

Contactenos

De: Luz Marina Bulla [luz.bulla@olartemoure.com]
Enviado el: Martes, 24 de Abril de 2012 11:21 p.m.
Para: info@sic.gov.co
CC: Francia Garcia
Asunto: Nueva Solicitud de Patente Entrada en Fase Nacional
Datos adjuntos: 120424 Formulario PCT.pdf; WO2011036601.pdf; Spanish translationbasedonpct.zip; Declaration1.pdf; Declaration2.pdf; Declaration3.pdf; IB306 CAPSUGEL BELGIUM NV.pdf; IPRP.pdf

Estimados Señores:

Por favor encuentren nueva solicitud de Patente para entrar en fase nacional PCT.

Saludo Cordial,

Luz Marina Bulla
OlarteMoure
Carrera 5 No. 34 - 03
Bogotá, Colombia
T: +57 1 601-7700
F: +57 1 601-7799
M: +57 315 856-4592
luz.bulla@olartemoure.com
www.olartemoure.com

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-067580- -00000-0000

Fecha: 2012-04-25 09:12:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 59

OLARTE

OLARTE MOURE & A

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-067580- -00000-0000

Fecha: 2012-04-25 09:12:44
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 59

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2012/000037

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: CAPSUGEL BELGIUM NV
Dirección: Rijksweg 11, B-2880 Bornem,
Belgium
Nacionalidad o Domicilio: Bélgica
Lugar de Constitución: Bélgica

Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá
Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Dominique Nicolas Cade y Xiongwei Daniel He.
Dirección: Capsugel 10 Rue Timken, F-68027, Colmar, France
Nacionalidad o Domicilio: Francesa

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2010/054131 Fecha Septiembre 24, 2010

Publicación Internacional No. WO 2011/036601 Fecha Marzo 31, 2011

6

Título (54) CÁPSULAS RESISTENTES A ÁCIDO

Clasificación Internacional (51) _____

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Septiembre 24, 2009

(31) Número de Solicitud

61/245.392

9

Comprobante de pago No. 12-

Fecha Abril de 2012



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso.



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



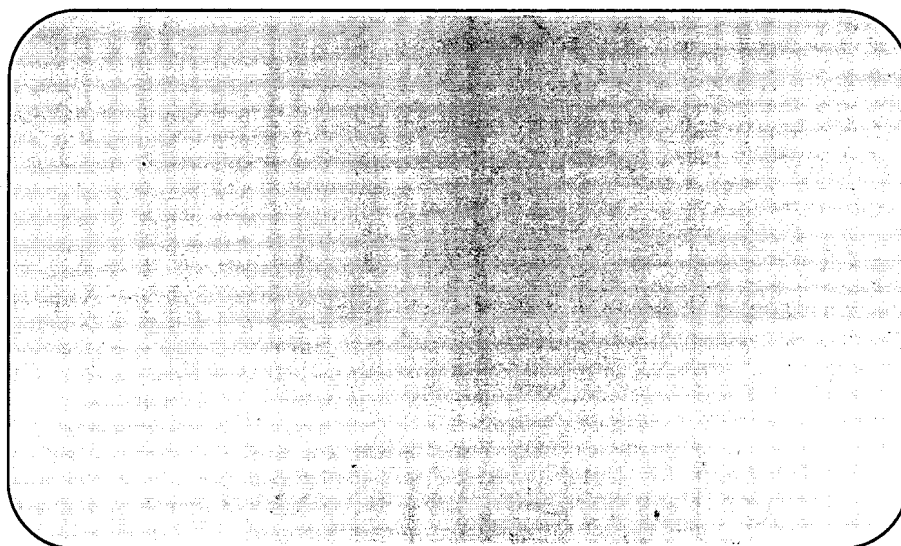
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional

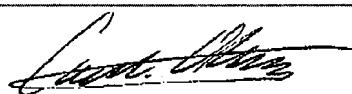


FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

1 4.5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0037962

Bogotá D.C., Abril 18 de 2012 - 16:09:42

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	455539755	10/04/2012	5.355.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR LINDITARIO	VR CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00

=====

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-067580- -00000-0000

Fecha: 2012-04-25 09:12:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 59

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 18 de 2012 - 16:09:43



(43) International Publication Date
31 March 2011 (31.03.2011)

(10) International Publication Number
WO 2011/036601 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 9/48 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/IB2010/054131

(22) International Filing Date:
14 September 2010 (14.09.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/245,392 24 September 2009 (24.09.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **PFIZER INC.** [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, New York 10017 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **CADE, Dominique Nicolas** [FR/FR]; CAPSUGEL 10 rue Timken, F-68027 Colmar (FR). **HE, Xiongwei David** [FR/FR]; CAPSUGEL 10 rue Timken, F-68027 Colmar (FR).

(74) Agents: **RUTT, Jason E.** et al.; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,

DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to the identity of the inventor (Rule 4.17(i))
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- with international search report (Art. 21(3))



WO 2011/036601 A1

(54) Title: ACID RESISTANT CAPSULES

(57) Abstract: The present invention relates to new acid resistant hard pharmaceutical capsules, a process for their manufacture and use of such capsules particularly but not exclusively for oral administration of pharmaceuticals, veterinary products, food and dietary supplements to humans or animals. The capsules of the invention are obtained by aqueous compositions comprising a water soluble film forming polymer and gellan gum in a mutual weight ratio of 4 to 15 weight parts of gellan gum for 100 weight parts of film forming polymer.

6
X**ACID RESISTANT CAPSULES****Field of the Invention**

The present invention relates to new acid resistant hard pharmaceutical capsules, a process for their manufacture and use of such capsules particularly but not exclusively for oral administration of pharmaceuticals, veterinary products, food and dietary supplements to humans or animals.

Background of the Invention

Hard pharmaceutical capsules are generally manufactured by using a dip molding process. In this process, pin molds are dipped into an aqueous-based film forming composition. By subsequently gelling the composition adhered on the pins a film is formed. The film is then dried, stripped off the pins and cut to a desired length. Thus, capsules caps and bodies are obtained that can later be filled with a substance and telescopically joined together such that a filled, hard pharmaceutical capsule is obtained. For patent literature disclosing this process one can see e.g. US5264223, US5756123 and US5756123.

Pharmaceutical capsules are widely used in the pharmaceutical field as oral dosage forms for administration to humans and animals. In this context, it is often desirable that the capsules be acid resistant in order to remain intact in the stomach of patients and do not release the encapsulated content therein. Acid resistant capsules are thus useful for the administration of substances instable in an acid environment or substances, like NSAIDs, that are associated with serious gastric side-effects.

Conventionally, the problem of imparting acid resistance to a capsule has been tackled by coating a non-acid resistant capsule with an enteric film. The enteric film comprises well-known acid resistant materials that have a pH-dependent water solubility. Typically, these materials are carboxylic group-containing polymers, such as cellulose acetate phthalate (CAP), hydroxypropyl methylcellulose phthalate (HPMCP), hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HPMC-AS), acrylic copolymers and shellac. These materials are water insoluble under gastric conditions (conventionally simulated by pH 1.2) and readily water soluble under intestinal conditions (conventionally simulated by a pH of 6.8).

Drawbacks of the coating solution are typically represented by the complexity and costs of the manufacturing coating process, the high level of expertise needed to effectively perform it, the necessity to perform the coating at the end of the manufacturing cycle, i.e. once the capsules are already filled and, finally, the need for contacting the capsules with solvent-based coating compositions that may leave toxic solvent residues on capsule surface after drying.

Attempts are also known to develop non-coated enteric hard pharmaceutical capsules, i.e. hard capsules whose shells already display gastric resistance and that, as such, do not need any coating step. As of today, satisfactory acid resistant hard capsules can only be obtained by a double dipping method, wherein conventional pins are dipped twice, at least one time in a solution of enteric polymer(s) dissolved in one or more organic solvents. The polymers used in double dipping methods are the same polymers used in conventional coating processes.

The double dipping process needs however specifically developed production equipment which is extremely expensive. Additionally, the problem of using organic solvents in the dipping solution is not overcome which still causes serious concerns about environment and health security.

Thus, there is the need of acid resistant hard pharmaceutical capsules that meet the acid resistance criteria set forth in the major pharmacopoeia, that have satisfactory mechanical performance and that can be manufactured with a cost-effective, environmentally friendly, healthy safe, simple process.

Summary of the Invention

The above and other objects are achieved by an aqueous composition for the manufacture of acid resistant hard pharmaceutical capsules, characterized in that it comprises (i) an aqueous solvent, (ii) gellan gum and (iii) one or more water soluble, film forming polymers, wherein the weight ratio of gellan gum to said one or more water soluble, film forming polymers is between 4/100 to 15/100, lower and upper limits included.

The above and other objects are also achieved by an acid resistant hard pharmaceutical capsule shell comprising (I) moisture, (II) gellan gum and (III) one or more water soluble film forming polymers, wherein the weight ratio of gellan gum to said one or more water soluble film forming polymers is between 4/100 to 15/100, lower and upper limits included.

The above and other objects are also achieved by an acid resistant hard pharmaceutical capsule comprising a shell as defined above.

The above and other objects are also achieved by an acid resistant hard pharmaceutical capsule comprising a shell as defined above, wherein said shell is filled with one or more acid-instable substances and/or one or more substances associated with gastric side effects in humans and/or animals.

The above and other objects are also achieved by a dip-molding process for the manufacture of an acid resistant hard pharmaceutical capsule shell, said process comprising the steps of:

- (a) dipping pins into an aqueous composition as defined above
- (b) withdrawing the dipping pins from the aqueous composition and
- (c) drying the composition adhered on the dipping pins so as to obtain a shell;

wherein the steps (a) to (c) are performed in the order in which they are presented.

The above and other objects are also achieved by the use of an aqueous composition as defined above for the manufacture of acid resistant hard pharmaceutical capsule shells and capsules.

The above and other objects are also achieved by the use of an acid resistant hard pharmaceutical capsule shell for the manufacture of a medicament for the administration to a human or an animal being of one or more acid-instable substances and/or one or more substances associated with gastric side effects in humans and/or animals.

Detailed description of the invention

In the current invention, unless otherwise indicated, "hard capsule" means a conventional hard pharmaceutical capsule intended for oral administration to a human or animal being, said capsule consisting of two co-axial, telescopically-joined parts, referred to as body and cap. Normally, caps and bodies have a side wall, an open end and a closed end. The length of the side wall of each of said parts is generally greater than the capsule diameter. The capsule caps and bodies are telescopically joined together so as to make their side walls partially overlap and obtain a hard capsule shell. "Partially overlap" also encompasses an embodiment wherein the side walls of caps and bodies have substantially the same length so that, when a cap and a body are telescopically joined, the side wall of said cap encases the entire side wall of said body. Thus, the hard capsules of the present invention do not structurally depart from the conventional definition of hard capsules. Generally, "capsule" refers to both empty and filled capsules whereas "shell" specifically refers to an empty capsule. In case the hard capsule shells are filled with substances in liquid form, it is intended that the hard capsules of the invention may be sealed or banded according to conventional techniques to avoid leakage of contained substances.

In the current invention, acid resistance is tested using the apparatus and procedure disclosed in the disintegration test for dosage forms of USP-30 (essentially, simulated gastric fluid TS, at $37 \pm 2^\circ\text{C}$ in a basket/rack assembly). Unless otherwise indicated, "acid resistance" or "acid resistant" means that when subjected to the USP disintegration test, the hard capsule shells and capsules of the invention do not present leaks for at least 1 hour.

The capsule shells and capsules of the invention also display satisfactory dissolution properties in simulated intestinal fluid at pH 6.8, $37 \pm 2^\circ\text{C}$, in a paddle apparatus. Dissolution profile of an exemplary capsule of the invention in simulated gastric and intestinal fluids is disclosed in the examples and Fig. 1. When tested in the dissolution test as disclosed in the Japanese Pharmacopoeia 2 (JP2), the hard capsules of the invention met the definition of enteric resistant hard capsules contained therein.

In the current invention, unless otherwise indicated, "aqueous solvent" preferably means water, more preferably deionised water, more preferably "aqueous solvent" consists of deionised water. The aqueous composition of the invention is thus a composition obtained by adding at least gellan gum and one or more water soluble, film forming polymers in mutual amounts as defined herein to an aqueous solvent. For the same reason, in the present invention, unless otherwise indicated moisture is interchangeably used with water,

In the current invention, unless otherwise indicated, "acid-instable substances" refers to substances or compositions in any physical form, preferably solid or liquid pharmaceutical drugs or pharmaceutical compositions intended for human or animal oral administration, that are chemically or physically, partially or totally, decomposed by an acid environment, wherein acid environment preferably means a gastric environment simulated in vitro by dissolution media having a pH of about 1.2.

In the current invention, unless otherwise indicated, "one or more substances associated with gastric side effects in humans and/or animals" refers to substances or compositions, preferably pharmaceutical drugs

or compositions intended for human or animal oral administration, whose release in the stomach upon oral administration to a human or animal being is associated to gastric side-effects, such as gastric reflux or impairment of physiological and/or structural integrity of gastric mucosa (e.g. stomach ulcers).

In one aspect, the present invention relates to aqueous composition for the manufacture of acid resistant hard pharmaceutical capsules, characterized in that it comprises (i) an aqueous solvent, (ii) gellan gum and (iii) one or more water soluble, film forming polymers, wherein the weight ratio of gellan gum to said one or more water soluble, film forming polymers is between 4/100 to 15/100, lower and upper limits included.

In a preferred embodiment, the aqueous composition of the invention consist of (i) an aqueous solvent, (ii) gellan gum and (iii) one or more water soluble, film forming polymers, wherein the weight ratio of gellan gum to said one or more water soluble, film forming polymers is between 4/100 to 15/100, lower and upper limits included.

The one or more water soluble film forming polymers contained in the aqueous composition of the invention (ingredient (iii)) preferably represent the main constituent by weight of final capsule shells. The use of water soluble polymers in dip molding manufacturing process of hard pharmaceutical capsules is already known to the public and widely disclosed in many publications and patents. The water soluble film forming polymers presently used are all commercially available.

In one embodiment, the one or more water soluble film forming polymers are selected from the group consisting of cellulose derivatives, preferably HPMC; gelatine, pullulan, PVA and starch derivatives, preferably hydroxypropyl starch. In a preferred embodiment, the film forming polymers are selected from the group consisting of HPMC; gelatine, pullulan, PVA and hydroxypropyl starch as they form films with optimal mechanical performance in terms of elastic module and brittleness. In a particularly preferred embodiment, the film forming polymers comprise HPMC and/or gelatin. In an even more preferred embodiment, the film forming polymers consist of HPMC. In an even more preferred embodiment, the film forming polymers consist of gelatin. Suitable types of HPMC are well-known in the art and an example is HPMC type 2910 (as defined in USP30-NF25). Other less preferred types of HPMC are HPMC 2208 and HPMC 2906 (as defined in USP30-NF25).

Gellan gum is an exopolysaccharide produced by fermentation. In the present invention, gellan gum is used in a ratio of about 4 to 15 parts, preferably about 4.5 to 8 parts, more preferably about 4.5 to 6 parts by weight, lower and upper limits included, per about 100 parts by weight of the one or more water soluble film forming polymers. In a different embodiment of the invention, gellan gum is used at a ratio of about 5 or 5.5 parts by weight per about 100 parts by weight of the one or more water soluble film forming polymers. Upon experimental evidence, It is believed that if lower amounts of gellan gum are used, the final hard capsules do not have enough acid resistance under disintegration test at pH 1.2, whereas higher gellan content, at process conditions (e.g. T and solid content) typical of conventional non-thermogelling dip-moulding techniques (for conventional processes, see e.g. the patent literature reported above), may cause excessive viscosity and excessive gelling ability of the aqueous composition thus

10
H

making it impossible to manufacture the capsules at the requested high speed and quality. The preferred values of gellan to polymer ratio are believed to optimally combine the technical effects achieved by the present invention and processability aspects.

Due to its gelling properties, gellan gum is a typical component of setting systems conventionally used in the manufacture of immediate release hard capsules when the water soluble film forming polymers used, contrary to gelatin, do not present *per se* satisfactory gelling properties (e.g. HPMC or modified starches). However, in the prior art, gellan gum is used in amounts by weight which are typically very low with respect the weight of the water soluble film forming polymer(s). For example, amounts of gellan gum typically employed are below 1 part by weight per about 100 parts by weight of the water soluble film forming polymer(s), amount which are significantly lower than those used in the present invention,

Additionally, gellan gum is often used in combination with so-called gelling aids (typically salts of Na⁺, K⁺ or Ca²⁺). The use of low amounts of gellan gum and its combination with gelling aids are taught to fully respond to the need of making the main film forming polymer to gel on dipping pins and obtain suitable hard capsule shells.

Now, Applicant has found that by working within the ratio of gellan gum to water soluble film-forming polymers as indicated above, suitable hard capsules can be obtained and also acid resistance can be imparted to such capsules.

Another remarkable advantage is that the addition of the so-called gelling aids is no longer necessary, even when working with film-forming polymers that, like HPMC, have *per se* poor gelling properties. In other words, when gellan gum is used in weight ratio indicated above, a composition suitable for the manufacture of hard capsules can be obtained out of HPMC or hydroxypropyl starch aqueous compositions without adding gelling aids (e.g. cations) to the aqueous composition. The optional absence of added gelling aids has an advantageous impact on stability of drugs filled into the final hard capsule shells and hard capsule dissolution profile. The fact that the aqueous composition of the invention does not contain added gelling aids preferably means that it does not contain gelling aids, e.g. cations, in an amount higher than the amount of the same aids that is naturally present in gellan gum. In another embodiment, the fact that the aqueous composition of the invention does not contain added gelling aids preferably means that it contains gelling aids, e.g. cations, in an amount not higher than the amount of the same aids that is naturally present in gellan gum. Such natural amount can be easily established by routine laboratory tests on purchased gellan gum batches or it can be directly provided by gellan gum suppliers.

The hard capsules of the invention do not leak at pH 1.2 in a USP-30 simulated gastric fluid for at least 1 hour, confirming the acid-resistant performance.

Typically, the combined amounts of ingredients (ii) and (iii) (i.e. gellan together with the one or more water-soluble film forming polymers) in the aqueous composition of the invention are between about 10% and 40%, more preferably between about 15% and 25% by weight over the total weight of the aqueous

11
TZ

composition. Adapting the appropriate concentration of the film forming polymer to the specific polymer used and the desired mechanical properties of the film is well within the abilities of a skilled person in the field of hard capsules manufacturing.

Optionally, the aqueous composition of the invention can contain at least one inert, non-toxic pharmaceutical grade or food grade pigment such as titanium dioxide, iron oxides and other colouring agents. Generally, 0.001 to 5.0% by weight of pigment can be included in the aqueous composition. The weight is expressed over the total weight of the solids in the aqueous composition.

Optionally, the aqueous composition of the invention can contain an appropriate plasticizer such as glycerine or propylene glycol. To avoid an excessive softness, the plasticizer content has to be low, such as between 0% and 20%, more preferably between 0% and 10%, even more preferably between 0% and 5% by weight over the total weight of the solids in the aqueous composition.

Optionally, the aqueous composition of the invention can contain further ingredients typically used in the manufacture of hard capsules such as surfactants and flavouring agents in amounts known to a skilled person and available in publications and patents on hard capsules

In another aspect, the present invention relates to an acid resistant hard capsule shell obtained by using an aqueous composition as defined above. In a particular embodiment, the shell comprises (I) moisture, (II) gellan gum and (III) one or more water soluble film forming polymers, wherein the weight ratio of gellan gum to said one or more water soluble film forming polymers is between 4/100 to 15/100, lower and upper limits included.

In a preferred embodiment, acid resistant hard capsule shell consists of (I) moisture, (II) gellan gum and (III) one or more water soluble film forming polymers, wherein the weight ratio of gellan gum to said one or more water soluble film forming polymers is between 4/100 to 15/100, lower and upper limits included.

Whenever applicable and unless technically incompatible, all the features and preferred embodiments disclosed in connection with the aqueous compositions of the invention are disclosed also in connection with any other aspect of the invention, including the acid resistant hard capsule shells and shells of the invention.

The moisture content of the capsule shells of the invention mainly depends upon the one or more water-soluble film forming polymers used and relative humidity of the environment in which the shells are stocked after production. Typically, the moisture content is between about 2% and 16%, over the total weight of the shell. As an example, under conditions conventionally adopted for storing hard capsules, the hard capsule shells of the present invention contain between about 2 – 8%, preferably about 2 – 6%, preferably about 3 – 6% by weight of moisture over the weight of the shell when the only film forming polymer used is HPMC and 10-16% of moisture over the weight of the shell, when the only film forming polymer used is gelatine.

12
+3

In another aspect, the present invention relates to an acid resistant hard capsule comprising a shell as defined above.

The capsules of the invention can be obtained by filling the shells of the invention with one or more substances to be encapsulated. Once filled, the capsules can be made tamper-proof e.g. by using appropriate banding solution used in the field of hard capsules to make the joint permanent.

In a preferred embodiment, a hard capsule shell of the invention as defined above is filled with one or more acid-instable substances and/or one or more substances associated with gastric side effects in humans and/or animals.

In another aspect, the present invention relates to a dip-molding process for the manufacture of an acid resistant hard pharmaceutical capsule shell, said process comprising the steps of:

- (a) dipping pins into an aqueous composition as defined above
- (b) withdrawing the dipping pins from the aqueous composition and
- (c) drying the composition adhered on the dipping pins so as to obtain a shell;

wherein the steps (a) to (c) are performed in the order in which they are presented.

After drying step (c), the shell obtained can be stripped off the pins and cut to a desired length. In this manner capsule shell parties (bodies and caps) are obtained that subsequently can be telescopically joint so as to form a final empty capsule. In case of filling with liquid substances, and if desired, once filled the capsule can be made tamper-proof by appropriate techniques known in the field such as banding or sealing techniques.

Examples 1-5

The Table 1 below reports the quantitative composition of the aqueous compositions used in examples 1 to 5. Hard pharmaceutical capsule shells were obtained from each composition according to the dip-molding manufacturing process disclosed below (and identical for all examples).

Table 1

Example	1	2	3	4	5
Gellan gum/HPMC weight parts ratio	2.0/100	3.0/100	4.5/100	6.0/100	8.0/100
Gellan gum (g)	20	29.4	42.5	54	68
HPMC (g)	1000	980	940	900	850
Deionised water (g)	4000	4020	4060	4100	4100
Total concentration	20.3	20.1	19.5	18.9	18.3

Dip-molding manufacturing process

13
44

In a reactor of 7.5 litres capacity, the deionized water was heated up to 75°C. The gellan gum and HPMC (type of 2910, viscosity grade of 6 cPs at 2% aqueous solution at 20°C) in powder form were mixed together. The powder blend was then dispersed in the water at 75°C under stirring. Stirring was kept on till complete dissolution of the gellan gum. After de-bubbling of the solution under very gentle stirring, the solution was then equilibrated at 60°C.

The obtained solution was transferred in a dipping dish of a pilot machine of conventional hard gelatine capsule production equipment. While keeping the dipping solution at 60°C, natural transparent hard capsule shells of size 0 with the same dimension specifications to the conventional hard gelatine capsules were produced by dip moulding.

The obtained capsule shells were firstly filled with a mixture of lactose and Indigotine (FD&C blue N°2) 0.1% by weight over the total weight of the mixture, and then banded with solution of shellac in alcohol. The banding served to avoid the capsule body and cap separation during the disintegration test at pH 1.2.

The filled and banded capsules were tested according to USP-30 disintegration test in the USP-30 simulated gastric fluid (pH 1.2, without enzyme) for the assessment of the acid resistance. The results reported in Table 2 (below) clearly support the resistance to acidic conditions of the hard capsules of the invention.

Table 2

Example	1	2	3	4	5
USP disintegration of capsules at 37 ± 2°C and pH 1.2					
First leak time (min)	21	24	No leaks after 1 hour		

Example 6

An aqueous composition was obtained following the process disclosed above for examples 1-5 but starting from 5 kg gellan gum and 100 kg HPMC (gellan gum/HPMC = 5/100) into 480 litres of deionised water at 75°C in an industrial scale vessel.

After complete gellan gum dissolution, de-bubbling and equilibration, the aqueous composition was transferred in a dipping dish of a conventional hard gelatine capsule production line at industrial scale. While keeping the solution temperature at 60°C, 400000, size 0 hard capsules were produced by dip moulding process. The process conditions were adjusted so as to obtain hard capsules in the same dimension specifications of conventional hard gelatine capsules.

The obtained capsules were tested on an industrial scale filling equipment GKF, which confirmed a good filling performance, similar to conventional hard gelatine capsules.

The capsules were filled with acetaminophen (APAP), and then banded as described in examples 1-5.

14
15

The disintegration test at pH 1.2 as disclosed for examples 1-5 revealed no visual leaks after 1 hour in the simulated gastric fluid. The dosing of the dissolved APAP in the disintegration medium after 1 hour revealed only 7.9% APAP dissolved (presumably due to a minor APAP diffusion through the shell.) These results confirmed the capsule good structural resistance in acid medium.

Dissolution test

The same hard capsules of example 6 were placed in a paddle apparatus and tested according to the dissolution test for dosage forms as described in Japanese pharmacopeia 2 (JP2). The capsules underwent dissolution at 50 rpm by using in sequence the simulated gastric fluid (pH 1.2) and intestinal fluid (pH 6.8) disclosed in the JP2. The results of dissolution test are reported in Fig. 1. The results show that the dissolution profile of the hard capsules of the invention meets the definition of enteric release hard capsules according to the JP2.

15
16CLAIMS

1. An aqueous composition for the manufacture of acid resistant hard pharmaceutical capsules, characterized in that it comprises (i) an aqueous solvent, (ii) gellan gum and (iii) one or more water soluble, film forming polymers, wherein the weight ratio of gellan gum to said one or more water soluble, film forming polymers is between 4/100 to 15/100, lower and upper limits included.
2. The aqueous composition of claim 1, wherein the composition consists of (i) an aqueous solvent, (ii) gellan gum and (iii) one or more water soluble, film forming polymers, wherein the weight ratio of gellan gum to said one or more water soluble, film forming polymers is between 4/100 to 15/100, lower and upper limits included.
3. The aqueous composition of any one of claims 1 to 2, wherein the one or more water soluble film forming polymers are selected from the group consisting of cellulose derivatives, gelatine, pullulan, PVA and starch derivatives, preferably hydroxypropyl starch, and mixtures thereof.
4. The aqueous composition of claim 3, wherein the one or more water soluble film forming polymers are selected from the group consisting of HPMC, gelatin and mixtures thereof.
5. The aqueous composition of claim 4, wherein the one or more water soluble film forming polymers are selected from the group consisting of HPMC.
6. 1 to 5, wherein gellan gum is used in a ratio of 4.5 to 8 parts by weight, lower and upper limits included, per 100 parts by weight of the one or more water soluble film forming polymers.
7. The aqueous composition of claim 6, wherein gellan gum is used in a ratio of 4.5 to 6 parts by weight per about 100 parts by weight of the one or more water soluble film forming polymers.
8. The aqueous composition of any one of preceding claims, wherein the combined amounts of gellan gum and the one or more water-soluble film forming polymers in the aqueous composition is between 15% and 40% by weight over the total weight of the aqueous composition.
9. An acid resistant hard pharmaceutical capsule shell comprising (I) moisture, (II) gellan gum and (III) one or more water soluble film forming polymers, wherein the weight ratio of gellan gum to said one or more water soluble film forming polymers is between 4/100 to 15/100, lower and upper limits included.
10. An acid resistant hard pharmaceutical capsule comprising a shell as defined in claim 9.
11. The hard capsule of claim 10 wherein said capsule does not leak at pH 1.2 in a USP-30 simulated gastric fluid for at least 1 hour.

16
17

12. The hard capsule of claims 10 or 11 wherein said shell is filled with one or more acid-instable substances and/or one or more substances associated with gastric side effects in humans and/or animals.
13. A dip-molding process for the manufacture of an acid resistant hard pharmaceutical capsule shell as defined in claim 9, said process comprising the steps of:
 - a) dipping pins into an aqueous composition as defined in any one of claims 1 to 8
 - b) withdrawing the dipping pins from the aqueous composition and
 - c) drying the composition adhered on the dipping pins so as to obtain a shellwherein the steps (a) to (c) are performed in the order in which they are presented.
14. Use of an aqueous composition as defined in any one of claims 1 to 8 for the manufacture of acid resistant hard pharmaceutical capsule shells and capsules.
15. The use of claim 14 wherein said capsule shells and capsules are filled with one or more acid-instable substances and/or one or more substances associated with gastric side effects in humans and/or animals.

% APAP dissolved

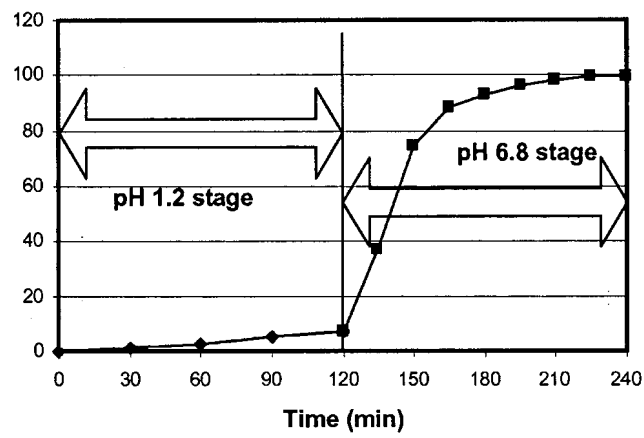


Fig. 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2010/054131

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/48

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data, BIOSIS, FSTA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 199 26 714 A1 (SU HEUNG CAPSULE CO [KR]) 10 August 2000 (2000-08-10) page 2, line 54 - page 3, line 23 claims 1-3	1,3-15
X	WO 2009/021377 A1 (SHANGHAI HUIYUAN VEGETAL CAPSU [CN]; ZHANG SHICHU [CN]; WU GUOQING [CN]) 19 February 2009 (2009-02-19) examples & EP 2 179 728 A1 (SHANGHAI HUIYUAN VEGETAL CAPSU [CN]) 28 April 2010 (2010-04-28) examples 5, 7 claims 1-10	1,3-15
Y	JP 10 291928 A (FUJI CAPSULE KK) 4 November 1998 (1998-11-04) the whole document	1-15
-/--		



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 November 2010

Date of mailing of the international search report

16/11/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schüle, Stefanie

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2010/054131

19
20

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2008/119943 A2 (UNIV ASTON [GB]; PERRIE YVONNE [GB]; SMITH ALAN [GB]) 9 October 2008 (2008-10-09) examples 1-7 claims 1-9 page 3, line 24 - page 4, line 35 page 6, line 17 - line 36	1-15
Y	OGURA T ET AL: "HPMC CAPSULES - AN ALTERNATIVE TO GELATIN", PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY INTERNATIONAL, INGLEWOOD, CA, US, vol. 11, no. 10, 1 November 1998 (1998-11-01), pages 32-42, XP001062392, ISSN: 0164-6826 the whole document	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2010/054131

20
7+

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
DE 19926714	A1	10-08-2000	BE	1013079 A3		04-09-2001
			ES	2148114 A1		01-10-2000
			FR	2788778 A1		28-07-2000
			JP	2000212070 A		02-08-2000
WO 2009021377	A1	19-02-2009	EP	2179728 A1		28-04-2010
JP 10291928	A	04-11-1998	JP	4249816 B2		08-04-2009
WO 2008119943	A2	09-10-2008	EP	2129367 A2		09-12-2009
			US	2010113620 A1		06-05-2010

CÁPSULAS RESISTENTES A ÁCIDO

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a nuevas cápsulas farmacéuticas duras resistentes a ácido, un procedimiento para su fabricación, y al uso de dichas cápsulas particularmente pero no exclusivamente, para la administración oral de formulaciones farmacéuticas, productos veterinarios, alimento y complementos dietéticos para humanos o animales.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las cápsulas farmacéuticas duras se fabrican generalmente usando un procedimiento de moldeo por inmersión. En este procedimiento, 15 moldes de soporte se sumergen en una composición formadora de película de base acuosa. Mediante la gelificación posterior de la composición adherida sobre los soportes, se forma una película. La película es entonces desecada, quitada de los soportes y cortada hasta una longitud deseada. De esta manera, se obtienen tapas y cuerpos de las cápsulas que pueden ser llenados 20 posteriormente con una sustancia y unidos telescópicamente, de modo que se obtiene una cápsula farmacéutica dura llena. Para la literatura de patentes que describe este procedimiento pueden verse, por ejemplo, los documentos US5264223, US5756123 y US5756123.

2322

Las cápsulas farmacéuticas se usan ampliamente en el campo farmacéutico como formas de dosificación oral para administración a humanos y animales. En este contexto, con frecuencia es deseable que las cápsulas sean resistentes a ácido para mantenerse intactas en el estómago de los
5 pacientes, y no liberen el contenido encapsulado en el mismo. Las cápsulas resistentes a ácido son de esta manera útiles para la administración de sustancias inestables en un ambiente ácido o sustancias, tales como los AINEs, que están asociados con efectos secundarios gástricos serios.

Convencionalmente, el problema de que se imparta resistencia a
10 ácido a una cápsula, ha sido abordado recubriendo una cápsula no resistente a ácido con una película entérica. La película entérica comprende materiales resistentes a ácido bien conocidos que tienen una solubilidad en agua dependiente del pH. Típicamente, estos materiales son polímeros que contienen grupo carboxílico, tales como ftalato-acetato de celulosa (CAP),
15 ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), succinato-acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS), copolímeros acrílicos y laca. Estos materiales son insolubles en agua bajo condiciones gástricas (convencionalmente simuladas por un pH de 1.2) y fácilmente solubles en agua bajo condiciones intestinales (convencionalmente simuladas por un pH
20 de 6.8).

Los inconvenientes de la solución de recubrimiento son representados típicamente por la complejidad y los costos del procedimiento de recubrimiento de la fabricación, el alto nivel de experiencia necesaria para

234
2

realizarlo efectivamente, la necesidad de realizar el recubrimiento al final del ciclo de fabricación, es decir, una vez que las cápsulas ya están llenas y, finalmente, la necesidad de poner en contacto las cápsulas con composiciones de recubrimiento basadas en solvente que pueden dejar
5 residuos de solvente tóxicos sobre la superficie de la cápsula después de la desecación.

Se conocen también intentos por desarrollar cápsulas farmacéuticas duras entéricas no recubiertas, es decir, cápsulas duras cuyas cubiertas exhiben ya resistencia gástrica y que, como tales, no necesitan paso
10 de recubrimiento alguno. Hoy en día, cápsulas duras resistentes a ácido satisfactorias sólo pueden obtenerse mediante un método de inmersión doble, en donde soportes convencionales se sumergen dos veces, por lo menos una vez en una solución de polímeros entéricos disueltos en uno o más solventes orgánicos. Los polímeros usados en los métodos de inmersión doble, son los
15 mismos polímeros usados en los procedimientos de recubrimiento convencionales.

El procedimiento de inmersión doble necesita sin embargo equipo de producción específicamente desarrollado, el cual es extremadamente costoso. Además, el problema del uso de solventes
20 orgánicos en la solución de inmersión no es superado, lo cual causa aún problemas serios acerca de la seguridad ambiental y para la salud.

De esta manera, existe la necesidad de cápsulas farmacéuticas duras resistentes a ácido que satisfagan los criterios de resistencia a ácido

24
25

expuestos en la farmacopea principal, que tengan desempeño mecánico satisfactorio, y puedan fabricarse con un procedimiento simple efectivo en costos, ambientalmente favorable y seguro para la salud.

5

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Lo anterior y otros objetivos se logran mediante una composición acuosa para la fabricación de cápsulas farmacéuticas duras resistentes a ácido, caracterizada porque comprende (i) un solvente acuoso, (ii) goma de gelana, y (iii) uno o más polímeros formadores de película solubles en agua, en donde la relación en peso de goma de gelana a dichos uno o más polímeros formadores de película solubles en agua, está entre 4/100 y 15/100, incluidos los límites inferior y superior.

Lo anterior y otros objetivos se logran también mediante una cubierta de cápsula farmacéutica dura resistente a ácido que comprende (I) humedad, (II) goma de gelana, y (III) uno o más polímeros formadores de película solubles en agua, en donde la relación en peso de goma de gelana a dichos uno o más polímeros formadores de película solubles en agua, está entre 4/100 y 15/100, incluidos los límites inferior y superior.

Lo anterior y otros objetivos se logran también mediante una cápsula farmacéutica dura resistente a ácido, que comprende una cubierta como se definió anteriormente.

Lo anterior y otros objetivos se logran también mediante una

cápsula farmacéutica dura resistente a ácido que comprende una cubierta como se definió anteriormente, en donde dicha cubierta es llenada con una o más sustancias inestables en ácido, y/o una o más sustancias asociadas con efectos secundarios gástricos en humanos y/o animales.

5 Lo anterior y otros objetivos se logran también mediante un procedimiento de moldeo por inmersión, para la fabricación de una cubierta de cápsula farmacéutica dura resistente a ácido, dicho procedimiento comprendiendo los pasos de:

(a) sumergir soportes en una composición acuosa como se
10 definió anteriormente;

(b) retirar los soportes de inmersión de la composición acuosa; y

(c) secar la composición adherida sobre los soportes de inmersión, para obtener una cubierta;

en donde los pasos (a) a (c) se realizan en el orden en el cual se
15 presentan.

Lo anterior y otros objetivos se logran también mediante el uso de una composición acuosa como se definió anteriormente, para la fabricación de cápsulas y cubiertas de cápsulas farmacéuticas duras resistentes a ácido.

Lo anterior y otros objetivos se logran también mediante el uso
20 de una cubierta de cápsula farmacéutica dura resistente a ácido, para la fabricación de un medicamento para la administración a un ser humano o un animal, de una o más sustancias inestables en ácido y/o una o más sustancias asociadas con efectos secundarios gástricos en humanos y/o

26
27

animales.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

5 En la presente invención, a menos que se indique de otra manera, el término "cápsula dura" significa una cápsula farmacéutica dura convencional destinada para administración oral a un ser humano o animal, dicha cápsula consistiendo de dos partes coaxiales unidas telescópicamente, referidas como cuerpo y tapa. Normalmente, las tapas y los cuerpos tienen
10 una pared lateral, un extremo abierto y un extremo cerrado. La longitud de la pared lateral de cada una de dichas partes es generalmente mayor que el diámetro de la cápsula. Las tapas y los cuerpos de la cápsula están unidos telescópicamente para hacer que sus paredes laterales se traslapen parcialmente y se obtenga una cubierta de cápsula dura. El término "se
15 traslapen parcialmente" abarca también una modalidad en donde las paredes laterales de las tapas y los cuerpos tienen sustancialmente la misma longitud de modo que, cuando una tapa y un cuerpo se unen telescópicamente, la pared lateral de dicha tapa encierra la pared lateral entera de dicho cuerpo. De esta manera, las cápsulas duras de la presente invención no se apartan
20 estructuralmente de la definición convencional de cápsulas duras. En general, el término "cápsula" se refiere a cápsulas vacías y llenas, mientras que el término "cubierta" se refiere específicamente a una cápsula vacía. En caso de que las cubiertas de la cápsula dura se llenen con sustancias en forma líquida,

27
10

se pretende que las cápsulas duras de la invención pueden ser selladas o enfajilladas de acuerdo con técnicas convencionales para evitar la fuga de las sustancias contenidas.

En la presente invención, la resistencia a ácido se pone a prueba
5 usando un aparato y procedimiento descrito en la prueba de desintegración para las formas de dosificación de USP-30 (esencialmente, fluido gástrico simulado TS, a $37 \pm 2^\circ\text{C}$ en un ensamble de cesto/bastidor). A menos que se indique de otra manera, el término "resistencia a ácido" o "resistente a ácido" significa que cuando se somete a la prueba de desintegración de la USP, las
10 cubiertas de la cápsula dura y las cápsulas de la invención no presentan fugas por cuando menos 1 hora.

Las cubiertas de la cápsula y las cápsulas de la invención exhiben también perfiles de disolución satisfactorios en el fluido intestinal simulado a pH 6.8, $37 \pm 2^\circ\text{C}$, en un aparato de paleta. El perfil de disolución
15 de un ejemplo de cápsula de la invención en fluidos intestinales y gástricos simulados, se describe en los ejemplos y en la figura 1. Cuando se pone a prueba en la prueba de disolución como se describe en la farmacopea japonesa 2 (JP2), las cápsulas duras de la invención satisfacen la definición de las cápsulas duras resistentes entéricas contenidas en la misma.

20 En la presente invención, a menos que se indique de otra manera, el término "solvente acuoso" significa de preferencia agua, más preferiblemente agua desionizada, y muy preferiblemente el "solvente acuoso" consiste de agua desionizada. La composición acuosa de la invención es de

esta manera una composición obtenida añadiendo por lo menos goma de gelana y uno o más polímeros formadores de película solubles en agua, en cantidades mutuas como se define en la presente, a un solvente acuoso. Por la misma razón, en la presente invención, a menos que se indique de otra
5 manera, el término humedad se usa recíprocamente con el término agua.

En la presente invención, a menos que se indique de otra manera, el término "sustancias inestables en ácido" se refiere a sustancias o composiciones en cualquier forma física, de preferencia composiciones farmacéuticas o fármacos farmacéuticos sólidos o líquidos destinados para
10 administración oral a humanos o animales, que son químicamente o físicamente, parcialmente o totalmente, descompuestos por un ambiente ácido, en donde el ambiente ácido significa de preferencia un ambiente gástrico simulado *in vitro* por medios de disolución que tienen un pH de aproximadamente 1.2.

15 En la presente invención, a menos que se indique de otra manera, la expresión "una o más sustancias asociadas con efectos secundarios gástricos en humanos y/o animales", se refiere a sustancias o composiciones; de preferencia composiciones o fármacos farmacéuticos destinados para administración oral a humanos o animales, cuya liberación en
20 el estómago tras la administración oral a un ser humano o animal, está asociada con efectos secundarios gástricos, tales como reflujo gástrico o deterioro de la integridad fisiológica y/o estructural de la mucosa gástrica (por ejemplo, úlceras del estómago).

29
~~30~~

En un aspecto, la presente invención se refiere a una composición acuosa para la fabricación de cápsulas farmacéuticas duras resistentes a ácido, caracterizada porque comprende (i) un solvente acuoso, (ii) goma de gelana, y (iii) uno o más polímeros formadores de película solubles en agua, en donde la relación en peso de goma de gelana a dichos uno o más polímeros formadores de película solubles en agua, está entre 4/100 y 15/100, incluidos los límites inferior y superior.

En una modalidad preferida, la composición acuosa de la invención consiste de (i) un solvente acuoso, (ii) goma de gelana, y (iii) uno o más polímeros formadores de película solubles en agua, en donde la relación en peso de goma de gelana a dichos uno o más polímeros formadores de película solubles en agua, está entre 4/100 y 15/100, incluidos los límites inferior y superior.

El uno o más polímeros formadores de película solubles en agua contenidos en la composición acuosa de la invención (ingrediente (iii)), representan de preferencia el constituyente principal en peso de las cubiertas finales de la cápsula. El uso de polímeros solubles en agua en un procedimiento de fabricación de moldeo por inmersión de cápsulas farmacéuticas duras es ya conocido por el público, y se describe ampliamente en muchas publicaciones y patentes. Todos los polímeros formadores de película solubles en agua usados actualmente, están disponibles comercialmente.

En una modalidad, el uno o más polímeros formadores de

30
71

película solubles en agua se seleccionan del grupo que consiste de derivados de celulosa, de preferencia HPMC; gelatina, pululana, PVA y derivados de almidón, de preferencia hidroxipropil almidón. En una modalidad preferida, los polímeros formadores de película se seleccionan del grupo que consiste de

5 HPMC; gelatina, pululana, PVA e hidroxipropil almidón, ya que forman películas con desempeño mecánico óptimo en términos de módulo elástico y fragilidad. En una modalidad particularmente preferida, los polímeros formadores de película comprenden HPMC y/o gelatina. En una modalidad aún más preferida, los polímeros formadores de película consisten de HPMC.

10 En una modalidad incluso más preferida, los polímeros formadores de película consisten de gelatina. Tipos adecuados de HPMC son bien conocidos en la técnica, y un ejemplo es HPMC tipo 2910 (como se define en USP30–NF25). Otros tipos menos preferidos de HPMC son HPMC 2208 y HPMC 2906 (como se definen en USP30–NF25).

15 La goma de gelana es un exopolisacárido producido por fermentación. En la presente invención, la goma de gelana se usa a una relación de aproximadamente 4 a 15 partes, de preferencia aproximadamente 4.5 a 8 partes, más preferiblemente aproximadamente 4.5 a 6 partes en peso, incluidos los límites inferior y superior, por aproximadamente 100 partes en

20 peso del uno o más polímeros formadores de película solubles en agua. En una modalidad diferente de la invención, la goma de gelana se usa a una relación de aproximadamente 5 ó 5.5 partes en peso por aproximadamente 100 partes en peso del uno o más polímeros formadores de película solubles

31
32

en agua. Con base en la evidencia experimental, se cree que si se usan menores cantidades de goma de gelana, las cápsulas duras finales no tienen suficiente resistencia a ácido bajo la prueba de desintegración a pH 1.2, mientras que a mayor contenido de gelana, a las condiciones del procedimiento (por ejemplo, temperatura y contenido de sólidos) típicas de las técnicas de moldeado por inmersión no termogelificantes convencionales (para procedimientos convencionales véase, por ejemplo, la literatura de patentes reportada anteriormente), pueden causar viscosidad excesiva y capacidad de gelificación excesiva de la composición acuosa, haciendo de esta manera imposible fabricar las cápsulas a la alta velocidad y calidad requeridas. Se cree que los valores preferidos de la relación de goma de gelana a polímero, combinan óptimamente los efectos técnicos logrados por la presente invención y los aspectos de facilidad de empleo.

Debido a sus propiedades gelificantes, la goma de gelana es un componente típico de los sistemas de fraguado usados convencionalmente en la fabricación de cápsulas duras de liberación inmediata cuando los polímeros formadores de película solubles en agua usados, contrariamente a la gelatina, no presentan *per se* propiedades gelificantes satisfactorias (por ejemplo, HPMC o almidones modificados). Sin embargo, en la técnica anterior, la goma de gelana se usa en cantidades en peso que son típicamente muy bajas con respecto al peso de los polímeros formadores de película solubles en agua. Por ejemplo, las cantidades de goma de gelana usadas típicamente están abajo de 1 parte en peso por aproximadamente 100 partes en peso de los

32
15

polímeros formadores de película solubles en agua, las cuales son significativamente menores que las usadas en la presente invención.

Además, la goma de gelana se usa con frecuencia en combinación con los denominados auxiliares de gelificación (típicamente sales de Na^+ , K^+ o Ca^{2+}). Se enseña que el uso de bajas cantidades de goma de gelana y su combinación con auxiliares de gelificación, responde enteramente a la necesidad de obtener el polímero formador de película principal para el gel en los soportes de inmersión y de obtener cubiertas de cápsula dura adecuadas.

Ahora, el solicitante ha encontrado que trabajando dentro de la relación de goma de gelana a polímeros formadores de película solubles en agua como se indicó anteriormente, pueden obtenerse cápsulas duras adecuadas, y también puede impartirse resistencia a ácido a dichas cápsulas.

Otra ventaja notable es que la adición de los denominados auxiliares de gelificación deja de ser necesaria, incluso cuando se trabaja con polímeros formadores de película que, al igual que la HPMC, tienen *per se* propiedades gelificantes deficientes. En otras palabras, cuando se usa goma de gelana a la relación en peso indicada anteriormente, puede obtenerse una composición adecuada para la fabricación de cápsulas duras de HPMC o composiciones acuosas de hidroxipropil almidón, sin que se añadan auxiliares de gelificación (por ejemplo, cationes) a la composición acuosa. La ausencia opcional de los auxiliares de gelificación añadidos tiene un impacto ventajoso sobre la estabilidad de los fármacos introducidos en las cubiertas de las

33
29

cápsulas duras finales y el perfil de disolución de la cápsula dura final. El hecho de que la composición acuosa de la invención no contenga auxiliares de gelificación añadidos, significa de preferencia que no contiene auxiliares de gelificación, por ejemplo, cationes, en una cantidad mayor que la cantidad de los mismos auxiliares que está presente naturalmente en la goma de gelana. En otra modalidad, el hecho de que la composición acuosa de la invención no contenga auxiliares de gelificación añadidos, significa de preferencia que contiene auxiliares de gelificación, por ejemplo, cationes, en una cantidad no mayor que la cantidad de los mismos auxiliares que está presente naturalmente en la goma de gelana. Dicha cantidad natural puede establecerse fácilmente mediante pruebas de laboratorio de rutina en lotes de goma de gelana adquiridos, o puede ser provista directamente por proveedores de goma de gelana.

Las cápsulas duras de la invención no exhiben fugas a pH 1.2 en un fluido gástrico simulado de USP-30 por cuando menos 1 hora, confirmando el desempeño de resistencia a ácido.

Típicamente, las cantidades combinadas de los ingredientes (ii) y (iii) (es decir, goma de gelana junto con el uno o más polímeros formadores de película solubles en agua) en la composición acuosa de la invención, están entre aproximadamente 10% y 40%, más preferiblemente entre aproximadamente 15% y 25% en peso sobre el peso total de la composición acuosa. La adaptación de la concentración adecuada del polímero formador de película al polímero específico usado y las propiedades mecánicas

deseadas de la película, está bien dentro de las capacidades del experto en el campo de fabricación de cápsulas duras.

Opcionalmente, la composición acuosa de la invención puede contener por lo menos un pigmento de grado alimenticio o de grado farmacéutico no tóxico inerte, tal como dióxido de titanio, óxidos de hierro y otros agentes colorantes. En general, puede incluirse de 0.001 a 5.0% en peso de pigmento en la composición acuosa. El peso se expresa sobre el peso total de los sólidos en la composición acuosa.

Opcionalmente, la composición acuosa de la invención puede contener un plastificador adecuado tal como glicerina o propilenglicol. Para evitar una suavidad excesiva, el contenido de plastificador tiene que ser bajo, tal como entre 0% y 20%, más preferiblemente entre 0% y 10%, aún más preferiblemente entre 0% y 5% en peso, sobre el peso total de los sólidos en la composición acuosa.

Opcionalmente, la composición acuosa de la invención puede contener otros ingredientes usados típicamente en la fabricación de cápsulas duras, tales como agentes tensoactivos y agentes saborizantes, en cantidades conocidas por los expertos en la técnica y disponibles en publicaciones y patentes sobre cápsulas duras.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una cubierta de cápsula dura resistente a ácido obtenida usando una composición acuosa como se definió anteriormente. En una modalidad particular, la cubierta comprende (I) humedad, (II) goma de gelana, y (III) uno o más polímeros

35/80

formadores de película solubles en agua, en donde la relación en peso de goma de gelana a dichos uno o más polímeros formadores de película solubles en agua está entre 4/100 y 15/100, incluidos los límites inferior y superior.

- 5 En una modalidad preferida, la cubierta de cápsula dura resistente a ácido consiste de (I) humedad, (II) goma de gelana, y (III) uno o más polímeros formadores de película solubles en agua, en donde la relación en peso de goma de gelana a dichos uno o más polímeros formadores de película solubles en agua está entre 4/100 y 15/100, incluidos los límites inferior y superior.

- 10 Cada vez que sea aplicable y a menos que sea técnicamente incompatible, todas las características y modalidades preferidas descritas con relación a las composiciones acuosas de la invención se describen también con relación a cualquier otro aspecto de la invención, incluyendo las cubiertas de cápsulas duras resistentes a ácido y cápsulas de la invención.

- 15 El contenido de humedad de la cubierta de la cápsula de la invención depende principalmente del uno o más polímeros formadores de película solubles en agua usados, y la humedad relativa del ambiente en el cual las cubiertas se almacenan después de la producción. Típicamente, el contenido de humedad está entre aproximadamente 2% y 16%, sobre el peso total de la cubierta. Como un ejemplo, bajo las condiciones adoptadas convencionalmente para almacenar cápsulas duras, la cubierta de cápsula dura de la presente invención contiene entre aproximadamente 2 y 8%, de

preferencia aproximadamente 2 a 6%, de preferencia aproximadamente 3 a 6% en peso de humedad, sobre el peso de la cubierta cuando el único polímero formador de película usado es HPMC, y 10 a 16% de humedad sobre el peso de la cubierta, cuando el único polímero formador de película
5 usado es gelatina.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una cápsula dura resistente a ácido que comprende una cubierta como se definió anteriormente.

Las cápsulas de la invención pueden obtenerse llenando las
10 cubiertas de la invención con una o más sustancias que van a ser encapsuladas. Una vez llenas, las cápsulas pueden hacerse a prueba de alteración, por ejemplo, usando una solución de enfajillado adecuada usada en el campo de cápsulas duras, para hacer que la unión sea permanente.

En una modalidad preferida, una cubierta de cápsula dura de la
15 invención como se definió anteriormente se llena con una o más sustancias inestables en ácido y/o una o más sustancias asociadas con efectos secundarios gástricos en humanos y/o animales.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de moldeo por inmersión para la fabricación de una cubierta de
20 cápsula farmacéutica dura resistente a ácido, dicho procedimiento comprendiendo los pasos de:

(a) sumergir soportes en una composición acuosa como se definió anteriormente;

37
50

(b) retirar los soportes de inmersión de la composición acuosa; y
(c) secar la composición adherida sobre los soportes de inmersión, para obtener una cubierta;

5 en donde los pasos (a) a (c) se realizan en el orden en el cual se presentan.

Después del paso de desecación (c), la cubierta obtenida puede quitarse de los soportes y ser cortada a una longitud deseada. De esta manera, se obtienen partes de la cubierta de la cápsula (cuerpos y tapas) que posteriormente pueden ser unidas telescópicamente para formar una cápsula
10 vacía final. En caso de llenado con sustancias líquidas, y si se desea, una vez llena la cápsula puede hacerse que sea a prueba de alteración mediante técnicas adecuadas conocidas en el campo, tales como técnicas de enfajillado o sellado.

15

EJEMPLOS 1 A 5

El cuadro 1 siguiente reporta la composición cuantitativa de las composiciones acuosas usadas en los ejemplos 1 a 5. Se obtuvieron cubiertas de cápsulas farmacéuticas duras de cada composición, de acuerdo con el
20 procedimiento de fabricación de moldeo por inmersión descrito a continuación (e idéntico para todos los ejemplos).

38
25

CUADRO 1

5

Ejemplo	1	2	3	4	5
Relación de partes en peso de goma de gelana/HPMC	2.0/100	3.0/100	4.5/100	6.0/100	8.0/100
Goma de gelana (g)	20	29.4	42.5	54	68
HPMC (g)	1000	980	940	900	850
Agua desionizada (g)	4000	4020	4060	4100	4100
Concentración total	20.3	20.1	19.5	18.9	18.3

Procedimiento de fabricación de moldeo por inmersión

En un reactor de 7.5 litros de capacidad, el agua desionizada se calentó hasta 75°C. La goma de gelana y HPMC (tipo de 2910, grado de viscosidad de 6 cPs en solución acuosa a 2% a 20°C) en forma de polvo, se mezclaron juntas. La mezcla de polvo se dispersó entonces en el agua a 75°C bajo agitación. La agitación se mantuvo hasta la disolución completa de la goma de gelana. Después del desburbujeo de la solución bajo agitación muy suave, la solución se equilibró entonces a 60°C.

La solución obtenida se transfirió a un recipiente de inmersión de una máquina piloto de equipo de producción convencional de cápsulas de gelatina duras. Mientras se mantenía la solución de inmersión a 60°C, se produjeron mediante moldeo por inmersión cubiertas de cápsulas duras transparentes naturales de tamaño 0 con las mismas especificaciones de dimensión que las cápsulas de gelatina duras convencionales.

Las cubiertas de las cápsulas obtenidas se llenaron primero con una mezcla de lactosa e Indigotine (azul FD&C N°2) a 0.1% en peso sobre el

39
40

peso total de la mezcla, y entonces se enfajillaron con solución de laca en alcohol. El enfajillado sirvió para evitar la separación del cuerpo y la tapa de la cápsula durante la prueba de desintegración a pH 1.2.

Las cápsulas llenas y enfajilladas se pusieron a prueba de acuerdo con la prueba de desintegración de USP-30 en el fluido gástrico simulado de USP-30 (pH 1.2 sin enzima), para la evaluación de la resistencia a ácido. Los resultados reportados en el cuadro 2 siguiente, apoyan claramente la resistencia a las condiciones ácidas que exhiben las cápsulas duras de la invención.

10

CUADRO 2

Ejemplo	1	2	3	4	5
Prueba de desintegración de USP-30 de las cápsulas a $37 \pm 2^\circ\text{C}$ y pH 1.2					
Tiempo de la primera fuga (min)	21	24	Sin fugas después de 1 hora		

15

EJEMPLO 6

Se obtuvo una composición acuosa siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para los ejemplos 1 a 5, pero partiendo con 5 kg de goma de gelana y 100 kg de HPMC (goma de gelana/HPMC = 5/100) en 480 litros de agua desionizada a 75°C en un recipiente de escala industrial.

Después de la disolución completa de la goma de gelana, el

desburbujeo y el equilibrio, la composición acuosa se transfirió a un recipiente de inmersión de una línea de producción de cápsulas de gelatina duras convencionales a escala industrial. Mientras se mantenía la temperatura de la solución a 60°C, se produjeron 400,000 cápsulas duras de tamaño 0 mediante el procedimiento de moldeo por inmersión. Las condiciones del procedimiento se ajustaron para obtener cápsulas duras en las mismas especificaciones de dimensiones de las cápsulas de gelatina duras convencionales.

Las cápsulas obtenidas se pusieron a prueba en un equipo de llenado de escala industrial GKF, el cual confirmó un buen desempeño de llenado, similar a las cápsulas de gelatina duras convencionales.

Las cápsulas se llenaron con acetaminofén (APAP), y entonces se enfajillaron como se describió en los ejemplos 1 a 5.

La prueba de desintegración a pH 1.2 como se describió para los ejemplos 1 a 5, no reveló fugas visibles después de 1 hora en el fluido gástrico simulado. La dosificación del APAP disuelto en el medio de desintegración después de 1 hora reveló sólo 7.9% de APAP disuelto (presumiblemente debido a una difusión menor de APAP a través de la cubierta). Estos resultados confirmaron la buena resistencia estructural de la cápsula en medio ácido.

20

Prueba de disolución

Las mismas cápsulas duras del ejemplo 6 se pusieron en un aparato de paleta y se pusieron a prueba de acuerdo con la prueba de

41
42

disolución para las formas de dosificación como se describe en la farmacopea japonesa 2 (JP2). Las cápsulas sufrieron disolución a 50 rpm usando en secuencia el fluido gástrico simulado (pH 1.2) y el fluido intestinal (pH 6.8) descritos en la JP2. Los resultados de la prueba de disolución se reportan en la figura 1. Los resultados muestran que el perfil de disolución de las cápsulas duras de la invención, satisface la definición de las cápsulas duras de liberación entéricas de acuerdo con la JP2.

NOVEDAD DE LA INVENCION

10

REIVINDICACIONES

1.- Una composición acuosa para la fabricación de cápsulas farmacéuticas duras resistentes a ácido, caracterizada porque comprende (i) un solvente acuoso, (ii) goma de gelana, y (iii) uno o más polímeros formadores de película solubles en agua, en donde la relación en peso de goma de gelana a dichos uno o más polímeros formadores de película solubles en agua está entre 4/100 y 15/100, incluidos los límites inferior y superior, en donde la composición no comprende auxiliares de gelificación añadidos.

20

2.- La composición acuosa de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la composición consiste de (i) un solvente acuoso, (ii) goma de gelana, y (iii) uno o más polímeros formadores de película solubles en agua, y opcionalmente uno o más de (iv) un pigmento de

42
43

grado alimenticio o de grado farmacéutico no tóxico inerte, (v) un plastificador, (vi) agente tensoactivos, y (vii) agentes saborizantes; en donde la relación en peso de goma de gelana a dichos uno o más polímeros formadores de película solubles en agua está entre 4/100 y 15/100, incluidos los límites inferior y superior.

3.- La composición acuosa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizada además porque el uno o más polímeros formadores de película solubles en agua se seleccionan del grupo que consiste de HPMC, gelatina, pululana, PVA, hidroxipropil almidón, y mezclas de los mismos.

4.- La composición acuosa de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada además porque el uno o más polímeros formadores de película solubles en agua se seleccionan del grupo que consiste de HPMC, gelatina, y mezclas de las mismas.

5.- La composición acuosa de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada además porque el uno o más polímeros formadores de película solubles en agua se seleccionan del grupo que consiste de HPMC.

6.- La composición acuosa de conformidad con las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada además porque la goma de gelana se usa a una relación de 4.5 a 6 partes en peso, incluidos los límites inferior y superior, por 100 partes en peso de el uno o más polímeros formadores de película solubles en agua.

7.- La composición acuosa de conformidad con cualquiera de las

434

reivindicaciones anteriores, caracterizada además porque las cantidades combinadas de goma de gelana y el uno o más polímeros formadores de película solubles en agua en la composición acuosa, están entre 15% y 40% en peso sobre el peso total de la composición acuosa.

5 8.- Una cubierta de cápsula farmacéutica dura resistente a ácido, que comprende (I) humedad, (II) goma de gelana, y (III) uno o más polímeros formadores de película solubles en agua, en donde la relación en peso de goma de gelana a dichos uno o más polímeros formadores de película solubles en agua está entre 4/100 y 15/100, incluidos los límites inferior y
10 superior, en donde la composición no comprende auxiliares de gelificación añadidos.

9.- Una cápsula farmacéutica dura resistente a ácido que comprende una cubierta como se define en la reivindicación 8.

10.- La cápsula dura de conformidad con la reivindicación 9,
15 caracterizada además porque dicha cápsula no exhibe fugas a pH 1.2 en un fluido gástrico simulado de USP-30 por cuando menos 1 hora.

11.- La cápsula dura de conformidad con las reivindicaciones 9 ó 10, caracterizada además porque dicha cubierta se llena con una o más sustancias inestables en ácido y/o una o más sustancias asociadas con
20 efectos secundarios gástricos en humanos y/o animales.

12.- Un procedimiento de moldeo por inmersión para la fabricación de una cubierta de cápsula farmacéutica dura resistente a ácido como se define en la reivindicación 8, dicho procedimiento comprendiendo los

pasos de: (a) sumergir soportes en una composición acuosa como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7; b) retirar los soportes de inmersión de la composición acuosa; y (c) secar la composición adherida sobre los soportes de inmersión para obtener una cubierta, en donde los pasos (a) a (c)

5 se realizan en el orden en el cual se presentan.

13.- El uso de una composición acuosa como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la fabricación de cápsulas y cubiertas de cápsula farmacéutica dura resistente a ácido.

10 14.- El uso como se reclama en la reivindicación 13, en donde dichas cubiertas de cápsula y cápsulas se llenan con una o más sustancias inestables en ácido y/o una o más sustancias asociadas con efectos secundarios gástricos en humanos y/o animales.

15 15.- El uso de una mezcla de goma de gelana y uno o más polímeros formadores de película solubles en agua en relación mutua de entre 4/100 y 15/100, para impartir resistencia a ácido a una cápsula dura.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevas cápsulas farmacéuticas duras resistentes a ácido, un procedimiento para su fabricación, 20 y al uso de dichas cápsulas particularmente pero no exclusivamente, para la administración oral de formulaciones farmacéuticas, productos veterinarios, alimento y complementos dietéticos a humanos o animales; las cápsulas de la invención se obtienen mediante composiciones acuosas que comprenden un

43
40

polímero formador de película soluble en agua y goma de gelana, en una relación en peso mutua de 4 a 15 partes en peso de goma de gelana por 100 partes en peso de polímero formador de película.

5

18B

P12/312F

Figura 1

10	% APAP dissolved	% de APAP disuelto
	pH 1.2 stage	etapa de pH 1.2
	Time (min)	Tiempo (min)

46
47

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

CAPSUGEL BELGIUM NV
Rijksweg 11
B-2880 Bornem
BELGIQUE

Date of mailing (day/month/year)

23 March 2012 (23.03.2012)

Applicant's or agent's file reference

PC33907A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/IB2010/054131

International filing date (day/month/year)

14 September 2010 (14.09.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

CAPSUGEL BELGIUM BVBA
Rijksweg 11
B-2880 Bornem
Belgium

State of Nationality

BE

State of Residence

BE

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

CAPSUGEL BELGIUM NV
Rijksweg 11
B-2880 Bornem
Belgium

State of Nationality

BE

State of Residence

BE

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

- ☐
- the receiving Office
-
- ☐
- the International Searching Authority
-
- ☐
- the Authority(ies) specified for supplementary search

- ☐
- the International Preliminary Examining Authority
-
- ☐
- the designated Offices concerned
-
- ☒
- the elected Offices concerned
-
- ☐
- other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Grolier David

Facsimile No. +41 22 910 06 10

e-mail ro.ib@wipo.int

Telephone No. +4122 338 8698

47
10

VIII-1-1	Declaration: Identity of the Inventor Declaration as to the identity of the inventor (Rules 4.17(i) and 51bis.1(a)(i))	In relation to this international application
	Name (LAST, First) Address	CADE, Dominique Nicolas of CAPSUGEL 10 rue Timken 68027 Colmar France is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name (LAST, First) Address	HE, Xiongwei David of CAPSUGEL 10 rue Timken 68027 Colmar France is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application

Box No. VIII (iv) DECLARATION: INVENTORSHIP (only for the purposes of the designation of the United States of America)
The declaration must conform to the following standardized wording provided for in Section 214; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (iv). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

**Declaration of inventorship (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv))
 for the purposes of the designation of the United States of America:**

I hereby declare that I believe I am the original, first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought.

This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application).

This declaration is directed to international application No. PCT/IB2010/054131 (if furnishing declaration pursuant to Rule 26ter).

I hereby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name.

I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.10, any claim to foreign priority, and I have identified below, under the heading "Prior Applications," by application number, country or Member of the World Trade Organization, day, month and year of filing, any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America, having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.

Prior Applications: 61/245,392 filed 24 September 2009

I hereby acknowledge the duty to disclose information that is known by me to be material to patentability as defined by 37 C.F.R. § 1.56, including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the PCT international filing date of the continuation-in-part application.

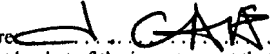
I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.

Name: CADE, Dominique Nicolas

Residence: Colmar, France
 (city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: CAPSUGEL, 10 rue Timken, 68027 Colmar, France

Citizenship: France

Inventor's Signature:  Date: Sep 7, 2010
 (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)

Name: HE, Xiongwei David

Residence: Colmar, France
 (city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: CAPSUGEL, 10 rue Timken, 68027 Colmar, France

Citizenship: France

Inventor's Signature:  Date: Sept. 16, 2010
 (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (iv)".

49/5

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application PFIZER INC. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i v)		an assignment from CADE, Dominique Nicolas to CAPSUGEL, dated 18 December 2009 (18.12.2009)
VIII-2-1(i v)		an assignment from HE, Xiongwei David to CAPSUGEL, dated 18 December 2009 (18.12.2009)
VIII-2-1(i v)		an assignment from CAPSUGEL to PFIZER INC., dated 21 December 2009 (21.12.2009)

30
5

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

CAPSUGEL BELGIUM NV
Rijksweg 11
B-2880 Bornem
BELGIQUE

Date of mailing (day/month/year)

23 March 2012 (23.03.2012)

Applicant's or agent's file reference

PC33907A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/IB2010/054131

International filing date (day/month/year)

14 September 2010 (14.09.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

CAPSUGEL BELGIUM BVBA
Rijksweg 11
B-2880 Bornem
Belgium

State of Nationality

BE

State of Residence

BE

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

CAPSUGEL BELGIUM NV
Rijksweg 11
B-2880 Bornem
Belgium

State of Nationality

BE

State of Residence

BE

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☐ the receiving Office ☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority ☐ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search ☒ the elected Offices concerned
☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Grolier David

Facsimile No. +41 22 910 06 10

e-mail ro.ib@wipo.int

Telephone No. +4122 338 8698

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

Pfizer Global Research and Development
Ramsgate Road
Sandwich, Kent, CT13 9NJ
GRANDE BRETAGNE

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

15.02.2011

Applicant's or agent's file reference
PC33907A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2010/054131

International filing date (day/month/year)
14.09.2010

Priority date (day/month/year)
24.09.2009

Applicant
PFIZER INC.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Christensen, Jette

Tel. +49 89 2399-8052



52
8

PATENT COOPERATION TREATY
PCT
INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC33907A	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA416
International application No. PCT/IB2010/054131	International filing date (day/month/year) 14.09.2010	Priority date (day/month/year) 24.09.2009	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K9/48			
Applicant PFIZER INC.			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau a total of 2 sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☒ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3bis of Annex C of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 2010-12-16		Date of completion of this report 15.02.2011	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Schüle, Stefanie Telephone No. +49 89 2399-4865 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/B2010/054131

53
61

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on (*replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report*):

Description, Pages

1-9 as originally filed

Claims, Numbers

1-15 filed with telefax on 16-12-2010

Drawings, Sheets

1 as originally filed

- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
 4. ☒ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):
 - ☐ the description, pages
 - ☒ the claims, Nos. 1-15
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).
 6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) have been received and taken into account in drawing up this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

54
65

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2010/054131

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1, 3-15</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-15</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

53
86

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 DOCUMENTS

Reference is made to the following documents:

- D1 DE 199 26 714
- D2 WO 2009/021377
- D3 JP 10 291928
- D4 WO 2008/119943
- D5 OGURA T ET AL: "HPMC CAPSULES - AN
ALTERNATIVE TO GELATIN", PHARMACEUTICAL
TECHNOLOGY INTERNATIONAL, vol. 11, no. 10, 1
November 1998, pages 32-42

2 AMENDMENTS (Art. 34(2) (b) PCT)

The amendments as filed with the telefax dated 16.12.2010 introduce subject-matter which extends beyond the content of the application as filed, contrary to Article 34(2)(b) PCT.

New claim 1 refers to a composition which "...does not comprise added gelling aids". According to the applicant support for this amendment can be found on page 5, paragraph 5 of the description as filed. However, it is only described that the gelling aids are not longer necessary and that the gelling aids are optionally absent. Furthermore, the absence of a gelling aid is rather disclosed in the context of HPMC or hydroxypropyl starch and not in a general context. Moreover, according to page 5, paragraph 5, the wording "does not comprises added gelling aids" does not mean that gelling aids are not present at all which cannot be derived from the wording of claim 1. Additionally, a clear definition of "gelling aids" and a lower limit for the amount of the "gelling aid" is not given in the originally filed application so that the amendments would be unclear.

56
51

Thus, the amendments to claim 1 are not considered allowable and the following report is established based on the set of claims as filed. The subject-matter of amended claims 2 and 15 is also considered not allowable.

3 NOVELTY (Art. 33(2) PCT)

- 3.1 The present application does not meet the criteria of Article 33 (1) PCT, because the subject-matter of **claims 1 and 3-15** is not new in the sense of Article 33(2) PCT.
- 3.2 D1 discloses an aqueous composition comprising HPMC (18-22%), gellan (0.8-1.2%), and further ingredients such as glycerin and sucrose fatty acid ester. The capsules are prepared by gel-dipping (p.2, l.54- p.3, l.23). Even if the amendments are allowable, it would be not clear whether sodium citrate falls under the term "gelling aid" according to the description. Consequently, D1 is considered novelty-destroying for the subject-matter of **claims 1 and 3-15**.
- 3.3 D2 discloses an aqueous solution for the preparation of hard gelatin capsules comprising gellan gum (1g), HPMC (20g), polyethylene glycol, calcium chloride, and water (example 5). Consequently, D1 is considered novelty-destroying towards the subject-matter of **claims 1 and 3-15**.

4 INVENTIVE STEP (Art. 33(3) PCT)

- 4.1 Being not novel, the subject-matter of **claims 1 and 3-15** does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.
- 4.2 Even if novelty of independent claim 1 is restored, an objection on ground of lack of an inventive step will arise. Indeed, having regard to the claimed composition and the prior art, the person skilled in the art would regard the composition of the present invention (as far as novel) as an obvious alternative to those known.
- 4.3 The present application aims at providing hard capsules which are acid resistant and have a satisfactory mechanical performance. The examples refer to capsules comprising gellan gum and HPMC in a weight ratio of 2/100, 2/100, 4.5/100, 6/100 and 8/100. It has been shown that a ratio of 2/100 and 3/100 are not as acid-resistant as capsules having a ratio falling under the claimed range of 4/100 to 15/100. However, an effect has only been shown for capsules comprising gellan gum and HPMC and not for capsules containing any soluble, film-forming polymer falling under claim 1. Therefore, it has not

57
59

been shown that the problem is solved over the whole scope claimed so that the problem has to be reformulated as provision of an alternative composition. The use of different polymers in different ratios would be obvious for the skilled person and constitutes a matter of standard experimental design. Therefore, the subject-matter of the present set of claims lacks an inventive step.

- 4.4 Dependent **claim 2** does not contain any features which, in combination with the features of any claim to which it refers, meet the requirements of the PCT in respect of inventive step for the reasons mentioned above.

5 INDUSTRIAL APPLICABILITY (Art. 33(4) PCT)

The subject-matter of **claims 1-15** is industrial applicable according to Art. 33 (4) PCT.

38
5CLAIMS

1. An aqueous composition for the manufacture of acid resistant hard pharmaceutical capsules, characterized in that it comprises (i) an aqueous solvent, (ii) gellan gum and (iii) one or more water soluble, film forming polymers, wherein the weight ratio of gellan gum to said one or more water soluble, film forming polymers is between 4/100 to 15/100, lower and upper limits included, wherein the composition does not comprises added gelling aids.
2. The aqueous composition of claim 1, wherein the composition consists of (i) an aqueous solvent, (ii) gellan gum and (iii) one or more water soluble, film forming polymers, and optionally one or more of (iv) one inert, non-toxic pharmaceutical grade or food grade pigment, (v) a plasticizer, (vi) surfactants (vii) flavouring agents; wherein the weight ratio of gellan gum to said one or more water soluble, film forming polymers is between 4/100 to 15/100, lower and upper limits included.
3. The aqueous composition of any one of claims 1 to 2, wherein the one or more water soluble film forming polymers are selected from the group consisting of HPMC, gelatine, pullulan, PVA, hydroxypropyl starch, and mixtures thereof.
4. The aqueous composition of claim 3, wherein the one or more water soluble film forming polymers are selected from the group consisting of HPMC, gelatin and mixtures thereof.
5. The aqueous composition of claim 4, wherein the one or more water soluble film forming polymers are selected from the group consisting of HPMC.
6. The aqueous composition of claim 1 to 5, wherein gellan gum is used in a ratio of 4.5 to 6 parts by weight, lower and upper limits included, per 100 parts by weight of the one or more water soluble film forming polymers.
7. The aqueous composition of any one of preceding claims, wherein the combined amounts of gellan gum and the one or more water-soluble film forming polymers in the aqueous composition is between 15% and 40% by weight over the total weight of the aqueous composition.
8. An acid resistant hard pharmaceutical capsule shell comprising (I) moisture, (II) gellan gum and (III) one or more water soluble film forming polymers, wherein the weight ratio of gellan gum to said one or more water soluble film forming polymers is between 4/100 to 15/100, lower and upper limits included, wherein the composition does not comprises added gelling aids.
9. An acid resistant hard pharmaceutical capsule comprising a shell as defined in claim 8.
10. The hard capsule of claim 9 wherein said capsule does not leak at pH 1.2 in a USP-30 simulated gastric fluid for at least 1 hour.

59
10

PCT/IB2010/054131

11. The hard capsule of claims 9 or 10 wherein said shell is filled with one or more acid-instable substances and/or one or more substances associated with gastric side effects in humans and/or animals.
12. A dip-molding process for the manufacture of an acid resistant hard pharmaceutical capsule shell as defined in claim 8, said process comprising the steps of:
 - a) dipping pins into an aqueous composition as defined in any one of claims 1 to 7
 - b) withdrawing the dipping pins from the aqueous composition and
 - c) drying the composition adhered on the dipping pins so as to obtain a shellwherein the steps (a) to (c) are performed in the order in which they are presented.
13. Use of an aqueous composition as defined in any one of claims 1 to 7 for the manufacture of acid resistant hard pharmaceutical capsule shells and capsules.
14. The use of claim 13 wherein said capsule shells and capsules are filled with one or more acid-instable substances and/or one or more substances associated with gastric side effects in humans and/or animals.
15. Use of a mixture of gellan gum and one or more water soluble film forming polymers in mutual ratio of between 4/100 and 15/100 to impart acid resistance to a hard capsule.



No. 12-067580- -00000-0000

Fecha: 2012-04-25 09:12:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 59

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐