PUBLICAÇÃO TÉCNICA

ESCOLHER O EXCIPIENTE CORRETO PARA ATENDER OS FUTUROS DESAFIOS DAS CÁPSULAS

LET'S SHARE CLEAR IDEAS ABOUT GELATIN

Esta publicação técnica destaca os principais desafios enfrentados na formulação de cápsulas e foca a importância de escolher o excipiente certo para otimizar a entrega de ingredientes farmacêuticos ativos (active pharmaceutical ingredients - APIs) em cápsulas moles e duras. Também explica por que a gelatina é a opção dos fabricantes farmacêuticos e destaca as vantagens e desvantagens das mais recentes alternativas desenvolvidas. Os principais excipientes para a fabricação de cápsulas duras aqui em análise são a gelatina, o hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) e o Pululana. Já para a fabricação de cápsulas moles, serão discutidos a gelatina e o amido modificado.

Por Dr. Vergauwen, Cientista Principal, Rousselot, julho de 2017

Reaching Further Together

Rousselot

DARLING INGREDIENTS

INTRODUÇÃO

O principal objetivo da indústria farmacêutica é satisfazer as necessidades terapêuticas dos pacientes. Os ingredientes ativos são essenciais para concretizar isso. No entanto, os excipientes também desempenham um papel importante, particularmente no desenvolvimento da formulação e na forma como os medicamentos ativos são entregues.

Como profissional da área, significa que você precisa se certificar de que sua experiência e conhecimentos se estendam além dos ingredientes ativos para incluir todos os componentes de um produto farmacêutico.

A fim de esclarecer o papel e o comportamento dos insumos rotineiramente utilizados na fabricação de cápsulas farmacêuticas, avaliamos os excipientes e discutimos de forma crítica suas vantagens e desvantagens.

O mercado global de cápsulas duras vazias, incluindo os canais de vendas farmacêuticas e nutracêuticas, deverá aumentar em um CAGR de 7,2% e atingir US$ 2,13 bilhões em receitas até 2022[1]. Nos últimos cinco anos, cerca de 12% de todos os produtos farmacêuticos com prescrição médica (Rx) e de venda livre (OTC) foram dosados em cápsulas duras (figura 1). Embora as cápsulas moles tenham sido ignoradas para formular medicamentos com receita, este mercado crescerá para US$ 755 milhões em 2022[2] com um CAGR de 5,5%. Isso se deve principalmente à sua popularidade no mercado nutracêutico[2] e ao seu valor agregado para complexas formulações com prescrição, como as que lidam com doses muito baixas (<3 mg) dos APIs, componentes potentes, hormônios e compostos citotóxicos (manuseio seguro), APIs de oxigênio instável e, especialmente, APIs permeáveis pouco solúveis ou pouco permeáveis.

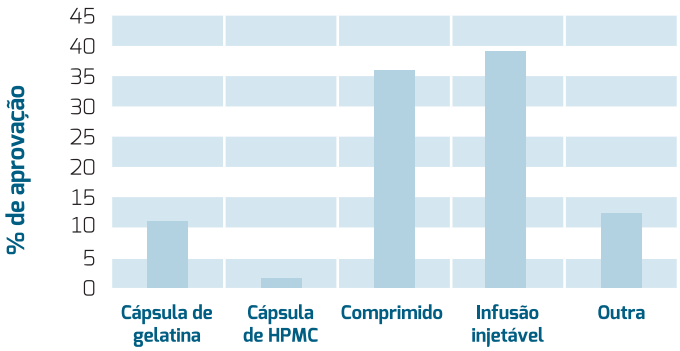

Figura 1: Divisão da forma de dosagem de medicamentos aprovados pela FDA de 2011 a 2017.

Nos capítulos seguintes, analisaremos o desempenho dos principais excipientes das cápsulas: o líder de mercado gelatina, as alternativas à fabricação de cápsulas duras, HPMC e Pululana. Também revisaremos as opções para fabricação de cápsulas moles.

Principais considerações

Os principais fatores que influenciam a escolha de excipientes são: rotulagem, ótima performance técnica, eficiência operacional e segurança.

[1] Empty capsule market, Marketsandmarkets, May 2016.
[2] Global soft gel capsules industry, HJ Research, June 2017.

Popularidade crescente das cápsulas

A crescente popularidade das formas de dosagem de cápsulas tem fortes raízes em suas propriedades funcionais. As vantagens sobre outras formas de apresentação – especialmente comprimidos – incluem: processo de fabricação mais simples com menos etapas de produção, possibilidade de encapsular a maioria dos tipos de formulações de preenchimento sólido, semissólido e líquido, oferta de configurações de cor e formatos únicos para melhorar a identidade do produto. Além disso, comparando com os comprimidos, as cápsulas melhoram a aceitação dos pacientes, uma vez que são mais fáceis de engolir e disfarçam o sabor ou os odores desagradáveis derivados dos APIs.

Favorecida por suas capacidades altamente funcionais, a gelatina tem sido utilizada em cápsulas duras e moles na indústria farmacêutica e nutracêutica há mais de 100 anos. A fabricação de cápsulas começou em 1834, mas não teria sido possível sem a gelatina, que por décadas tem sido a escolha segura e sem igual para produzir cápsulas duras e moles.
A primeira alternativa comercialmente viável à gelatina entrou no mercado em 2001, como uma opção de cápsula mole feita com uma mistura de amidos modificados (hidroxil-propil) e carrageninas.

No ano seguinte, foi comercializada uma alternativa à cápsula dura de gelatina, usando HPMC como principal ingrediente da cápsula e carrageninas ou goma gelana como agentes gelificantes. Referidas como a primeira geração de cápsulas de HPMC, estas são diferentes em termos de fabricação e atributos em comparação com as cápsulas de HPMC comercializadas atualmente, que não precisam de suporte de agente gelificante. Estas últimas são produzidas com maquinário exclusivo e ajustado e são consideradas cápsulas de HPMC de segunda geração.

APRESENTANDO O DR. BJORN VERGAUWEN

O Dr. Bjorn Vergauwen é o Cientista Principal na Rousselot. Atualmente, ele coordena projetos de P&D com o objetivo de desvendar o potencial da gelatina. Sua principal expertise está relacionada aos princípios biofísicos e bioquímicos subjacentes ao comportamento da gelatina em aplicações alimentícias e farmacêuticas e a seu uso em formas de dosagem.

O Dr. Vergauwen tem pós-doutorado em Bioquímica pela Ghent University, na Bélgica. Antes de se juntar à Rousselot em 2014, teve várias missões como pesquisador de Pós-Doutoramento na Ghent University, onde realizou pesquisas em enzimologia e biologia estrutural durante 17 anos.

CLEAN LABEL E A TENDÊNCIA NATURAL

O natural continua sendo um atributo desejável para os consumidores e tem um impacto direto no apelo de um produto no mercado. Um estudo sobre saúde e bem-estar revelou que «100% natural» é uma das alegações mais bem avaliadas para alimentos, considerada muito ou moderadamente importante[3] para mais de 50% dos entrevistados.

Seguindo esta tendência natural, os consumidores estão se interessando cada vez menos por produtos "processados" e agora estão procurando por um rótulo mais limpo (clean label), evoluindo para um produto totalmente natural (clean label). Isso se reflete no número de novos lançamentos de produtos de alimentos e bebidas que são clean label (veja a figura 2). O "clean label" é um termo não regulamentado, mas é conhecido por apresentar ingredientes diferenciados, ausência de ingredientes artificiais ou químicos e a adição de ingredientes de fontes sustentáveis e origem natural[4]. Surpreendentemente, as pessoas muitas vezes associam erroneamente origem vegetal com clean label, embora os produtos de origem vegetal que sejam considerados adequados para vegetarianos possam ser altamente processados e não rotulados como clean label. Na Europa, os aditivos (E-numbers) devem também estar ausentes para um produto ser considerado clean label. Inicialmente desenvolvido no segmento de alimentos, esta tendência se expandiu para a produção de cápsulas, com o mercado nutracêutico liderando esse movimento.

Nem todos os excipientes analisados neste documento seguem a tendência natural. A gelatina é de rótulo limpo, como definido acima; é um ingrediente reconhecido e sustentável e, portanto, pode oferecer benefícios adicionais para os fabricantes que procuram produtos nutracêuticos e farmacêuticos saudáveis, sem aditivos. Também o Pululana (e a carragenina usada como gelificante), embora considerado um aditivo na Europa (E-number), é apresentado ao mercado essencialmente de origem natural. Em contrapartida, os novos excipientes de cápsulas de HPMC e amido modificado não são todos encontrados na natureza, pois são o resultado de um processo de síntese química. Estes excipientes são classificados como aditivos e, claro, são rotulados com E-numbers na Europa. Tradicionalmente usados por suas propriedades adesivas na indústria da construção (HPMC) ou para controle de perda de fluidos em poços de perfuração de petróleo (amido modificado), estes polímeros são cada vez mais utilizados a fim de formular cápsulas duras e moles para nutracêuticos, em resposta à tendência do veganismo. Obtidos a partir do corte e da trituração

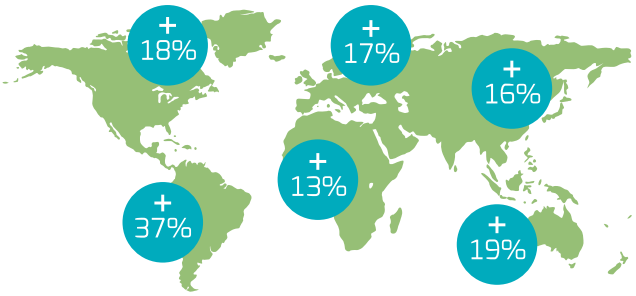

Figura 2: Crescimento digital duplo em NPD relacionado com clean label. Principais tendências para 2017, por Innova Market Insights, Nov 2016.

de árvores (HPMC) ou do cultivo de milho (amido modificado) e parcialmente eterificados com grupos metil e/ou propil, esses ingredientes passam por um pesado processo químico para oferecer cápsulas com uma base sintética.

O Pululana é um polímero produzido pelo fungo *Aureobasidium pullulans* por meio de um processo de fermentação, e tem sido tradicionalmente usado na fabricação de películas comestíveis para produtos de higiene oral. As cápsulas de Pululana necessitam de um plastificante ou potencializador de dissolução (como polidextrose, manitol ou sorbitol), para evitar fragilidade, e de um gelificante (como kappa-carragena ou goma gelana), para adaptação ao processo de produção de cápsulas duras de gelatina (máquinas convencionais de moldagem por imersão).

Com relativamente poucos ingredientes reconhecidos de fonte natural sem modificação química e nenhum E-number, a gelatina é o único excipiente de cápsula analisado que segue a tendência de rótulo limpo.

Escolha segura

Especialmente em uma indústria altamente regulamentada, como a farmacêutica, o fato de a gelatina ser um excipiente produzido num processo globalmente padronizado permanece sendo atraente para os fabricantes de cápsulas e oferece uma garantia de alta qualidade. Além disso, o processo de produção de gelatina não é abrangido pela European Commission Seveso Directive para a prevenção e o controle de acidentes em instalações químicas, ao contrário do processo de fabricação de muitos outros ingredientes farmacêuticos como o HPMC ou o amido modificado. E ainda, a gelatina adota modelo econômico circular, uma vez que maximiza os resultados na indústria da carne e evita desperdícios adicionais.

[3] Nielsen, 2015. We are what we eat: healthy eating trends around the world.
[4] Euromonitor, 2016. Passport: clean label revolution: response of the ingredients industry.

ÓTIMO DESEMPENHO TÉCNICO

Há vários critérios para avaliar objetivamente o desempenho geral das cápsulas. Sua resistência mecânica, fragilidade, permeabilidade ao oxigênio e capacidade de crosslinking são todas características essenciais para avaliar a adequação da formulação. Os atributos mais importantes para o melhor desempenho das cápsulas são o nível de liberação de API e a taxa de dissolução.

Liberação/dissolução de API

A gelatina é amplamente utilizada em aplicações de cápsulas duras e moles em virtude de suas propriedades funcionais e da adequação para dosagem de liberação imediata. Quanto mais cedo a cápsula se abrir no estômago, mais cedo o API fica disponível para absorção pelo corpo. Portanto, o tempo de abertura da cápsula representa o parâmetro mais importante para medicamentos em cápsula formulados para liberação imediata. Considerando este atributo fundamental, relativamente às cápsulas duras, as cápsulas de gelatina e Pululana representam as melhores opções, seguidas por cápsulas de HPMC de segunda geração[5] (figura 3). A abertura das cápsulas de HPMC de primeira geração é muito imprevisível, com 50% das liberações variando entre 24 minutos[5] até mais de duas horas[6]. Ao contrário das cápsulas duras de gelatina, as cápsulas de primeira geração de HPMC de diferentes fabricantes não são intercambiáveis para todos os efeitos e, por isso, estas cápsulas devem ser evitadas para formulação de medicamentos de grau farmacêutico (exceto se direcionadas para gastrorresistência).

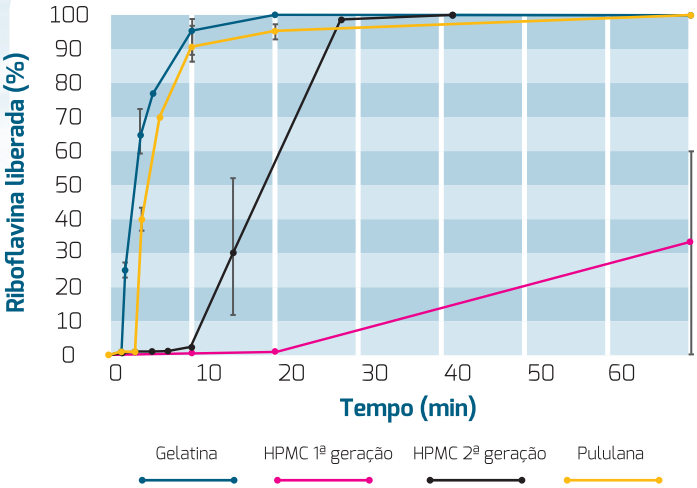

Figura 3: Estudo interno da Rousselot, R&D Expertise Center Ghent, maio de 2017. Os perfis de dissolução ilustram a percentagem média de riboflavina liberada da gelatina, do HPMC/gelificante (HPMC de 1ª geração), do HPMC (HPMC de 2ª geração) e das cápsulas de Pululana/gelificante em 0,1 M da reserva HCl tampão a um pH de 1.2, 37 °C, 75 rpm, 1 h. Barras representam SD, n = 3.

O capítulo USP <2040> sobre a Desintegração e Dissolução de Suplementos Dietéticos revela um teste de ruptura em cápsulas moles para as quais os requisitos são cumpridos se todas as cápsulas testadas se romperem em menos de 15 minutos. Nos laboratórios da Rousselot, testes foram feitos com vitamina E (400 IU) encapsulada em cápsulas moles de gelatina e cápsulas moles à base de amido modificado, ambas comercializadas no mercado pelo mesmo fornecedor (0.1 N HCl, pH 1.5; n = 2). As cápsulas de gelatina se abriram aos 9,0 e 9,5 minutos (média de 9,25 ± 0,35 minuto), ao passo que as cápsulas à base de amido modificado não passaram no teste de adequação da USP, uma vez que abriram aos 18,5 e 36 minutos (média de 27,25 ± 12,37 minutos).

Crosslinking

Em uma reação de crosslinking, duas ou mais moléculas são unidas por uma ligação covalente. Em razão do aumento concomitante do peso molecular, a solubilidade do polímero reticulado poderá diminuir, afetando o tempo de abertura da cápsula e, por fim, a biodisponibilidade. No geral, o crosslinking das proteínas ocorre na presença de determinados aldeídos. Sendo uma proteína, a gelatina também é suscetível a este fenômeno, ao passo que os polissacarídeos de HPMC, Pululanas e amidos modificados não estão sujeitos ao crosslinking.

[5] MM Al-Tabakha, et al., 2015. Drug development and industrial pharmacy, 41, 10.
[6] N Glube, et al., 2013. Capsule shell material impacts the in vitro disintegration and dissolution behaviour of a green tea extract. Results in pharma sciences, 3,1-6.

Contudo, os excipientes farmacêuticos de alta qualidade e os ingredientes ativos estão livres de contaminações por aldeídos, motivo pelo qual o crosslinking não costuma ser um problema para produtos comerciais OTC e Rx. Entretanto os recheios recém-extraídos, não purificados ou complexos, que são muitas vezes formulados em produtos nutracêuticos, poderão liberar agentes de crosslinking em cápsulas[7]. Para minimizar o risco de crosslinking associado com estes produtos nutracêuticos, foram desenvolvidas gelatinas inovadoras para superar o problema[8].

Permeabilidade ao oxigênio e vapor d'água

Determinados APIs exibem perfis de estabilidade complexos e são sensíveis a luz, temperatura, umidade, pH e/ou oxidação. Em geral, as cápsulas representam a escolha mais segura para formulações com tais APIs, mesmo que a permeabilidade do oxigênio seja significativamente distinta entre os ingredientes de cápsulas comercialmente usadas.

Por exemplo, as cápsulas duras de gelatina e Pululana exibem equivalente baixa permeabilidade ao oxigênio, ao passo que as cápsulas de HPMC de primeira e segunda gerações permitem a transferência de oxigênio até 50 vezes mais rápida[9]. Quando os compostos sensíveis ao oxigênio são encapsulados em cápsulas de HPMC, recomenda-se a inclusão de um antioxidante na formulação do recheio ou acondicionar o produto da cápsula em uma configuração resistente ao oxigênio, como um blister com folha de alumínio[10]. As cápsulas moles oferecem a escolha mais segura para formular APIs sensíveis ao oxigênio em razão da ausência de espaço livre. Além disso, embora a glicerina enfraqueça a barreira de oxigênio da gelatina[11], as cápsulas moles, em função do seu invólucro cinco vezes mais espesso, permitem ao oxigênio passar a uma taxa de duas a quatro vezes menor que a das cápsulas duras de gelatina. As informações sobre a permeabilidade do oxigênio em cápsulas moles de amido modificado não estão disponíveis publicamente no momento.

O vapor d'água interage de forma diferente com os tipos de cápsula analisados. A de Pululana é a mais higroscópica, demonstrando uma aderência indesejada, percebida ao segurar as cápsulas na mão por 30 segundos ou mais. As cápsulas de HPMC têm um teor de umidade médio três vezes inferior ao das cápsulas duras de Pululana e gelatina e, por isso, pensa-se que sejam a escolha lógica para formular APIs sensíveis à umidade. Contudo, os estudos não conseguiram demonstrar este benefício presumível[12]. Na verdade, os filmes de gelatina e HPMC permitem que a água passe igualmente rápido e demonstram permeabilidades semelhantes ao vapor d'água (≅2,5 ng m/m^2 s P)[13].

Fragilidade e resistência mecânica

Formando cápsulas mais duras e fortes, as cápsulas de gelatina apresentam maior resistência ao estresse mecânico que as alternativas de cápsula dura de HPMC e Pululana[13]. Este atributo se traduz em menos defeitos e taxas de rejeição inferiores durante o enchimento da cápsula.

As cápsulas de Pululana exibem menor resistência à tração em ambiente de baixa umidade, portanto, um maior risco de fragilidade do invólucro, seguidas pelas de gelatina e das cápsulas de 1ª e 2ª gerações de HPMC. Não há diferenças relevantes a comunicar para a resistência mecânica de cápsulas moles de gelatina e à base de amido modificado, uma vez que ambos os tipos são muito fortes.

7 Donald K. Lightfoot. Capsule filling: answers to 10 common questions. Tablets & Capsules.

8 Rousselot, 2017 - White paper: Producing the perfect soft gel.

9 R.Gullapalli and C.Mazzitelli, 2017. Gelatin and non-gelatin capsule dosage forms, Journal of Pharmaceutical Sciences, 106(6), 1453-1465.

10 S. Nagata, 2002. Advantages to HPMC capsules: a new generation's hard capsules. Drug Deliv. Technol., 2(2), 35-39.

11 Soft gelatin capsules **II**: oxygen permeability study of capsule shells original research article. Journal of Pharmaceutical Sciences, Volume 64, Issue 5, May 1975, Pages 851-857 F.S. Hom, S.A. Veresh, W.R. Eber.

12 Ahmad S.Barhama, Frederic Tewes, Anne MarieHealy. International Journal of Pharmaceutics,Volume 478, Issue 2, 30 January 2015, Pages 796-803. Moisture diffusion and permeability characteristics of ydroxypropylmethylcellulose and hard gelatin capsules.

13 S.Missaghi, R.Fassihi, 2006. Evaluation and comparison of physicomechanical characteristics of gelatin and hypromellose capsules. Drug Development and Industrial Pharmacy, 32(7), 829-838.

EFICÁCIA OPERACIONAL

Embora as cápsulas ofereçam vantagens de fabricação sobre outras formas de dosagem, ainda existem vários fatores a serem considerados ao determinar a eficiência operacional. A maquinabilidade, variações de peso e a relação custo-benefício devem ser analisadas antes de decidir qual é o excipiente certo.

Maquinabilidade

As propriedades termorreversíveis da gelatina permitem um alto nível de maquinabilidade, pois apenas um único ingrediente da cápsula é necessário para uso em máquinas de pino de imersão (cápsulas duras) ou máquinas de encapsulamento rotativo (cápsulas moles), que foram rigorosamente aprimoradas ao longo das décadas para se adaptar a uma produção rápida e confiável. A fabricação de cápsulas de HPMC de primeira geração e cápsulas de Pululana exige, por sua vez, agentes gelificantes secundários para atender os requisitos de viscosidade do processo de produção de moldagem de pinos de imersão. A produção de cápsulas duras de HPMC de segunda geração não usa o equipamento-padrão de pinos de imersão para fabricar cápsulas duras de gelatina, mas requer máquinas adaptadas com pinos termorregulados. No entanto, a fabricação de filmes finos de HPMC e Pululana não é tão simples como a de gelatina, aumentando um pouco os tempos de fabricação e resultando em pesos superiores e maior variação de peso dos produtos acabados.

Do mesmo modo, as modificações da máquinas (por exemplo, dispositivos de extrusão por fusão como alternativa às caixas de espalhamento) são geralmente necessárias para adaptar o processo de matriz rotativa ao uso de ingredientes alternativos de cápsulas moles (amido modificado/carrageninas). As formas e os tamanhos das cápsulas moles comerciais foram melhorados com um processo à base de gelatina e, por isso, estão todas disponíveis no mercado, ao passo que o tamanho 12 Oval representa o limite das cápsulas moles à base de amido modificado.

Variações de peso

As cápsulas de Pululana são um pouco mais estáveis em relação ao peso que as cápsulas de HPMC, que variam substancialmente (ver a figura 4). As cápsulas de gelatina oferecem um perfil estável de peso mais confiável entre todos os tipos testados de cápsulas duras. Embora tenham um peso semelhante, as cápsulas moles nutracêuticas com vitamina E feitas a partir de amido modificado/carrageninas, são pouco mais estáveis em relação ao peso que as de gelatina.

Eficiência de custos

Considerando o custo geral de fabricação, as matérias-primas para as cápsulas de HPMC de primeira geração custam aproximadamente quatro vezes mais que a gelatina, ao passo que os custos de fabricação são três vezes maiores[14].Além disso, o fornecimento de matérias-primas para HPMC equivale a 50-60% dos custos de produção total, enquanto para a produção de cápsulas duras de gelatina são de apenas 45-50%. E por fim, o consumo de matérias-primas para a fabricação de um lote de cápsulas duras de gelatina é 40% menor quando comparado com produções alternativas de HPMC.

Figura 4: Estudo Interno Rousselot, Centro de Expertise, Pesquisa e Desenvolvimnto de Ghent, maio de 2017.

Peso médio e variação obtidos em uma única amostra de vários tipos de cápsulas duras e dois tipos de cápsulas moles nutricionais comercialmente disponíveis; n = 50.

	Cápsula dura de gelatina (tam. 1)	Cápsula dura de HPMC 1ª ger (tam. 1)	Cápsula dura de HPMC 2ª ger (tam. 0)	Cápsula dura de Pululana (tam. 1)	Cápsula mole de gelatina com vit. E	Cápsula mole de amido modificado com vit. E
Média (mg)	71,3	79,0	95,9	79,1	1055	1085
Stdev (mg)	1,2	2,4	3,1	1,7	22	5,1
RSD (%)	1,7	3,0	3,2	2,2	2,12	0,47

[14] Business Standard, 2016. Gelatin capsules have technical advantage over HPMC capsules: PHD Chamber to DCGI.

CONCLUSÃO

Muitos desafios da indústria de cápsulas permitiram a entrada de novos ingredientes no mercado. Todos demonstram características diferentes. Contudo, perante a crescente demanda de produtos clean label, aumento dos custos, importância da eficiência operacional, sofisticação nas formulações de preenchimento e pressões regulatórias cada vez mais rigorosas, a gelatina oferece uma solução para atender os futuros desafios das cápsulas.

A tabela abaixo resume os pontos fundamentais desta publicação técnica.

Tipo da cápsula	Cápsulas duras			Cápsulas moles	
	Gelatina	HPMC	Pululana	Gelatina	Amido modificado
Preferências dos consumidores					
Sintéticas/Quimicamente modificadas	não	sim	não	não	sim
Totalmente digerível	sim	não	não	sim	não
Clean label/E-number grátis	sim	E464	E1204	sim	E1440
Notas certificadas Halal/Kosher	sim	sim	sim	sim	sim
Vegana	não	sim	sim	não	sim
Aspectos técnicos					
Versão rápida do API	++	--(HPMC1) +(HPMC2)	++	++	--
Sensibilidade de reticulação	-	++	++	-	++
Resistência à fragilidade	+	++	-		
Perda de oxigênio limitada	++	--	++	++	Sem dados disponíveis
Resistência mecânica	++	+	++	++	++
Eficácia operacional					
Maquinabilidade	++	+	-	++	-
Custo em uso	++	--	--	++	-
Variação de peso	++	--	+	+	++

A partir de ++ grande vantagem sobre -- impactos negativos

Contato de vendas de Peptan na Rousselot:

Sobre a Rousselot

Rousselot é uma marca do Grupo Darling Ingredients Inc.

Rousselot é o líder global[1] em gelatinas e peptídeos de colágeno.

A grande variedade de peptídeos de colágeno da Rousselot é comercializada sob a marca Peptan. Nós trabalhamos em parceria com os nossos clientes por todo o mundo, fornecendo soluções de ingredientes inovadores e avançados produzidos por meio de um altíssimo padrão de qualidade. Nós auxiliamos nossos clientes em atingir os objetivos deles, permitindo a eles criar produtos farmacêuticos, alimentícios e nutricionais de classe mundial com o intuito de inspirar e estimular as demandas dos consumidores atuais.

[1] *Global Industry Analysts, Inc, Gelatin a Global Strategic Business report, Nov 2016*

Todos os direitos reservados. Nenhuma parte deste folheto poderá ser reproduzida, distribuída ou traduzida em qualquer formato ou por quaisquer meios nem armazenada em uma base de dados ou sistema de recuperação, sem a autorização prévia e escrita da Rousselot. Apenas a Rousselot detém os direitos autorais sobre todo o conteúdo deste folheto e os direitos de propriedade intelectual de todas as designações de nossos produtos indicadas neste folheto e os direitos de propriedade intelectual dos próprios produtos. Nada neste folheto constitui uma autorização (explícita ou implícita) de quaisquer direitos de propriedade intelectual da Rousselot. A duplicação ou utilização de designações de produtos, imagens, gráficos e textos não é permitida sem a autorização prévia, escrita e explícita da Rousselot. A Rousselot não declara nem garante, expressa ou implicitamente, a precisão, confiabilidade ou integridade das informações, nem assume qualquer responsabilidade legal, direta ou indireta, sobre qualquer informação. O uso destas informações é de sua única responsabilidade.

© Rousselot SAS. RCS Nanterre 442743126 (France) - Pictures Rousselot©, Shutterstock, iStockphoto, CanStockphoto - Design: wearewim.com - 04-2017-V1.0

Rousselot Headquarters:
Rousselot B.V. Kanaaldijk Noord 20-21 5691 NM Son The Netherlands
Phone: +31 (0) 499 364 100 Fax: +31 (0) 499 364 972 peptan@rousselot.com

rousselot.com

Rousselot

DARLING INGREDIENTS