



DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____ COMPOSICION DE ENCAPSULAMIENTO DE LIBERACION

RAPIDA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ GELITA AG

DOMICILIO _____ EBERBACH, ALEMANIA

74. APODERADO _____ LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-162306- -00000-0000 Fecha: 2012-09-19 16:37:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 61
---	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2011/025447	Fecha 2011/02/18
Publicación Internacional No.		WO 2011/103436 A1	Fecha 2011/08/25
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
COMPOSICIÓN DE ENCAPSULAMIENTO DE LIBERACIÓN RÁPIDA			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A61K 009/022, A61K 009/052, A61K 009/064			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
GELITA AG			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		Uferstrasse, 7,	No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD		Eberbach 69412	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN Alemania
PAÍS DE RESIDENCIA		Alemania	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. KEENAN		Tom	Estadounidense
2. DOLPHIN		John M.	Estadounidense
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD
1. Estados Unidos de América		Iowa	Sergeant Bluff 51054
2. Estados Unidos de América		Iowa	Sergeant Bluff 51054
DIRECCIÓN 2445 Port Neal Industrial Road,			
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
De Páez		Luz Clemencia	C.C . 35.456.344 T.P . 23.555
DIRECCIÓN		Carrera 4ª No. 72-35	No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD		BOGOTA	CORREO ELECTRÓNICO cavelier@cavelier.com
PAÍS		COLOMBIA	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
U.S.A.		US	61/306,744	2010/02/22
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. 12-0088686 No. 12-0093398	Fecha: 2012/08/29 Fecha: 2012/09/11	
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>			
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		Firma <i>Luz Clemencia de Paez</i> <i>PD#23555 AS</i>		
C.C 35.456.344 de Usaquen		Tarjeta Profesional 23.555		

17	ANEXOS
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción 2. ☒ Reivindicaciones 3. ☒ Dibujos y/o figuras 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital. N° de folios: 32 N° Reivindicaciones: 55 N° folios: 14	Documentación Jurídica 9. ☐ Poderes, si fuera el caso. 10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión de los inventores al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medinas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por 45 reivindicaciones adicionales a 10, por valor de \$1.350.000.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
25 August 2011 (25.08.2011)



(10) International Publication Number
WO 2011/103436 A1

- (51) **International Patent Classification:**
A61K 9/22 (2006.01) *A61K 9/64* (2006.01)
A61K 9/52 (2006.01)

(21) **International Application Number:**
PCT/US2011/025447

(22) **International Filing Date:**
18 February 2011 (18.02.2011)

(25) **Filing Language:** English

(26) **Publication Language:** English

(30) **Priority Data:**
61/306,744 22 February 2010 (22.02.2010) US

(71) **Applicant (for all designated States except US):** GELI-
TA AG [DE/DE]; Uferstrasse, 7, 69412 Eberbach (DE).

(72) **Inventors; and**

(75) **Inventors/Applicants (for US only):** KEENAN, Tom
[US/US]; 2445 Port Neal Industrial Road, Sergeant Bluff,
IA 51054 (US). DOLPHIN, John, M. [US/US]; 2445
Port Neal Industrial Road, Sergeant Bluff, IA 51054
(US).

(74) **Agent:** CASEY, Corey; Polsinelli Shughart PC, 700 W.
47th Street, Suite 1000, Kansas City, MO 64112 (US).
- (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, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report (Art. 21(3))

WO 2011/103436 A1

(54) **Title:** RAPID-RELEASE ENCAPSULATION COMPOSITION

(57) **Abstract:** A rapid-release encapsulation composition that includes a gelatin and a water-insoluble rapid-release agent is provided. In particular, a rapid-release encapsulation composition that includes a gelatin and an insoluble carbonate salt is provided.

COMPOSICIÓN DE ENCAPSULAMIENTO DE LIBERACIÓN RÁPIDA

REFERENCIA CRUZADA

[0001] Esta solicitud reivindica prioridad de la solicitud provisional estadounidense serie
5 número 61/306,744, presentada el 22 de febrero de 2010, el contenido de la cual se
incorpora enteramente a la presente mediante referencia.

CAMPO DE LA INVENCION

[0002] La actual invención se refiere a composiciones a encapsularse, de liberación rápida.
Más específicamente, la invención se refiere a composiciones para encapsularse, de rápida
10 liberación, que incluyen un componente de gelatina y un agente de liberación rápida.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0003] El desarrollo de composiciones para liberación rápida de compuestos farmacéuticos
activos (APIs, por sus siglas en inglés) es un reto actual en la industria farmacéutica. Debido
a diversas características de muchos APIs tales como el amargor, algunas composiciones
15 orales incorporan saborizantes adicionales para enmascarar el sabor desagradable del
API. Además, otras composiciones farmacéuticas incluyen un encapsulante para aislar el
API durante la administración oral con el fin de paliar otras características desagradables del
API tales como sensación de arenilla o pegajosidad, y para mejorar otras propiedades de la
composición tales como la estabilidad durante almacenamiento y/o transporte. Las
20 composiciones farmacéuticas encapsuladas tales como las tabletas recubiertas de gelatina,
cápsulas duras y cápsulas de gelatina blanda son ampliamente usadas para composiciones
terapéuticas administradas oralmente.

[0004] Aunque la encapsulación de APIs palía muchos de los problemas de palatabilidad y
de estabilidad descritos arriba, las propiedades del material para encapsular representan un
25 reto más con respecto a la liberación rápida del API hacia la cavidad gástrica. En algunas
propuestas existentes se usan material encapsulante hidrosoluble pero muchos
encapsulantes hidrosolubles tienden a disolverse parcialmente en la cavidad oral o en el
esófago lo que causa pegajosidad durante la administración oral. En otras propuestas se
usan recubrimientos sensibles al pH que incorporan materiales poliméricos que son
30 relativamente insolubles en un ambiente de pH relativamente neutro tal como la cavidad
oral, pero son altamente solubles en un ambiente ácido tal como la cavidad gástrica; sin

embargo, la producción de encapsulantes poliméricos sensibles al pH requiere típicamente técnicas de producción especializadas.

[0005] Otras composiciones de liberación rápida incorporan diversos materiales generadores de poros al material para encapsular que se disuelven en la cavidad gástrica y forman poros en el restante material para encapsular, lo que permite al API disolverse dentro y difundirse de ida hacia la cavidad gástrica. Pero otras composiciones existentes de liberación rápida incluyen un encapsulante de capas múltiples en las que una capa externa porosa impermeable al agua dirige los jugos gástricos a un material de capa interna capaz de hincharse, lo cual hace reventar el encapsulante al hincharse y deja expuesto el API que se encuentra debajo. Estas composiciones encapsulantes requieren un esfuerzo considerable para fabricarlas y requieren la penetración de los jugos gástricos por los poros en una capa de recubrimiento externa para que se lleve a cabo la liberación del API, lo que da lugar a tiempos de liberación retrasados para los APIs en la cavidad gástrica.

[0006] La gelatina en material para encapsular bien establecido en la industria farmacéutica. Las propiedades materiales de la gelatina pueden ajustarse o controlarse mediante métodos de tratamiento de gelatina tales como entrecruzamiento, desionización e hidrólisis parcial para producir recubrimientos de gelatina con propiedades de material especificadas, tales como la rigidez y la solubilidad. La producción de recubrimientos de gelatina, cápsulas de gelatina blanda y cápsulas de gelatina dura utiliza de manera típica una suspensión acuosa de la gelatina. Como resultado, es difícil incorporar aditivos hidrosolubles de liberación rápida para mejorar las propiedades de liberación rápida del encapsulante de gelatina resultante en la cavidad gástrica. Además, los aditivos de gelatina de liberación rápida pueden alterar las propiedades químicas de la suspensión de gelatina, tales como el pH, lo cual puede causar degradación o inestabilidad de la estructura de matriz de gelatina resultante.

[0007] Existe una necesidad en la técnica de una composición para encapsular, a base de gelatina y de liberación rápida, que se degrade rápidamente en el medio ácido de la cavidad gástrica pero en el medio acuoso de pH neutro de la cavidad oral y el esófago durante la administración oral del API. Además, existe una necesidad en el arte de aditivos de liberación rápida para mejorar las propiedades de liberación rápida de gelatina u otros encapsulantes poliméricos en la cavidad gástrica que no degradan la estructura de matriz del encapsulante durante la producción. Un aditivo de liberación rápida de este tipo facilita la producción de cápsulas de liberación rápida usando tecnologías bien establecidas para encapsular.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0008] Por lo tanto, entre los diversos aspectos de la invención se encuentra proporcionar una composición de encapsulamiento de liberación rápida la cual incluye un agente hidrosoluble de liberación rápida y una gelatina. Se ha descubierto que el agente de liberación rápida se disocia y libera burbujas de gas en el ambiente ácido de la cavidad gástrica ocasionando la degradación rápida de la gelatina debido a que las burbujas se rompen físicamente en la gelatina durante la liberación. Como resultado, el uso de la composición de encapsulamiento de liberación rápida como forma de dosificación para un producto destinado a ingerirse, tal como un compuesto oral terapéutico, da lugar a la liberación rápida del compuesto en la cavidad gástrica.

[0009] La composición de encapsulamiento de liberación rápida puede incluir además un hidrolizado de gelatina. Otro aspecto proporciona una composición de encapsulamiento de liberación rápida que incluye carbonato de calcio y una gelatina en la cual la composición tiene una proporción de masa del carbonato de calcio a la gelatina en un rango desde cerca de 1:1 hasta cerca de 1:20. La proporción de masa de los dos compuestos en una composición, tal como se usa aquí, se refiere a la cantidad numérica que resulta de dividir la masa del primer compuesto contenido en la composición por la masa del segundo compuesto contenido en la composición. Otro aspecto proporciona una composición de encapsulamiento de liberación rápida que incluye una gelatina disuelta en una solución acuosa así como también un agente hidro-insoluble de liberación rápida suspendido en la solución acuosa. Otro aspecto más proporciona una composición de encapsulamiento de liberación rápida que incluye carbonato de calcio, una gelatina y un hidrolizado de gelatina, en la cual el hidrolizado de gelatina tiene un peso molecular en el rango desde cerca de 100 Dalton hasta cerca de 2000 Dalton.

[0010] El agente de liberación rápida se selecciona para que sea relativamente insoluble en soluciones acuosas que tienen un pH en el rango desde cerca de 6 hasta cerca de 8. Esta propiedad del agente de liberación rápida impide que el agente de liberación rápida se disuelva y reaccione con otros ingredientes durante la producción de la composición de encapsulamiento de liberación rápida, la cual típicamente usa una solución acuosa de la gelatina y del agente de liberación rápida. Adicionalmente, el agente de liberación rápida se selecciona de modo que se disocie rápidamente en una solución acuosa que tiene un pH en el rango de 0 a cerca de 3. Al usarse como encapsulante de una composición terapéutica administrada oralmente, el agente de liberación rápida permanece relativamente inerte en la cavidad bucal en la que el pH es normalmente de cerca de 6 hasta cerca de 7. Al hacer contacto con los jugos gástricos dentro de la cavidad gástrica en la que el pH está

normalmente en un rango de cerca de 1 a cerca de 3, el agente de liberación rápida se disocia rápidamente, dando lugar a la liberación rápida del ingrediente farmacéutico activo de la composición terapéutica.

[0011] Otro aspecto proporciona una composición de cartucho de cápsula dura de liberación rápida que incluye una gelatina y un agente hidro-insoluble de liberación rápida en la cual la composición tiene una proporción de masa del agente hidro-insoluble de liberación rápida a la gelatina en el rango de cerca de 1 :1 a cerca de 1 :20. Un aspecto adicional proporciona una composición de encapsulamiento, de cápsula de gel blando, de liberación que incluye una gelatina y un agente hidro-insoluble de liberación rápida en la cual la composición tiene una proporción de masa del agente hidro-insoluble de liberación rápida a la gelatina en el rango desde cerca de 1 :1 a cerca de 1 :20. En otro aspecto adicional, se proporciona una composición de recubrimiento de tableta de liberación rápida que incluye una gelatina y un agente hidro-insoluble de liberación rápida en la que la composición tiene una proporción de masa del agente hidro-insoluble de liberación rápida a la gelatina en el rango de cerca de 1 :1 hasta cerca de 1 : 20. Cualquiera de las composiciones de encapsulamiento de liberación rápida de arriba puede incluir un hidrolizado de gelatina.

[0012] En otro aspecto se proporciona una composición terapéutica masticable que incluye una pluralidad de partículas del ingrediente farmacéutico activo encapsuladas en un recubrimiento de liberación rápida. En este aspecto, el recubrimiento de liberación rápida incluye una gelatina y un agente hidro-insoluble de liberación rápida, y la composición tiene una proporción de masa del agente hidro-insoluble de liberación rápida a la gelatina en el rango de cerca de 1 :1 a cerca de 1 :20. El recubrimiento de liberación rápida puede incluir además un hidrolizado de gelatina.

[0013] Se proporciona una composición de goma de mascar terapéutica en otro aspecto que incluye una pluralidad de partículas de ingrediente farmacéutico activo encapsuladas en un recubrimiento de liberación rápida en la cual el recubrimiento de liberación rápida incluye una gelatina y un agente hidro-insoluble de liberación rápida. La composición en este aspecto tiene una proporción de masa del agente hidro-insoluble de liberación rápida a la gelatina en el rango de cerca de 1 :1 a cerca de 1 :20. El recubrimiento de liberación rápida puede incluir además un hidrolizado de gelatina.

[0014] Otro aspecto de la presente invención proporciona un método para manufacturar una composición de encapsulamiento de liberación rápida que comprende los pasos de: (a) disolver un componente de gelatina en un medio acuoso; y (b) adicionar un agente hidro-insoluble de liberación rápida a la solución acuosa de gelatina. El componente de gelatina

del paso (a) puede incluir una combinación de una gelatina que tiene un peso molecular en el rango de cerca de 50,000 Dalton hasta cerca de 300,000 Dalton y un hidrolizado de gelatina que tiene un peso molecular en el rango de cerca de 100 Dalton a cerca de 2000 Dalton. La proporción de masa de la gelatina que tienen un peso molecular en el rango de cerca de 50,000 Dalton a cerca de 300,000 Dalton al hidrolizado de gelatina que tiene un peso molecular en el rango de cerca de 100 Dalton a cerca de 2000 Dalton puede estar en el rango de cerca de 3:1 a cerca de 99:1, desde cerca de 4:1 a cerca de 19:1, y desde cerca de 5:1 a cerca de 13:1. El agente hidro-insoluble de liberación rápida del paso (b) puede incluir carbonato de bismuto, carbonato de calcio, carbonato de cobalto, carbonato de lantano, carbonato de plomo, carbonato de litio, carbonato de magnesio, carbonato de manganeso, carbonato de níquel (II), carbonato de plata, carbonato de estroncio, y combinaciones de los mismos. El medio acuoso del paso (b) puede incluir agua. Generalmente, el agente de liberación rápida es esencialmente insoluble a un pH en el rango de cerca de 6 a cerca de 8, y en tal caso el agente de liberación rápida se disocia a un pH en el rango de 0 a cerca de 3. De manera típica, la proporción de masa del agente hidro-insoluble de liberación rápida al componente gelatina está en el rango de cerca de 1:1 a cerca de 1:20, de cerca de 1:2 a cerca de 1:15, y desde cerca de 1:4 a cerca de 1:9.

[0015] El método para manufacturar una composición de encapsulamiento de liberación rápida puede incluir además la adición de un plastificante. Los plastificantes típicos incluyen sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, glicerina, polietilenglicol, propilenglicol, sorbitol, eritritol, triacetina, y citrato de trietilo, y mezclas de los mismos. Generalmente, el componente de gelatina puede incluir una combinación de una gelatina, un plastificante y agua, o una combinación de una gelatina, un hidrolizado de gelatina, un plastificante, y agua. En una realización del método, el paso (a) puede incluir disolver cerca de 0.01 % hasta cerca de 30% del componente de gelatina en peso de la solución de gelatina acuosa combinada en cerca de 40% hasta cerca de 99.9% del medio acuoso en peso de la solución de gelatina combinada. En otra realización del método, el paso (a) puede incluir disolver cerca de 10% hasta cerca de 20% del componente de gelatina en peso de la solución acuosa de gelatina combinada en cerca de 70% hasta cerca de 90% del medio acuoso en peso de la solución acuosa de gelatina combinada. En otra realización, el paso (a) puede incluir disolver cerca de 10% hasta cerca de 20% en peso de la gelatina que tiene un peso molecular en el rango de cerca de 50,000 Dalton hasta cerca de 300,000 Dalton y cerca de 1 % hasta cerca de 5% en peso del hidrolizado de gelatina que tiene un peso molecular en el rango de cerca de 100 Dalton hasta cerca de 2000 Dalton en cerca de 70% hasta cerca de 90% de medio acuoso en peso de la solución acuosa de gelatina combinada.

[0016] En otra realización más del método de la actual invención, el paso (a) comprende disolver cerca de 35% hasta cerca de 60% de gelatina por peso del componente de gelatina, cerca de 15% hasta cerca de 30% de plastificante por peso del componente de gelatina, y cerca de 25% hasta cerca de 40% de agua por peso del componente de gelatina. El paso (a) también puede comprender disolver cerca de 42% hasta cerca de 48% de gelatina por peso del componente de gelatina, cerca de 20% hasta cerca de 25% de plastificante por peso del componente de gelatina, y cerca de 30% hasta cerca de 35% de agua por peso del componente de gelatina.

[0017] En otra realización más de los métodos de la actual invención, el paso (a) puede comprender disolver desde cerca de 32% hasta cerca de 40% en peso de una gelatina que tiene un peso molecular en el rango de cerca de 50,000 Dalton hasta cerca de 300,000 Dalton, desde cerca de 17% hasta cerca de 22% en peso de plastificante, desde cerca de 26% hasta cerca de 31 % en peso de agua, y desde cerca de 2% hasta cerca de 6% en peso de un hidrolizado de gelatina que tiene un peso molecular en el rango de cerca de 100 Dalton hasta cerca de 2000 Dalton, y en cuyo caso el paso (b) comprende adicionar cerca de 10% hasta cerca de 15% en peso de carbonato de calcio.

[0018] Otros aspectos e iteraciones de la invención se describen detalladamente abajo.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0019] Las siguientes figuras ilustran diversos aspectos de la invención:

[0020] La FIG. 1 es un gráfico que muestra la disolución medida en una solución amortiguadora de pH = 1 de composiciones de gelatina que incluían diversos compuestos ácidos.

[0021] La FIG. 2 es un gráfico que muestra el efecto de adicionar carbonato sobre la disolución medida de una composición de gelatina en una solución amortiguadora de pH = 1.

[0022] La FIG. 3 es un gráfico que muestra el efecto de almacenar una composición de gelatina sobre sus características medidas de disolución en una solución amortiguadora de pH=1.

[0023] La FIG. 4 es un gráfico que muestra el efecto de almacenar una composición de gelatina que incluye carbonato de calcio sobre sus características de disolución medidas en una solución amortiguadora de pH=1.

[0024] La FIG. 5 es un gráfico que muestra el efecto de almacenar una composición de gelatina que incluye carbonato de calcio e hidrolizados de gelatina sobre sus características de disolución medidas en una solución amortiguadora de pH=1.

[0025] FIG. 6 es un gráfico que compara la disolución medida de las tres composiciones diferentes de gelatina en un solución amortiguadora de pH = 1 después de 11 semanas de almacenamiento.

[0026] La FIG. 7 es un gráfico que muestra el efecto de almacenar una composición de gelatina que incluye carbonato de calcio sobre sus características de disolución medidas en agua desionizada.

[0027] La FIG. 8 es un gráfico que muestra el efecto de almacenar una composición de gelatina que incluye carbonato de calcio sobre sus características de disolución medidas en agua desionizada.

[0028] La FIG. 9 es un gráfico que muestra el efecto de almacenar una composición de gelatina que incluye carbonato de calcio e hidrolizadas de gelatina sobre sus características de disolución medidas en agua desionizada.

[0029] La FIG. 10 es un gráfico que compara la disolución medida de tres composiciones diferentes de gelatina en agua desionizada después de 11 semanas de almacenamiento.

[0030] La FIG. 11 ilustra el perfil de disolución de las tres formulaciones de gelatina en un fluido gástrico simulado (a un pH de aproximadamente 1.3, y en ausencia de cualquier enzima). Las tres formulaciones de gelatina incluyen una gelatina de hueso son más modificaciones ("Gelatina de hueso estándar"); una gelatina de hueso así como 15% de carbonato de calcio (CaCO_3) en peso ("solo RR"); y una gelatina de hueso, 15% de carbonato de calcio (CaCO_3) en peso, y 10% en peso de gelatina de hueso hidrolizada que tiene un peso molecular de cerca de 500 Dalton ("RR RXL").

[0031] La FIG. 12 ilustra el perfil de disolución de tres formulaciones de gelatina en agua (niveles de pH aproximadamente neutros) después de que las formulaciones se almacenaron a 40° C y 75% de humedad relativa por un período de dos semanas. Las tres formulaciones de gelatina incluyen una gelatina de hueso sin más modificaciones ("Gelatina de hueso estándar"); una gelatina de hueso así como 15% de carbonato de calcio (CaCO_3) en peso ("RR solo"); y una gelatina de hueso, 15% de carbonato de calcio (CaCO_3) en peso y 10% en peso de gelatina de hueso hidrolizada que tiene un peso molecular de cerca de 500 Dalton ("RR RXL").

[0032] La FIG. 13 ilustra el perfil de disolución de las tres formulaciones de gelatina en fluido gástrico simulado (a un pH de aproximadamente 1.3, y en la ausencia de cualquier enzima), después de que las formulaciones se almacenaron a 40° C y 75% de humedad relativa por un período de dos semanas. Las tres formulaciones de gelatina incluyen una gelatina de

5 hueso sin más modificaciones ("gelatina de hueso estándar"); una gelatina de hueso así como 15% de carbonato de calcio (CaCO_3) en peso ("solo RR"); y una gelatina de hueso, 15% de carbonato de calcio (CaCO_3) en peso, y 10% en peso de gelatina de hueso hidrolizado que tiene un peso molecular de cerca de 500 Dalton ("RR RXL").

[0033] La FIG. 14. ilustra el perfil de disolución de tres formulaciones de gelatina en un fluido gástrico simulado (a un pH de aproximadamente 1.3, y en ausencia de enzimas), después de que las formulaciones se almacenaron a 40° C y 75% de humedad relativa por un período de cuatro semanas. Las tres formulaciones de gelatina incluyen una gelatina de

10 hueso sin más modificaciones ("Gelatina de hueso estándar"); una gelatina de hueso así como 15% de carbonato de calcio (CaCO_3) en peso ("solo RR"); y una gelatina de hueso, 15% carbonato de calcio (CaCO_3) en peso, y 10% en peso de gelatina de hueso hidrolizada que tiene un peso molecular de cerca de 500 Dalton ("RR RXL").

15

DESCRIPCIÓN DETALLADA

I. Composición

[0034] La invención incluye composiciones de encapsulamiento de liberación rápida que

20 incluyen un agente hidro-insoluble de liberación rápida, tal como un carbonato y un componente de gelatina. El agente hidro-insoluble de liberación rápida se selecciona de tal modo que el agente de liberación rápida permanece relativamente insoluble en una solución acuosa en el rango de un pH de cerca de 6 hasta cerca de 8, permitiendo que el agente de liberación rápida se incorpore a una solución acuosa de gelatina durante la producción de

25 diversas composiciones de encapsulamiento sin afectar de manera adversa la estabilidad de las composiciones de encapsulamiento resultantes. El agente de liberación rápida se selecciona además para disociar al entrar en contacto con una solución acuosa que tiene un pH en el rango de cerca de 0 a cerca de 3, la cual incluye, sin limitarse a, jugos gástricos.

[0035] Los agentes de liberación rápida liberan un gas que incluye, pero no se limitan a,

30 dióxido de carbono como un subproducto de la disociación del agente de liberación rápida al entrar en contacto con jugos gástricos. Sin atarse a ninguna teoría particular, la disociación del agente de liberación rápida libera burbujas de gas dentro de la composición de recubrimiento. La presión hidrostática de las burbujas de gas liberadas por la disociación del agente de liberación rápida en el encapsulamiento ejerce tensión física sobre el material

polimérica circundante del encapsulamiento, lo cual causa el desgarre y ruptura final del encapsulado. Las fuerzas disruptivas de las burbujas de gas liberadas por la disociación del agente de liberación rápida induce una liberación significativamente más rápida de un compuesto activo encapsulado por la composición de encapsulamiento de liberación rápida en comparación con una composición que carece del agente de liberación rápida.

[0036] Para inhibir la formación de puentes de entrecruzamiento dentro del encapsulamiento durante el almacenamiento en condiciones que incluyen, pero no se limitan a, temperatura elevada, humedad elevada y combinaciones de los mismos, el encapsulamiento puede incluir además hidrolizados de gelatina. Debido a la formación de puentes de entrecruzamiento en el encapsulamiento puede dificultar la disolución del encapsulamiento, la adición de hidrolizados de gelatina pueden mantener las características iniciales de la disolución, incluso después de períodos extendidos de almacenamiento. En una realización ejemplar, los hidrolizados de gelatina incluidos en la composición de encapsulado de liberación rápida tienen pesos moleculares en el rango de cerca de 100 hasta cerca de 2000 Dalton.

[0037] Los usos de la composición de encapsulamiento incluyen, pero no se limitan a, recubrimientos de tabletas, cápsulas de gel blandas, y cápsulas duras. Otros usos de las realizaciones de composición de encapsulamiento pueden incluir, pero no limitarse a, composiciones masticables y goma de mascar que incluyen un compuesto terapéuticamente activo encapsulado.

[0038] Abajo se presenta una descripción más detallada de los diversos aspectos de la invención.

II. Agentes de liberación rápida

[0039] Agentes adecuados de liberación rápida pueden incluir cualquier compuesto capaz de disociarse en una solución acuosa a un pH en el rango de 0 a cerca de 3. Los agentes adecuados de liberación rápida adicionalmente pueden liberar un gas que incluye, pero no se limita a, dióxido de carbono mientras se disocian en la solución acuosa a un pH de 0 hasta cerca de 3.

[0040] Agentes adecuados de liberación rápida pueden incluir, pero no limitarse a sales de bicarbonato y carbonato. El agente de liberación rápida puede ser una sal carbonato de un metal alcalino o metal alcalino térreo que incluye, pero no se limita a, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de rubidio, carbonato de cesio, carbonato de berilio, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, carbonato de estroncio,

carbonato de bario, y combinaciones de los mismos. El agente de liberación rápida también puede ser una sal de carbonato de un elemento de transición que incluyen, pero no se limitan a, carbonato de manganeso, carbonato de hierro (II), carbonato de cobalto, carbonato de níquel (II), carbonato de cobre (II), carbonato de cinc, carbonato de cadmio, y combinaciones de los mismos. El agente de liberación rápida puede ser adicionalmente una sal carbonato de otro metal que incluye, pero no se limita a, carbonato de talio (I), carbonato de plomo (II), carbonato de bismuto, y combinaciones de los mismos. El agente de liberación rápida puede ser además una sal carbonato de un lantánido que incluye, pero no se limita a, carbonato de lantano.

10 [0041] Los agentes adecuados de liberación rápida pueden seleccionarse entre cualesquiera compuestos que sean esencialmente insolubles en una solución acuosa a un pH en el rango de cerca de 6 hasta cerca de 8, adicionalmente que sean solubles en una solución acuosa a un pH en el rango de 0 hasta cerca de 3. Los agentes adecuados de liberación rápida que tienen estas características de solubilidad pueden ser sales carbonatos que incluyen, pero no se limitan a, carbonato de bismuto, carbonato de calcio, carbonato de cobalto, carbonato de lantano, carbonato de plomo, carbonato de litio, carbonato de magnesio, carbonato de manganeso, carbonato de níquel (II), carbonato de plata, carbonato de estroncio, y combinaciones de los mismos. En particular, el agente de liberación rápida puede ser carbonato de calcio.

20 [0042] Para varios productos comestibles que pueden incluir composiciones de encapsulamiento de liberación rápida que incluyen, pero no se limitan, a alimentos, suplementos dietéticos y productos farmacéuticos, el agente de liberación rápidas pueden ser al menos de calidad grado alimenticio. Más preferiblemente, los agentes de liberación rápida pueden ser de calidad GRAS y USP.

25 [0043] Los agentes de liberación rápida pueden utilizarse en la forma de partículas finas con tamaño de menos de alrededor de 0.152 mm (cerca de malla 100). Las partículas finas pueden ser de un tamaño menor a aproximadamente 0.089 mm (cerca de malla 170), menor a aproximadamente 0.075 mm (aproximadamente malla 200), menor a aproximadamente 0.066 mm (aproximadamente malla 230), o menor aproximadamente a 0.053 mm (aproximadamente malla 270). En particular, los agentes de liberación rápida pueden utilizarse en la forma de partículas finas con tamaño menor a aproximadamente 0.075 mm (aproximadamente malla 200).

[0044] La cantidad de agente de liberación rápida incluida en las composiciones de encapsulamiento de liberación rápida puede ser suficiente alta para inducir la formación de

burbujas de gas tal como dióxido de carbono cuando el encapsulamiento se expone a una solución ácida como los jugos gástricos. El agente de liberación rápida puede estar incluido en la composición de encapsulamiento de liberación rápida en una cantidad en el rango desde cerca de 5% hasta cerca de 50% del peso total de la composición. De manera alterna, la cantidad del agente de liberación rápida incluida en las composiciones de encapsulamiento de liberación rápida puede estar en el rango de cerca de 5% hasta cerca de 13%, de cerca de 9% hasta cerca de 17%, desde cerca de 10% hasta cerca de 18%, desde cerca de 14% hasta cerca de 22%, desde cerca de 18% hasta cerca de 26%, desde cerca de 22% hasta cerca de 30%, desde cerca de 26% hasta cerca de 34%, desde cerca de 30% hasta cerca de 36%, desde cerca de 34% hasta cerca de 40%, desde cerca de 38% hasta cerca de 44%, desde cerca de 42% hasta cerca de 48%, y desde cerca de 46% hasta cerca de 50% del peso total de la composición. En una realización, la cantidad de agente de liberación rápida incluida en las composiciones de encapsulamiento de liberación rápida comprende cerca de 5% hasta cerca de 40% respecto del peso de la gelatina. En otra realización, la cantidad de agente de liberación rápida incluida en las composiciones de encapsulamiento de liberación rápida comprende cerca de 10% hasta cerca de 30% respecto del peso de la gelatina. En otra realización, la cantidad de agente de liberación rápida incluida en las composiciones de encapsulamiento de liberación rápida comprende cerca de 15% hasta cerca de 20% respecto del peso de la gelatina.

[0045] Preferiblemente, la cantidad del agente de liberación rápida en la composición de encapsulamiento de liberación rápida puede ser apenas suficiente para inducir la formación de burbujas cuando la composición se pone en contacto con una solución ácida tal como jugos gástricos. Proporciones más altas de los agentes de liberación rápida, tales como el carbonato de calcio, pueden dar lugar a propiedades indeseables de material frágil en una composición de encapsulamiento. Además, una composición de encapsulamiento con una proporción relativamente alta del agente de liberación rápida, tal como carbonato de calcio, puede ser vulnerable a la formación de películas indeseadas durante la producción del encapsulante. En particular, el carbonato de calcio puede incluirse en la composición de encapsulamiento de liberación rápida en la cantidad de cerca de 15% en peso.

III. Gelatina y otros polímeros

[0046] Adicionalmente al agente de liberación rápida, las composiciones de encapsulamiento de liberación rápida incluirá una gelatina. La gelatina puede derivarse de colágeno o de tejido rico en colágeno que incluye, pero no está limitado a, la piel y huesos de cerdos o reses. Ejemplos no limitantes de gelatina incluyen gelatina tipo A, gelatina tipo B y combinaciones de las mismas. Gelatina tipo A se caracteriza por un punto isoiónico en el

rango de cerca de 7 a cerca de 10.0, y se deriva de manera típica de colágeno usando un método de pretratamiento ácido conocido en la técnica. Gelatina del tipo B se caracteriza por un punto isoiónico en el rango de cerca de 4.8 a cerca de 5.8.

[0047] La gelatina puede incluir de manera típica desde cerca de 80% hasta cerca de 90% en peso de proteína, desde cerca de 0.1 % hasta cerca de 2% en peso de sales minerales y desde cerca de 10% a 15% en peso de agua. "Proteína", tal como se define aquí, se refiere a compuestos orgánicos de una pluralidad de aminoácidos enlazados por enlaces peptídicos entre los grupos carboxilo y amino de cada aminoácido adyacente. La gelatina puede tener un peso molecular promedio en el rango de cerca de 50,000 Da hasta cerca de 300,000 Da. En otra realización, la gelatina tiene un peso molecular promedio en el rango de cerca de 70,000 Da hasta cerca de 150,000 Da. En otra realización, la gelatina tiene un peso molecular promedio en el rango de cerca de 80,000 Da hasta cerca de 120,000 Da. Adicionalmente, la gelatina comprende de manera típica un valor Bloom desde cerca de 50 hasta cerca de 300. En una realización, la gelatina comprende un valor Bloom en el rango de cerca de 125 hasta cerca de 200. En otra realización, el valor Bloom puede estar en el rango desde cerca de 150 hasta cerca de 175. La gelatina típicamente tiene un pH desde cerca de 3.8 hasta cerca de 7.5. En otra realización, la gelatina tiene un pH en el rango de cerca de 6.2 hasta cerca de 7.3. En una realización más, la gelatina comprende un pH en el rango de cerca de 6.6 hasta cerca de 7.0. La gelatina también puede comprender un punto isoeléctrico desde cerca de 4.7 hasta cerca de 9.0, una viscosidad desde cerca de 15 hasta cerca de 75 mP y el contenido de ceniza en el rango de cerca de 0.1 % hasta cerca de 2.0% en peso.

[0048] Si la gelatina es sustancialmente gelatina de tipo A, la fuerza Bloom puede estar en el rango desde cerca de 50 hasta cerca de 300, el pH puede estar en el rango desde cerca de 3.8 hasta cerca de 5.5, el punto isoeléctrico puede estar en el rango desde cerca de 7.0 hasta cerca de 9.0, la viscosidad puede estar en el rango desde cerca de 15 hasta cerca de 75 mP y el contenido de ceniza puede estar en el rango desde cerca de 0.1 % hasta cerca de 2.0% en peso.

[0049] Si la gelatina es sustancialmente gelatina tipo B, la fuerza Bloom puede estar en el rango desde cerca de 50 a cerca de 300, el pH puede estar en el rango desde cerca de 5.0 hasta cerca de 7.5, el punto isoeléctrico puede estar en el rango desde cerca de 4.7 hasta cerca de 5.8, la viscosidad puede estar en el rango desde cerca de 20 hasta cerca de 75 mP y el contenido de ceniza puede estar en el rango desde cerca de 0.5% hasta cerca de 2.0% en peso.

[0050] La gelatina puede opcionalmente desionizarse previo a su uso mediante métodos conocidos que incluyen, pero no se limitan a, intercambio iónico usando un lecho mixto de resinas de intercambio iónico. La gelatina también puede incluir hidrolizados de gelatina que tienen pesos moleculares en el rango de cerca de 100 Da hasta cerca de 2000 Da. Los hidrolizados de gelatina y los métodos de producir los hidrolizados se describen en la patente de Estados Unidos 7,485,323, la cual se incorpora aquí en su integridad por referencia.

[0051] Las propiedades físicas de la gelatina puede variar y variará dependiendo del uso al que se destine. Si la gelatina es para usarse en la manufactura de productos farmacéuticos de cápsula dura, la gelatina puede tener una fuerza Bloom en el rango de cerca de 200 a cerca de 300, una viscosidad en el rango de cerca de 40 hasta cerca de 60 mP y un pH en el rango de cerca de 4.5 hasta cerca de 6.5. Si la gelatina es para usarse en la manufactura de productos farmacéuticos de cartucho blando, la gelatina puede tener una fuerza de Bloom en el rango de cerca de 125 hasta cerca de 200, una viscosidad en el rango desde cerca de 25 hasta cerca de 45 mP y un pH en el rango de cerca de 4.5 hasta cerca de 6.5.

[0052] La gelatina particular de la composición de encapsulamiento de liberación rápida puede seleccionarse para que posea un punto isoeléctrico por debajo de aproximadamente 7.5. Debido a la adición de agentes de liberación rápida puede dar lugar a un pH de la composición significativamente más alto que las anteriores composiciones de encapsulamiento de gelatina, los puntos isoeléctricos de gelatina más bajos reducen la probabilidad de ocurrencia de procesos químicos adversos que incluyen, pero no se limitan a, deamidación de gelatina durante la producción de la composición de encapsulamiento de liberación rápida.

[0053] En particular, la composición de encapsulamiento de liberación rápida puede incluir las gelatinas tipo B más típicas. Ejemplos no limitantes de gelatinas específicas adecuadas para las composiciones de encapsulamiento de liberación rápida incluyen gelatina de hueso ácida, gelatina de hueso encalada y gelatina de cuero de vacunos.

[0054] La viscosidad de la suspensión de gelatina usada para producir la composición de encapsulamiento de liberación rápida puede estar a un nivel en el que los agentes de liberación rápida pueden no permanecer suspendidos durante la producción. En estos casos puede adicionarse a la composición de encapsulamiento de liberación rápida un compuesto tixotrópico adicional que incluye, pero no se limita a, un hidrocoloide tal como hidroxietilcelulosa o carboximetilcelulosa con el fin de mantener una viscosidad

suficientemente alta durante la producción de la composición de encapsulamiento de liberación rápida.

[0055] Adicionalmente, el término gelatina o componente de gelatina puede interpretarse para que abarque combinaciones de gelatina y otros aditivos de formulación tales como plastificantes, solventes o medios acuosos, y otros componentes conocidos en la técnica. El término plastificante (también conocido como dispersantes) se usa generalmente para describir aditivos que confieren flexibilidad y plasticidad a la formulación de gelatina. Específicamente, el plastificante puede ser hidrofílico tal como citrato de trietilo y polietilenglicol y/o hidrófugo tal como ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, sebacato de dibutilo y citrato de acetilo tributilo. Alguien versado en la materia comprenderá que otros materiales pueden sustituirse por el polímero/plastificante si son capaces de cumplir la misma función, es decir, de conferir un nivel incrementado de flexibilidad y plasticidad a la formulación de gelatina. Es posible que diversos materiales hidrófugos que incluyen aceites y ceras también puedan usarse a este respecto y pueden encontrarse mediante experimentación rutinaria o en la bibliografía son conocida para el experto en la materia. En una realización, el plastificante comprende sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, glicerina, polietilenglicol, propilenglicol, sorbitol, triacetina, y citrato de trietilo, y mezclas de los mismos. En otra realización, el plastificante se selecciona del grupo que consiste en glicerina, sorbitol, eritritol, y combinaciones de los mismos. En otra realización, el plastificante comprende una mezcla 1:1 de glicerina y sorbitol.

[0056] El término solvente acuoso o medio acuoso puede interpretarse para que abarque cualquier solvente capaz de formar una composición de gelatina. El medio acuoso incluye, pero no se limita a, agua.

[0057] En una realización, el componente de gelatina de la composición de encapsulamiento de liberación rápida comprende una combinación de gelatina, un plastificante y un medio acuoso que comprende agua. El componente de gelatina puede incluir desde cerca de 35% hasta cerca de 60% de gelatina en peso del componente de gelatina, desde cerca de 15% hasta cerca de 30% de plastificante por peso del componente de gelatina y desde cerca de 25% hasta cerca de 40% de agua por peso del componente de gelatina. En otra realización, el componente de gelatina comprende desde cerca de 42% hasta cerca de 48% de gelatina por peso del componente de gelatina, desde cerca de 20% hasta cerca de 25% plastificante por peso del componente de gelatina, and desde cerca de 30% hasta cerca de 35% de agua por peso del componente de gelatina.

[0058] En una realización adicional, el componente de gelatina de la composición de encapsulamiento de liberación rápida comprende una combinación de gelatina y un medio acuoso que comprende agua. El componente de gelatina puede incluir desde cerca de 5% hasta cerca de 30% de gelatina por peso del componente de gelatina y desde cerca de 70% hasta cerca de 95% de agua por peso del componente de gelatina. En otra realización el componente de gelatina comprende desde cerca de 10% hasta cerca de 20% de gelatina por peso del componente de gelatina y desde cerca de 80% hasta cerca de 90% de agua por peso del componente de gelatina.

[0059] En otra realización, el componente de gelatina de la composición de encapsulamiento de liberación rápida comprende una combinación de gelatina y un hidrolizado de gelatina, tal como se describió previamente. La proporción de peso de la gelatina al hidrolizado de gelatina generalmente está en el rango desde cerca de 3:1 hasta cerca de 99:1. En otra realización, la proporción en peso de la gelatina al hidrolizado de gelatina está en el rango desde cerca de 4:1 hasta cerca de 49:1. En otra realización más, la proporción en peso de la gelatina al hidrolizado de gelatina está en el rango desde cerca de 5:1 hasta cerca de 19:1.

[0060] Las composiciones de encapsulamiento de liberación rápida puede incluir además un polímero. El polímero puede incluir cualquier polímero encapsulante conocido en la técnica que incluye, pero no se limite a, polímeros de polivinilo sintéticos, polímeros de polietileno sintéticos, polímeros acrílicos sintéticos, biopolímeros, biopolímeros modificados y combinaciones de los mismos. Los polímeros de polivinilo sintéticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, cloruros de polivinilo, acetatos de polivinilo y copolímeros de los mismos, alcohol polivinílico y polivinilpirrolidona. Los polímeros de polietileno sintéticos pueden incluir, pero no se limitan a, polietileno y poliestireno. Los polímeros acrílicos sintéticos pueden incluir pero no se limitan a metilmetacrilato o copolímeros de monómeros acrílicos. Ejemplos no limitantes de biopolímeros y biopolímeros modificados incluyen etilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato de celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina, carboximetil celulosa, Na-carboximetil celulosa, goma laca, y gelatina.

[0061] Para el propósito de fabricar diversas realizaciones de encapsulamiento usando una solución acuosa de ingredientes de encapsulamiento, para varias realizaciones puede ser adecuado un polímero hidro soluble puesto que muchos encapsulamientos que incluyen, pero no se limitan a, recubrimientos de tableta, cápsulas de gelatina blanda y cápsulas duras se forman a partir de una solución de polímero líquido. Los polímeros hidrosolubles pueden ser solubles en solución acuosa a un pH en el rango de cerca de 6 a cerca de 8. Ejemplos no limitantes de polímeros hidrosolubles incluyen carboximetilcelulosa,

polivinilpirrolidona entrecruzada, hidroxilpropilcelulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, celulosa microcristalina, goma laca y gelatina. En particular, la composición de encapsulamiento de liberación rápida puede incluir gelatina y carboximetilcelulosa.

IV. Método para producir composiciones de encapsulamiento de liberación rápida

5 [0062] La composición encapsuladora de liberación rápida que incluye un agente de liberación rápida y una gelatina pueden producirse disolviendo la gelatina en agua en un proceso de hinchamiento conocido en la técnica para formar una solución acuosa en el rango desde cerca de 5% hasta cerca de 60% de gelatina en peso. De manera alterna, la solución acuosa de gelatina puede estar en el rango desde cerca de 5% hasta cerca de 10 15%, desde cerca de 10% hasta cerca de 20%, desde cerca de 15% hasta cerca de 25%, desde cerca de 20% hasta cerca de 30%, desde cerca de 25% hasta cerca de 35%, desde cerca de 30% hasta cerca de 40%, desde cerca de 35% hasta cerca de 45%, desde cerca de 40% hasta cerca de 50%, desde cerca de 45% hasta cerca de 55%, o cerca de 50% hasta cerca de 60% de gelatina en peso. En particular, la solución acuosa puede ser de 15 15 cerca de 15% de gelatina en peso.

[0063] La gelatina puede tener tamaños de partícula variables antes de la adición de la gelatina al agua para formar la solución acuosa. En una realización, los tamaños de partícula de gelatina pueden variar desde cerca de 0.1 mm hasta cerca de 10 mm. En otras realizaciones, el tamaño de partícula de gelatina puede estar en el rango desde cerca de 0.1 20 hasta cerca de 0.3 mm, desde cerca de 0.2 hasta cerca de 0.8 mm, desde cerca de 0.5 hasta cerca de 1.5 mm, desde cerca de 1 hasta cerca de 3 mm, desde cerca de 2 hasta cerca de 6 mm, o desde cerca de 5 hasta cerca de 10 mm. Sin estar ligado a una teoría particular, el tamaño de partícula de la gelatina puede tener un impacto en la cantidad de tiempo necesario para que se degrade la gelatina en solución acuosa. Las gelatinas que 25 tienen un tamaño de partícula en el rango de cerca de 0.1 a cerca de 0.3 mm pueden hincharse en solución en unos pocos minutos, las gelatinas que tienen un tamaño de partícula en el rango de cerca de 0.3 a cerca de 0.8 mm pueden hincharse en la solución en un tiempo desde cerca de 8 hasta cerca de 12 minutos, y las gelatinas que tienen un tamaño de partícula mayor a 0.8 mm pueden hincharse en el transcurso de aproximadamente una 30 hora.

[0064] Las soluciones de gelatina que tienen una concentración en el rango de cerca de 10% hasta cerca de 20% en peso de gelatina pueden prepararse usando cualquier tamaño de partícula de gelatina. En otra realización que tiene una solución más concentrada en el rango de cerca de 30% hasta cerca de 34% de gelatina en peso, las partículas de gelatina

más grandes que aproximadamente 0.8 mm pueden usarse para inhibir agregación y formación de burbujas de aire durante el procesamiento.

[0065] El pH de las soluciones de gelatina puede ajustarse a un pH en el rango de cerca de 6 a cerca de 8 mediante adición de un ácido o una base. En una realización, la solución de gelatina se ajusta a un nivel de pH en el rango de cerca de 6.6 hasta cerca de 7.0 antes de la adición del agente de liberación rápida. En otra realización, el pH de la solución de gelatina se ajusta a cerca de 6.8, antes de la adición del agente de liberación rápida. En aquellas realizaciones en las que el encapsulante va a usarse para aplicaciones encapsulantes farmacéuticas, los ácidos adecuados pueden incluir ácidos de grado alimenticio. Ejemplos no limitantes de ácidos de grado alimenticio adecuados incluyen ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido acético y gas de dióxido de carbono a partir de fuentes que incluyen, pero no se limitan a, hielo seco, ácido fosfórico, o combinaciones de los mismos. Ejemplos no limitantes de bases de grado alimenticio adecuados incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, óxido de calcio o combinaciones de los mismos. Sin estar ligados a alguna teoría particular, el ajuste del pH puede alterar el entrecruzamiento o las interacciones iónicas de las moléculas de gelatina, alterando de esta manera las propiedades del material encapsulante de gelatina resultante que incluyen, pero no se limitan a, dureza, solubilidad en solución acuosa que tiene un pH bajo en el rango de 0 hasta cerca de 3, y combinaciones de los mismos.

[0066] El agente de liberación rápida puede adicionarse a la solución acuosa de gelatina por lo que se forma una composición de encapsulamiento que tiene una proporción de masa del agente de liberación rápida a la gelatina en el rango de cerca de 1 :1 hasta cerca de 1 :20. La proporción de masa se define como la proporción de la masa del agente de liberación rápida comparada con la masa de la solución de gelatina, en cuyo caso la solución de gelatina comprende la masa combinada de la gelatina, la solución acuosa en la que se disuelve la gelatina, así como la masa de cualquier hidrolizado de gelatina incorporado a la solución. De manera alterna, la proporción de masa del agente de liberación rápida a la gelatina puede estar en el rango desde cerca de 1:1 hasta cerca de 1 :8, desde cerca de 1:4 hasta cerca de 1 :10, desde cerca de 1 :6 hasta cerca de 1 :12, desde cerca de 1 :8 hasta cerca de 1 :14, desde cerca de 1 :10 hasta cerca de 1 :16, desde cerca de 1 :12 hasta cerca de 1 :18, o desde cerca de 1 :14 hasta cerca de 1 :20 en la composición de encapsulamiento. En una realización, la proporción de masa del agente de liberación rápida a la gelatina puede estar en el rango desde cerca de 1 :2 hasta cerca de 1 :15 en la composición de encapsulamiento. En otra realización, la proporción de masa del agente de

liberación rápida a la gelatina puede estar en el rango desde cerca de 1 :4 hasta cerca de 1 :9 en la composición de encapsulamiento.

[0067] El agente de liberación rápida es esencialmente insoluble en la solución acuosa de gelatina. Sin estar ligado a alguna teoría particular, la adición del agente de liberación rápida puede no alterar significativamente ninguna de las propiedades químicas de la composición de encapsulamiento que incluyen, pero no se limitan a, el pH que puede inducir cambios en el entrecruzamiento o interacciones iónicas de las moléculas de gelatina en la composición de encapsulamiento. En algunas realizaciones el agente de liberación rápida puede alterar ligeramente el pH de la solución de gelatina pero la magnitud del cambio puede no ser suficiente para causar inestabilidad indebida de la gelatina a la hidrólisis.

v. Composiciones encapsulantes ejemplares

[0068] La composición de encapsulamiento de liberación rápida incluye un agente de liberación rápida descrito en la Sección II arriba y una gelatina descrita en la Sección III arriba. La composición de encapsulamiento de liberación rápida puede producirse usando el método descrito en la sección IV arriba.

[0069] Una composición de encapsulamiento de liberación rápida ejemplar incluye gelatina en una solución acuosa que contiene cerca de 15% de gelatina en peso, y desde cerca de 2% hasta cerca de 10% de bicarbonato de sodio en peso. Otra composición de encapsulamiento de liberación rápida ejemplar incluye gelatina en solución acuosa que contiene cerca de 15% de gelatina en peso, y desde cerca de 5% hasta cerca de 15% de carbonato de calcio en peso. La composición particular de la gelatina en cualquiera de las realizaciones ejemplares puede variar dependiendo del uso destinado de la composición de encapsulamiento, tal como se describe en la Sección III arriba.

[0070] Otra composición de encapsulamiento de liberación rápida ejemplar incluye gelatina en una solución acuosa que contiene desde cerca de 10% hasta cerca de 15% de gelatina en peso, desde cerca de 5% hasta cerca de 15% de carbonato de calcio en peso, y desde cerca de 1 % hasta cerca de 5% de hidrolizado de gelatina en peso. La composición particular de la gelatina cualquiera de las realizaciones ejemplares puede variar dependiendo del uso destinado de la composición de encapsulamiento, tal como se describe en la Sección III arriba.

[0071] Una composición de encapsulamiento de liberación rápida ejemplar adicional incluye gelatina en una solución acuosa que contiene desde cerca de 36% hasta cerca de 42% en peso de gelatina, desde cerca de 17% hasta cerca de 22% en peso de plastificante, desde

cerca de 26% hasta cerca de 31 % en peso de agua, y desde cerca de 10% hasta aproximadamente 15% en peso de carbonato de calcio. La composición particular de la gelatina en cualquiera de las realizaciones ejemplares puede variar dependiendo del uso destinado de la composición de encapsulamiento, tal como se describe en la Sección III arriba.

[0072] Otra composición de encapsulamiento de liberación rápida ejemplar incluye gelatina en una solución acuosa que contiene desde cerca de 32% hasta cerca de 40% en peso de gelatina, desde cerca de 17% hasta cerca de 22% plastificante en peso, desde cerca de 26% hasta cerca de 31 % en peso de agua, desde cerca de 10% hasta cerca de 15% en peso de carbonato de calcio, y desde cerca de 2% hasta cerca de 6% en peso de hidrolizado de gelatina. La composición particular de la gelatina en cualquiera de las realizaciones ejemplares puede variar dependiendo del uso destinado de la composición de encapsulamiento, tal como se describe en la Sección III arriba.

VI. Composiciones terapéuticas

[0073] Cualquiera de las composiciones de encapsulamiento de liberación rápida descritas arriba puede usarse en la producción de una variedad de composiciones terapéuticas que incluyen la composición de encapsulamiento de liberación rápida. Ejemplos no limitantes de realizaciones de composición terapéutica incluyen tabletas recubiertas de liberación rápida, cápsulas de gel blando, cartuchos de cápsulas duras, composiciones terapéuticas masticables que incluyen, pero no se limitan a, composiciones antiácidas masticables, y una goma de mascar que contiene compuestos activos encapsulados que incluyen, pero no se limitan a, una composición antiácida masticable.

[0074] Las diversas composiciones terapéuticas incluyen un ingrediente farmacéutico activo (API, por active pharmaceutical ingredient) adicionalmente a la composición encapsulante de liberación rápida. El ingrediente farmacéutico activo (API) puede seleccionarse de grupos de APIs que incluyen, pero no se limitan a, abortivos, inhibidores de ACE (angiotensin-converting-enzyme o enzima convertidora de angiotensina), hormonas adrenocorticotrópicas, agonistas α -adrenérgicos, bloqueadores α -adrenérgicos, inhibidores de α -glucosidasa, esteroides anabólicos, analgésicos narcóticos, analgésicos no-narcóticos, anoréxicos, antiácidos, antihelmínticos, antialérgicos, antialopécicos, antiamebiásicos, antianginosos, antiarrítmicos, artiartríticos, antiasmáticos, antibióticos, anticolinérgicos, anticonvulsiantes, antidepresivos, antidiabéticos, antidiarreicos, antidotos, antidiscinésicos, antieméticos, antiestrógenos, antifúngico, agentes antiglaucoma, agentes contra la gota, antihistamínicos, antihipertensivos, antiinflamatorios no esteroides,

antimaláricos, medicamentos contra la migraña, antimuscarínicos, medicamentos contra la
nausea, antineoplásicos, medicamentos contra mal de Parkinsons, agentes
antifeocromocitoma, antineumocistis, agente antiprostático hiperplasia, antiprotozoáricos,
antiprurífticos, antipsoriáticos, antisicóticos, antipiréticos, antirickettsiosis, antispasmódicos,
5 antitrombocitémicos, antitrombóticos, agentes antitiroides, agentes antituberculosis,
antitusígenos, antiulcerativos, antivirales, ansiolíticos, inhibidores de aromataasa,
medicamentos autonómicos, barbitúricos, antagonistas de benzodiazepina, antagonistas β -
adrenérgicos, bloqueadores β -adrenérgicos, agentes bradicárdicos, broncodilatadores,
bloqueadores del canal de calcio, inhibidores anhidrasa carbónica, medicamentos cardiacos,
10 cardiotónicos, coleréticos, colinérgicos, inhibidores de colinesterasa, reactivadores de
colinesterasa, estimulantes de CNS, agentes de citoprotección, decongestionantes,
diuréticos, agonistas de receptor de dopamina, antagonistas de receptor de dopamina,
ectoparasiticidas, eméticos, expectorantes, antagonistas de receptor de fibrinogeno,
inhibidores de secreción gástrica, medicamentos gastrointestinales, gastroprocinésicos,
15 relaxantes de musculatura lisa genitourinaria, antagonistas de metal pesado, hemostáticos,
antagonistas de receptor de histamina H2, hipnóticos, inmunomoduladores,
inmunosupresores, preparaciones de hierro, queratolíticos, inhibidores de la MAO,
mucolíticos, relaxantes musculares, midriáticos, antagonistas narcóticos, nootrópicos,
agonistas de opiáceos, oxitócicos, activadores de canal de potasio, estimulantes
20 respiratorios, sedantes, agentes antiagresivos, agonistas de receptor de serotonina,
antagonistas de receptor de serotonina, inhibidores de captación de serotonina,
estimulantes, agentes simpatolíticos, simpatomiméticos, trombolíticos, tocolíticos,
tranquilizantes, vasodilatadores, vasoprotectores, y vitaminas.

[0075] Las composiciones terapéuticas de liberación rápida pueden incluir, pero no estar
25 limitadas a, APIs que son hidrosolubles. Los APIs pueden ser hidro-solubles en soluciones
acuosas que tienen un pH en el rango de 0 a cerca de 9. De manera alterna, los APIs hidro-
solubles pueden ser hidro-solubles en soluciones acuosas que tienen un pH en el rango de
0 hasta cerca de 3, que incluyen, pero no se limitan a, jugos gástricos. Ejemplos no
limitantes de APIs hidro solubles incluyen sulfato de abacavir, acebutolol, acetaminofén,
30 aciclovir, albendazol, alendronato sodio, alopurinol, amoxicillina, amantadina Hel,
aminobenzoato de potasio, ácido aminocaproico, aminoarona Hel, amitriptilina clorhidrato,
anfetamina, aspirina, atenolol, atorvastatina calcio, sulfato de atropina, azitromicina,
balsalazida, benzepril clorhidrato, bepridil Hel, betaína Hel, bisoprolol fumarato, buformina,
bupropion Hel, calaciclovir, capecitabina, captopril, carisoprodol, cefadroxil, cefdnir, cefixima,
35 cefpodoxima proxetil, cefprozil, cefuroxima axetil, celecoxib, cettrizina clorhidrato, condroitina,
cloratiazida, clorfeniramina maleato, clorpromazina Hel, clorzoxazona, colina magnesio

trisalicilato, cimetidina, ciprofloxacina, clavulanato potasio, clindamicina, clomipramina clorhidrato, clonidina clorhidrato, clopidogrel bisulfato, cloxacilina sodio, codeina fosfato, colchicinas, colsevelam Hel, creatina, ciclofosfamida, ciproheptadina, delavirdina mesilato, demeclociclina Hel, diclofenaco, didanosina, dietilcarbamazina citrato, diltiazem Hel, DL-
5 metionina, doxepina Hel, doxiciclina, efavirenz, eprosartan mesilato, entacapona, etembutol clorhidrato, eprosartan, eritromicina, etosuximidea, etidronato disódico, etodolac, sulfato ferroso, acetato de flecainida, felbamato, fexofenadina Hel, firocoxib, fluconazol, fluoxetina clorhidrato, fluriprofen, fluvastatina, fosonopril sodio, fumarato, gabapentina, gatifloxacina, ganciclovir, guaifenesina, hidralazina clorhidrato, hidrocodona bitartrato, hidroxiclороquina
10 sulfato, hidroxiurea, hidroxizina clorhidrato, ibuprofeno, indinavir sulfato, irbesartan, isoflavona, isoniazida, isosorbida mononitrato, cetoprofeno, lactobionato, lamivudina, levamisol clorhidrato, levofloxacina, lisinopril, carbonato de litio, losartan potasio, mebendazol, ácido mefenámico, meperidina Hel, mesalamina, metaprolol tartrato, metaxalona, metformina Hel, metenamina mandelato, metdopa, metocarbamol,
15 metilfenidato, metilfenidato clorhidrato, metirosina, minociclina clorhidrato, modafinil, montelukast sodio, morfina sulfato, moxifloxacina Hel, micofenolato mefetil, nabumetona, naproxen sodio, nefazodona Hel, nelfinavir mesliato, neostigmina bromuro, niacina, nicotinamida, nitrofurantoina, nifurtimox, nizatidina, norfloxacina, nortriptilina clorhidrato, ofloxacina, olanzepina, orlistat, oxibitinina cloruro, pancreatina, ácido pantoténico,
20 penicilamina, penicilina V potasio, pentosan polisulfato sodio, fenformina, fenilbutazona, fenitoina sodio, fitoestrógeno, cloruro de potasio, pramipexol, pravastatina sodio, praziquantel, primaquina fosfato, proantocianidina, procainamida, prometazina, prometazina clorhidrato, propafenona Hel, propranolol Hel, propoxifeno clorhidrato, propoxifeno napsilato, prozosina, pseudofedrina clorhidrato, pseudoefedrina sulfato, psilio, picnogenol,
25 pirazinamida, piridostigmina bromuro, piridoxine clorhidrato, piruvato, quetiapina carafato, quinidina sulfato, quinapril clorhidrato, ramipril, ranitidina clorhidrato, reboxetina, rifabutina, rifampina, risedronato sodio, rofecoxib, rosiglitazona maleato, salbutamol sulfato, saquinavir mesilato, sertralina Hel, sevelamer Hel, sildenafil, simeticona, valproato de sodio, sotalol Hel, stavudina, succimer, sumanirol, sumatriptan succinato, sunteanina, terazosina clorhidrato,
30 terbinafina Hel, tetraciclina Hel, teofilina, tiobendazol, ticlopidina Hel, timolol meleata, tocinida Hel, tolcapona, tolmetina sodio, tramadol Hel, trovafloxacina mesilato, valaciclovir Hel, valganciclovir Hel, valsartano, vancomicina, venlafaxina clorhidrato, verapamilo HCl, warfarina sodio, xilamina, zidovudina, y combinaciones de los mismos. Dependiendo de la
35 realización particular, el API puede estar en forma sólida, de polvo, de partículas o de líquido.

A. Tabletas recubiertas

[0076] Una composición terapéutica puede ser una composición de recubrimiento para tableta de liberación rápida la cual incluye la composición de encapsulamiento de liberación rápida en la que la composición de encapsulamiento se aplica como un recubrimiento delgado sobre la superficie externa de un API en forma de tableta sólida. La composición de encapsulamiento puede aplicarse al API usando cualquier técnica conocida en el arte, la cual incluye pero no está limitada a, recubrimiento en pailas, recubrimiento en tambores, recubrimiento de película, recubrimiento por aspersión o pulverización y recubrimiento por remojo.

B. Cápsulas de gel blando

[0077] Otra composición terapéutica puede ser una composición de cápsula de gel blando de liberación rápida que incluye la composición de encapsulamiento de liberación rápida en la que la composición de encapsulamiento forma una membrana continua que rodea el API que puede estar en una forma líquida o de polvo. La composición de encapsulamiento puede moldearse en una tapa de gel usando cualquier técnica conocida en la técnica que incluye, pero no se limita a, moldear y envasar tapas individuales de gel usando una molde rotatorio y tapas de gel individuales para envasar en un molde, moldeamiento de las tapas de gel usando un molde rotatorio y envasar usando moldeo por soplado, o técnicas de encapsulamiento del tipo Accogel. En estas realizaciones, la composición de encapsulamiento puede incluir además un plastificante que incluye, pero no se limita a, glicerina, mezclas de derivados de sorbitol o mezclas de los mismos.

C. Cápsulas duras

[0078] Una composición terapéutica adicional puede ser una composición de cápsula dura que incluye la composición de encapsulamiento de liberación rápida en la que la composición de encapsulamiento forma un cartucho rígido que encierra el API, el cual puede estar en una forma líquida, de gránulos o de polvo. La composición de cápsula dura puede estar en una forma que incluya, pero no se limite a, un cartucho continuo formado alrededor de API, o dos medios cartuchos unidos telescópicamente, en cuyo caso cada semicartucho se forma por separado y el API se inserta antes de juntar los medios cartuchos. La composición de encapsulamiento puede moldearse en una cápsula dura usando una técnica conocida en el arte que incluye, pero no se limita a, recubrimiento por remojo de extremos de barra metálica o moldeo por inyección.

D. Compuestos activos masticables

[0079] Otra composición terapéutica puede ser una composición terapéutica masticable que incluye la composición de encapsulamiento de liberación rápida en cuyo caso la composición de encapsulamiento puede recubrir cada pluralidad de pequeñas partículas de API. Al hacer contacto con soluciones acuosas ácidas que incluyen pero no se limitan a jugos gástricos, el encapsulamiento se degrada rápidamente causando la liberación rápida del API. Una composición terapéutica ejemplar no limitante es una formulación antiácida masticable en la que el API es una formulación antiácido masticable en la que el API es un antiácido recubierto con la composición encapsulante. Las partículas de API recubiertas de la composición activa masticable puede formarse mediante cualquier método conocido en el arte que incluye, pero no se limita a, recubrimiento por aspersión o pulverización, recubrimiento en paila, recubrimiento en tambor o recubrimiento en emulsión, la composición activa masticable puede moldearse en una tableta dura usando técnicas conocidas en el arte que incluyen compresión directa, granulación en húmedo, granulación en seco y granulación en lecho fluidizado.

15 E. Composición de goma de mascar terapéutica

[0080] Otra composición terapéutica más puede ser una composición de goma de mascar terapéutica que incluye la composición de encapsulamiento de liberación rápida en cuyo caso la composición de encapsulamiento puede recubrir las pequeñas partículas de API. La composición de encapsulamiento puede formar cápsulas de gelatina masticables que encierran las partículas de API. Al entrar en contacto con solución acuosas ácidas que incluyen, pero no se limitan a, jugos gástricos, el encapsulamiento se degrada rápidamente, lo que causa la liberación rápida del API. Una composición terapéutica ejemplar, no limitante, es una composición de goma de mascar antiácido en la que el API es un antiácido recubierto con la composición encapsulante. Las partículas de API recubiertas de la composición activa masticable pueden formarse mediante cualquier método conocido en el arte, incluyendo, sin limitarse a, recubrimiento por aspersión (pulverización), recubrimiento en paila, recubrimiento en tambor o recubrimiento en emulsión. La composición activa masticable puede formarse usando técnicas usadas en el arte que incluyen, pero no se limitan a, mezclar el API encapsulado con un jarabe de paila y aplicar la mezcla como un recubrimiento de goma usando una técnica de paila.

EJEMPLOS

[0081] Los siguientes ejemplos ilustran diversos aspectos de la invención.

Ejemplo 1. Efecto del método de producción en las propiedades de disolución de las composiciones encapsulantes de gelatina

[0082] Para evaluar el efecto de la adición de compuestos ácidos usados en la producción de composiciones encapsulantes de gelatina sobre las propiedades de disolución de las composiciones, se realizó el siguiente experimento.

5 [0083] 600 gramos de gelatina de piel de cerdo se disolvió en 3400 g de agua desionizada, y la mezcla se filtró a través de un lecho mixto de resina de intercambio iónico ($\text{pH} > 9$). La mezcla de gelatina se dividió entonces en cinco partes y se ajustó a un pH de 5.5 ± 0.1 usando los siguientes ácidos: ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido acético y dióxido de carbono. El dióxido de carbono se suministró o bien sublimando hielo seco o
10 usando bicarbonato de sodio. Cada una de las cinco mezclas se enfrió por una noche y luego se secó en deshidratadores. En el caso de tratamiento con dióxido de carbono, no se obtuvo un pH de 5,5 pero el pH se redujo significativamente de pH 9.

[0084] Las muestras secas se trituraron y se prepararon como un recubrimiento. Se preparó una solución de gelatina al 30% de cada muestra pesando 50 gramos de la gelatina secada en un vaso de 250 ml, adicionando 116.7 g de agua desionizada y revolviendo para
15 mezclar. Después de mezclar, el vaso se cubrió con un vidrio de reloj y se dejó hinchar por aproximadamente una hora a temperatura ambiente. Luego se fundió la mezcla a 60°C por aproximadamente 4 horas, revolviendo después aproximadamente 1 hora para mezclar. Una serie de placas de vidrio se precalentaron a una temperatura de aproximadamente 60°C y se cargó a un dispositivo de recubrimiento automatizado. Después de retirar cualquier piel o
20 burbujas de la superficie de la mezcla de gelatina fundida, la mezcla se cargó a un dispositivo de recubrimiento automatizado y recubrió la serie de placas de vidrio precalentadas. Las películas se almacenaron por una noche (aproximadamente 17 horas) en una habitación con temperatura y humedad controladas a $45\% \pm 5\% \text{ HR}$ y $70^\circ \pm 5^\circ \text{F}$ ($21.11^\circ \pm 5^\circ \text{C}$).

25 [0085] Para cada una de las cinco composiciones, se puso una muestra del recubrimiento que pesa aproximadamente 0.075 g en cada uno de los seis recipientes con 900 g de solución de KH_2PO_4 que tiene un pH de 3.0 y se calentó a 37°C . Se usó la capacidad de absorción del contenido del envase de reacción a una longitud de onda de 218 nm para medir la disolución de las muestras de recubrimiento por un período de aproximadamente 15
30 minutos.

[0086] Los resultados de las mediciones de disolución se resumen en la figura 1. La curva de disolución para la composición de recubrimiento que incorporó dióxido de carbono en la forma de bicarbonato de sodio o hielo seco no afectó significativamente las propiedades de disolución de esta composición en relación con cualquiera de las otras composiciones de

recubrimiento. Sin embargo, en este experimento, no se adicionó bicarbonato de sodio a la composición de recubrimiento en una cantidad suficiente para inducir la formación de burbujas de gas de CO₂ durante la disolución de la composición.

[0087] Los resultados de este experimento demostraron que las velocidades de disolución de las composiciones de recubrimiento ensayadas en este experimento fueron sensibles a la composición del recubrimiento. En particular, las propiedades de disolución de la composición de recubrimiento que incorporó dióxido de carbono producido usando hielo seco o bicarbonato de sodio en las cantidades especificadas por este experimento no eran significativamente diferentes a ninguna de las otras composiciones de recubrimiento ensayadas.

Ejemplo 2: Efecto de bicarbonato de sodio adicionado durante la producción de composición de encapsulamientos de gelatina en las propiedades de disolución

[0088] Para evaluar el efecto de adicionar bicarbonato de sodio durante la producción de una composición de encapsulamiento de gelatina en las propiedades de disolución del recubrimiento de gelatina resultante, se llevó a cabo el siguiente experimento.

[0089] Se disolvieron 600 gramos de gelatina en 3400 g de agua desionizada, y la mezcla se filtró a través de un lecho mixto de resina de intercambio iónico (pH > 9). La mezcla de gelatina se ajustó luego a un pH de 5.5 ± 0.1 usando ácido sulfúrico. La mezcla de gelatina se dividió luego en dos mitades, y se adicionó bicarbonato de sodio al 2% a una mitad de la mezcla de gelatina. Cada una de las dos mezclas se enfrió por una noche y luego se secó en deshidratadores. Las mezclas de recubrimiento se formaron a partir de las dos mezclas usando los métodos descritos en el Ejemplo 1.

[0090] Una solución amortiguadora de pH, que tiene un pH de 1.0, se formó adicionando 200 ml de HCl de 2M y 29.8 g de KCl a 1800 ml de agua desionizada. Las muestras de recubrimiento de las dos mezclas de gelatina se adicionaron a dos conjuntos de seis recipientes de reacción que contienen 900 g de la solución amortiguadora de pH=1 y la disolución de las muestras de recubrimiento se midió usando el método descrito previamente en el Ejemplo 1.

[0091] Las disoluciones medidas de las muestras de recubrimiento se resumen en la FIG. 2. La adición de bicarbonato de sodio a la mezcla de gelatina durante la producción de la composición encapsulante de gelatina incrementó significativamente la velocidad de disolución del recubrimiento de gelatina resultante en relación con el mismo recubrimiento de gelatina producido sin bicarbonato de sodio adicionado. En particular, la adición de

bicarbonato de sodio significativamente incrementó la velocidad de ruptura de la película durante el procedimiento.

[0092] Los resultados de este experimento demostraron que la adición de bicarbonato de sodio durante la producción de una composición de recubrimiento de gelatina incrementó significativamente la velocidad de disolución del recubrimiento de gelatina resultante en comparación con la misma composición de recubrimiento de gelatina que carecía de sodio carbonate, en gran parte debido a la velocidad incrementada de ruptura de la película debido a las burbujas de dióxido de carbono formadas a partir del carbonato de sodio durante el procedimiento.

Ejemplo 3. Efecto de compuestos de carbonato sobre el pH de mezclas de gelatina

[0093] Para evaluar la sensibilidad del pH de una suspensión de gelatina desionizada a la adición de diversos compuestos de carbonato se llevó a cabo el siguiente experimento. Una suspensión de gelatina desionizada se formó usando los métodos descritos en el Ejemplo 1 y se adicionó ácido sulfúrico a la suspensión de gelatina para ajustar el pH de la suspensión hasta aproximadamente 4.7. La suspensión de gelatina se dividió en tres partes iguales. A la primera parte de la suspensión de gelatina se adicionó 10% en peso de carbonato de calcio. A la segunda y tercera partes de la suspensión de gelatina, se adicionó bicarbonato de sodio en la cantidad de 5% y 7.5% en peso, respectivamente. El pH de cada suspensión de gelatina se midió antes y después de la adición del carbonato y se resume en la Tabla 1 abajo:

TABLA 1 : pH de suspensiones de gelatina antes y después de la adición de carbonatos

Carbonato adicionado a la suspensión	pH de suspensión de gelatina	
	Antes de la adición de carbonato	Después de la adición de carbonato
10% de CaCO ₃ (% en peso)	4.7	7
5% de NaHCO ₃ (% en peso)	4.7	7.59
7.5% de NaHCO ₃ (% en peso)	4.7	7.75

[0094] La adición de los carbonatos a las mezclas de gelatina generalmente incrementó el pH de la suspensión de gelatina tal como se esperaba debido a las propiedades básicas de los carbonatos en solución. Sin embargo, la adición de carbonato de calcio incrementó el pH de la suspensión de gelatina significativamente menos que la adición de bicarbonato de sodio, a pesar de adicionar una cantidad más alta de carbonato de calcio. Lo más probable

es que esto se debe a la solubilidad menor del carbonato de calcio al pH original de la suspensión de gelatina (pH=4.7) en comparación con bicarbonato de sodio. Puesto que menos carbonato de calcio experimentó disociación en la mezcla de gelatina, ocurrió menos neutralización de la suspensión de gelatina, lo que da lugar al mantenimiento de un pH más bajo en la suspensión de gelatina después de la adición del carbonato de calcio.

[0095] Los resultados de este experimento demostraron que el pH de las suspensiones de gelatina ensayadas eran sensibles a la cantidad y a la composición del carbonato adicionado a la suspensión.

Ejemplo 4. Efecto de un almacenamiento prolongado a temperatura y humedad elevadas sobre las propiedades de disolución de las composiciones de encapsulamiento de gelatina

[0096] Para evaluar la sensibilidad de las propiedades de disolución de varias composiciones de encapsulamiento de gelatina a un almacenamiento prolongado a temperatura y humedad elevadas, se llevó a cabo el siguiente experimento. Una suspensión de gelatina de hueso desionizada se formó y se usó como una composición de encapsulamiento usando métodos similares a aquellos descritos en el Ejemplo 1. La suspensión de gelatina se dividió en tres partes iguales y se usó para formar tres diferentes composiciones de encapsulamiento. La primera composición de encapsulamiento incluyó la gelatina de hueso sin más modificación (CONTROL). La segunda composición de encapsulamiento incluyó la gelatina de hueso así como 15% en peso de CaCO_3 (FD – disolución rápida). La tercera composición de encapsulamiento incluyó gelatina de hueso, 15% en peso de CaCO_3 y 10% en peso de gelatina de hueso hidrolizada que tiene un peso molecular de aproximadamente 500 Dalton (FD + SH). La disolución de cada una de las tres composiciones de encapsulamiento en agua desionizada y en una solución amortiguadora de pH=1 se midieron usando el método descrito en el Ejemplo 1. Las disoluciones de las composiciones de encapsulamiento se midieron inmediatamente después de que se produjeron las composiciones así como también después de almacenar a 50° C y 80% de humedad relativa por períodos de dos, cinco y once semanas.

[0097] Los resultados de disolución para las composiciones de encapsulamiento CONTROL, FD, y FD + SH en solución amortiguadora de pH=1 se resumen en las Figuras 3, 4, y 5 respectivamente. Ambas FIGS. 3 y 4 muestran una marcada reducción en la velocidad de disolución a períodos más largos de almacenamiento a 50° C y 80% de humedad relativa. Aunque la FIG. 5 exhibe una tendencia similar de reducción de la velocidad de disolución para la composición de encapsulamiento FD + SH después de dos semanas de almacenamiento, la velocidad de disolución regresa a niveles similares a las

velocidades de disolución iniciales después de cinco y once semanas de almacenamiento. La FIG. 6 es una comparación de los resultados de disolución de las tres composiciones de encapsulamiento en solución amortiguadora de pH=1 después de once semanas de almacenamiento. La velocidad de disolución de la composición FD + SH se mantiene a un nivel significativamente más alto que cualquiera de las composiciones CONTROL o FD.

[0098] Los resultados de disolución para las composiciones de encapsulamiento CONTROL, FD, y FD + SH en agua desionizada se resumen en las FIGS. 7, 8 y 9 respectivamente. Ambas FIGS. 7 y 8 muestran degradaciones de la velocidad de disolución para las composiciones CONTROL y FD después de períodos prolongados de almacenamiento de una manera similar a las degradaciones mostradas en las FIGS. 3 y 4. Tal como se muestra en la FIG. 9, la velocidad de disolución de la composición FD + SH en agua desionizada no se vio afectada esencialmente durante períodos de almacenamiento prolongado a 50° C y 80% de humedad relativa. La FIG. 10 es una comparación de los resultados de disolución para las composiciones CONTROL, FD y FD + SH en agua desionizada después de 11 semanas de almacenamiento, la cual muestra claramente que la composición FD + SH mantiene una velocidad de disolución significativamente más alta incluso después de once semanas de almacenamiento.

[0099] La reducción en la velocidad de disolución en las composiciones de encapsulamiento CONTROL y FD después de almacenar en condiciones de temperatura y humedad elevadas se debe probablemente a la formación de puentes de reticulación dentro de la gelatina en las composiciones de encapsulamiento. La adición de hidrolizados con peso molecular bajo, que tienen pesos moleculares desde cerca de 100 hasta cerca de 2000 Dalton a la composición de encapsulamiento puede interferir con la formación de puentes de reticulación por lo cual se mantienen las características de disolución de las composiciones de encapsulamiento de gelatina a niveles iniciales incluso después de períodos prolongados de almacenamiento.

[00100] Los resultados de este experimento demostraron que las propiedades de disolución de las composiciones de encapsulamiento de gelatina pueden degradarse después de almacenarse a temperaturas y humedad elevadas. La degradación es sensible a la composición particular, y la degradación puede eliminarse virtualmente mediante la adición de hidrolizados que tienen pesos moleculares desde cerca de 100 hasta cerca de 2000 Dalton a las composiciones de encapsulamiento de gelatina.

Ejemplo 5: Efecto de almacenamiento prolongado a temperatura y humedad elevadas sobre las propiedades de disolución

[00101] Para seguir evaluando las propiedades de disolución de las diversas formulaciones de gelatina discutidas aquí después de exponerse a las condiciones de temperatura y humedad, se llevó a cabo el siguiente experimento de cápsula blanda. Las composiciones de encapsulamiento de cápsula blanda se prepararon para tener viscosidades a 60 ° C de aproximadamente 10,000 mPas. La primera composición de encapsulamiento incluyó la gelatina de hueso sin ninguna modificación más al 43.00 por ciento en peso, sorbitol al 10.75%, glicerina al 10.75%, y agua al 35.5% ("gelatina de hueso estándar"). La segunda composición de encapsulamiento incluyó la gelatina de hueso al 40.8%, carbonato de calcio (CaCO_3) al 7.2%, sorbitol al 10.2%, glicerina al 10.2%, y agua al 31.6% ("RR solamente"). La tercera composición de encapsulamiento incluyó la gelatina de hueso al 38.35%, gelatina hidrolizada de hueso que tiene un peso molecular de aproximadamente 500 Dalton a 2.45%, carbonato de calcio (CaCO_3) al 7.2%, sorbitol al 10.2%, glicerina al 10.2%, y agua al 31.6% ("RR RXL"). Las tres composiciones de encapsulamiento se utilizaron para hacer cápsulas blandas en una máquina Modified Chan Sung de cápsulas blandas tipo M3 que tiene rodillos de molde (dado) de cavidad dual para hacer 7.5 cápsulas ovales y operando a 2.5 rpm con secamiento en secadora por 30 minutos seguido por un secamiento ambiental por una semana a aproximadamente 25° C y aproximadamente 35% de HR. Las cápsulas se llenaron con una formulación líquida que comprende polietilen-glicol a 96.51 %, glicerina a 2.99%, y tinte azul brillante a 0.50% (el relleno). Las tres formulaciones se ensayaron para determinar el perfil de disolución en el tiempo para tres medios distintos de disolución. En cada caso, los medios de disolución se monitorearon mediante espectrofotometría para observar la aparición de tinte azul brillante en los medios. El primer ensayo evaluó el perfil de disolución para cápsulas frescas de las tres formulaciones en fluido gástrico simulado (a un pH de aproximadamente 1.3, y en la ausencia de enzima alguna). Los resultados del primer ensayo se ilustran en la Fig. 11. El segundo ensayo evaluó el perfil de disolución de las tres formulaciones en agua (niveles de pH aproximadamente neutros) después de que las formulaciones se almacenaron a 40° C y 75% humedad relativa por un período de dos semanas. Los resultados de este segundo ensayo se ilustran en la Fig. 12. El tercer ensayo evaluó el perfil de disolución de las tres formulaciones en fluido gástrico simulado (a un pH de aproximadamente 1.3, y en ausencia de enzimas cualesquiera), después de que las formulaciones se almacenaron a 40 °C y 75% de humedad relativa por un período de dos semanas y cuatro semanas. Los resultados de este ensayo se ilustran en las Figs. 13 y 14 para los períodos de almacenamiento de dos semanas y cuatro semanas, respectivamente.

[00102] En referencia a los resultados del primer ensayo, ilustrado en la Fig. 11, el gráfico muestra la pequeña diferencia en el perfil de disolución para la gelatina de hueso estándar, solo RR, y formulaciones RR RXL. Este resultado era esperado en la medida que las

cápsulas se abrían fácilmente a lo largo de la juntura, liberando el dado (molde), cuando estaban frescas inmediatamente después de que se produjeron.

[00103] Los resultados del segundo ensayo, ilustrado en Fig. 12, representa una diferencia en perfiles de disolución para las tres formulaciones después de almacenarse por dos semanas. Específicamente, la Fig. 12 muestra que la RR RXL exhibió un perfil de disolución sustancialmente más rápida y más completa en comparación con formulaciones de solo RR y de gelatina de hueso estándar. Los resultados en la Fig. 12 ilustran el impacto de incorporar el componente de gelatina hidrolizada que mejora la disolución aunque las formulaciones se ensayaron en una solución acuosa neutra. La formulación de solo TT mostró algún mejoramiento en el perfil de disolución de la formulación de gelatina de hueso estándar; sin embargo, los resultados no fueron tan robustos como la formulación de RR RXL. Esto no es inesperado en la medida que el medio de disolución era una solución acuosa neutra, de modo que el carbonato de calcio no se expuso a niveles de pH que causaran su efervescencia y más avance en la disolución de la formulación. Es importante anotar que el perfil de disolución para la formulación de gelatina de hueso estándar mostró una velocidad menor de disolución y redujo la disolución general, en comparación con los resultados del primer ensayo. Esto es una evidencia de que al almacenarse a temperatura (40 °C) y humedad (75% humedad relativa) incrementadas, las propiedades de disolución de las formulaciones de gelatina estándar se ven afectadas adversamente.

[00104] Los resultados del tercer ensayo, ilustrados en las Figs. 13 y 14, representan un perfil mejorado de disolución para las formulaciones de RR RXL y solo RR en comparación con la formulación de gelatina de hueso estándar. Específicamente, las formulaciones de RR RXL y solo RR exhibieron una mayor velocidad de disolución, así como también un perfil de disolución más completo, aproximándose a 100% de disolución al final de los períodos de tiempo ensayados. Estos resultados ilustran el efecto de incorporar carbonato de calcio (en las formulaciones de RR RXL y solo RR) y de gelatina hidrolizada (en la formulación de RR RXL) sobre las velocidades de disolución. También es importante anotar que el perfil de disolución para la formulación de gelatina de hueso estándar mostró una velocidad menor de disolución y disminuyó la disolución general, en comparación con los resultados del primer ensayo, especialmente en la Fig. 14, que ilustra la disolución después de cuatro semanas de almacenamiento. Esto es evidencia de que al almacenarse a temperatura (40 °C) y humedad (75% humedad relativa) incrementadas, las propiedades de disolución de formulaciones de gelatina estándar se ven afectadas de manera adversa.

[00105] Habiendo descrito la invención en detalle, será evidente que son posibles modificaciones y variaciones. Aquellos con habilidad en la técnica, a la luz de la presente

divulgación, apreciarán que podrían hacerse muchos cambios en las realizaciones específicas que se revelan y aún así obtener un resultado igual o similar sin apartarse del espíritu y el alcance de la invención, por lo tanto toda la materia descrita debe interpretarse como ilustrativa y no en un sentido limitante.

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Una composición de encapsulamiento de liberación rápida que comprende un agente hidro-insoluble de liberación rápida y un componente de gelatina.
- 5 2. La composición de la reivindicación 1, en cuyo caso la composición comprende además un hidrolizado de gelatina que tiene un peso molecular en el rango de cerca de 100 Dalton hasta cerca de 2000 Dalton.
- 10 3. La composición de la reivindicación 1, en cuyo caso el agente hidro-insoluble de liberación rápida comprende una sal de carbonato hidro-insoluble seleccionada de carbonato de bismuto, carbonato de calcio, carbonato de cobalto, carbonato de lantano, carbonato de plomo, carbonato de litio, carbonato de magnesio, carbonato de manganeso, carbonato de níquel (II), carbonato de plata, carbonato de estroncio y combinaciones de los mismos.
- 15 4. La composición de la reivindicación 2, en cuyo caso el agente hidro-insoluble de liberación rápida consiste en carbonato de calcio
5. La composición de la reivindicación 1, en cuyo caso el agente de liberación rápida es esencialmente insoluble a un pH en el rango de cerca de 6 hasta cerca de 8, y en cuyo caso el agente de liberación rápida se disocia a un pH en el rango de 0 hasta cerca de 3.
- 20 6. La composición de la reivindicación 1, en cuyo caso la composición comprende además una proporción de masa del agente hidro-insoluble de liberación rápida al componente de gelatina en el rango de cerca de 1:1 hasta cerca de 1 :20.
7. La composición de la reivindicación 1, en cuyo caso la composición comprende además una proporción de masa del agente hidro-insoluble de liberación rápida al componente de gelatina en el rango de cerca de 1 :4 hasta cerca de 1 :9.
- 25 8. La composición de la reivindicación 1, en cuyo caso la composición de encapsulamiento de liberación rápida se degrada esencialmente de manera completa en menos de 15 minutos a un pH en el rango entre 0 y aproximadamente 3.
9. La composición de la reivindicación 1, que comprende además un plastificante.

10. La composición de la reivindicación 9, en cuyo caso el plastificante comprende sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, glicerina, polietilenglicol, propilenglicol, sorbitol, eritritol, triacetina, y citrato de trietilo y mezclas de los mismos.

11. La composición de la reivindicación 1, en cuyo caso el componente de gelatina comprende una combinación de una gelatina, un plastificante, y agua.

12. La composición de la reivindicación 11, en cuyo caso el componente de gelatina comprende desde cerca de 35% hasta cerca de 60% de gelatina por peso del componente de gelatina, desde cerca de 15% hasta cerca de 30% de plastificante por peso del componente de gelatina, y desde cerca de 25% hasta cerca de 40% de agua por peso del componente de gelatina.

13. La composición de la reivindicación 11, en cuyo caso el componente de gelatina comprende desde cerca de 42% hasta cerca de 48% de gelatina por peso del componente de gelatina, desde cerca de 20% hasta cerca de 25% de plastificante por peso del componente de gelatina, y desde cerca de 30% hasta cerca de 35% de agua por peso del componente de gelatina.

14. La composición de la reivindicación 1, en cuyo caso el componente de gelatina comprende una combinación de una gelatina y agua.

15. La composición de la reivindicación 14, en cuyo caso el componente de gelatina comprende desde cerca de 5% hasta cerca de 30% de gelatina y desde cerca de 70% hasta cerca de 95% de agua.

16. La composición de la reivindicación 14, en cuyo caso el componente de gelatina comprende desde cerca de 10% hasta cerca de 20% de gelatina y desde cerca de 80% hasta cerca de 90% de agua.

17. La composición de la reivindicación 2, en cuyo caso la composición comprende además una proporción de masa del componente de gelatina al hidrolizado de gelatina en el rango desde cerca de 3:1 hasta cerca de 99:1.

18. La composición de la reivindicación 2, en cuyo caso la composición comprende además una proporción de masa del componente de gelatina al hidrolizado de gelatina en el rango desde cerca de 4:1 hasta cerca de 19:1.

19. Una composición de encapsulamiento de liberación rápida que comprende:

- a. un agente hidro-insoluble de liberación rápida;
- b. un componente de gelatina; y
- c. un hidrolizado de gelatina,

en cuyo caso la composición comprende una proporción de masa del agente hidro-insoluble de liberación rápida al componente de gelatina en el rango de cerca de 1:1 hasta cerca de 1:20, en cuyo caso el hidrolizado de gelatina tiene un peso molecular en el rango de cerca de 100 Dalton hasta cerca de 2000 Dalton, y en cuyo caso la composición comprende una proporción de masa del componente de gelatina al hidrolizado de gelatina en el rango de cerca de 3:1 hasta cerca de 99:1.

- 10 **20.** La composición de la reivindicación 19, en cuyo caso la proporción de masa del agente hidro-insoluble de liberación rápida al componente de gelatina está en el rango desde cerca de 1:4 hasta cerca de 1:9.

- 15 **21.** La composición de la reivindicación 19, en cuyo caso el plastificante comprende sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, glicerina, polietilenglicol, propilenglicol, sorbitol, eritritol, triacetina, y citrato de trietilo, y mezclas de los mismos.

22. La composición de la reivindicación 19, en cuyo caso el plastificante se selecciona del grupo compuesto por glicerina, sorbitol, eritritol, y combinaciones de los mismos.

23. La composición de la reivindicación 19, en cuyo caso el componente de gelatina comprende una combinación de una gelatina, un plastificante, y agua.

- 20 **24.** La composición de la reivindicación 23, en cuyo caso el componente de gelatina comprende desde cerca de 35% hasta cerca de 60% de gelatina por peso del componente de gelatina, desde cerca de 15% hasta cerca de 30% de plastificante por peso del componente de gelatina, y desde cerca de 25% hasta cerca de 40% agua por peso del componente de gelatina.

- 25 **25.** La composición de la reivindicación 23, en cuyo caso el componente de gelatina comprende desde cerca de 42% hasta cerca de 48% de gelatina por peso del componente de gelatina, desde cerca de 20% hasta cerca de 25% de plastificante en peso del componente de gelatina, y desde cerca de 30% hasta cerca de 35% de agua por peso del componente de gelatina.

26. La composición de la reivindicación 19, en cuyo caso el componente de gelatina comprende una combinación de una gelatina y agua.

27. La composición de la reivindicación 26, en cuyo caso el componente de gelatina comprende desde cerca de 5% hasta cerca de 30% de gelatina y desde cerca de 70% hasta cerca de 95% de agua.

28. La composición de la reivindicación 19, en cuyo caso la composición comprende además una proporción de masa del componente de gelatina al hidrolizado de gelatina en el rango desde cerca de 4:1 hasta cerca de 19:1.

29. Una composición de encapsulamiento de liberación rápida que comprende un carbonato de calcio y un componente de gelatina, en cuyo caso la composición tiene una proporción de masa del carbonato de calcio al componente de gelatina en el rango de cerca de 1:1 hasta cerca de 1:20.

30. La composición de encapsulamiento de liberación rápida de la reivindicación 29, en cuyo caso la proporción de masa del carbonato de calcio al componente de gelatina están en el rango de cerca de 1:4 hasta cerca de 1:9.

31. La composición de la reivindicación 29, en cuyo caso la composición comprende además un hidrolizado de gelatina que tiene un peso molecular en el rango de cerca de 100 Dalton hasta cerca de 2000 Dalton.

32. La composición de la reivindicación 29, en cuyo caso la composición comprende además un plastificante.

33. La composición de la reivindicación 32, en cuyo caso el plastificante comprende sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, glicerina, polietilenglicol, propilenglicol, sorbitol, eritritol, triacetina, y citrato de trietilo, y mezclas de los mismos.

34. Una composición de encapsulamiento de liberación rápida que comprende una gelatina disuelta en una solución acuosa y que comprende además un agente hidro-insoluble de liberación rápida suspendido en la solución acuosa.

35. La composición de la reivindicación 34, en cuyo caso la composición comprende además un hidrolizado de gelatina que tiene un peso molecular en el rango de cerca de 100 Dalton hasta cerca de 2000 Dalton.

36. La composición de la reivindicación 34, en cuyo caso la solución acuosa tiene un pH en el rango de cerca de 6 hasta cerca de 8.

37. La composición de la reivindicación 34, en cuyo caso la composición comprende gelatina y la sal de carbonato hidro-insoluble en una cantidad combinada que comprende desde
5 cerca de 10% hasta cerca de 60% de la solución acuosa en peso.

38. La composición de la reivindicación 34, en cuyo caso el agente hidro-insoluble de liberación rápida comprende una sal de carbonato hidro-insoluble seleccionada de carbonato de bismuto, carbonato de calcio, carbonato de cobalto, carbonato de lantano, carbonato de plomo, carbonato de litio, carbonato de magnesio, carbonato de manganeso,
10 carbonato de níquel (II), carbonato de plata, carbonato de estroncio, y combinaciones de los mismos.

39. La composición de la reivindicación 34, en cuyo caso la composición comprende además un plastificante.

40. La composición de la reivindicación 39, en cuyo caso el plastificante comprende
15 sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, glicerina, polietilenglicol, propilenglicol, sorbitol, eritritol, triacetina, y citrato de trietilo, y mezclas de los mismos.

41. Una composición terapéutica masticable que comprende una pluralidad de partículas del ingrediente farmacéutico activo, en cuyo caso cada partícula del ingrediente farmacéutico activo se encapsula en un recubrimiento de liberación rápida, en cuyo caso el recubrimiento
20 de liberación rápida comprende un componente de gelatina y un agente hidro-insoluble de liberación rápida, y en cuyo caso el recubrimiento de liberación rápida tiene una proporción de masa del agente hidro-insoluble de liberación rápida al componente de gelatina en el rango de cerca de 1:1 hasta cerca de 1 :20.

42. La composición terapéutica masticable de la reivindicación 41, en cuyo caso el
25 ingrediente farmacéutico activo comprende un antiácido.

43. Un método para manufacturar una composición de encapsulamiento de liberación rápida que comprende los pasos de:

a. disolver un componente de gelatina en un medio acuoso; y

b. adicionar un agente hidro-insoluble de liberación rápida a la solución acuosa de gelatina.

- 44.** El método de la reivindicación 43, en cuyo caso el componente de gelatina del paso (a) comprende una combinación de una gelatina que tiene un peso molecular en el rango desde cerca de 50,000 Dalton hasta cerca de 300,000 Dalton y un hidrolizado de gelatina que tiene un peso molecular en el rango de cerca de 100 Dalton hasta cerca de 2000 Dalton.
- 5 **45.** El método de la reivindicación 43, en cuyo caso la proporción de masa del agente hidro-insoluble de liberación rápida al componente de gelatina está en el rango desde cerca de 1 :1 hasta cerca de 1 :20.
- 46.** El método de la reivindicación 43, en cuyo caso el paso (a) comprende además la adición de un plastificante.
- 10 **47.** El método de la reivindicación 46, en cuyo caso el plastificante comprende sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, glicerina, polietilenglicol, propilenglicol, sorbitol, eritritol, triacetina, y citrato de trietilo, y mezclas de los mismos.
- 48.** El método de la reivindicación 43, en cuyo caso el componente de gelatina comprende una combinación de una gelatina y un plastificante.
- 15 **49.** El método de la reivindicación 44, en cuyo caso la proporción de masa de la gelatina que tiene un peso molecular en el rango de cerca de 50,000 Dalton hasta cerca de 300,000 Dalton al hidrolizado de gelatina que tiene un peso molecular en el rango de cerca de 100 Dalton hasta cerca de 2000 Dalton está en el rango desde cerca de 3:1 hasta cerca de 99:1.
- 50.** El método de la reivindicación 43, en cuyo caso el paso (a) comprende disolver cerca de 20 **5%** hasta cerca de 25% del componente de gelatina por peso de la solución acuosa de gelatina combinada en cerca de 75% hasta cerca de 95% del medio acuoso por peso de la solución acuosa combinada de gelatina.
- 51.** El método de la reivindicación 44, en cuyo caso el paso (a) comprende disolver cerca de 25 **10%** hasta cerca de 20% en peso de la gelatina que tiene un peso molecular en el rango desde cerca de 50,000 Dalton hasta cerca de 300,000 Dalton y cerca de 1 % hasta cerca de 5% en peso del hidrolizado de gelatina que tiene un peso molecular en el rango de cerca de 100 Dalton hasta cerca de 2000 Dalton en cerca de 70% hasta cerca de 90% del medio acuoso por peso de la solución acuosa combinada de gelatina.
- 30 **52.** El método de la reivindicación 43, en cuyo caso el paso (a) comprende disolver cerca de 35% hasta cerca de 60% de gelatina por peso del componente de gelatina, cerca de 15% hasta cerca de 30% de un plastificante por peso del componente de gelatina, y cerca de 25% hasta cerca de 40% de medio acuoso por peso del componente de gelatina.

53. El método de la reivindicación 43, en cuyo caso el paso (a) comprende disolver cerca de 42% hasta cerca de 48% de gelatina por peso del componente de gelatina, cerca de 20% hasta cerca de 25% de un plastificante por peso del componente de gelatina, y cerca de 30% hasta cerca de 35% de medio acuoso por peso del componente de gelatina.

- 5 **54.** El método de la reivindicación 43, en cuyo caso el paso (a) comprende disolver desde cerca de 32% hasta cerca de 40% en peso de una gelatina que tiene un peso molecular en el rango de cerca de 50,000 Dalton hasta cerca de 300,000 Dalton, desde cerca de 17% hasta cerca de 22% en peso de plastificante, desde cerca de 26% hasta cerca de 31 % por peso del medio acuoso, y desde cerca de 2% hasta cerca de 6% en peso de un hidrolizado
- 10 de gelatina que tiene un peso molecular en el rango de cerca de 100 Dalton hasta cerca de 2000 Dalton, y en cuyo caso el paso (b) comprende adicionar cerca de 10% hasta cerca de 15% en peso de carbonato de calcio.

55. El método de la reivindicación 43, en cuyo caso el medio acuoso comprende agua.

Resumen:

Se proporciona una composición para encapsularse que incluye una gelatina y un agente hidro-insoluble de liberación rápida. En particular, se proporciona una composición para encapsularse que incluye una gelatina y una sal de carbonato insoluble.

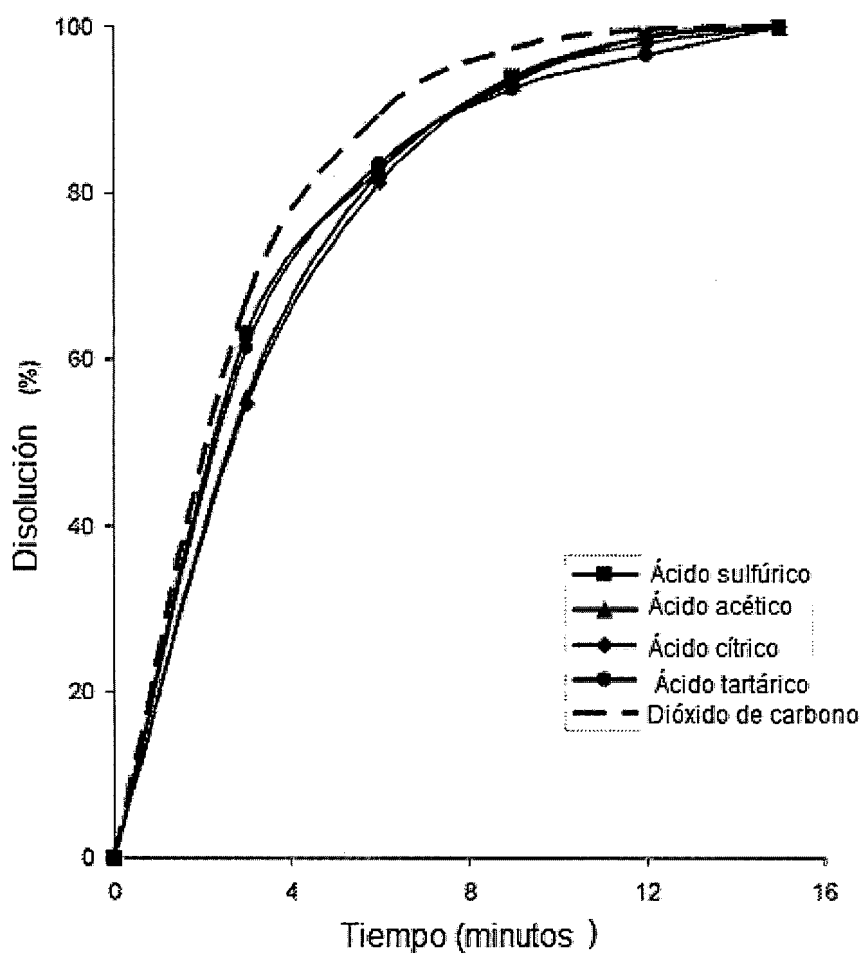


FIG.1

2 de 14

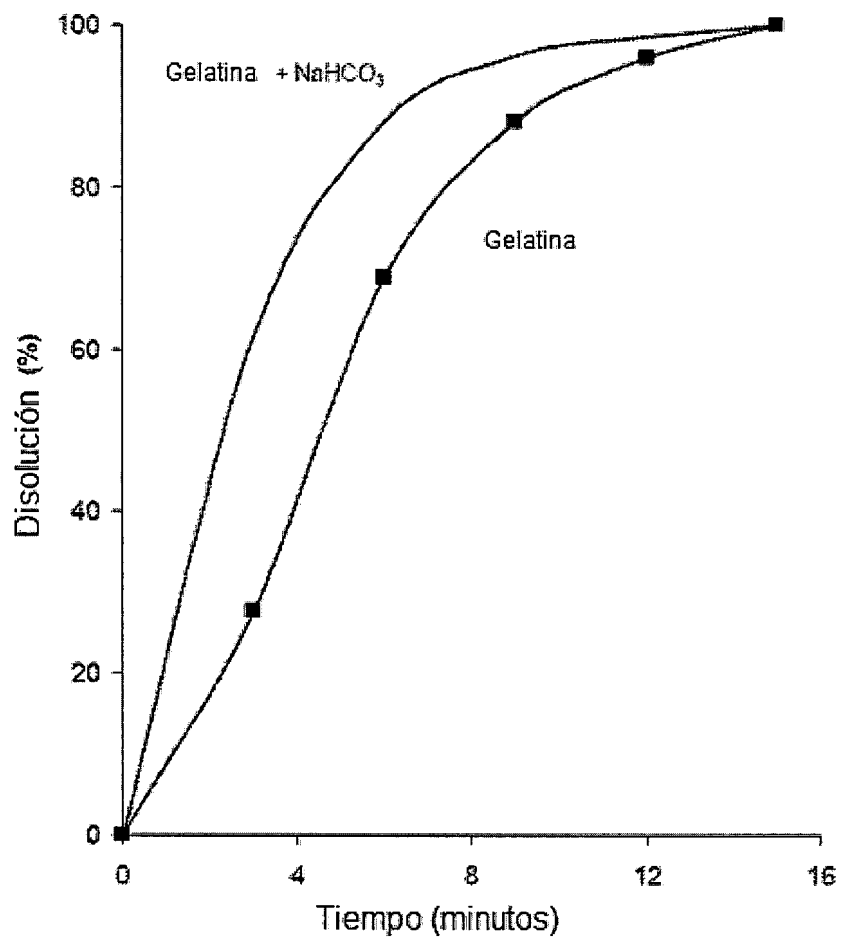


FIG.2

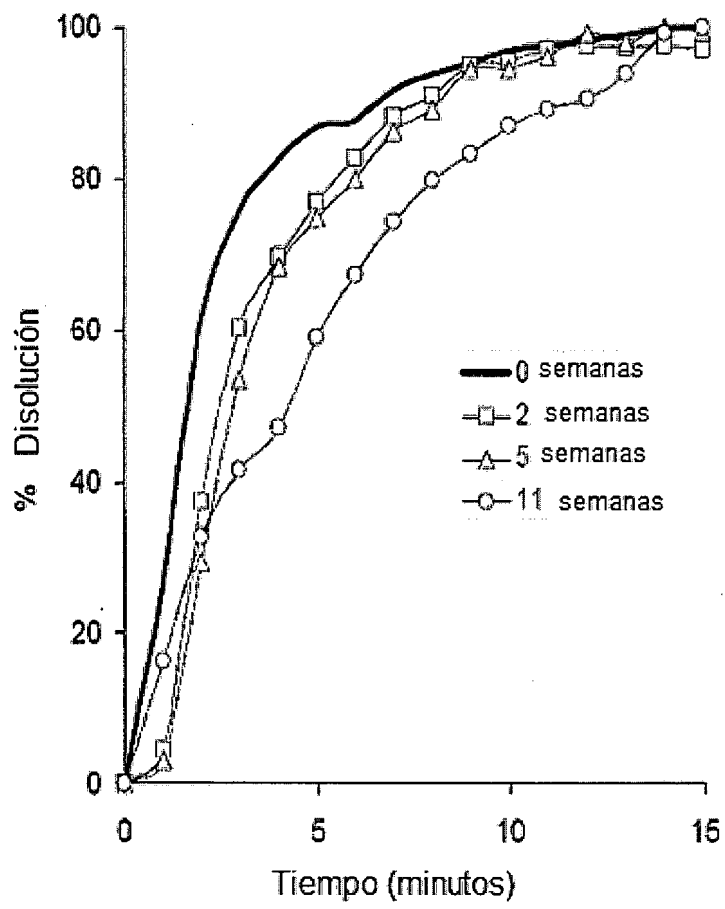


FIG. 3

4 de 14

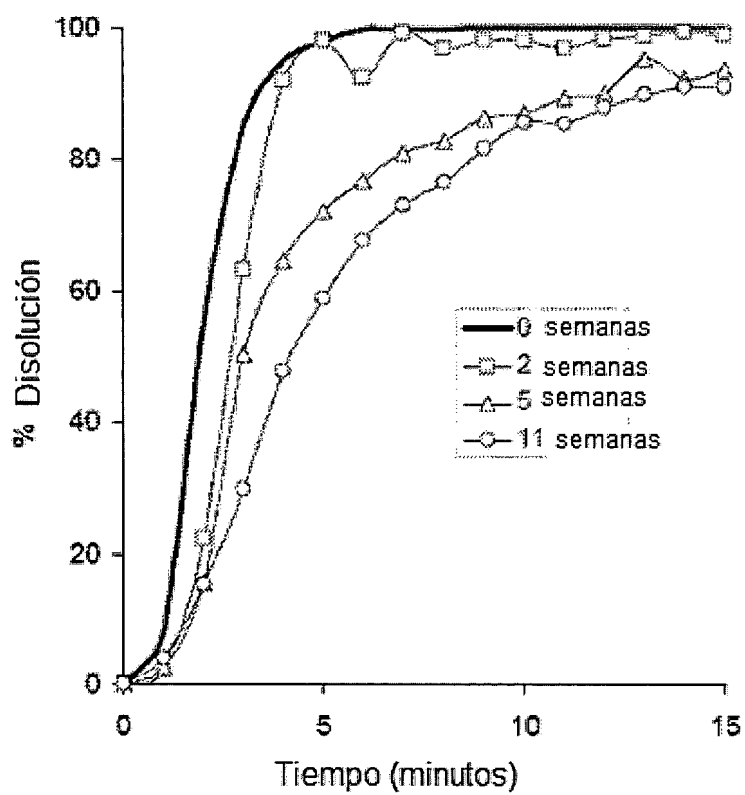


FIG. 4

5 de 14

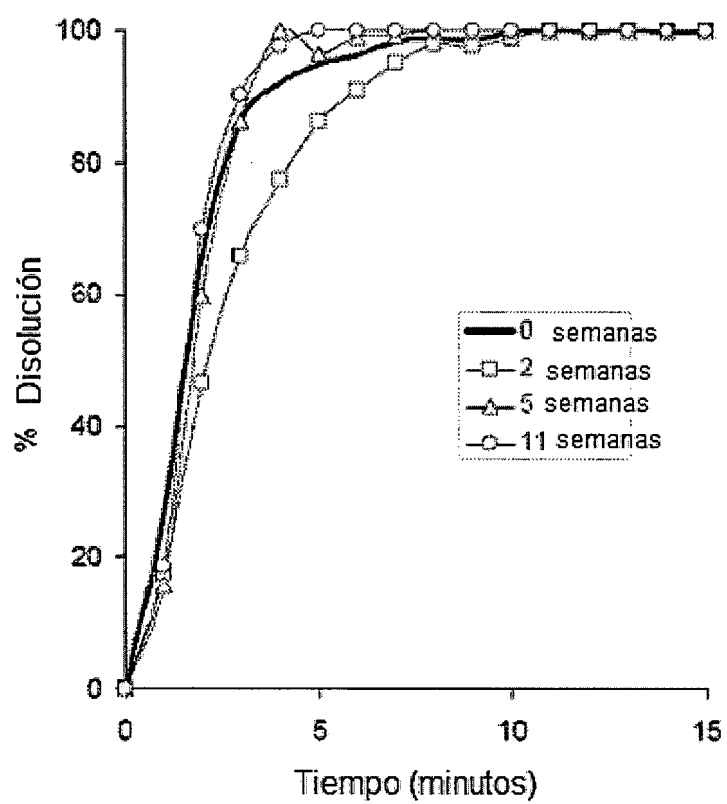


FIG. 5

6 de 14

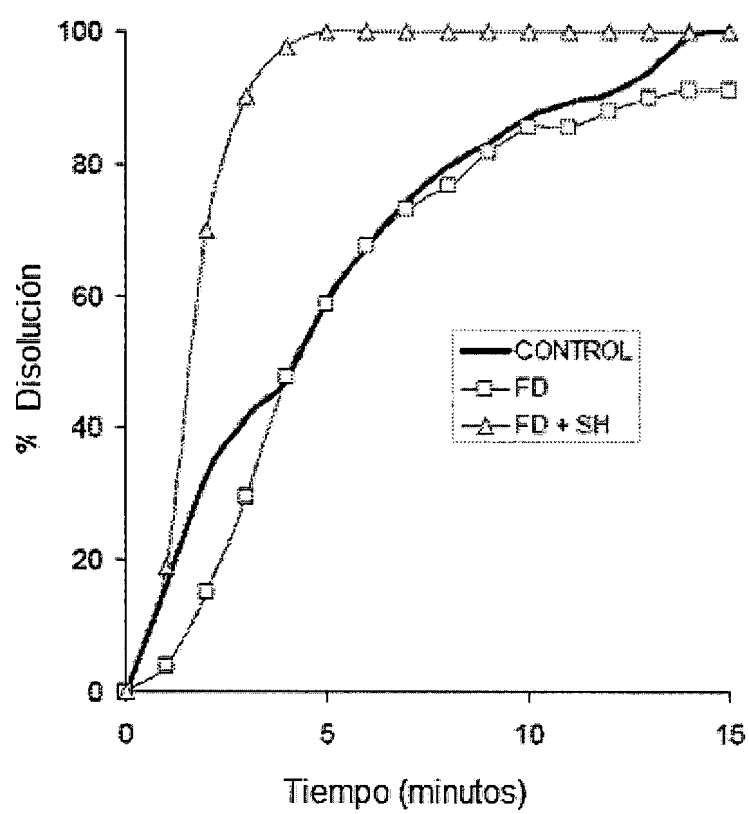


FIG.6

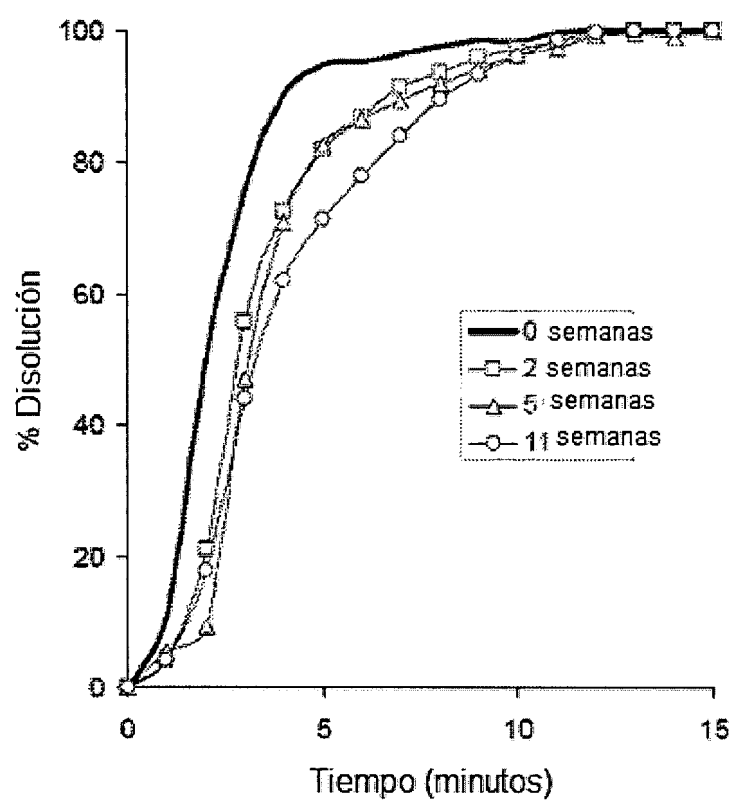


FIG.7

8 de 14

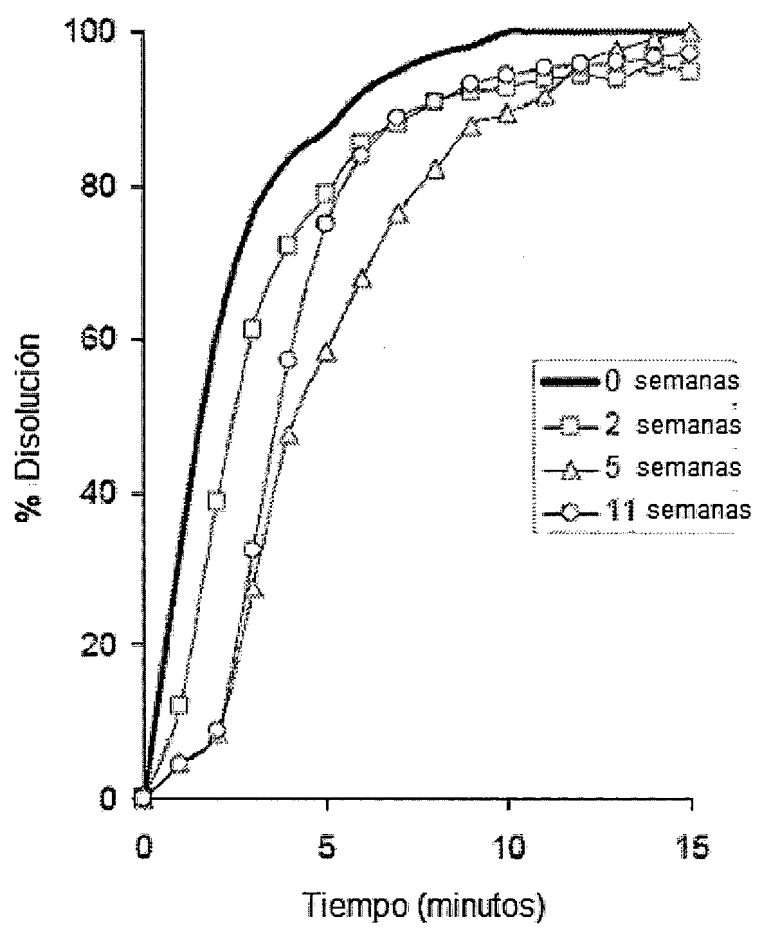


FIG. 8

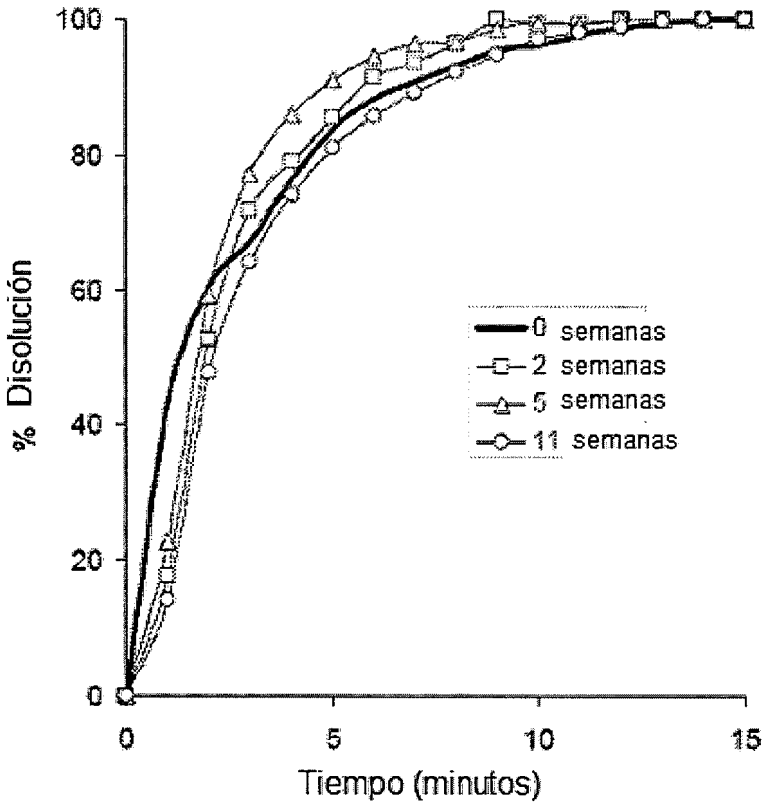


FIG. 9

10 de 14

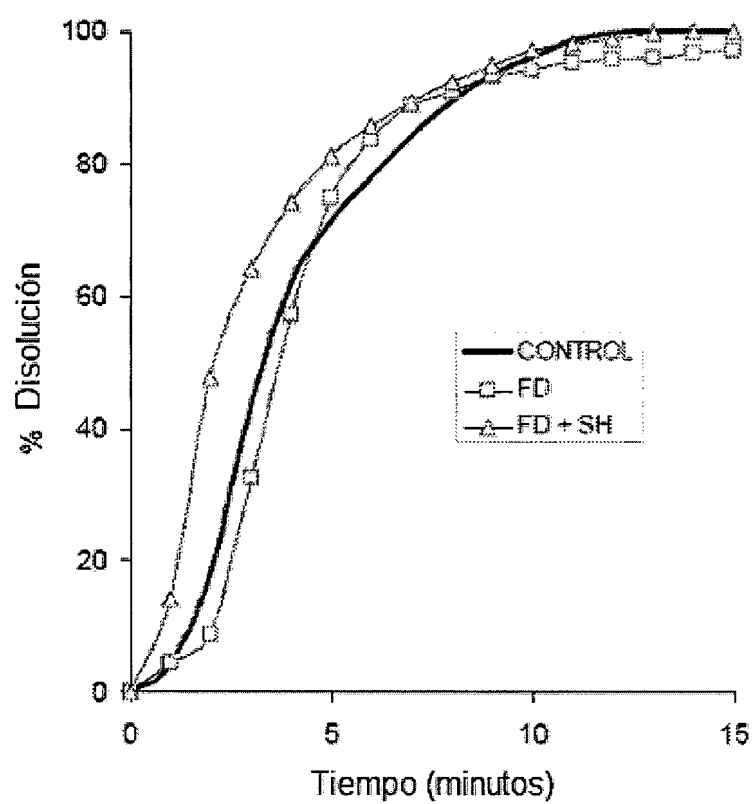


FIG. 10

51

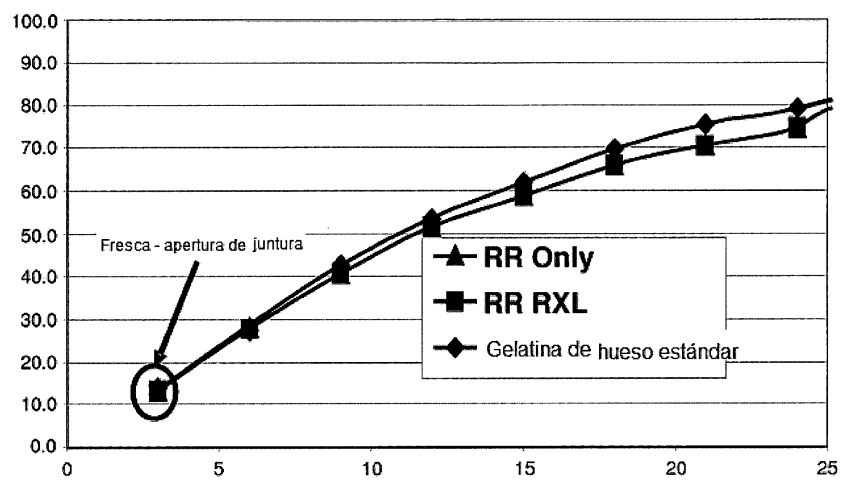


FIG. 11

52

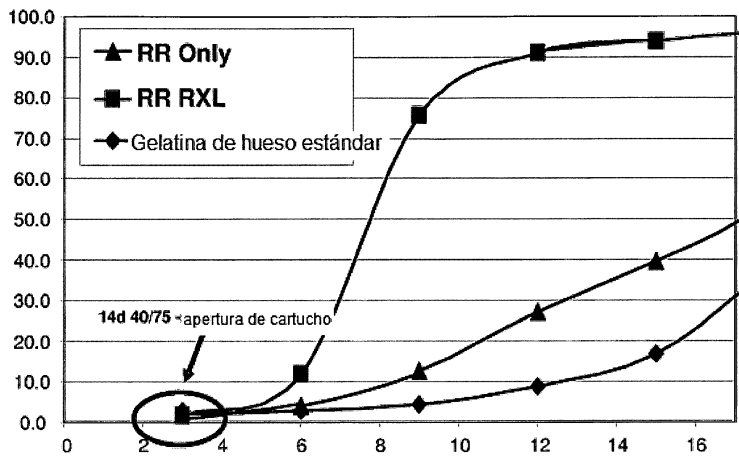


FIG. 12

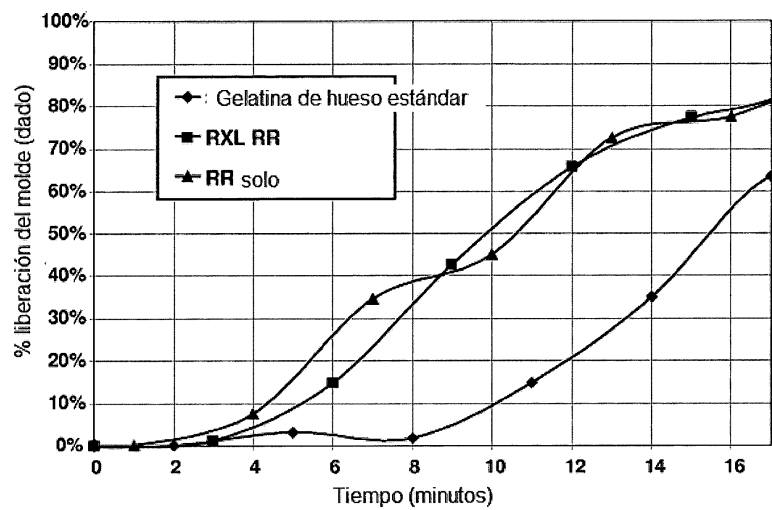


FIG. 13

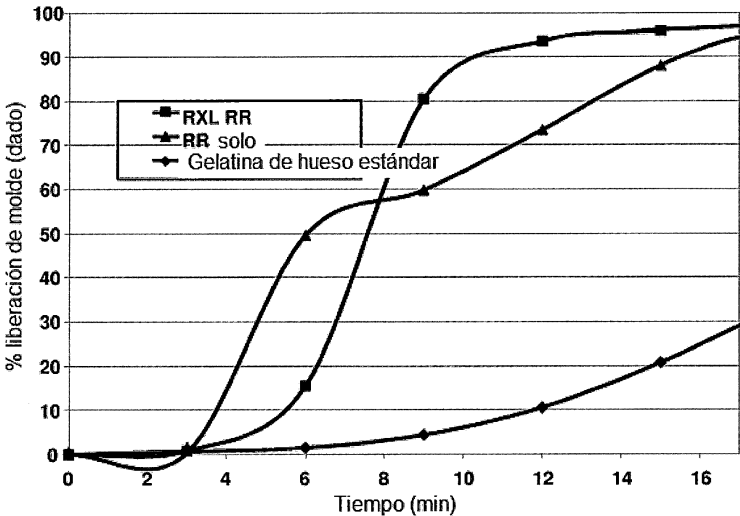


FIG. 14

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

(1) Tom KEENAN

(2) John M. DOLPHIN

domiciliado(s) en

(1) y (2) 2445 Port Neal Industrial Road, Sergeant
Bluff, IA 51054, Estados Unidos de Américadeclaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es)
de la invención:COMPOSICION DE ENCAPSULAMIENTO DE LIBE-
RACION RAPIDAdeclaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin
limitación, a favor de la sociedad

GELITA AG

constituida y existente de conformidad con las leyes de

Alemania

domiciliada en Uferstrasse, 7, 69412 Eberbach,
Alemaniatodos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada
Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de
invención correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

(1) Tom KEENAN

(2) John M. DOLPHIN

of

(1) and (2) 2445 Port Neal Industrial Road, Sergeant
Bluff, IA 51054, United States of America

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

RAPID-RELEASE ENCAPSULATION
COMPOSITIONstate as well, that assign, without reservations or limitations in favour
of

GELITA AG

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Germany

domiciled in Uferstrasse, 7, 69412 Eberbach,
Germanyall rights inherent to said invention and that the above mentioned
company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding
patent invention, in the Republic of ColombiaDado y firmado hoy/Given and signed this
en/in

por/by Tom KEENAN

Firma/Signature

Dado y firmado hoy/Given and signed this 14th DAY OF AUGUST, 2010
en/in SERGEANT BLUFF, IOWA

por/by John M. DOLPHIN

Firma/Signature

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



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0088686

Bogotá D.C., Agosto 29 de 2012 - 08:03:44

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	446243486	28/08/2012	17.380.200.00

*** Conceptos Pagados ***

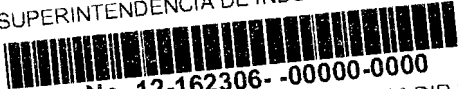
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-162306- 00000-0000

Fecha: 2012-09-19 16:37:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 61

COLO: J9097-841-001-J

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

Agosto 29 de 2012 - 08:03:50

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



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0093398

Bogotá D.C., Septiembre 11 de 2012 - 17:03:17

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	446243501	11/09/2012	25.976.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
45	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	1.350.000.00
				\$1.350.000.00

SON: **UN MILL&OACUTE;N TRESCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-162306- -00000-0000

Fecha: 2012-09-19 16:37:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 61

002010597-841-001-8

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

, Septiembre 11 de 2012 - 17:03:29

(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 61/306,744 2010/02/22 US	(51) Int Cl: A61K 009/022 (71) Solicitante(s) GELITA AG (72) Inventor(es) TOM KEENAN JOHN M. DOLPHIN (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 2012/09/22 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 2011/02/18 No. de solicitud PCT/US2011/025447	(87) Publicación internacional Fecha: 2011/08/25 N° publicación: WO 2011/103436 A1
(54) Título: COMPOSICIÓN DE ENCAPSULAMIENTO DE LIBERACIÓN RÁPIDA	

Resumen:

Se proporciona una composición para encapsularse que incluye una gelatina y un agente hidro-insoluble de liberación rápida. En particular, se proporciona una composición para encapsularse que incluye una gelatina y una sal de carbonato insoluble.



No. 12-162306- -00000-0000

Fecha: 2012-09-19 16:37:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 61

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

☐
☐
☐
☐
☐

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

☐