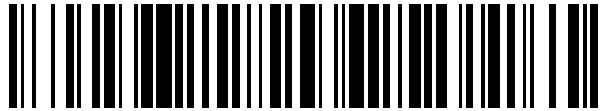


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 716 984**

51 Int. Cl.:

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/44 (2007.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.09.2010 PCT/US2010/047652**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.03.2011 WO11031617**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.09.2010 E 10815930 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2019 EP 2475394**

54 Título: **Cápsulas de alginato sin costuras**

30 Prioridad:

10.09.2009 US 241263 P

10.09.2009 US 241266 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.06.2019

73 Titular/es:

DUPONT NUTRITION USA, INC. (100.0%)

**974 Centre Road
Wilmington, DE 19805, US**

72 Inventor/es:

**GASEROD, OLAV;
LARSEN, CHRISTIAN, KLEIN y
ANDERSEN, PEDER, OSCAR**

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 716 984 T3

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

DESCRIPCIÓN

Cápsulas de alginato sin costuras

5 CAMPO DE LA INVENCÓN

[0001] La presente invención se refiere a cápsulas secas sin costuras que comprenden una membrana de una cubierta de alginato que encapsula un material de relleno, así como a métodos de fabricación y uso de las mismas.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCÓN

[0002] En la patente WO 03/084516 se describen cápsulas de alginato sin costuras que poseen diversas características deseables. Las cápsulas de alginato sin costuras tienen un alginato en la membrana de la cubierta que posee una cantidad relativamente elevada de bloques G, lo que proporciona cápsulas resistentes en comparación con las cápsulas que tienen un alginato en la membrana de la cubierta con una cantidad relativamente elevada de bloques M. Sin embargo, las cápsulas de alginato sin costuras cuya membrana de la cubierta tiene un elevado contenido de alginatos de G no han mostrado una desintegración rápida en el entorno gástrico y, por lo general, los geles hechos de alginatos con un alto contenido en M tienen una resistencia mecánica baja en comparación con los geles hechos de alginatos con un alto contenido en G. Además, se prevé que aumentar la concentración de un alginato con un alto contenido en M en la membrana de la cubierta aumentaría de manera inaceptable la viscosidad del proceso y dificultaría considerablemente el procesamiento, mientras que disminuir el peso molecular de dicho alginato produciría de manera no deseada un ablandamiento adicional de las (ya muy blandas) cápsulas, incluso a concentraciones elevadas.

[0002] En la patente WO 2007/103186 A2 se describe un método de encapsulación que comprende los siguientes pasos: (1) preparar una emulsión que comprende aceite, agua, un emulsionante y un gelificante, donde dicho aceite está presente en una cantidad de al menos un 50% en peso; (2) añadir fragmentos de dicha emulsión a un baño gelificante que comprende un polímero formador de gel, de esta manera encapsulando dichos fragmentos de dicha emulsión en una pared de cápsula que comprende dicho polímero formador de gel gelificado; (3) desecar dicha cápsula. El gelificante es una sal de calcio hidrosoluble o un ácido. El polímero formador de gel es un alginato que tiene un contenido en G del 40-80% o del 50-90%. El alginato es un alginato de metal alcalino. La concentración del polímero formador de gel en la solución gelificante es del 0,5-7%.

[0003] Por lo tanto, conviene desarrollar una cápsula de alginato sin costuras que tenga la resistencia de cápsula y el perfil de desintegración en el entorno gástrico deseados, a la vez que se resuelven las dificultades de procesamiento asociadas a la fabricación de cápsulas. Los inventores probaron numerosos alginatos con diversos contenidos en M, peso molecular y concentración, entre otras variables, y sin preverlo descubrieron un proceso adecuado que proporciona cápsulas que muestran una resistencia y una desintegración en el entorno gástrico inesperadas.

40 BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCÓN

[0004] La invención comprende una cápsula seca sin costuras que comprende una membrana de una cubierta de alginato que encapsula un material de relleno, donde: (i) dicha membrana de la cubierta de alginato comprende un alginato de ión metálico polivalente que tiene: (a) un contenido promedio en M del 50-62% en peso con respecto al peso de M y G, y (b) una viscosidad de 35-80 cps cuando se mide como alginato de ión metálico monovalente en una solución acuosa al 3,5% a 20 °C utilizando un viscosímetro Brookfield LV a 60 r.p.m. y un huso del n.º 1; (ii) dicha membrana de la cubierta de alginato encapsula un aceite presente en una cantidad de al menos el 50% en peso de dicho material de relleno. La presente invención también se refiere a métodos para preparar dichas cápsulas secas sin costuras.

[0005] Los solicitantes han descubierto que, sorprendentemente, las cápsulas de la presente invención (que muestran tanto un tiempo de desintegración rápido en tampón intestinal como una elevada resistencia a la rotura) se podrían obtener mediante el control minucioso de las condiciones del proceso (por ejemplo, viscosidades del proceso en el baño gelificante), la selección del tipo de alginato y la manipulación de la viscosidad de este.

55 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0006] En la Figura 1 se ilustra el tiempo de desintegración de cápsulas preparadas en un baño gelificante sin NaCl.

[0007] En la Figura 2 se ilustra el tiempo de desintegración de cápsulas preparadas en un baño gelificante con NaCl 0,1 M.

[0008] En la Figura 3 se ilustra la resistencia a la rotura de las cápsulas húmedas.

[0009] En la Figura 4 se ilustra la resistencia a la rotura de las cápsulas secas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 5 [0010] Los alginatos, derivados de, entre otros, algas pardas (*Phaeophyceae sp.*) son polímeros lineales no ramificados que contienen monómeros de β -D-ácido manurónico (M) y α -L-ácido gulurónico (G) unidos en 1-4. Los alginatos no son copolímeros al azar, sino que consisten en bloques de monómeros similares y alternos, por ejemplo, MMMM, GGGG y GMGM, y por lo general son útiles en forma de ácido algínico o sales del mismo.
- 10 [0011] La cápsula seca sin costuras de la presente invención tiene una membrana de la cubierta que comprende alginato. El alginato utilizado para preparar las cápsulas tiene: (a) un contenido promedio en M del 50-62% en peso del contenido en M y G, y (b) una viscosidad de 35-80 cps cuando se mide en una solución acuosa al 3,5% a 20 °C utilizando un viscosímetro Brookfield LV a 60 r.p.m. y un huso del n.º 1.
- 15 [0012] Más en concreto, el contenido promedio en M del alginato, en porcentaje en peso del contenido en M y G en el alginato, puede ser del 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61% o del 62%. El contenido en M también puede estar en el intervalo que va del 53% al 59% en peso del contenido en M y G en el alginato.
- 20 [0013] El alginato que contiene M de la presente invención normalmente se obtiene a partir de diversas algas que producen alginatos. El contenido en M en las algas puede variar dependiendo de su ciclo vital en el momento de la recolección, la especificidad de la planta, etc. Entre las algas que por lo general se consideran que producen alginato con el contenido en M de la presente invención se incluyen *Lessonia nigrescens* (50-62% de M), *Laminaria digitata* (aproximadamente un 59% de M), *Macrocystis pyrifera* (aproximadamente un 60% de M), *Ecklonia maxima* y *Laminaria saccharina*. También se encuentra dentro del alcance de la presente invención el uso de una mezcla de alginatos con diversos contenidos en M, siempre que el contenido promedio en M de todos los alginatos en la mezcla sea del 50-25 62% en peso del contenido en M y G en todo el alginato. El contenido promedio en M del alginato se determina normalmente mediante ¹H-RMN. Normalmente el alginato se puede extraer de las algas mediante, por ejemplo, procesos de extracción comerciales convencionales como, por ejemplo, un proceso acuoso que incluye un pretratamiento ácido seguido de una extracción alcalina.
- 30 [0014] A continuación, puesto que los alginatos extraídos de la presente invención tienen un contenido promedio en M del 50-62%, normalmente tienen un elevado peso molecular y, por lo tanto, una viscosidad elevada, como 200-1 000 cps en una solución acuosa al 1%, por lo que el alginato se debe degradar para lograr una viscosidad de 35 a 80 cps cuando se mide en una solución acuosa al 3,5% a 20 °C utilizando un viscosímetro Brookfield LV a 60 r.p.m. y un huso del n.º 1. La degradación se suele realizar mediante procesos convencionales de tratamiento térmico del 35 ácido algínico. Es posible utilizar alginatos que tengan viscosidades diversas fuera del intervalo que va de 35 a 80 cps según se midió en este trabajo, siempre y cuando la viscosidad resultante de todos los alginatos utilizados se encuentre dentro del intervalo que va de 35 a 80 cps.
- 40 [0015] Las cápsulas secas sin costuras de la presente invención convenientemente tienen un tiempo de desintegración inferior a 12 minutos en un tampón intestinal tras el pretratamiento durante 20 minutos en una solución de HCl y NaCl 0,1 M, a un pH de 3 y a 37 °C, y una resistencia a la rotura en seco de al menos 7 kg. Más en concreto, las cápsulas secas sin costuras de la presente invención pueden tener un tiempo de desintegración inferior a 10 minutos, inferior a 8 minutos o inferior a 6 minutos en un tampón intestinal tras el pretratamiento durante 20 minutos en una solución de HCl y NaCl 0,1 M, a un pH de 3 y a 37 °C. Además, las cápsulas secas sin costuras de la presente 45 invención pueden tener una resistencia a la rotura en seco de al menos 10 kg, al menos 12 kg, al menos 15 kg, al menos 16 kg, al menos 17 kg, al menos 18, kg, al menos 19 kg, al menos 20 kg, al menos 21 kg, al menos 22 kg, al menos 23 kg, al menos 24 kg, al menos 25 kg, al menos 26 kg, al menos 27 kg, al menos 28 kg o al menos 29 kg. La resistencia a la rotura se mide con un analizador de textura SMS equipado con placas paralelas, con las cápsulas en posición horizontal (no en posición vertical).
- 50 [0016] El tampón intestinal, como se utiliza en este trabajo, es un tampón intestinal simulado basado en la USP 28, capítulo 2040, página 2858, con la excepción de que no se utiliza pancreatina. Más específicamente, el tampón intestinal se prepara disolviendo 136,0 g de KH₂PO₄ (Merck, lote A585477) en 5 L de agua desionizada, añadiendo 61,6 ml de NaOH 5N a 10 L de agua desionizada, ajustando el pH a 6,8 y diluyendo a un volumen final de 20 L. La desintegración se mide según se describe en los ejemplos y en la USP 28, capítulo 2040, incluido el capítulo sobre comprimidos (con recubrimiento entérico) de liberación retardada.
- 55 [0017] Las cápsulas reivindicadas en la presente memoria tienen tanto un tiempo de desintegración rápido en tampón intestinal simulado sin pancreatina como una elevada resistencia a la rotura, algo que no se preveía, pues 60 cabría esperar que los alginatos que tienen la viscosidad y el contenido en M reivindicados no serían adecuados para muchas aplicaciones farmacéuticas, nutracéuticas y veterinarias.
- 65 [0018] Las cápsulas secas sin costuras de la presente invención encapsulan un aceite en una cantidad de al menos el 50% en peso del material de llenado. El mismo aceite puede ser un principio activo, como un alimento o un principio activo farmacéutico, nutracéutico o veterinario, o puede ser un excipiente para un alimento o un principio activo, como

un agente activo farmacéutico, nutracéutico o veterinario. Cuando el aceite se utiliza como un vehículo para un alimento o un principio activo, como un agente activo farmacéutico, nutracéutico o veterinario, el alimento o principio activo, como un agente activo farmacéutico, nutracéutico o veterinario, se pueden disolver en el aceite o dispersar en el aceite. Entre los ejemplos de principios activos farmacéuticos que se pueden disolver o dispersar en el aceite se incluyen todos los principios activos útiles para el tratamiento de diversos trastornos cardiovasculares y metabólicos, como las estatinas. Otros fármacos que se pueden solubilizar en el aceite incluyen amprenavir, agenerasa, bexaroteno, calcitrol, clofacimina, ciclosporina A, digoxina, dronabinol, dutasterida, etopósido, isotretinoína, lopinavir, itraconazol, loratadina, nifedipina, fenobarbital, progesterona, risperidona, ritonavir, saquinavir, sirólimus, tretinoína y ácido valproico.

[0019] El aceite se puede seleccionar de entre cualquier aceite, o combinación de aceites, que son útiles en forma encapsulada, por ejemplo, para uso en el sector farmacéutico, veterinario, nutracéutico y alimentario. Entre los aceites adecuados se incluyen, entre otros, aceites derivados de fuentes marinas y no marinas, incluidos aceites de pescado, animales, plantas, microorganismos o extractos de los mismos; aceites que son compuestos químicos obtenidos por medios sintéticos o de otro tipo, o formulaciones de los mismos; o aceites que son ácidos grasos, ésteres, sales o derivados de los mismos. Entre dichos aceites se incluyen aceites vegetales triglicéridos, comúnmente conocidos como triglicéridos de cadena larga, como el aceite de ricino, el aceite de maíz, el aceite de semilla de algodón, el aceite de oliva, el aceite de cacahuete, el aceite de cártamo, el aceite de sésamo, el aceite de soja, el aceite de soja hidrogenado y los aceites vegetales hidrogenados; triglicéridos de cadena media como los que se derivan del aceite de coco o del aceite de semilla de palma, monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos. Además de los glicéridos mixtos existen otros aceites, como los ésteres de propilenglicol, por ejemplo, diésteres mixtos formados entre ácido caprílico/ácido cáprico y propilenglicol; ésteres formados entre ácidos grasos caprílico, linoleico, succínico o cáprico derivados de aceites de coco y palmiste saturados, y glicerina o propilenglicol; y ésteres formados entre ácidos grasos y alcoholes grasos como ésteres formados entre el ácido cáprico o caprílico, y glicerol. También se puede utilizar el aceite de ajo. Otros aceites dentro del alcance de la presente invención son aquellos que incluyen emulsionantes de origen natural. Uno de estos aceites es el aceite de soja, el cual contiene lecitina. La lecitina resulta útil en la elaboración de alimentos como emulsionante en productos con un alto contenido en grasas y aceites. Los aceites preferidos dentro del alcance de la presente invención son aquellos que son líquidos, o que se pueden convertir en un líquido a una temperatura en el intervalo que va de, por ejemplo, 20 °C a 95 °C.

[0020] Los aceites que son ácidos grasos, sales, ésteres o derivados de los mismos son útiles en la presente invención y en la actualidad suscitan un gran interés comercial debido a sus efectos beneficiosos para la salud como, por ejemplo, en la reducción de factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares y en el tratamiento de diversos trastornos metabólicos. Los aceites que contienen ácidos grasos ω -3, sales, ésteres o derivados de los mismos se pueden utilizar en la presente invención. Algunos ejemplos de aceites que contienen dichos ácidos grasos, sales, ésteres o derivados de los mismos incluyen aceites marinos (por ejemplo, aceites de pescado) en crudo o concentrados. Dichos aceites marinos contienen importantes ácidos grasos poliinsaturados ω -3, como el (todo-Z)-5,8,11,14,17-ácido eicosapentaenoico ω -3 (EPA) y el (todo-Z)-4,7,10,13,16,19-ácido docosaheptaenoico ω -3 (DHA), que pueden estar presentes en distintas relaciones en el aceite de la presente invención. Un ejemplo de dicho aceite que es de utilidad en la presente invención contiene al menos un 80% en peso de ácidos grasos ω -3, sales o derivados de los mismos, donde el EPA y el DHA están presentes en una cantidad de al menos un 75% en peso del contenido total de ácidos grasos. Véase, por ejemplo, la patente de EE. UU. n.º 5.502.077. En la presente invención se puede utilizar cualquier aceite que contenga DHA y EPA procedente de cualquier fuente con cualquier relación DHA/EPA. Además, en la presente invención se puede utilizar cualquier grasa, aceite, ácido graso libre o ácido graso esterificado saturados, insaturados, monoinsaturados o poliinsaturados, ya sean sintéticos o procedan de vegetales, animales, pescado o microorganismos.

[0021] El aceite está presente en el material de relleno de las cápsulas en una cantidad de al menos un 50% en peso de material de relleno, más en concreto, de al menos un 60% en peso de material de relleno, de al menos un 70% en peso de material de relleno, de al menos un 80% en peso de material de relleno, de al menos un 90% en peso de material de relleno y de al menos un 95% en peso de material de relleno.

[0022] El aceite en el material de relleno también puede estar en una emulsión, como una emulsión de agua en aceite, una emulsión de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite en agua.

[0023] En el aceite se pueden suspender fármacos, entre los que se incluyen fármacos de la clase de fármacos gastrointestinales, antiinflamatorios como antiinflamatorios no esteroideos, antimicrobianos, fármacos utilizados para el tratamiento del dolor, fármacos utilizados para el tratamiento de trastornos metabólicos como la obesidad, la diabetes y la artritis reumatoide.

[0024] La presente invención también se refiere a un método de fabricar una cápsula de alginato sin costuras que comprende una membrana de una cubierta de alginato que encapsula un material de relleno, donde el método comprende los pasos de: (a) preparar una emulsión que comprende aceite, agua, un emulsionante, y al menos uno de una sal hidrosoluble de metal polivalente o un ácido, donde el aceite está presente en una cantidad de al menos un 50% en peso de aceite, agua, emulsionante, sal hidrosoluble de metal polivalente y ácido; (b) añadir porciones de

la emulsión a un baño gelificante acuoso que comprende un alginato de ión metálico monovalente que tiene (i) un contenido promedio en M del 50% al 62% en peso del contenido en M y G, y (ii) una viscosidad de 35-80 cps cuando se mide en una solución acuosa al 3,5% a 20 °C utilizando un viscosímetro Brookfield LV a 60 r.p.m. y un huso del n.º 1; donde dicho baño gelificante comprende dicho alginato en una cantidad del 3% al 4% en peso de dicho baño gelificante, de manera que dichas partes de dicha emulsión se encapsulan en dicha membrana de la cubierta de alginato; y opcionalmente, (c) secar las cápsulas resultantes mediante la eliminación de agua.

[0025] El alginato de la invención que está presente en el baño gelificante es normalmente un alginato que se disuelve en el baño gelificante, como alginato de sodio. Cuando la emulsión que contiene la sal de metal polivalente o el ácido se añade al baño gelificante, se forma la membrana de la cubierta de alginato (por ejemplo, alginato de calcio).

[0026] La cantidad de alginato en el baño gelificante se determinó con el fin de proporcionar un control clave de las viscosidades del proceso en la preparación de las cápsulas de la presente invención. Los solicitantes han determinado que, para fabricar las cápsulas de la presente invención, la cantidad de alginato utilizada en el baño gelificante es del 3% al 4% en peso del baño gelificante y, más en concreto, del 3,25% al 3,75% en peso del baño gelificante. Más en concreto, el alginato puede estar presente en el baño gelificante en una cantidad del 3,5% en peso del baño gelificante. Las viscosidades del proceso en el baño gelificante normalmente se determinan con un viscosímetro Brookfield LV a las velocidades y con los husos adecuados para cada intervalo.

[0027] Los solicitantes han concluido que la cantidad y el tipo de alginato en el baño gelificante constituye un control clave de la viscosidad del proceso, y que para la correcta fabricación de las cápsulas, la viscosidad del proceso se ha de controlar minuciosamente. Como se expone en los ejemplos, cuando se usa el alginato de la presente invención, las viscosidades del proceso son demasiado bajas y demasiado elevadas cuando el alginato de la presente invención se utiliza en una cantidad fuera del intervalo que va del 3% al 4% en peso del baño gelificante. Si las viscosidades del proceso son demasiado bajas o demasiado elevadas, en algunos casos, puede suceder que no sea posible fabricar las cápsulas en absoluto y, en otros casos, las cápsulas pueden presentar numerosos defectos que no son aceptables en aplicaciones farmacéuticas, veterinarias y nutracéuticas.

[0028] Además, la agitación de los fragmentos de cápsulas en el baño de alginato y la viscosidad del alginato están relacionadas con la correcta fabricación de las cápsulas. Los alginatos con una viscosidad tal que se requiera una agitación demasiado vigorosa deformarán o destruirán los fragmentos de la emulsión, mientras que los alginatos con una viscosidad tal que se requiera muy poca agitación harán que los fragmentos de las cápsulas se mantengan unidos entre ellos, ya sea de manera temporal o permanente. En el primer caso, se forma un agujero en la cubierta, donde los fragmentos de las cápsulas se deshacen, lo que da lugar a cápsulas con fugas. En el segundo caso, se forman cápsulas dobles o gemelas, las cuales contienen una dosis doble y, por lo tanto, se han de eliminar del lote y desechar. Las cápsulas gemelas unidas por los extremos pueden sobrevivir al paso de gelificación y deshacerse más tarde durante el proceso, contaminando así las otras cápsulas con la emulsión. La viscosidad del alginato de la presente invención permite una agitación adecuada en el baño gelificante, que no ocasiona los problemas descritos más arriba. Los inventores han observado que en el baño gelificante, las viscosidades inferiores a 30 cP y superiores a 100 cP ocasionan de manera indeseada más de los problemas descritos más arriba cuando se utilizan técnicas de agitación convencionales (como la agitación, la vibración o el flujo continuo sobre deflectores).

[0029] El baño gelificante también puede contener al menos una sal monovalente. La sal monovalente puede ser al menos una de cloruro de sodio y cloruro de potasio. En concreto, la sal monovalente puede ser cloruro de sodio. La sal monovalente puede estar presente en el baño gelificante en una cantidad del 0,1% al 0,5% en peso del baño gelificante, y más en concreto, en una cantidad del 0,3% en peso del baño gelificante.

[0030] En el proceso de la presente invención, cuando una sal polivalente como cloruro de calcio reacciona con el alginato (por ejemplo, alginato de sodio) en el baño gelificante, se genera cloruro de sodio. Por lo general, la presencia de sales monovalentes normalmente interfiere con la reacción entre la sal polivalente gelificante y el alginato, lo que puede tener afectar negativamente a las propiedades finales del gel. Si no se añade la sal monovalente a la solución de alginato inicialmente, la concentración de sales monovalentes será prácticamente cero al inicio y aumentará considerablemente durante el proceso, sobre todo si se selecciona un modo de producción en continuo. Ello ocasionará que la calidad de las cápsulas fabricadas al principio sea distinta de la de las cápsulas fabricadas al final en el lote. Sorprendentemente, se ha observado que la adición de una sal monovalente al baño gelificante aporta un medio preferido de proporcionar un nivel estable de sales monovalentes durante la producción de cápsulas en continuo, lo que garantiza una calidad uniforme de las cápsulas tanto en estado seco como húmedo.

[0031] El baño gelificante o un baño aparte también pueden contener componentes adicionales, incluidos, entre otros, tintes, colorantes, plastificantes, desestabilizadores de emulsiones, reguladores de la densidad, conservantes, antioxidantes, sólidos, desintegrantes, antiespumantes y otros componentes. Algunos ejemplos de plastificantes que se pueden utilizar incluyen glicerol, sorbitol no cristalizable como Polisorb 85/70/00 (Roquette), sorbitol especial, maltitol y polietilenglicoles, propilenglicol, o combinaciones de plastificantes.

[0032] En una realización, la membrana de la cubierta de la cápsulas de alginato sin costuras comprende glicerol y un plastificante no cristalizante, donde la relación en peso plastificante no cristalizante/glicerol está comprendida entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 8:1. En otra realización, la relación está comprendida entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 6:1. En otra realización más, la relación está comprendida entre aproximadamente 2:1 y 4:1. Más en concreto, la relación puede ser de aproximadamente 1:1, de aproximadamente 2:1, de aproximadamente 3:1, de aproximadamente 4:1, de aproximadamente 5:1, de aproximadamente 6:1, de aproximadamente 7:1 o de aproximadamente 8:1. El glicerol puede comprender entre aproximadamente un 6% (p/p) y aproximadamente un 22% (p/p) de la membrana de la cubierta y el plastificante no cristalizante puede comprender entre aproximadamente un 6% (p/p) y aproximadamente un 54% (p/p) de la membrana de la cubierta. Más en concreto, el contenido de glicerol en la membrana de la cubierta puede ser de aproximadamente un 14% en peso y el contenido de plastificante no cristalizante puede ser de un 36% en peso.

[0033] Por el término «plastificante no cristalizante» se entiende un compuesto o composición que disminuye la cristalización o la recristalización de la sustancia plastificante en o dentro de la membrana de la cubierta de la cápsula. El glicerol se excluye de la definición de plastificante no cristalizante. El plastificante no cristalizante puede comprender o esencialmente consistir en una mezcla de alcohol(es) de azúcares y alcoholes deshidrogenados de azúcares. El plastificante no cristalizante puede ser sorbitol no cristalizante, el cual es una mezcla de sorbitol y sorbitol anhidro. POLISORB® 85/70/00 (Roquette, Lestrem, Francia) es un sorbitol no cristalizante adecuado. POLISORB® 85/70/00 es una solución acuosa de sorbitol al 35-45% (p/p) y 1,4-sorbitanes al 24-28% (p/p) obtenidos mediante deshidratación interna parcial del sorbitol. El contenido en sólidos de POLISORB® 85/70/00 es de aproximadamente el 83%. Sorbitol Special Polyol Solution® (SPI Pharma, Wilmington, Delaware, EE.UU.) también es un sorbitol no cristalizante adecuado. En una realización, el plastificante no cristalizante puede incluir maltitol, fructosa o polioxietilenglicoles.

[0034] La patente WO 03/084516 describe unas condiciones de proceso típicas y ejemplos de otros componentes que se pueden utilizar en la presente invención.

[0035] Los emulsionantes adecuados en el contexto de la presente invención son compuestos químicos que tienen tanto un grupo hidrofílico como un grupo lipofílico, donde el valor del equilibrio lipofílico-hidrofílico (HLB, por sus siglas en inglés) se encuentra en el intervalo que va de 1 a 19. Algunos ejemplos de dichos emulsionantes con valores de HLB en el intervalo que va de 1 a 19 incluyen, entre otros, ésteres de ácidos grasos de glicerina, ésteres de monoglicéridos del ácido láctico, lecitinas, polirricinoleato de poliglicerol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán como monooleato de sorbitán polioxietileno (20), monooleato de sorbitán y trioleato de glicerol polioxietileno (25), sorbitán polioxietileno (20), ésteres de monoglicéridos del ácido succínico, dilactato de estearoil de calcio, ésteres de monoglicéridos del ácido cítrico, ésteres de monoglicéridos del ácido diacetil tartárico, ésteres de ácidos grasos de sorbitán polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de sucrosa y otros emulsionantes. Entre los emulsionantes también se pueden incluir algunos materiales particulados como, por ejemplo, el hollín (estabilizante para emulsiones de agua en aceite) o la sílice en polvo (estabilizante para emulsiones de aceite en agua). Los emulsionantes preferidos de la presente invención se seleccionan de entre el grupo de monopalmitato de sorbitán polioxietileno (20) (con el nombre comercial TWEEN 40) polirricinoleato de poliglicerol (comercializado con el nombre comercial PGPR 90 por Danisco, Copenhague, Dinamarca), estearoil-2-lactilato de calcio (comercializado con el nombre comercial VERV K por American Ingredients Company, Kansas City, Missouri, EE.UU.), monooleato de sorbitán (comercializado con el nombre comercial SPAN 80 por Aldrich Chemical, Milwaukee, Wisconsin, EE.UU.), y mezclas de los mismos. Los emulsionantes más preferidos son monopalmitato de sorbitán polioxietileno (20), polirricinoleato de poliglicerol o mezclas de los mismos.

[0036] Las emulsiones de aceite, emulsionante y agua de la presente invención contienen al menos uno de una sal hidrosoluble de metal polivalente o un ácido. Una sal hidrosoluble de metal polivalente o un ácido adecuados para su uso en la presente invención incluyen cualquier sal o ácido orgánico o inorgánico que se puedan disociar hasta alcanzar su estado iónico libre en agua, donde los iones pueden formar un gel con el alginato. Entre las sales adecuadas se incluyen, entre otras, las sales de calcio, estroncio, bario, aluminio, magnesio, zinc, otras sales y mezclas de las mismas. Una sal preferida es el cloruro de calcio, ya sea en su forma hidratada o anhidra. El aumento del contenido en sal de la emulsión de aceite y agua, entre otras cosas, aumenta el espesor de la membrana de gel de polisacáridos cuando las cápsulas se forman. La sal en la emulsión de aceite y agua está presente en al menos una cantidad que produce el gel que además es suficiente para formar satisfactoriamente las membranas de la cubierta de alginato que rodean las partes de la emulsión de aceite y agua. Preferentemente, dentro del alcance de la presente invención, la sal está presente en la emulsión de aceite y agua en una cantidad de hasta un 25% en peso de la emulsión y, más preferentemente, en una cantidad de un 2% en peso a un 15% en peso de la emulsión.

[0037] En una primera realización de la presente invención, la emulsión es una emulsión de aceite en agua. La emulsión se puede preparar disolviendo una sal de metal polivalente (como se describe más arriba), por ejemplo, cloruro de calcio dihidrato, y al menos un emulsionante (como se describe más arriba), por ejemplo, monopalmitato de sorbitán polioxietileno (20), en agua. La solución resultante se puede entonces homogeneizar al mismo tiempo que el aceite se añade lentamente para formar una emulsión muy viscosa de aceite en agua. Una cantidad preferible de aceite presente en la emulsión de aceite en agua es del 70% en peso al 98% en peso de aceite, agua, emulsionante, y sal hidrosoluble de metal polivalente y ácido, y más preferentemente, del 85% en peso al 95% en peso de aceite,

agua, emulsionante, y sal hidrosoluble de metal polivalente y ácido.

5 [0038] En una segunda realización de la presente invención, la emulsión es una emulsión de agua en aceite. La emulsión se puede preparar añadiendo una solución acuosa de una sal de metal polivalente (como se describe más arriba) y al menos un emulsionante (como se describe más arriba), por ejemplo, polirricinoleato de poliglicerol, a un aceite (como se describe más arriba), y al mismo tiempo la mezcla se puede homogeneizar para proporcionar la emulsión de agua en aceite. Una cantidad preferible de aceite presente en la emulsión de agua en aceite es del 65% en peso al 85% en peso de aceite, agua, emulsionante, y sal hidrosoluble de metal polivalente y ácido, y más preferentemente, del 70% en peso al 80% en peso de aceite, agua, emulsionante, y sal hidrosoluble de metal polivalente y ácido. Como se expone más arriba, el aceite de soja contiene lecitina, un emulsionante de origen natural. Las emulsiones de agua en aceite preparadas con aceite de soja pueden ser estables durante un período de tiempo lo suficientemente largo como para que la emulsión se pueda encapsular sin incluir más emulsionante.

15 [0039] En una tercera realización de la presente invención, la emulsión es una emulsión de agua en aceite en agua. Una emulsión de agua en aceite en agua proporciona un medio para encapsular no solo un aceite, o una sustancia liposoluble, sino también una sustancia hidrosoluble, o un principio activo hidrosoluble. Por lo tanto, una fase interior que comprende una solución de una sustancia hidrosoluble en agua se puede añadir a una fase intermedia que comprende un aceite (como se describe más arriba) y un emulsionante (como se describe más arriba), por ejemplo, polirricinoleato de poliglicerol, y al mismo tiempo la mezcla se puede homogeneizar para formar una emulsión de agua en aceite. La emulsión de agua en aceite así formada se puede entonces añadir a una fase exterior que comprende una solución acuosa de una sal de metal polivalente (como se describe más arriba) y un emulsionante (como se describe más arriba), por ejemplo, monopalmitato de sorbitán polioxietilenado (20), y durante este tiempo la mezcla se puede homogeneizar para formar una emulsión muy viscosa de agua en aceite en agua. Una cantidad preferible de aceite presente en la emulsión de agua en aceite en agua es del 60% en peso al 90% en peso de aceite, agua, emulsionante, y sal hidrosoluble de metal polivalente y ácido, y más preferentemente, del 70% en peso al 80% en peso de aceite, agua, emulsionante, y sal hidrosoluble de metal polivalente y ácido.

20 [0040] Una emulsión preferida en el contexto de la presente invención es una emulsión de aceite en agua como la descrita más arriba en la primera realización. Un proceso de secado a una temperatura elevada y un flujo de aire elevado, por ejemplo, de aproximadamente 30 °C y 0,5-5 m/s, para eliminar el agua de la emulsión de aceite en agua antes de su encapsulación puede eliminar una parte considerable de agua del paso de encapsulación, de este modo proporcionando una cápsula en una forma relativamente seca, si se desea una cápsula en forma seca. Así, la duración de un paso independiente de secado de la cápsula se puede acortar. Además, como ayuda para reducir la duración del paso de desecación de la cápsula, si se desea, una parte del agua de la emulsión se puede reemplazar con un disolvente miscible en agua, por ejemplo, un alcohol de C₁-C₄ con una cadena hidrocarbonada recta o ramificada como, por ejemplo, etanol.

30 [0041] Las cápsulas sin costuras de la presente invención también pueden contener materiales encapsulados que no sean el aceite. Estos materiales adicionales encapsulados pueden ser cualquier aceite o principios activos farmacéuticos, nutracéuticos y veterinarios hidrosolubles. Así, dichos materiales adicionales encapsulados se pueden disolver en el aceite o dispersar en este.

35 [0042] Las cápsulas de la presente invención pueden tener cualquier forma, como esférica, ovalada, cilíndrica u oblonga. Estas pueden estar en forma seca y pueden tener diversos diámetros dependiendo del uso previsto; por ejemplo, el diámetro de la cápsula puede ser relativamente pequeño o algo más grande, y puede estar en el intervalo que va de 0,5 mm a 35 mm, donde la membrana de la cubierta de alginato por lo general tiene un grosor en el intervalo que va de 40 μm a 500 μm. El grosor de la membrana de gel de las cápsulas de la invención puede estar en el intervalo que va de 0,3 milímetros a 4 milímetros.

40 [0043] Una vez secas, las cápsulas pueden contener agua en el material de relleno en una cantidad inferior al 5%, inferior al 3%, o comprendida entre un 0% y un 0,5%. Normalmente, una vez secas, la emulsión ya no se encuentra presente en el material de relleno o se puede encontrar en la forma de una emulsión deshidratada que mantiene su estructura.

45 [0044] Tras la formación de la cápsula, pero antes del secado, las cápsulas se pueden seguir procesando con una solución de plastificante como glicerol, sorbitol no cristalizante como Polisorb 85/70/00 (Roquette), Sorbitol Special®, maltitol y polietilenglicoles, propilenglicol, propilenglicol, solos o en combinación.

50 [0045] Todas las realizaciones de la presente invención incluyen aquellas donde el material de relleno en la cápsula de alginato sin costuras, así como en la emulsión utilizada en el proceso de fabricación de las cápsulas de alginato sin costuras, no contiene mucílago de marmelo.

55 [0046] La presente invención incluye aquellas cápsulas sin costuras en las que el alginato de la presente invención es el único componente formador de gel de la membrana de la cubierta.

60

[0047] La presente invención se describe a continuación con más detalle haciendo referencia a los siguientes ejemplos, pero se debe entender que la invención no se interpreta como si estuviera limitada a estos. A menos que se indique en la presente memoria, todas las partes, porcentajes, relaciones, etc. están expresadas en peso.

5 **EJEMPLOS**

Ejemplo 1: Cápsulas hechas de alginato con diferentes contenidos en M – Efecto en el tiempo de desintegración.

10 [0048] Los alginatos utilizados en este ejemplo se aislaron a partir de tallos de *Laminaria hyperborea* (FM [sin analizar, pero normalmente] = 0,25-0,35), hojas de *Laminaria hyperborea* (FM = 0,47) y *Lessonia nigrescens* (FM = 0,57). Las soluciones de alginato se prepararon simplemente diluyendo el alginato a una concentración del 5%, excepto para la muestra de alginato extraído de *Lessonia*, para la que hizo falta reducir el peso molecular a fin de disminuir la viscosidad del proceso. El alginato se disolvió para preparar una solución al 8,3%, y se mantuvo a 85-90 °C durante 3 horas. Tras diluir a una concentración del 5%, la viscosidad era de 106 cP, medida a 22 °C utilizando un viscosímetro Brookfield con un huso RV del n.º 2 a 20 r.p.m. (era aproximadamente 38-40 cps cuando se midió utilizando un viscosímetro Brookfield LV con un huso del n.º 1 a 60 r.p.m.). El contenido de materia seca, medido con un secador de infrarrojos (Mettler Toledo HR73), fue del 4,05%. Se prepararon una serie de baños gelificantes para los diferentes alginatos que contenía un 0,15% de NaCl (véase la Figura 2). Las soluciones de alginato se mantuvieron en un tanque agitado lentamente, y se recirculó un flujo continuo de aproximadamente 10 L/min en un bucle hacia arriba desde el tanque y hacia abajo abruptamente, en flujo abierto (cascada) hacia abajo de vuelta al tanque. La temperatura era de 22 °C a 26 °C. Se preparó una preemulsión mediante la disolución de 210 g de cloruro de calcio dihidrato en 300 g de agua antes de disolver 60 g de Polisorbato 40. Durante la agitación, se añadieron lentamente 3 900 g de aceite de pescado.

25 [0049] Para la fabricación de las cápsulas se utilizaron los siguientes equipos:

Tipo	Modelo	Fabricante
Homogeneizador	Mezclador en línea, unidad de laboratorio LR4	Silverson
Boquilla y soporte	Hechos a medida	Nisco/FMC
Bomba para la emulsión	Bomba Moyno, Nemo NM011	Netzsch
Variador de frecuencia para bomba	DFE23-02	Emotron
Tanque de la emulsión	5 L	-
Agitador de varilla	IKA RW16 basic	IKA
Agitador de ancla	R1333	IKA
Cubo gelificante	40 L	
Alambre de corte con peso	Línea: 0,102 mm; peso: 0,9 g Longitud del brazo de corte: 10 cm	
Motor de corte	Eurostar, Euro-ST P CV	IKA
Bomba para el baño gelificante	Bomba lobular, intervalo de sobrecarga 1/0004	Johnson
Variador de frecuencia para la bomba del baño gelificante	DFE23-04	Emotron

30 [0050] Las cápsulas se fabricaron bombeando la preemulsión a través del mezclador en línea, logrando una viscosidad de aproximadamente 60 000 a 90 000 cps, medida a 25 °C con un viscosímetro RVT-DV-III equipado con un huso Helipath T-E-spindle del n.º 95 a 10 r.p.m. La emulsión se extruyó a partir de ahí a través de una boquilla de 8,5 mm de amplitud y se cortó en fragmentos utilizando un disco rotatorio con dos líneas de nylon de 0,102 mm con solución de alginato en la cascada, y estos se alimentaron al tanque de alginato. El peso de llenado deseado para estas cápsulas era 1000 mg. Tras un tiempo de residencia de aproximadamente 20 min, las cápsulas se recuperaron

y se enjuagaron rápidamente con agua. Las cápsulas se mantuvieron en agua durante 3 horas a una relación en peso cápsula/agua de aproximadamente 1:4, seguido de un tiempo de residencia de 30 min en una solución de plastificante que contenía un 15% de solución de sorbitol-sorbitán (Sorbitol Special®, SPI) a una relación en peso cápsula/plastificante de aproximadamente 1:4. A continuación, las cápsulas se secaron al aire en condiciones ambientales sobre una mesa de laboratorio.

	Tallo de <i>L. hyperborea</i>	Hoja de <i>L. hyperborea</i> , FM = 0,47	<i>L. nigrescens</i> , FM = 0,57
Resistencia a la rotura (en húmedo)	5,4	3,3	3,0
Resistencia a la rotura (en seco)	26,9	27,8	26,1

[0051] La resistencia a la rotura de las cápsulas se midió en un analizador de textura de Stable MicroSystems (SMS) utilizando una sonda plana. Cabría esperar que la resistencia a la rotura disminuiría considerablemente a medida que aumenta el contenido en M del alginato. Sin embargo, como se expone en el cuadro inmediatamente anterior, la resistencia a la rotura de las cápsulas secas que tienen el contenido en M reivindicado fue mucho más elevada de lo que se esperaba y comparable al de las cápsulas secas con un contenido en M inferior que están fuera del alcance de la presente invención.

[0052] Las cápsulas se analizaron para determinar los tiempos de desintegración utilizando el aparato B con cestas de desintegración, donde cada cesta contenía 3 compartimentos y discos. Las cápsulas se colocaron ahí después de un tratamiento previo de 9 cápsulas en 770 ml de una solución gástrica modelo que contenía HCl a pH 3 y NaCl 0,1 M a 37 °C. El fluido intestinal simulado se preparó conforme al fluido intestinal simulado de la USP, pero sin pancreatina. De manera detallada, la solución se preparó disolviendo 136,0 g de KH₂PO₄ (Merck, lote A585477) en 5 L de agua desionizada, añadiendo 61,6 ml de NaOH 5N a 10 L de agua desionizada, ajustando el pH a 6,8 y diluyendo a un volumen final de 20 L. Los tiempos de desintegración se registraron a partir del momento en que las cápsulas se añadieron al fluido intestinal simulado. Específicamente, el tiempo de desintegración en el fluido intestinal simulado de la USP se midió después de un tratamiento previo de 20 min en fluido gástrico simulado compuesto de HCl a pH 3 y NaCl con una fuerza iónica total de 0,1 M.

[0053] En la Figura 1 se muestran los tiempos de desintegración de las cápsulas hechas de alginatos con distintos contenidos en M. Resulta obvio que existe una diferencia clara entre los distintos tipos de alginato: las cápsulas hechas de un alginato con una relación M/G elevada se desintegran más rápido que las cápsulas hechas de un alginato con una relación M/G más baja. Las diferencias también se observaron después del tratamiento previo en soluciones ácidas más suaves y solución de sales, pero también con tiempos de tratamiento previo más cortos, lo que indica que las cápsulas hechas de alginatos con una relación M/G elevada se transforman en cápsulas más débiles con mayor rapidez que las que están hechas de alginatos con un contenido en G elevado. La adición de NaCl al baño gelificante reduce en mayor medida los tiempos de desintegración, como se aprecia en la Figura 2. Específicamente, como se muestra en la Figura 2, el tiempo de desintegración en fluido intestinal simulado de la USP se midió tras un tratamiento previo de 20 min en fluido gástrico simulado compuesto de HCl a pH 3 y NaCl con una fuerza iónica total de 0,1 M. La viscosidad de la solución gelificante (106 mPas) es demasiado elevada para procesos de mayor escala, de manera que fue preciso modificar la composición del baño de alginato.

Ejemplo 2: Ejemplo comparativo – Las cápsulas de alginato elaboradas con un alginato que tiene una viscosidad inferior al de la invención presentaban una resistencia a la rotura en húmedo inaceptablemente baja y una alta incidencia de rotura durante el secado.

[0054] Las cápsulas en este ejemplo se fabricaron como en el Ejemplo 1 con las siguientes variaciones: la preemulsión se preparó utilizando 3250 g de aceite de hígado de bacalao, y se añadió a una fase acuosa con una composición de 250 g de agua desionizada, 175 g de CaCl₂·2H₂O y 25 g de Polisorbato 40. El baño de alginato se preparó con una combinación de dos muestras de alginato: 525 g de RENO 7029 (contenido en M del 54%), 225 g de RENO 7030 (contenido en M del 53%) y 45 g de NaCl se disolvieron en agua desionizada hasta alcanzar un peso total de 15 000 g. El pH de la solución se ajustó a 7 con una solución de NaOH 2 M. La solución resultante tenía una concentración total de alginato del 5% y una viscosidad de 61,6 cP. Los dos productos de alginato se caracterizan porque ambos se extraen del alga *L. nigrescens*: RENO 7029 (contenido en M del 54%) tenía una viscosidad de 2,5 cP en una solución al 1%, y RENO 7030 (contenido en M del 53%) tenía una viscosidad de 14,6 cP en una solución al 1%. Se estimó que la viscosidad de los dos alginatos en una solución acuosa al 3,5% era de 33 cps con un huso del n.º 1 a 60 r.p.m. Las cápsulas se lavaron en agua durante la noche y se plastificaron durante 25 min en una solución de glicerina al 15%. Las cápsulas se colocaron en la mesa de laboratorio para que se secaran al aire en condiciones ambientales. Durante el proceso de secado, aproximadamente el 42% de las cápsulas se rompieron, indicando que el peso molecular promedio es tan bajo que la integridad de la cubierta de la cápsula es inaceptablemente baja. La resistencia a la rotura promedio (n=3) de las cápsulas húmedas tras el gelificado fue de 406 g, lo que es muy bajo. Por lo tanto, este ejemplo demuestra lo que sucede cuando las cápsulas se fabrican con los alginatos analizados que

tienen un contenido en M del 54% y el 53%, respectivamente, y una viscosidad de 33 cps.

Ejemplo 3: Una formulación de la presente invención que proporciona cápsulas con una alta resistencia mecánica y una viscosidad de proceso aceptablemente baja

[0055] Las cápsulas en este ejemplo se fabricaron como en el Ejemplo 2 con las siguientes variaciones. El baño de alginato se preparó con una combinación de dos muestras de alginato: 225 g de RENO 7035 (contenido en M del 50%), 300 g de RENO 7036 (contenido en M del 53%) y 45 g de NaCl se disolvieron en agua desionizada hasta alcanzar un peso total de 15 000 g. La solución resultante tenía una concentración total de alginato del 3,5 % y una viscosidad de 69 cP al medirla con un huso del n.º 1 a 60 r.p.m. (aproximadamente 76 cP cuando se midió en una solución acuosa al 3,5% utilizando un huso del n.º 1 a 60 r.p.m.). Los dos productos de alginato se caracterizan porque ambos se extraen del alga *L. nigrescens*: RENO 7035 tenía una viscosidad de 4,6 cP en una solución al 1%, y RENO 7036 tenía una viscosidad de 9,7 cP en una solución al 1%. Durante el lavado la relación en peso cápsula:agua fue de aproximadamente 1:3. La solución de plastificante contenía un 10% de glicerina. No se observó rotura de las cápsulas durante el secado, y la resistencia a la rotura en húmedo promedio (n=4) fue de 1914 g, mientras que la resistencia a la rotura en seco promedio (n=4) fue de 32,034 g.

Ejemplo 4: Efecto de la concentración de alginato del baño gelificante

[0056] Las cápsulas de este ejemplo se fabricaron con una mezcla de alginatos aislados de *L. nigrescens* (por ejemplo, con un contenido promedio en M del 50-62% en peso del contenido en M y G), que tenían una viscosidad final de aproximadamente 57 cP al medirla en una solución acuosa al 3,5% con un huso del n.º 1 a 60 r.p.m. La emulsión se preparó disolviendo 7 g de cloruro de calcio dihidrato en 10 g de agua antes de disolver 2 g de Polisorbato 40. Se añadieron 130 g de aceite de pescado en porciones mientras se utilizaba el Ultra Turrax hasta que se formó la emulsión. La viscosidad de la emulsión fue de 95 000 cP.

[0057] La emulsión se metió en una bolsa de plástico unida a una boquilla. Los fragmentos se prepararon apretando la bolsa y cortando manualmente fragmentos de aproximadamente 1 g con un bisturí. Los fragmentos se dejaron en los baños gelificantes con diferentes concentraciones de alginato del 2% al 5%. Todos los baños contenían NaCl al 0,3%. El tiempo de gelificación fue de aproximadamente 20 minutos, tras lo cual, las cápsulas se lavaron en agua durante 3 horas.

[0058] El grosor de la cubierta aumentó al aumentar la concentración de alginato en el baño. La experiencia anterior muestra que la cantidad total de alginato en las cubiertas depende de la liberación de calcio, lo que sería igual para las cápsulas procedentes de cualquiera de los baños. Asumiendo que la cantidad de alginato era constante en todas las cápsulas, con distintos grosores de cubierta y por lo tanto, distintos volúmenes de cubierta, las concentraciones de las soluciones de plastificantes se ajustaron para obtener la misma relación alginato/plastificante en las cápsulas finales.

Grosor de la película (mm)	1,35	1,2	1,1	1	0,9
Concentración de glicerol en la solución de plastificante (%)	8,1	9,2	10	11	12,2

[0059] Las cápsulas se trataron en la solución de plastificante durante 25 min antes de secarlas sobre una superficie de malla de acero durante aproximadamente 24 horas. En la primera hora de secado se dio la vuelta a las cápsulas.

[0060] La resistencia a la rotura de las cápsulas húmedas y secas se midió con un analizador de textura SMS equipado con placas paralelas. La resistencia a la rotura de las cápsulas se evaluó con las cápsulas en posición horizontal, no en posición vertical. La resistencia a la rotura global aquí fue más baja debido a que las cápsulas se cortaron manualmente, lo que ocasionó imperfecciones en la superficie cortada y a su vez, puntos débiles en la cubierta de la cápsula. Sin embargo, las tendencias aún eran considerablemente importantes.

[0061] Para las cápsulas húmedas hubo una tendencia clara por la que la resistencia a la rotura aumentaba de manera proporcional con la concentración en el baño de alginato. Véase la Figura 3. Se desea una resistencia a la rotura elevada porque ello se traduce en un menor riesgo de que las cápsulas se rompan durante el procesamiento. Por otra parte, hubo un límite en lo que respecta a cuánto alginato se podía añadir al baño para mantener una viscosidad del proceso aceptablemente baja.

[0062] Para las cápsulas secas la resistencia a la rotura fue menos dependiente de la concentración de alginato en el baño (probablemente debido a que la cubierta final en todos los casos contenía aproximadamente la misma cantidad de alginato y glicerina), pero incluso en este caso se observó que la resistencia a la rotura aumentó algo al aumentar la concentración de alginato en el baño. Véase la Figura 4.

Cuadro 4: Viscosidad del baño gelificante antes de la preparación de las cápsulas. Medida con un viscosímetro

ES 2 716 984 T3

Brookfield LV y un huso del n.º 2 a 60 r.p.m.

Contenido de alginato	2%	3%	3,5%	4%	5%
mPa-s	20	37,5	52,5	75	145

- 5 [0063] Los solicitantes han establecido que para el alginato de la invención, las viscosidades de proceso por debajo de 30 cP y por encima de 100 cP ocasionan de manera no deseada problemas importantes de fabricación como los mencionados más arriba y, como se muestra en el cuadro inmediatamente más arriba, que a fin de evitar estos problemas de procesamiento, la cantidad de alginato de la invención en el baño gelificante debería estar comprendida entre el 3% y el 4% en peso del baño gelificante.
- 10 [0064] Este ejemplo demuestra que las cápsulas secas de alginato sin costuras de la presente invención presentan tanto una resistencia como una viscosidad del proceso aceptables durante su fabricación.

REIVINDICACIONES

1. Una cápsula seca sin costuras que comprende una membrana de una cubierta de alginato que encapsula un material de relleno, donde:
 - (i) dicha membrana de la cubierta de alginato comprende un alginato de ión metálico polivalente que tiene:
 - (a) un contenido promedio de monómeros de β -D-ácido manurónico (M) unidos en 1-4 del 50% al 62% en peso con base en el peso del contenido en M y monómeros de α -L-ácido gulurónico (G), y (b) una viscosidad de 35-80 cps cuando se mide como alginato de ión metálico monovalente en una solución acuosa al 3,5% en peso a 20 °C utilizando un viscosímetro Brookfield LV a 60 r.p.m. y un huso del n.º 1; y
 - (ii) dicha membrana de la cubierta de alginato encapsula un aceite presente en una cantidad de al menos un 50% en peso de dicho material de relleno.
2. La cápsula seca sin costuras de la reivindicación 1, donde dicho alginato tiene un contenido en M del 53% al 59% en peso con base en el peso del contenido en M y G.
3. La cápsula seca sin costuras de la reivindicación 1, donde dicho material de relleno comprende un aceite que es un agente activo farmacéutico, nutracéutico o veterinario, o un excipiente para un agente activo farmacéutico, nutracéutico o veterinario.
4. La cápsula seca sin costuras de la reivindicación 3, donde dicho aceite es un principio activo farmacéutico, nutracéutico o veterinario.
5. La cápsula seca sin costuras de la reivindicación 4, donde dicho aceite comprende ácidos grasos ω -3, sales, ésteres o derivados de los mismos.
6. La cápsula seca sin costuras de la reivindicación 1, donde dicha cápsula se fabrica mediante un proceso que comprende:
 - (a) preparar una emulsión que comprende aceite, agua, un emulsionante, y al menos uno de una sal hidrosoluble de metal polivalente o un ácido, donde dicho aceite está presente en una cantidad de al menos un 50% en peso de dicho aceite, agua, emulsionante, sal hidrosoluble de metal polivalente y ácido.
 - (b) añadir porciones de dicha emulsión a un baño gelificante acuoso que comprende un alginato de ión metálico monovalente que tiene (i) un contenido promedio en M del 50% al 62% en peso y (ii) una viscosidad de 35-80 cps cuando se mide en una solución acuosa al 3,5% en peso a 20 °C utilizando un viscosímetro Brookfield LV a 60 r.p.m. y un huso del n.º 1; donde dicho baño gelificante comprende dicho alginato en una cantidad del 3-4% en peso de dicho baño gelificante, de esta manera encapsulando dichas porciones de dicha emulsión en dicha membrana de la cubierta de alginato; y
 - (c) secar las cápsulas resultantes.
7. Un método para fabricar una cápsula de alginato sin costuras que comprende una membrana de la cubierta de alginato que encapsula un material de relleno, que comprende los pasos de:
 - (a) preparar una emulsión que comprende aceite, agua, un emulsionante, y al menos uno de una sal hidrosoluble de metal polivalente o un ácido, donde dicho aceite está presente en una cantidad de al menos un 50% en peso de dicho aceite, agua, emulsionante, sal hidrosoluble de metal polivalente y ácido;
 - (b) añadir porciones de dicha emulsión a un baño gelificante acuoso que comprende un alginato de ión metálico monovalente que tiene (i) un contenido en monómeros de β -D-ácido manurónico (M) unidos en 1-4 del 50% al 62% en peso con base en el peso del contenido en M y de monómeros de α -L-ácido gulurónico (G) y (ii) una viscosidad de 35-80 cps cuando se mide en una solución acuosa al 3,5% a 20 °C utilizando un viscosímetro Brookfield LV a 60 r.p.m. y un huso del n.º 1; donde dicho baño gelificante comprende dicho alginato en una cantidad del 3-4% en peso de dicho baño gelificante, de esta manera encapsulando dichas porciones de dicha emulsión en dicha membrana de la cubierta de alginato; y opcionalmente
 - (c) secar las cápsulas resultantes mediante la eliminación de agua.
8. El método de la reivindicación 7, donde el alginato está presente en dicho baño gelificante en una cantidad del 3,25% al 3,75% en peso del baño gelificante.
9. El método de la reivindicación 8, donde el alginato está presente en dicho baño gelificante en una cantidad del 3,5% en peso del baño gelificante.
10. El método de la reivindicación 7, donde dicho baño gelificante también comprende una sal monovalente.
11. El método de la reivindicación 10, donde dicha sal monovalente comprende cloruro de sodio o cloruro de

potasio.

12. El método de la reivindicación 11, donde dicha sal monovalente es cloruro de sodio.

5 13. El método de la reivindicación 10, donde dicha sal monovalente está presente en dicho baño gelificante en una cantidad del 0,1% al 0,5% en peso del baño gelificante.

10 14. El método de la reivindicación 13, donde dicha sal monovalente está presente en dicho baño gelificante en una cantidad del 0,3% en peso del baño gelificante.

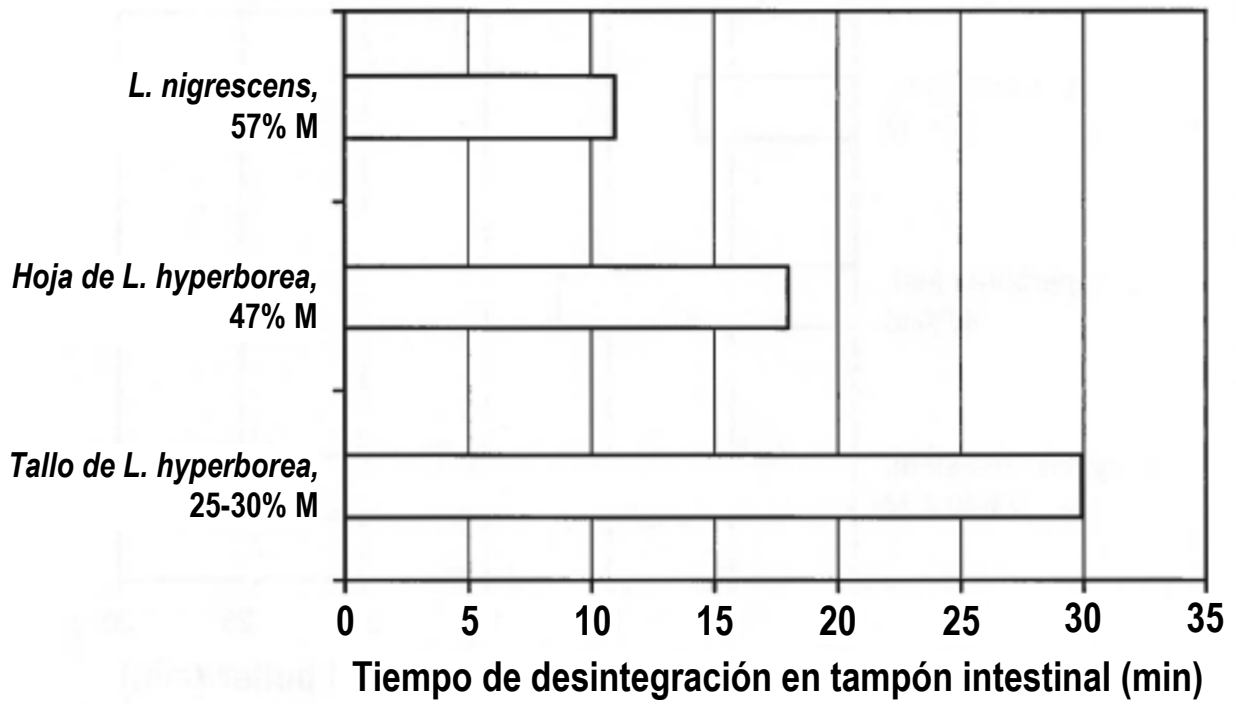


FIG. 1

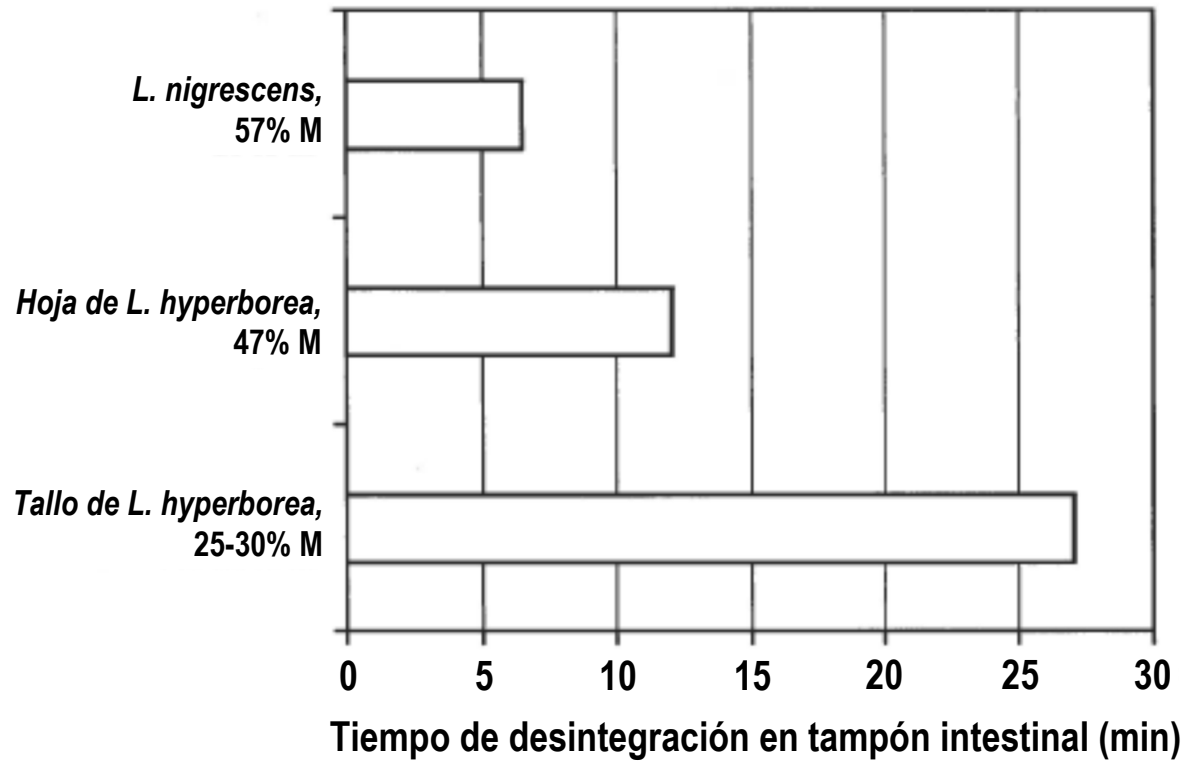


FIG. 2

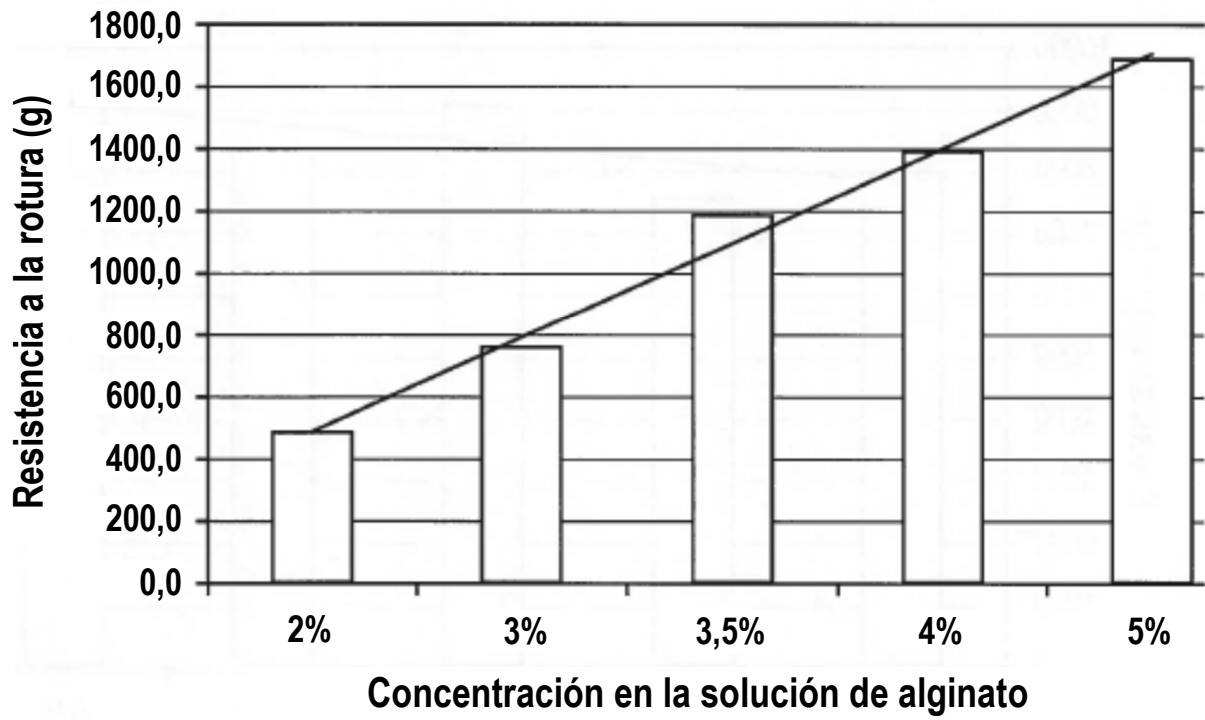


FIG. 3

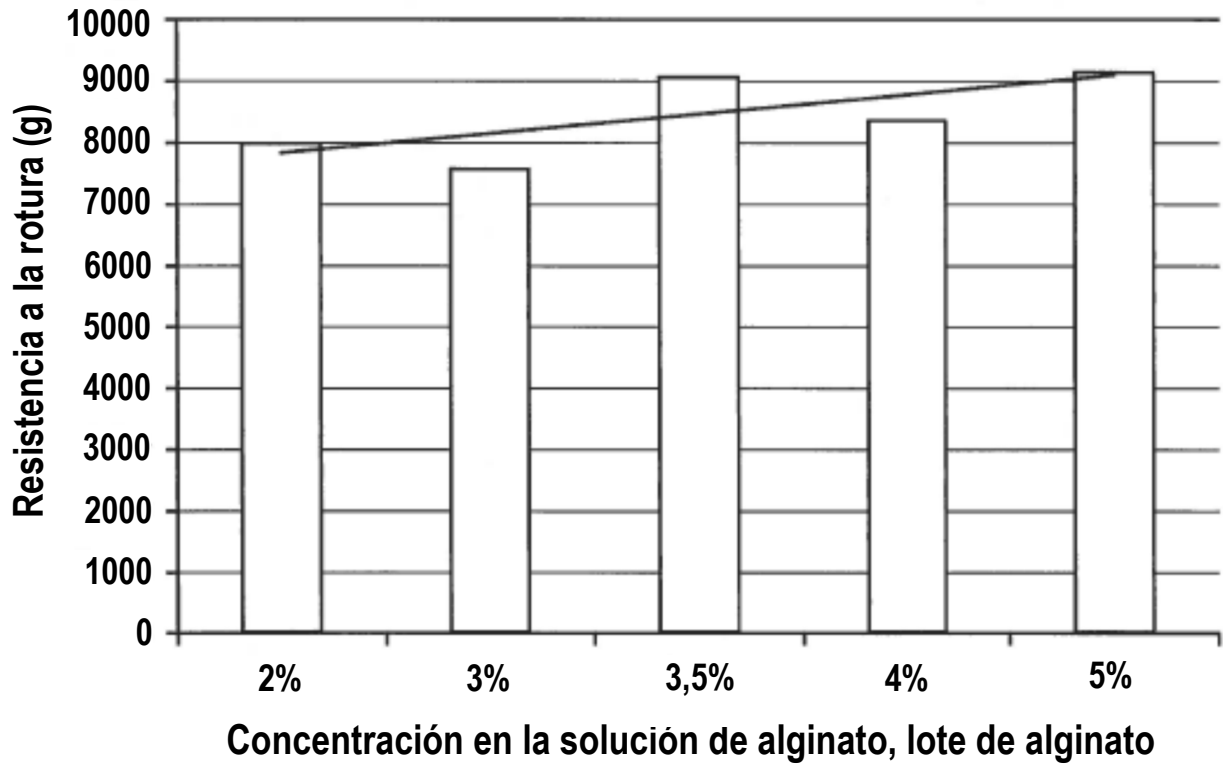


FIG. 4