsjons-isotermen til gelatinen viser en S-form med et infleksjonspunkt ved en vannaktivitet på ca. 0,5, og funksjonen av den differensielle sorpsjonsvarme er ensformig synkende med økende vanninnhold. Det forhold som er nødvendig for å unngå at fase-separering - av gelatin-vannfasen til to flytende faser av gelatin-vann og vann - skal foregå i ekstrudertrømmelen under innsprøytingen, er som følger: Vannaktiviteten ($a_{W,M}$) i gelatinen ved den høyeste temperatur i ekstrudertrømmelen og for vanninnholdsområdet: 0,05 til 0,25 i gelatinen, bør være mindre enn én.

Ved foreliggende oppfinnelse kan vi nedsette bearbeidelses-temperaturen for en hydrofil polymer med minst 100°C , hvilket betyr at vi kan forandre bearbeidelsestemperaturen (T_p) ved å inkorporere tilstrekkelig med vann (X er høyere enn 0,05 og lavere enn 0,25) under bearbeidningen av nevnte hydrofile polymer som fører til et temperaturområde på 50 til 190°C hvor det ikke foregår noen misdannelse av nevnte hydrofile polymer under bearbeidelsen. Smelteområdet til en typisk gelatin med vanninnhold X som er mindre enn 0,002 (hvilket vanninnhold er vanlig under bearbeidningen av polyamider som har en kjemisk struktur som er lik strukturen for gelatin), på mellom 220 og 250°C . Dette smelteområde er igjen sammenlignbart med smelteområdet til alifatiske polyamider. Polyamider fremviser f.eks. en forskjellig oppførsel med hensyn til deres forlikelighet med vann under bearbeidning. Sorpsjons-isotermen til nylon 6 har f.eks. ikke noe infleksjonspunkt, dens differensielle sorpsjonsvarme er ikke noen ensformig synkende funksjon med økende vanninnhold, og allerede ved romtemperatur fremviser sorpsjons-isotermen en likevektig vannaktivitetsverdi lik et vanninnhold på 0,05. Dersom vi nå inkorporerer vann til et vanninnhold på ca. 0,035

i nevnte polyamid ved omgivelsestemperatur, vil vi finne en fase-separering av vann- og vann/polyamid-faser allerede under 100°C . På grunn av at nylon 6-polymeren ikke er smeltet ved nevnte vanninnhold og ved temperaturer under 100°C , er nevnte polyamid ikke bearbeidbart. Ved et vanninnhold på 0,035 og temperaturer lik eller høyere enn 100°C , er nevnte polyamid igjen ikke bearbeidbart på grunn av syneresen av vann i ekstruderen og formen. Denne effekt er velkjent i den tilsvarende litteratur (Kunststoff Handbuch, vol. 6: Polyamide, utgivere: R. Viewegen, A. Müller, Karl Hanser Verlag, München, BRD 1966).

Ved fremstilling av forgreninger og tverrbinding av hydrofile polymerer, fortrinnsvis forskjellige typer av gelatin, er det viktig å tilsette tverrbindingmidler, spesielt kovalente tverrbindingmidler, kort før innsprøytingen av de smeltede hydrofile polymerer.

Det refereres nå til fig. 9 ved foreliggende oppfinnelse, og det kan konkluderes med at en øking av molekylvekten til nevnte hydrofile polymerer vil heve løsningstemperaturen til nevnte polymerer.

På grunn av mulig misdannelse ved forhøyet bearbeidelsestemperatur er det ikke ønskelig å forgrene eller tverrbinde nevnte hydrofile polymerer før innsprøyting.

Det refereres til fig. 1 hvor en vandig løsning av tverrbindingmidler innsprøytes foran et blandesystem som er anbragt mellom smelten og plastifiseringsenheten 4 og innsprøytingsenheten 1. Tverrbindingsreaksjonen foregår hovedsakelig under innsprøytingssyklusen og tiden etter utstøting av kapselen. Ved den ovenfor beskrevne teknologi for forgrening og tverrbinding er det ikke noen ulemper ved forandring av de termomekaniske egenskaper hos de hydrofile polymerer under smelte- og løsningsprosessen.

De hydrofile polymerer, fortrinnsvis forskjellige typer gelatin, blir ekstrudert og innsprøytet under de følgende forhold angitt i tabell 3 nedenfor:

Tabell 3

Innsprøytingsforhold for hydrofile polymerer

Innsprøytingsenhet					
Skruediameter	mm	24	28	32	
Innsprøytingstrykk	$N \times m^{-2}$	$2,2 \times 10^{+8}$	$1,6 \times 10^{+8}$	$1,2 \times 10^{+8}$	
Beregnet utblåst volum	cm^3	38	51,7	67,5	
Effektiv skruelengde	L:D	18,8	16,1	13,5	
Plastifiserings- kapasitet (PS)	kg/h (maks)	1a)	13,5	21,2	21,5
		11a)	9,2	14,5	15
		1b)	23,6	34	36
		11b)	17,5	27	27,5
Skruestøt	mm (maks)	84	84	84	
Innsprøytingskapasitet	kW	30	30	30	
Innsprøytingshastighet	mm/s (maks)	460	4	60	460
Dysekontaktkraft	kN	41,2	4	1,2	41,2
Skruerotasjons- hastighet	min^{-1}	Var. 1a)		20	- 280
		11a)		20	- 170
		Var. 1b)		20	- 600
		11b)		20	- 400
Antall oppvarmingssoner		5	5	5	
Innsatt oppvarmings- kapasitet	kW	6,1	6,1	6,1	
<u>Støpe-enhet</u>					
Klemmekraft	kN			600	
Åpningsstøt	mm		100	- 250	

I tillegg til foreliggende oppfinnelse for støping av kapsler kan en fagmann på området også anvende denne åpenbarelse for å fremstille kapsler ved å benytte profil-ekstrudering, press-støping, vakuumforming, termisk forming, ekstruderingsstøping og polymerstøping i kombinasjon med vakuumforming.

Selv om den foretrukne utførelse med sprøyttestøpe-mikroprosessor-apparatet er ved fremgangsmåten for fremstilling av gelatinkapsler fra forskjellige gelatintyper, er det funnet at kvalitetskapsler også kan fremstilles ved å anvende foreliggende oppfinnelse med gelatin, fortrinnsvis av lavere kvalitet, som er modifisert like før innsprøytingen med kovalente og/eller ikke-kovalente tverrbindingsmidler, såsom flerverdige metallsalter, f.eks. aluminium- og kalsium-salter, borsyre, kaliumalun, ammoniumalun og lignende;

metallsalter av krom, aluminium eller zirkonium (kromacetat, krom-alun) som beskrevet i patentene DT 24 39 553 A1, DT 26 26 026 A1, DT 21 48 428 og DT 25 05 746;

aldehyder og ketoner og også deres halogenerte derivater såsom formaldehyd, paraformaldehyd, 2,4,6-trinitrobenzaldehyd, kinoner (benzokinon), 1,2- og 1,3-dikarbonyl-forbindelser f.eks. glykksal, cykloheksandion-1,2, 1,5-dialdehyder (glutaraldehyd);

syrer og syreanhydrider såsom mucoklorsyre, klorider av 2-basiske organiske syrer og anhydrider av tetrakarboksylysyrer;

forbindelser med mer enn 2 lett-brytende heterocykliske 3-leddete ringer såsom etylenoksyd og etylenimin;

polyfunksjonelle metansulfonsyre-estere;

ikke-nitrogenholdige polyfunksjonelle forbindelser innbefattet etylenglykoldimetakrylat, diepoksybutan, epiklorhydrin, diklorpropanol, dietylenglykoldimetakrylat, diklormetyl- og dikloroktyl-estere og lignende;

nitrogenholdige polyfunksjonelle forbindelser som f.eks. heksametylendiisocyanat, dimetyladiipimat, bisdiazobenzidin, Woodward's reagens K, N,N'-(1,3-fenyl)-bismaleimid, N,N'-etylen-bis(jodacetamid), urinstoff, triklorisocyanursyre, etylen-bis-metakrylamid, tetraklorpyrimidin, dimetylol-urinstoff, dimetylol-etylen-urinstoff, metylol- og dimetylol-akrylamid, og også den følgende gruppe av tverrbindingmidler beskrevet i patentene DF 23 48 294 B2, DT 24 39 553 A1, DT 25 05 746 A1, DT 26 25 026 A1, EP 0.021.108, US 3.321.313 og DT 21 48 428;

karbodiimider;

sulfobetain-karbodiimider;

karbamoyl-oksypyridiniumsalter;

karbamoyloniumsalter;

1-N-etoksy-karboksy-2-etoksy-dihydrokinolin;

isoksazoliumsalter;

bis-isoksazoliumsalter; og

diisocyanater.

For fremstilling av kapsler med de ovenfor beskrevne hydrofile polymerer, fører anvendelse av myknere, smøremidler og farvemidler, spesielt av farmasøytiske kvaliteter, til optimale produktkvaliteter.

Farmakologisk godtagbare myknere såsom polyetylen glykol, eller fortrinnsvis lavmolekylære organiske myknere, f.eks. glycerol, sorbitol, dioktylnatriumsulfosuksinat, trietylцитrat, tributylцитrat, 1,2-propylen glykol, mono-, di- og tri-acetater av glycerol etc., blir benyttet med forskjellige konsentrasjoner på ca. 0,5 - 40%, fortrinnsvis 0,5 - 10%, basert på vekten av den hydrofile polymer.

Farmakologisk godtagbare smøremidler, såsom stearatene av aluminium, kalsium, magnesium og tinn, og også talk, silikoner etc., blir anvendt med konsentrasjoner på ca. 0,1 - 10%, fortrinnsvis 0,1 - 5%, basert på vekten av den hydrofile polymer.

Farmakologisk godtagbare farvemidler, såsom azo-farvestoffer, og andre farvestoffer og pigmenter, f.eks. jernoksyder, titandioksyder, naturlige farvestoffer etc., blir anvendt med konsentrasjoner på ca. 0,001 - 10%, fortrinnsvis 0,001 - 5%, basert på vekten av den hydrofile polymer.

Dessuten er det funnet at det med sprøyttestøpe-mikro-processor-apparatet i henhold til foreliggende oppfinnelse kan fremstilles kvalitetskapsler med varierende kvaliteter av

gelatin kombinert med 5-95 vekt% av et drøymiddel

såsom solsikkeproteiner, soyabønneproteiner, bomullsfrøproteiner, jordnøtt-proteiner, rapsfrøproteiner, laktose, gummi arabicum, akrylater og metakrylater, vannløselige derivater av cellulose, f.eks. celluloseacetylftalat (CAP), hydroksypropylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, hydroksypropylmetylcelluloseftalat (HPMCP), hydroksymetylcellulose, polyvinylpyrrolidon, skjellakk, bentonitt, polyvinylacetatftalat, ftalatisert gelatin, suksinert gelatin og polysakkarider såsom agar-agar.

For fremstilling av kapsler med de ovenfor beskrevne polymerer, fører anvendelse av myknere, smøremidler og farvemidler, fortrinnsvis av farasøytiske kvaliteter, til optimale produktkvaliteter.

Farmakologisk godtagbare myknere, såsom polyetylen glykol, eller fortrinnsvis lavmolekylære organiske myknere, f.eks. glycerol, sorbitol, dioktylnatriumsulfosuksinat, trietylцитrat, tributylцитrat, 1,2-propylen glykol, mono-, di- og tri-acetater av glycerol etc., blir brukt med forskjellige konsentrasjoner

på ca. 0,5 - 40%, fortrinnsvis 0,5 - 10%, basert på vekten av den hydrofile polymer.

Farmakologisk godtagbare smøremidler, såsom stearatene av kalsium, magnesium og tinn, og også talk, silikoner etc., blir brukt i konsentrasjoner på ca. 0,1 - 10%, fortrinnsvis 0,1 - 5%, basert på vekten av den hydrofile polymer.

Farmakologisk godtagbare farvemidler, såsom azo-farvestoffer, og andre farvestoffer og pigmenter, f.eks. jernoksyder, titandioksyder, naturlige farvestoffer etc., blir anvendt i konsentrasjoner på ca. 0,001 - 10%, fortrinnsvis 0,001 - 5%, basert på vekten av den hydrofile polymer.

Eksempler

1. Serier med ben-gelatin nr. 1 med forskjellig vanninnhold

For å teste fremgangsmåten og apparatet beskrevet foran i henhold til foreliggende oppfinnelse, ble satser av gelatin med forskjellig vanninnhold fremstilt og kondisjonert og så testet i en sprøytestøpemaskin ved forskjellige arbeidsforhold. Ben-gelatin nr. 1 hadde de følgende molekylmasse-gjennomsnittsverdier:

Midlere antall:	57000 Dalton
Midlere viskositet:	155000 Dalton
Midlere vekt:	258000 Dalton
Midlere sentrifuge:	5.130.000 Dalton
Molekylmasse av største molekyler:	10^7 Dalton

En sats av nevnte gelatin i granulert form, med en gjennomsnittsdiameter for granulene på 2 mm, ble kondisjonert som følger: Gelatinen, hvis opprinnelige vanninnhold var 0,015, ble fylt på en trommel og ble besprøytet med en fin spray av vann inntil det beregnede vanninnhold som var ønsket for hvert forsøk. 1 vekt% kalsiumstearat ble tilsatt som et smøremiddel. Satsen ble så omhyggelig blandet og lagret i den lukkede trommel i 3 dager ved omgivelsestemperatur. Det ble foretatt flere forskjellige forsøksserier, hver med en sats av gelatin med forskjellig vanninnhold. **Temperaturen ved forskjellige punkter, støpekarakteristikker og kvalitet for kapslene er vist.**

Det refereres nå til fig. 2 hvor syklustidene for sprøyte-støpe-mikroprosessor-apparatet er som følger:

<u>Sykluspunkter</u>	<u>Tider</u>
A-B	variabel, avhengig av temperatur, se tabell 3
B-C (gjennombløtningstid)	1 minutt
C-D (fylletid)	1 sek.
D-E	5 sek.
E-A	1 sek.

Trykket i dysen: $1,94 \times 10^6 \text{ N x m}^{-2}$.

Temperaturer ved forskjellige punkter på skrue: variabel, se tabellene 4-12 nedenfor.

Temperatur i dysen: variabel, se tabellene 4-12 nedenfor.

I tabell 4 nedenfor og i de følgende tabeller for serier A til I betyr forkortelsene:

X	vanninnhold i gelatin
T_M	smeltetemperatur for gelatinen bestemt ved differensial-avsøkings-kalorimetri
T_b	temperatur ved begynnelse av skrue
T_m	temperatur ved midten av skrue
T_e	temperatur ved enden av skrue
T_g	temperatur i dyse
LFV	lineær flyt-hastighet
L	flytlengde
D	filmtykkelse

Eksempel 1

Godtagbare gelatinkapsler som inneholdt 1 vekt% kalsiumstearat ble fremstilt og bearbeidet i henhold til arbeidsforholdene oppført i tabell 4 nedenfor:

Prøveparametere: $T_M = 92,8^\circ\text{C}$; $X = 0,136$

<u>Tabell 4</u>	T_b	T_m	T_e	T_g	$\frac{L}{D}$	LFV
A-1	105	110	110	100	114,3	72,4
A-2	125	130	130	100	142,9	44,1
A-3	135	150	150	100	171,4	40,0
A-4	145	170	170	100	164,3	80,0

Eksempel 2

Godtagbare gelatinkapsler som inneholdt 1 vekt% kalsiumstearat ble fremstilt og bearbeidet i henhold til arbeidsforholdene oppført i tabell 5 nedenfor:

Prøveparametere: $T_M = 86,8^{\circ}\text{C}$; $X = 0,146$

<u>Tabell 5</u>	T_b	T_m	T_e	T_g	$\frac{L}{D}$	LFV
B-1	105	110	100	100	45,7	75,0
B-2	125	130	130	100	135,7	28,2
B-3	135	150	150	100	157,1	61,3
B-4	145	170	170	100	92,8	88,9

Eksempel 3

Godtagbare gelatinkapsler som inneholdt 1 vekt% kalsiumstearat ble fremstilt og bearbeidet i henhold til arbeidsforholdene oppført i tabell 6 nedenfor:

Prøveparametere: $T_M = 85,8^{\circ}\text{C}$; $X = 0,166$

<u>Tabell 6</u>	T_b	T_m	T_e	T_g	$\frac{L}{D}$	LFV
C-1	105	110	110	100	92,9	66,7
C-2	125	130	130	100	171,4	45,2
C-3	135	150	150	100	157,1	24,7
C-4	145	170	170	100	168,5	60,0

Eksempel 4

Godtagbare gelatinkapsler som inneholdt 1 vekt% kalsiumstearat ble fremstilt og bearbeidet i henhold til arbeidsforholdene oppført i tabell 7 nednefor:

Prøveparametere: $T_M = 80^{\circ}\text{C}$; $X = 0,174$

<u>Tabell 7</u>	T_b	T_m	T_e	T_g	$\frac{L}{D}$	LFV
D-1	80	70	70	80	28,6	16,7
D-2	85	75	75	80	42,9	18,5
D-3	90	80	80	80	57,1	24,4
D-4	95	85	85	100	64,3	25,0
D-5	100	90	90	100	78,6	26,3
D-6	105	95	95	100	92,9	30,3

Eksempel 5

Godtagbare gelatinkapsler som inneholdt 1 vekt% kalsiumstearat ble fremstilt og bearbeidet i henhold til arbeidsforholdene oppført i tabell 8 nedenfor:

Prøveparametere: $T_M = 75^{\circ}\text{C}$; $X = 0,193$

<u>Tabell 8</u>	T_b	T_m	T_e	T_g	$\frac{L}{D}$	LFV
E-1	75	90	95	100	85,7	55,6
E-2	85	95	100	100	100,0	71,4
E-3	100	100	110	100	142,9	41,7
E-4	100	130	120	100	135,7	60,7
E-5	130	150	130	100	157,1	51,9
E-6	145	170	170	100	159,2	66,7

Eksempel 6

Godtagbare gelatinkapsler som inneholdt 1 vekt% kalsiumstearat ble fremstilt og bearbeidet i henhold til arbeidsforholdene oppført i tabell 9 nedenfor:

Prøveparametere: $T_M = 70^{\circ}\text{C}$; $X = 0,208$

<u>Tabell 9</u>	T_b	T_m	T_e	T_g	$\frac{L}{D}$	LFV
F-1	70	85	90	95	57,1	35,6
F-2	75	90	95	100	52,9	30,8
F-3	85	95	100	105	64,3	29,6
F-4	100	100	110	110	100,0	25,8
F-5	100	140	120	100	114,3	27,1

Eksempel 7Ben-gelatin nr. 1 innbefattet tilsetning av en mykner

Det ble fremstilt og kondisjonert en sats av gelatin med et visst innhold av vann og en mykner, og den ble så tørket i en sprøyttestøpeinnretning ved forskjellige arbeidsforhold. En sats av ben-gelatin nr. 1 i granulert form med en gjennomsnittsdiameter for granulene ble kondisjonert som følger: Gelatinen, hvis vanninnhold var 10,54%, ble fylt inn i en trommel og ble sprøytet med en fin spray av en blanding bestående av vann og glycerol som mykner inntil det beregnede ønskede innhold. 1 vekt% kalsiumstearat ble tilsatt som et smøremiddel. Den følgende fremgangsmåte tilsvarer nøyaktig målene tatt for eksempel-serier 1.

161570

28

Godtagbar gelatin ble bearbejdet i henhold til arbeidsforholdene oppført i tabell 10 nedenfor.

Prøveparametere: $T_M = 92^{\circ}\text{C}$; $x = 0,15$

Glykolinnhold: 3,5 vekt%.

<u>Tabell 10</u>	T_b	T_m	T_e	T_g	$\frac{L}{D}$	LFV
G-1	80	90	90	80	150,0	-
G-2	05	110	110	100	151,4	50,0
G-3	125	130	130	100	171,4	40,0
G-4	135	150	150	100	178,5	53,8
G-5	145	170	170	100	170,0	57,1

Serier med svinelær-gelatin nr. 2 med forskjellig vanninnhold (eksemplene 8 og 9 nedenfor)

Svinelær-gelatin nr. 2 med de følgende molekylmasse-gjennomsnittsverdier ble anvendt:

Midlere antall:	34000 Dalton
Midlere viskositet:	65000 Dalton
Midlere vekt:	80000 Dalton
Midlere sentrifuge:	1.450.000 Dalton
Molekylmasse av største molekyler:	$2 \cdot 10^6$ Dalton

Eksempel 8

Godtagbare gelatinkapsler som inneholdt 1 vekt% kalsiumstearat ble fremstilt og bearbejdet i henhold til arbeidsforholdene i tabell 11 nedenfor:

Prøveparametere: $T_M = 80^{\circ}\text{C}$; $x = 0,167$

<u>Tabell 11</u>	T_b	T_m	T_e	T_g	$\frac{L}{D}$	LFV
H-1	80	90	90	80	135,7	22,3
H-2	105	110	110	100	164,3	52,9

Eksempel 9

Godtagbare gelatinkapsler som inneholdt 1 vekt% kalsiumstearat ble fremstilt og bearbejdet i henhold til arbeidsforholdene oppført i tabell 12 nedenfor:

Prøveparametere: $T_M = 70^{\circ}\text{C}$; $x = 0,202$

<u>Tabell 12</u>	T_b	T_m	T_e	T_g	$\frac{L}{D}$	LFV
I-1	80	90	90	100	117,1	59,1
I-2	105	110	110	100	135,7	90,0

P a t e n t k r a v

1. Støpeblanding, på basis av gelatin, karakterisert ved at den er fremstilt under regulerte forhold i en sylinder forsynt med en skrue, ved
- a) å holde gelatin med et vanninnhold på 5-25 vekt%, regnet på gelatinen, ved en temperatur fra omgivelsestemperatur til 100°C og et trykk fra 1×10^5 - 5×10^5 N/m²,
 - b) å smelte gelatinen under opprettholdelse av ovennevnte vanninnhold ved en temperatur på fra 50 til 190°C og et baktrykk på opp til 3000×10^5 N/m²,
 - c) å oppløse den smeltede gelatin i vann under opprettholdelse av ovennevnte vanninnhold ved de under punkt b) angitte temperatur- og trykkbetingelser, og
 - d) å plastifisere den oppløste gelatin under opprettholdelse av ovennevnte vanninnhold ved de under punkt b) angitte temperatur- og trykkbetingelser.
2. Anvendelse av støpeblanding ifølge krav 1 for fremstilling av en sprøytstøpt kapsel, som fortrinnsvis er selvbærende.

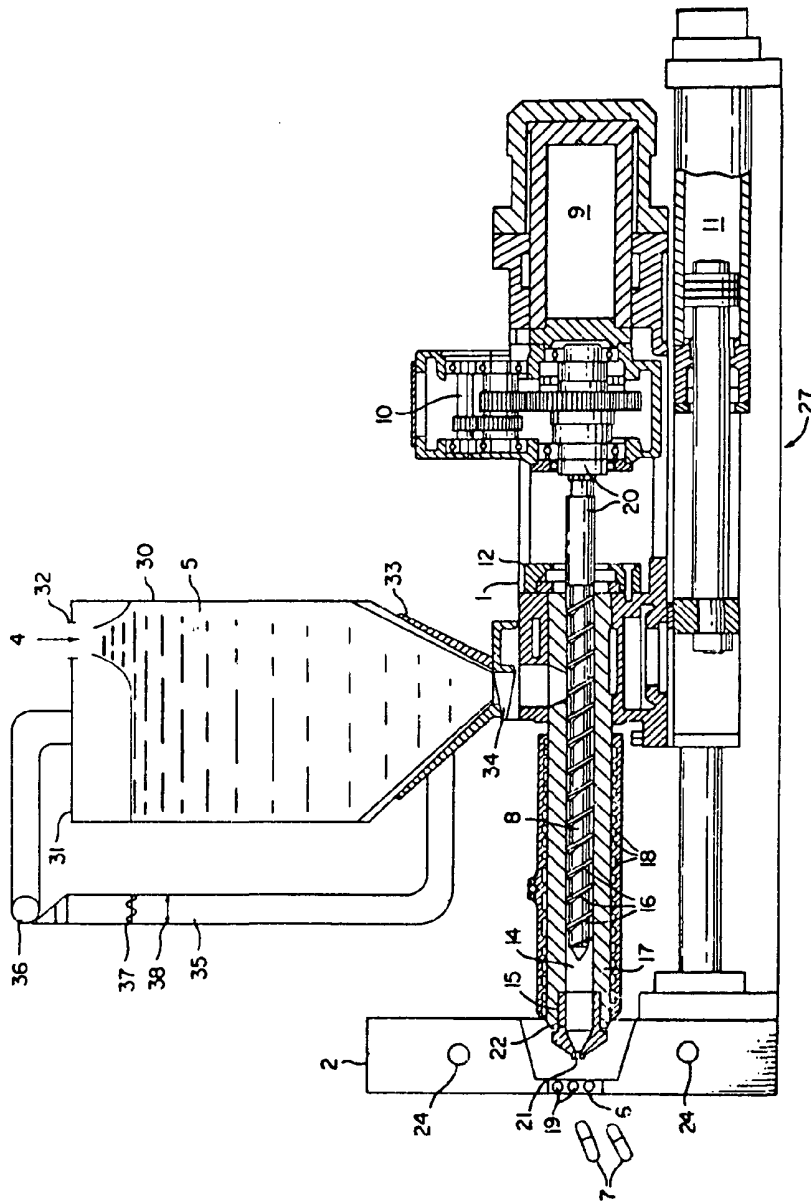


FIG. 1

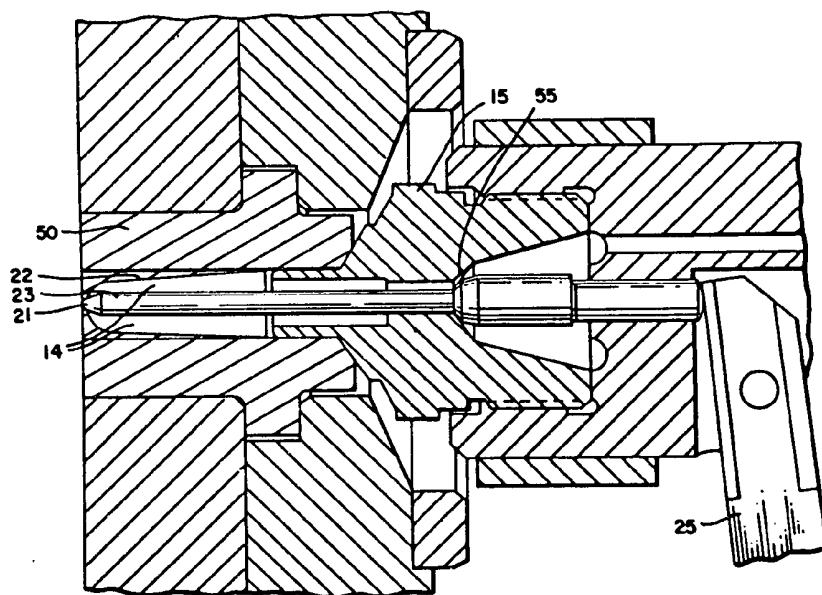
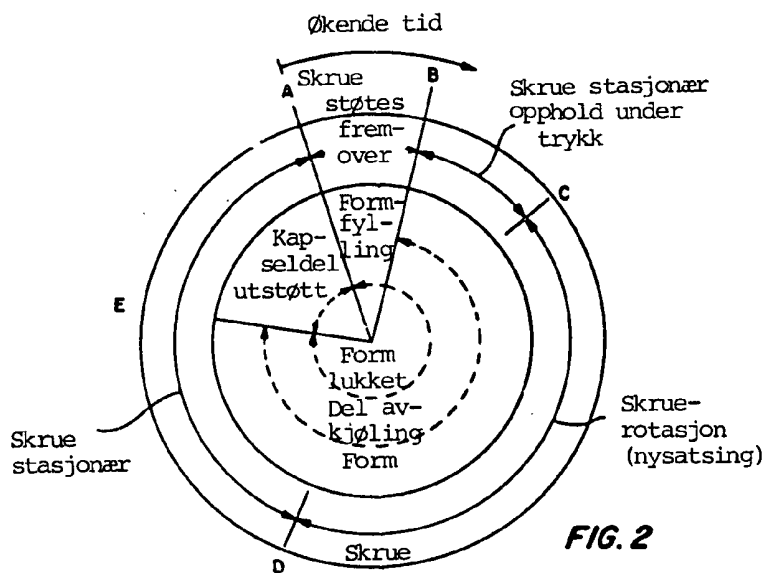


FIG. 4

161570

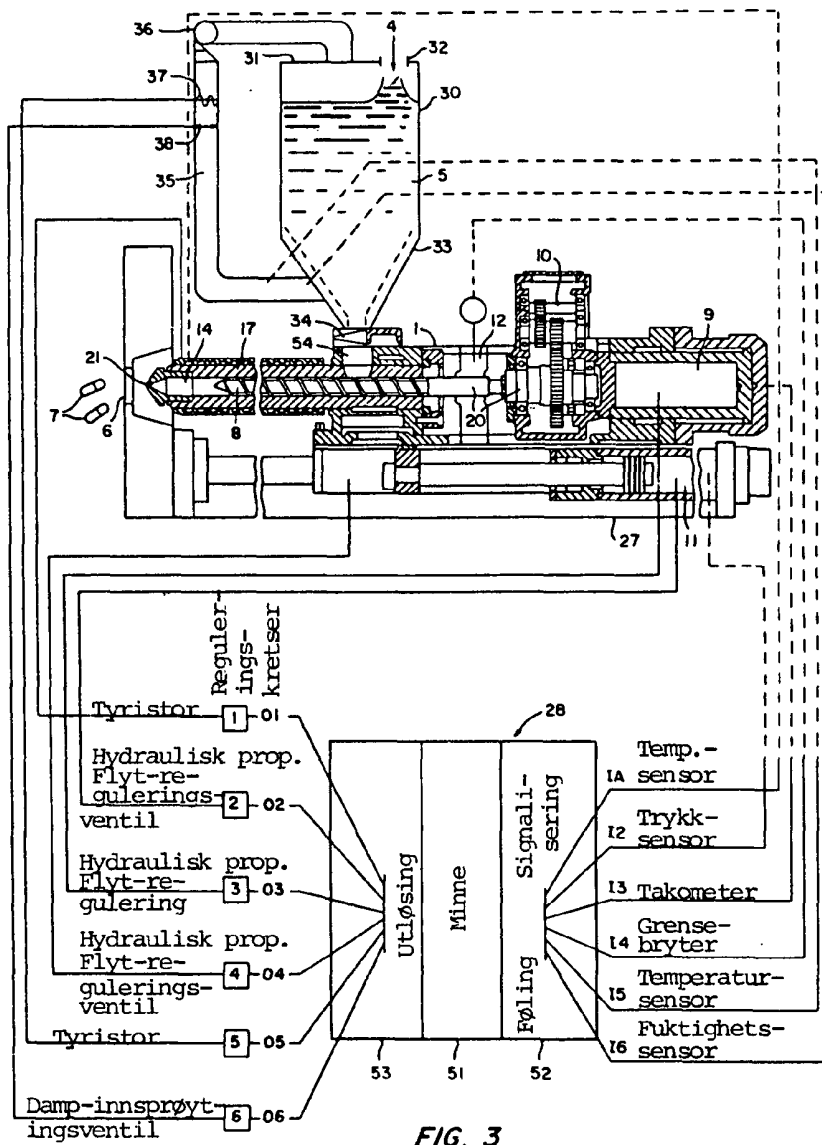


FIG. 3

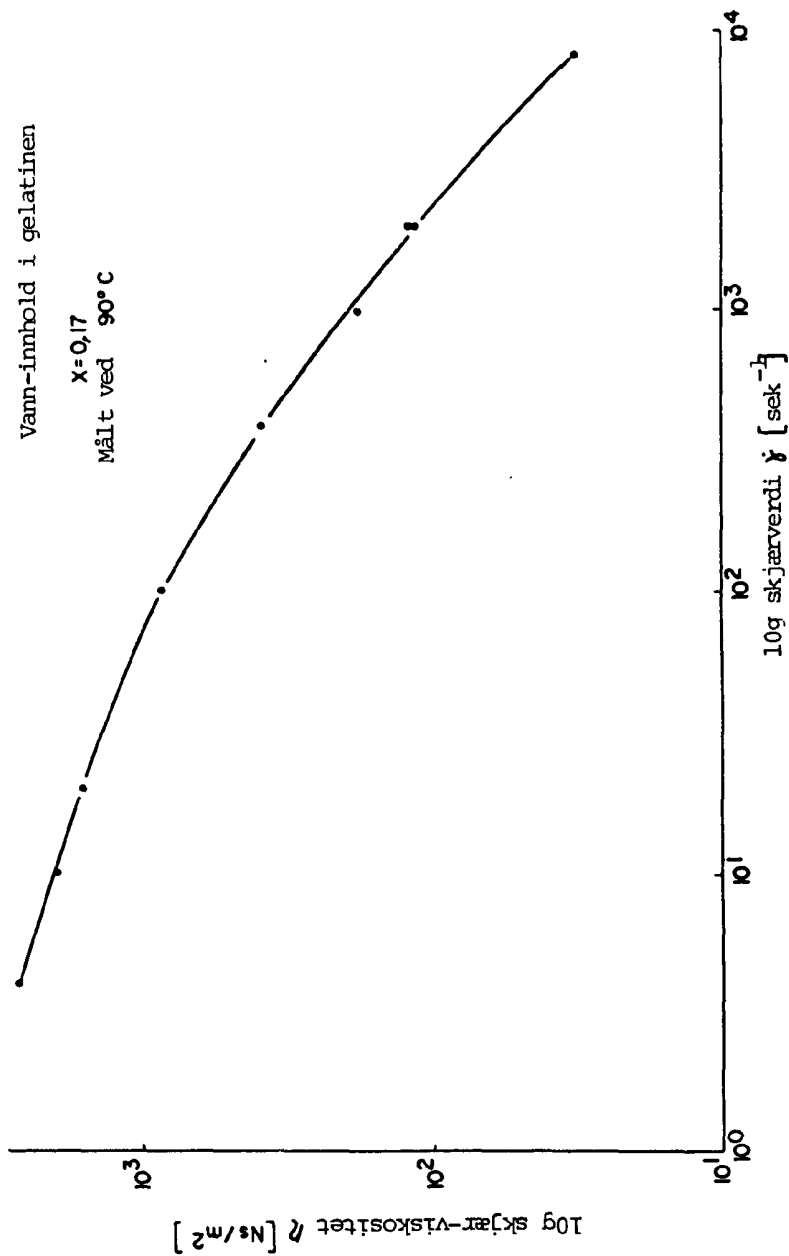


FIG. 5

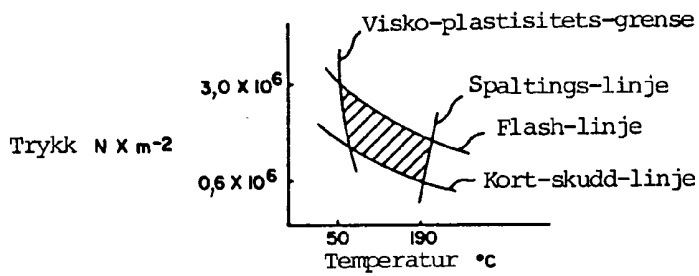


FIG. 6

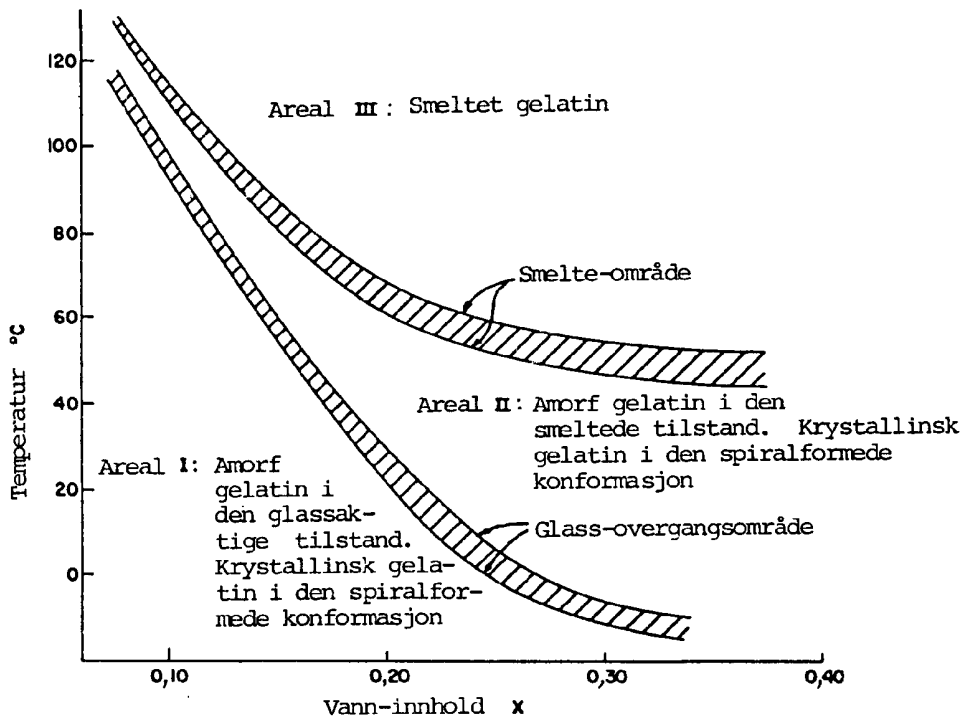


FIG. 7

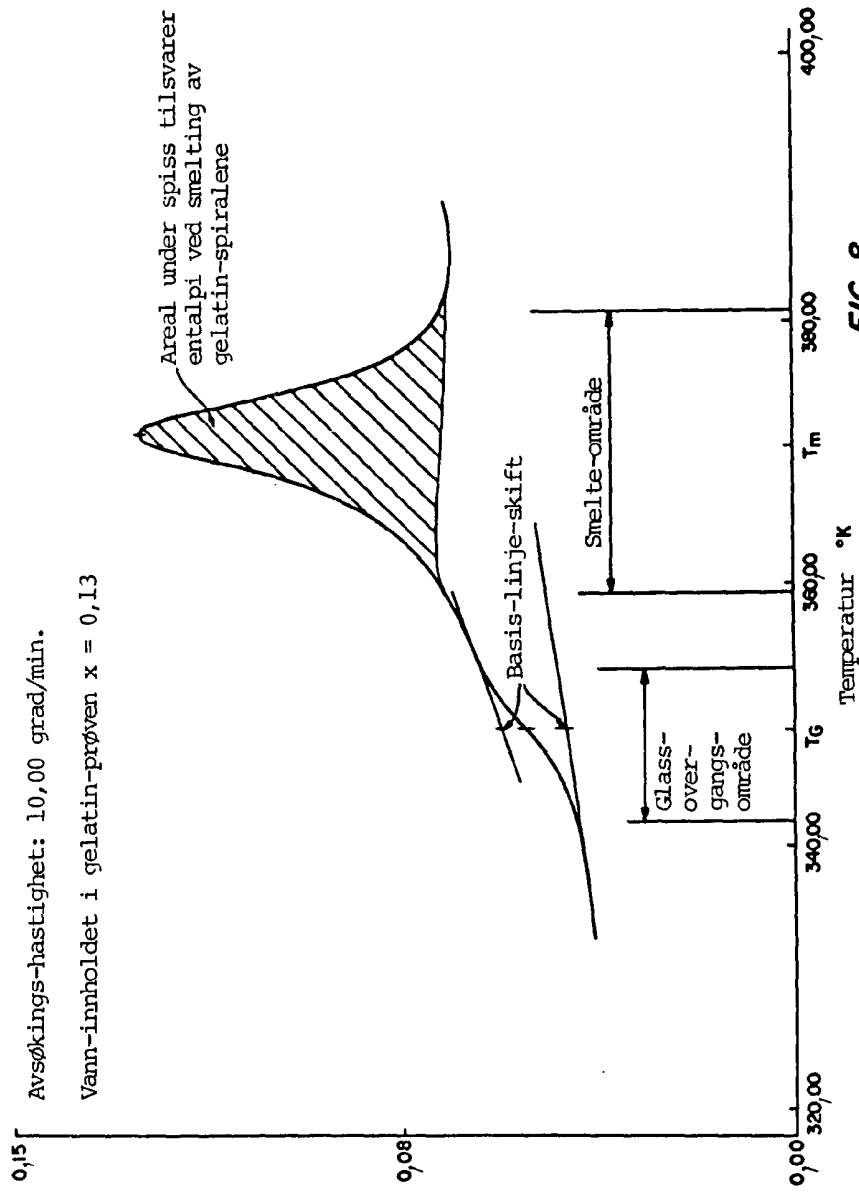


FIG. 8

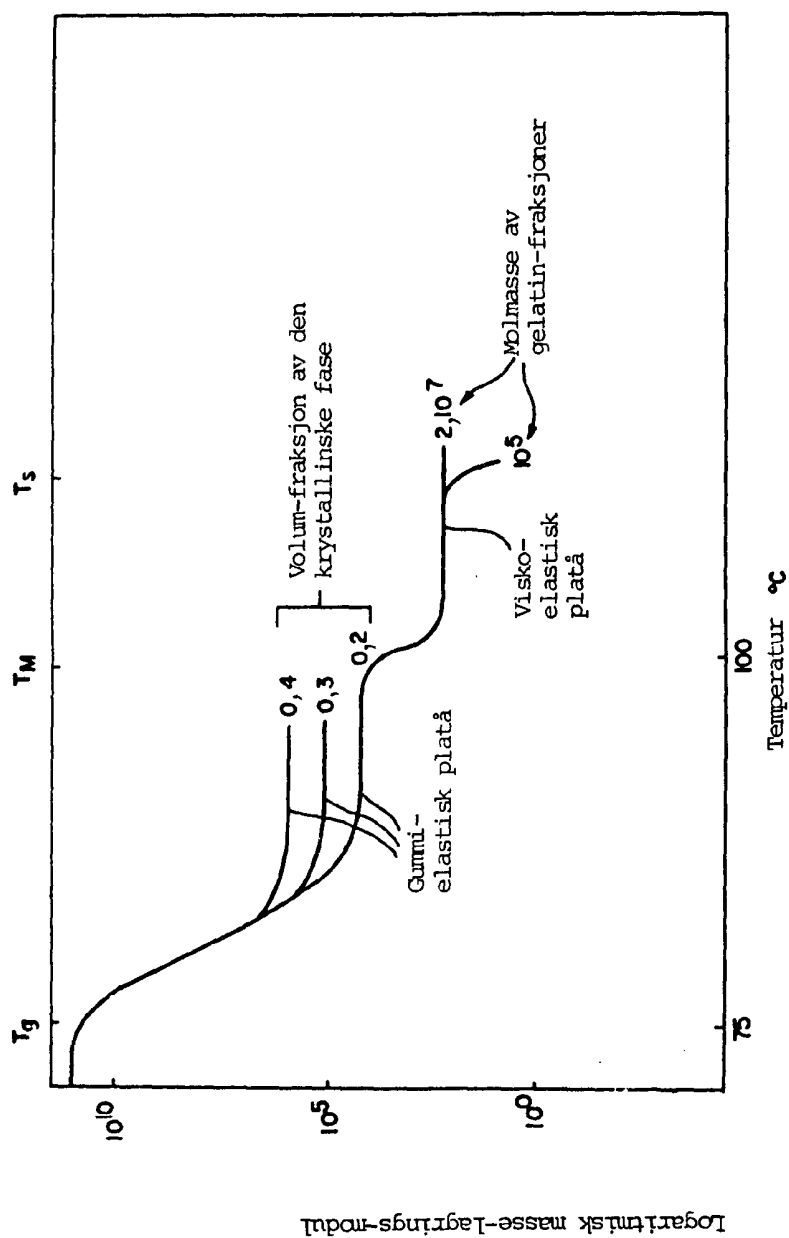


FIG. 9

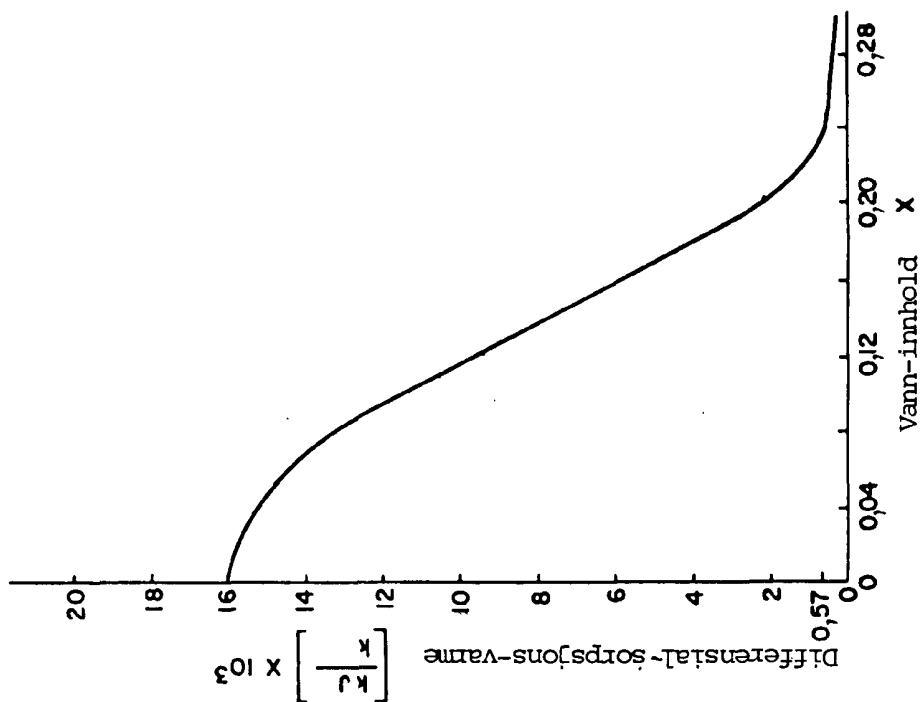


FIG. 11

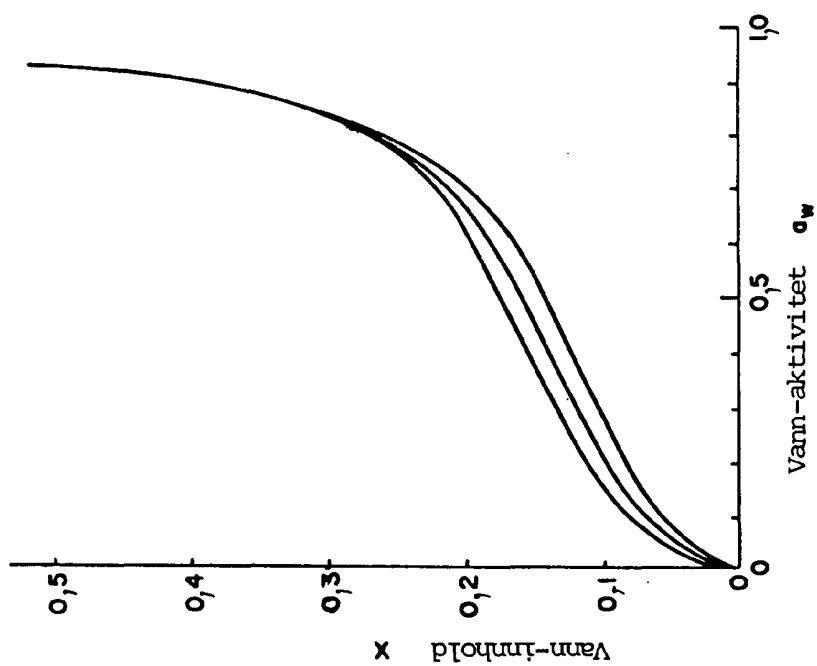


FIG. 10