

CÁPSULAS BLANDAS ENTÉRICAS RECUBIERTAS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUD/ES RELACIONADA/S

[0001] La presente solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos N° 63/397.558 presentada el día 12 de agosto del año 2022, cuyos contenidos completos se incorporan en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

[0002] La presente invención se relaciona con cápsulas blandas que incluyen una composición de relleno y una composición de cubierta, en la que la composición de cubierta incluye pectina. La cápsula blanda de la presente invención además incluye un recubrimiento que a su vez comprende un polímero entérico.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0003] Las cápsulas blandas, en particular, las cápsulas de gelatina blanda (o cápsulas de gel blando), proveen una forma farmacéutica que es aceptada más fácilmente en los pacientes, debido a que las cápsulas son fáciles de tragar y no necesitan adquirir sabor para disimular un sabor desagradable del agente activo. El encapsulado blando de fármacos además provee el potencial para mejorar la biodisponibilidad de los agentes farmacéuticos. Por ejemplo, los ingredientes activos pueden liberarse rápidamente en forma líquida inmediatamente después de que se quiebre la cubierta de gelatina.

[0004] Se han llevado a cabo acciones para crear formas farmacéuticas entéricas. Las formas farmacéuticas entéricas están diseñadas para proteger los contenidos de la forma farmacéutica de las condiciones gástricas. Por ejemplo, se han desarrollado formas farmacéuticas entéricas en las que se agregan polímeros entéricos convencionales (es decir, polímeros no solubles en ácido) en la cubierta de la cápsula. No obstante, el agregado de polímeros entéricos convencionales puede dar como resultado cápsulas propensas a filtraciones debido a un sellado insuficiente. Además, se ha descubierto que el agregado de polímeros entéricos en la cubierta

de la cápsula puede hacer que la cubierta absorba una cantidad significativa de agua, que debilita la resistencia mecánica y podría afectar potencialmente la estabilidad química de las sustancias del fármaco.

[0005] En consecuencia, existe una necesidad actual de obtener una cápsula blanda que minimice la absorción de agua y conserve la resistencia mecánica.

COMPENDIO DE LA INVENCION

[0006] La presente invención tiene como objetivo cápsulas blandas que incluyen un recubrimiento de polímero entérico de peso ligero. Las cápsulas blandas de la presente divulgación incluyen una composición de relleno y una composición de cubierta, en la que la composición de cubierta incluye pectina. La cápsula blanda además posee un recubrimiento que incluye un polímero entérico. Se ha descubierto que si se incluye un recubrimiento de peso ligero en las cápsulas blandas, mejora la robustez de la propiedad entérica. También se ha descubierto que si se utiliza un recubrimiento de peso ligero, se logra un recubrimiento más uniforme sobre la cápsula blanda, y como resultado se obtiene un rendimiento más consistente de las formas farmacéuticas. Además, el recubrimiento también aumenta el umbral de pH de la cápsula, de forma tal que se pueda entregar más adelante en el sistema digestivo, como puede ser en una entrega colónica.

[0007] La presente invención también tiene como objetivo un proceso para producir cápsulas blandas entéricas.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0008] La presente divulgación se ilustra a modo de ejemplo, y no a modo de limitación, en las figuras de los dibujos adjuntos en los que las referencias similares indican elementos similares. Debe aclararse que las diferentes referencias a “una” realización en la presente divulgación no necesariamente sea a la misma realización, y estas referencias se refieren al menos a una.

[0009] La FIG. 1 ilustra los resultados de absorción de humedad en cápsula de las cápsulas blandas recubiertas de acuerdo con una realización de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0010] La presente divulgación genera avances en el estado de la técnica al desarrollar formas farmacéuticas orales entéricas, en particular, cápsulas blandas entéricas, que mejoran la propiedad entérica de una cápsula blanda. Las cápsulas blandas entéricas de la presente invención no se disuelven en un medioambiente gástrico del estómago, sino que se disuelven más adelante en el sistema digestivo, por ejemplo, en los intestinos o en el colon. Este mecanismo es beneficioso para la entrega de ingredientes activos que puedan causar irritación estomacal o que sean sensibles al medioambiente ácido del estómago.

[0011] Tal como se utiliza en el presente documento, el término “entérico” se utiliza para referirse a la propiedad resistente de disolución o desintegración de una sustancia de forma tal que la disolución o desintegración no ocurra en un medioambiente gástrico. Por ejemplo, las realizaciones descriptas en el presente documento incluyen una composición de cubierta entérica que se disuelve en fluido intestinal biológico, artificial o simulado en lugar de hacerlo en fluido gástrico biológico, artificial o simulado. Las realizaciones descriptas en el presente documento también incluyen un recubrimiento con un polímero entérico.

[0012] Tal como se utiliza en el presente documento, el término “ingrediente farmacéuticamente activo” se refiere a un fármaco o compuesto que se puede utilizar en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de una patología. El término “patología” o “patologías” se refiere a las patologías médicas que se pueden tratar o prevenir mediante la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de un agente activo. Las patologías no limitantes de ejemplo que pueden beneficiarse de las cápsulas blandas entéricas pueden incluir, a mero título enunciativo, cápsulas que contengan bacterias de ácido láctico, cápsulas de aceite de pescado, inhibidores de bomba de protones, aspirina, y productos similares.

[0013] Tal como se utiliza en el presente documento, el término “ingrediente activo” se refiere a cualquier material que esté diseñado para producir un efecto terapéutico, profiláctico, o cualquier otro efecto para el que fuera diseñado, esté o no aprobado por una agencia estatal para ese propósito. Este término con respecto a un agente específico incluye el agente farmacéuticamente activo, y todas las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, y sus formas cristalinas, en el que las sales, solvatos y formas cristalinas son farmacéuticamente activas.

[0014] Cualquier ingrediente farmacéuticamente activo puede utilizarse a propósito de la presente invención, inclusive los que son solubles en agua y los que son deficientemente solubles en agua. Los ingredientes farmacéuticamente activos incluyen, a mero título enunciativo, analgésicos y agentes antiinflamatorios, antiácidos, antihelmíntico, agentes antiarrítmicos, agentes antibacterianos, anticoagulantes, antidepresivos, antidiabéticos, antidiarreicos, antiepilépticos, agentes antifúngicos, agentes contra la gota, agentes antihipertensivos, antimaláricos, agentes antimigrañosos, agentes antimuscarínicos, agentes antineoplásicos e inmunosupresores, agentes antiprotozoarios, antirreumáticos, agentes antitiroideos, antivirales, ansiolíticos, sedantes, hipnóticos y neurolépticos, bloqueadores beta, agentes inotrópicos cardíacos, corticosteroides, supresores de la tos, citotóxicos, descongestivos, diuréticos, enzimas, agentes antiparkinsonianos, agentes gastrointestinales, antagonistas de receptores de histamina, agentes de regulación de lípidos, anestesia local, agentes neuromusculares, nitratos y agentes antianginales, agentes nutricionales, analgésicos opioides, vacunas orales, proteínas, péptidos y fármacos recombinantes, hormonas sexuales y anticonceptivos, espermicidas, estimulantes, y sus combinaciones. En ciertas realizaciones, la presente invención también tiene como objetivo procedimientos de tratamiento con el uso de cualquiera de los ingredientes activos divulgados en el presente documento para tratar una enfermedad o patología que se pueda tratar mediante el ingrediente activo.

[0015] En algunas realizaciones, se puede seleccionar el ingrediente farmacéutico activo, sin limitaciones, del grupo que consiste en dabigatrán, dronedarona, ticagrelor, iloperidona, ivacaftor, midostaurina, asimadolina, beclometasona, apremilast, sapacitabina, linsitinib, abiraterona, análogos de vitamina D (por ejemplo, calcifediol, calcitriol, paricalcitol, doxercalciferol), inhibidores de COX-2 (por ejemplo, celecoxib, valdecoxib, rofecoxib), tacrolimus, testosterona, lubiprostona, sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus combinaciones.

[0016] En algunas realizaciones, los lípidos en la fórmula farmacéutica se pueden seleccionar, sin limitaciones, del grupo que consiste en aceite de almendra, aceite de argán, aceite de palta, aceite de semilla de borrajas, aceite de canola, aceite de cajú, aceite de ricino, aceite de ricino hidrogenado, manteca de cacao, aceite de coco, aceite de colza, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de semilla de uva, aceite de avellana, aceite de cáñamo, lecitina hidroxilada, lecitina, aceite de linaza, aceite de macadamia, manteca de mango, aceite manila, aceite de nuez de mongongo, aceite de oliva, aceite de palmiste, aceite de palma, aceite de maní, aceite de nuez pecan, aceite de perilla, aceite de nuez de pino, aceite de pistacho, aceite de semilla de

amapola, aceite de semilla de calabaza, aceite de salvado de arroz, aceite de cártamo, aceite de sésamo, manteca de karité, aceite de soja, aceite de girasol, aceite vegetal hidrogenado, aceite de nuez, y aceite de semilla de melón. Otros aceites y grasas pueden incluir, a mero título enunciativo, aceite de pescado (omega-3), aceite de kril, grasas de origen animal o vegetal, por ejemplo, en su forma hidrogenada, ácidos grasos libres y mono, di, y triglicéridos con ácidos grasos C8, C10, C12, C14, C16, C18, C20, y C22, y sus combinaciones.

[0017] De acuerdo con ciertas realizaciones, los agentes activos pueden incluir agentes de reducción de lípidos que incluyen, a mero título enunciativo, estatinas (por ejemplo, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, y pitavastatina), fibratos (por ejemplo, clofibrato, ciprofibrato, bezafibrato, fenofibrato, y gemfibrozil), niacina, secuestrantes de ácido bílico, ezetimiba, lomitapida, fitoesteroles, y sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos y profármacos, mezclas de cualquiera de los previamente mencionados, y similares.

[0018] Los agentes activos nutracéuticos apropiados pueden incluir, a mero título enunciativo, 5-hidroxitriptofan, acetil L-carnitina, ácido lipoico alfa, alfa-cetoglutaratos, productos de abeja, hidrocloreuro de betaina, cartílago bovino, cafeína, cetil miristoleato, carbón vegetal, quitosano, colina, sulfato de condroitina, coenzima Q10, colágeno, calostro, creatina, cianocobalamina (Vitamina B12), dimetilaminoetanol, ácido fumárico, sesquióxido de germanio, productos glandulares, glucosamina HCl, sulfato de glucosamina, hidroximetilbutirato, inmunoglobulina, ácido láctico, L-Carnitina, productos de hígado, ácido málico, anhidro de maltosa, manosa (d-manosa), metilsulfonilmetano, fitoesteroles, ácido picolínico, piruvato, extracto de levadura roja, S-adenosilmetionina, levadura de selenio, cartílago de tiburón, teobromina, sulfato de vanadilo, y levadura.

[0019] Los agentes activos de complemento nutricional apropiados pueden incluir vitaminas, minerales, fibra, ácidos grasos, aminoácidos, complementos de hierbas, o una combinación de ellos.

[0020] Los agentes activos de vitamina apropiados pueden incluir, a mero título enunciativo, los siguientes: ácido ascórbico (Vitamina C), vitaminas B, biotina, vitaminas solubles en grasa, ácido fólico, ácido hidroxicítrico, inositol, ascorbatos minerales, tocoferoles mixtos, niacina (Vitamina B3), ácido orótico, ácido para-aminobenzoico, pantotenatos, ácido pantoténico (Vitamina B5), hidrocloreuro de piridoxina (Vitamina B6), riboflavina (Vitamina B2), vitaminas

sintéticas, tiamina (Vitamina B1), tocotrienoles, vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina F, vitamina K, aceites vitamínicos y vitaminas solubles en aceite.

[0021] Los agentes activos de complemento de hierbas apropiados pueden incluir, a mero título enunciativo, los siguientes: árnica, arándano, hierba de la chinche, garra de gato, manzanilla, equinácea, aceite de onagra común, fenogreco, linaza, manzanilla brava, ajo, raíz de jengibre, Ginkgo biloba, ginseng, vara de oro, majuelos, kava-kava, regaliz, cardo lechero, psilio, rauvolfia, Senna, soja, hierba de San Juan, palma enana americana, cúrcuma, valeriana.

[0022] Los agentes activos minerales pueden incluir, a mero título enunciativo, los siguientes: boro, calcio, minerales quelados, cloruro, minerales recubiertos, cobalto, cobre, dolomita, iodo, hierro, magnesio, manganeso, premezclas minerales, productos minerales, molibdeno, fósforo, potasio, selenio, sodio, vanadio, ácido málico, piruvato, zinc, y otros minerales.

[0023] Los ejemplos de otros agentes activos posibles incluyen, a mero título enunciativo, antihistamínicos (por ejemplo, ranitidina, dimenhidrinato, difenhidramina, clorfeniramina y maleato de dexclorfeniramina), agentes antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, aspirina, celecoxib, inhibidores de Cox- 2, diclofenac, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muprofeno, trioxaprofeno, suprofen, aminoprofeno, fluprofeno, ácido buclórico, indometacina, sulindac, zomepirac, tiopinac, zidometacina, acetmetacina, fentiazac, clidanac, oxpinac, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, aceclofenac, aloxiprin, azapropazona, benorilato, bromfenac, carprofeno, salicilato de colina magnesio, diflunisal, etodolac, etoricoxib, faislamina, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac, lornoxicam, loxoprofeno, meloxicam, ácido mefenámico, metamizol, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, nabumetona, naproxeno, nimesulida, oxifenbutazona, parecoxib, fenilbutazona, salicilato de salicilo, sulindac, sulfinpirazona, tenoxicam, ácido tiaprofénico, tolmetina, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus mezclas) y acetaminofeno, antieméticos (por ejemplo, metoclopramida, metilnaltrexona), antiepilépticos (por ejemplo, feniloína, meprobmato y nitrazepam), vasodilatadores (por ejemplo, nifedipina, papaverina, diltiazem y nicardipina), agentes antitusígenos y expectorantes (por ejemplo, fosfato de codeína), antiasmáticos (por ejemplo, teofilina), antácidos, antiespasmódicos (por ejemplo, atropina, escopolamina), antidiabéticos (por ejemplo, insulina), diuréticos (por ejemplo, ácido etacrínico, bendroflutiazida),

antihipotensivos (por ejemplo, propanolol, clonidina), antihipertensivos (por ejemplo, clonidina, metildopa), broncodilatadores (por ejemplo, albuterol), esteroides (por ejemplo, hidrocortisona, triamcinolona, prednisona), antibióticos (por ejemplo, tetraciclina), antihemorroidales, hipnóticos, psicotrópicos, antidiarreicos, mucolíticos, sedantes, descongestivos (por ejemplo, pseudoefedrina), laxantes, vitaminas, estimulantes (inclusive supresores del apetito como la fenilpropanolamina) y cannabinoides, así como también sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, y sus profármacos.

[0024] El agente activo también puede ser una benzodiazepina, barbitúrico, estimulantes, o sus mezclas. El término “benzodiazepinas” se refiere a una benzodiazepina y fármacos que son derivados de una benzodiazepina que pueden debilitar el sistema nervioso central. Las benzodiazepinas incluyen, a mero título enunciativo, alprazolam, bromazepam, clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, halazepam, ketazolam, Lorazepam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam, triazolam, metilfenidato así como también sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, profármacos y mezclas. Los antagonistas de benzodiazepina que se pueden utilizar como agente activo incluyen, a mero título enunciativo, flumazenil, así como también sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, y mezclas.

[0025] El término “barbitúricos” se refiere a fármacos sedativo-hipnóticos derivados de ácido barbitúrico (2, 4, 6,-trioxohexahidropirimidina). Los barbitúricos incluyen, a mero título enunciativo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, metohexital, mefobarbital, metarbital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital así como también sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, profármacos, y mezclas. Los antagonistas de barbitúricos que se pueden utilizar como agente activo incluyen, a mero título enunciativo, anfetaminas así como también sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, y mezclas.

[0026] El término “estimulantes” incluye, a mero título enunciativo, anfetaminas como complejo de resina de dextroanfetamina, dextroanfetamina, metanfetamina, metilfenidato, así como también sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos y mezclas. Los antagonistas de estimulante que se pueden utilizar como agente activo incluyen, a mero título enunciativo, benzodiazepinas, así como también sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, y mezclas.

[0027] Las formas farmacéuticas de acuerdo con la divulgación incluyen varios agentes activos y sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, a mero título enunciativo, sales de ácido inorgánico como hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, fosfato y similares; sales de ácido orgánico como formato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato, y similares; sulfonatos como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, y similares; sales de aminoácido como arginato, asparginato, glutamato y similares, y sales metálicas como sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio y similares; metales alcalinotérreos como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sales de amina orgánica como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilenodiamina y similares.

[0028] Tal como se utiliza en el presente documento, los términos “terapéuticamente efectivo” y una “cantidad efectiva” se refieren a la cantidad de agente activo o la tasa en la que se administra que sea necesaria para producir un resultado terapéutico deseado.

[0029] Tal como se utiliza en el presente documento, “cubierta” o “composición de cubierta” se refiere a la cubierta de una cápsula blanda que encapsula un material de relleno.

[0030] Tal como se utiliza en el presente documento, “polímeros entéricos convencionales” se refiere, a mero título enunciativo, a polímeros de ácido acrílico y metacrílico, que pueden estar disponibles bajo el nombre comercial EUDRAGIT® y otros polímeros insolubles en ácido convencionales, por ejemplo, copolímeros de ácido de metil acrilato-metacrilato. Otros polímeros insolubles en ácido convencionales incluyen, a mero título enunciativo, acetato succinato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato butirato de celulosa, ftalato de hidroxipropil metil celulosa, acetato succinato de hidroxipropil metil celulosa (acetato succinato de hipromelosa), acetato ftalato de polivinilo (PVAP), sales de ácido alginico como alginato de sodio y alginato de potasio, ácido esteárico, y goma laca. En algunas realizaciones, la composición de cubierta entérica de la presente invención no incluye un polímero insoluble en ácido. En otras palabras, la composición de cubierta y la cápsula blanda entérica están “libres o sustancialmente libres de polímeros entéricos convencionales.”

[0031] Tal como se utiliza en el presente documento, “libre o sustancialmente libre” se refiere a una composición que comprende menos de alrededor del 1 % en peso, menos de alrededor de 0,5 % en peso, menos de alrededor de 0,25 % en peso, menos de alrededor de 0,1 % en peso, menos de alrededor de 0,05 % en peso, menos de alrededor de 0,01 % en peso, o 0 % en peso de dicho componente.

[0032] Todas las referencias a % en peso a lo largo de las especificaciones y las reivindicaciones se refieren al peso del componente en referencia al peso de la composición entera y también se puede designar como w/w.

[0033] Tal como se utiliza en el presente documento, “material de relleno” o “relleno” se refiere a la composición que está encapsulada por la cubierta de cápsula entérica y contiene al menos un ingrediente farmacéuticamente activo.

[0034] Tal como se utiliza en el presente documento, “liberación tardía” se refiere a la liberación del agente activo luego de haber pasado por el estómago.

[0035] Tal como se utiliza en el presente documento, el término “alrededor de” se refiere a cualquier valor que se encuentra en una variación de $\pm 10\%$, como por ejemplo “alrededor de 10” incluirá de 9 a 11. Tal como se utilizan en el presente documento, los artículos “un/uno” “una”, o “el/la” se refiere a uno o más de lo que se quiera expresar, a menos que se especifique lo contrario. De esta manera, por ejemplo, la referencia a “un excipiente” incluye un solo excipiente así como también una mezcla de dos o más excipientes diferentes, y similares.

[0036] La enumeración de rangos de valores en el presente documento solamente se deberán interpretar como un procedimiento rápido para hacer referencias de manera individual a cada valor por separado que se encuentre en el rango, a menos que se indique lo contrario en el presente documento, y cada valor por separado se incorpora a la especificación como si se lo hubiera enumerado de forma individual en el presente documento. Todos los procedimientos descritos en el presente documento se pueden llevar a cabo en cualquier orden apropiado a menos que se indique lo contrario en el presente documento o a menos que el contexto lo contradiga de forma clara.

[0037] El uso y todos y cada uno de los ejemplos, o lenguaje de ejemplo (por ejemplo, “como por ejemplo”) que se proporcione en el presente documento está pensado para solamente destacar ciertos materiales y procedimientos y no indica una limitación sobre el alcance. No se deberá interpretar nada del lenguaje como una indicación de cualquier elemento no reivindicado como esencial para la puesta en práctica de los materiales y procedimientos divulgados.

[0038] De acuerdo con una realización, una cápsula blanda de liberación tardía incluye un material de relleno que incluye un agente activo, una composición de cubierta que incluye pectina, y un recubrimiento que incluye un polímero entérico.

[0039] En algunas realizaciones de la cápsula, el recubrimiento de la cápsula blanda puede proveer una ganancia en peso de alrededor de 0,1% a alrededor de 10%, alrededor de 0,5% a alrededor de 5%, alrededor de 1% a alrededor de 10%, alrededor de 1% a alrededor de 5%, alrededor de 1% a alrededor de 3%, o alrededor de 2% a alrededor de 5% de la cápsula.

[0040] Los materiales de relleno apropiados comprenden al menos un ingrediente farmacéuticamente activo y pueden crearse de acuerdo con los procedimientos ya conocidos. Además de al menos un ingrediente farmacéuticamente activo, los materiales de relleno apropiados pueden comprender componentes de relleno adicionales como los agentes de sabor, agentes endulzantes, agentes de coloración y rellenos u otros excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables como por ejemplo tintas sintéticas y óxidos minerales. Cualquier persona versada en la técnica puede determinar fácilmente las cantidades apropiadas del ingrediente farmacéuticamente activo y los excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0041] En algunas realizaciones, la pectina en la composición de cubierta puede ser una pectina de metoxilo bajo. En una realización, la pectina de metoxilo bajo puede ser Pectina LM (P-25), Pectina LM (445C), Pectina LM (100C) o una combinación entre ellas. En otra realización, la pectina puede ser pectina amidada o pectina no amidada. El agregado de pectina contribuye al carácter entérico de la forma farmacéutica. No obstante, demasiada pectina en la fórmula farmacéutica puede reducir la resistencia al gel de la cápsula blanda, lo que puede a su vez volverse un efecto adverso sobre la capacidad de sellado de la cápsula blanda. Por lo tanto, la pectina se puede agregar a la forma farmacéutica en una concentración que sea lo suficientemente alta para formar una forma farmacéutica entérica y al mismo tiempo sea lo suficientemente baja para atenuar la reducción en la resistencia al gel. En una realización, una cantidad de pectina en la composición de cubierta entérica es de alrededor de 2% en peso a alrededor de 30% en peso, de alrededor de 2% en peso a alrededor de 25% en peso, de alrededor de 2% en peso a alrededor de 20% en peso, de alrededor de 3% en peso a alrededor de 15% en peso, de alrededor de 3% en peso a alrededor de 5,5% en peso, de alrededor de 5% en peso a alrededor de 10% en peso, alrededor de 2,5% en peso a alrededor de 20% en peso, alrededor de 5% en peso a alrededor de 18% en peso, 7,5% en peso a alrededor de 15% en peso, o alrededor de 10% en peso a alrededor de 12% en peso en función del peso total de la composición de cubierta. El grado de esterificación de la pectina incorporada a la composición de cubierta puede ser inferior a alrededor de 50%, o puede variar desde alrededor de 10% a alrededor de 50%, de alrededor de 20% a alrededor de 40%, o de alrededor de 25% a alrededor de 35%.

[0042] En algunas realizaciones de la cápsula, la composición de cubierta puede además incluir un plastificante. El plastificante puede incluir glicerol, glicerina, sorbitol, solución de sorbitol sorbitano, triacetina, polisorbato, o sus combinaciones. En una realización, el plastificante puede incluir glicerina y solución de sorbitol sorbitano. En algunas realizaciones, el polisorbato puede incluir polisorbato 20 también conocido como Tween 20, polisorbato 80 también conocido como Tween 80 o sus combinaciones. Otros plastificantes apropiados pueden incluir, a mero título enunciativo, plastificante de alcohol de azúcar como Isomalt, maltitol, xilitol, eritritol, adonitol, dulcitol, pentaeritritol, o manitol; o plastificante de poliol como diglicerina, etilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, dipropilenglicol, un polietilenglicol hasta 10.000 MW, neopentilglicol, propilenglicol, 1,3-propanediol, 2-metil-1,3-propanediol, trimetilolpropano, un poliol de poliéter, aminas de etanol; y sus mezclas. Otros plastificantes de ejemplo también pueden incluir, a mero título enunciativo, polímeros de bajo peso molecular, oligómeros, copolímeros, aceites, moléculas orgánicas pequeñas, polioles de peso molecular bajo con hidroxilos alifáticos, plastificantes del tipo éster, éteres de glicol, poli(propilenglicol), polímeros multibloque, polímeros de un solo bloque, plastificantes del tipo éster de citrato, y triacetina. Estos plastificantes pueden incluir 1,2-butilenglicol, 2,3-butilenglicol, estirenglicol, monopropilenglicol monoisopropiléter, propilenglicol monoetiléter, etilenglicol monoetiléter, dietilenglicol monoetiléter, lactato de sorbitol, lactato de etilo, lactato de butilo, glicolato de etilo, sebacato de dibutilo, acetiltributylcitrato, trietilcitrato, glicerilmonoestearato, acetil trietil citrato, tributylcitrato y glicolato de alilo, y sus mezclas.

[0043] En algunas realizaciones, la cantidad de plastificante puede estar presente en una cantidad de alrededor de 5% en peso a alrededor de 75% en peso, alrededor de 2% en peso a alrededor de 40% en peso, alrededor de 2% en peso a alrededor de 15% en peso, alrededor de 4% en peso a alrededor de 12% en peso, alrededor de 5% en peso a alrededor de 60% en peso, alrededor de 10% en peso a alrededor de 55% en peso, alrededor de 15% en peso a alrededor de 50% en peso, alrededor de 20% en peso a alrededor de 45% en peso, o alrededor de 25% en peso a alrededor de 35% en peso en función del peso total de la composición de cubierta.

[0044] En algunas realizaciones, el plastificante puede ser glicerina. La glicerina puede incluirse en una cantidad de alrededor de 5% en peso a alrededor de 30% en peso, alrededor de 8% en peso a alrededor de 26% en peso, alrededor de 12% en peso a alrededor de 22% en peso, o alrededor de 15% en peso a alrededor de 22% en peso en función del peso total de la composición de cubierta.

[0045] En algunas realizaciones el plastificante puede ser solución de sorbitol sorbitano. La solución de sorbitol sorbitano puede incluirse en una cantidad de alrededor de 2% en peso a alrededor de 40% en peso, alrededor de 5% en peso a alrededor de 36% en peso, alrededor de 8% en peso a alrededor de 30% en peso, alrededor de 10% en peso a alrededor de 27% en peso, o alrededor de 15% en peso a alrededor de 22% en peso, en función del peso total de la composición de cubierta.

[0046] En algunas realizaciones de la cápsula blanda, la composición de cubierta puede además incluir gelatina. La gelatina puede incluir gelatina del Tipo A, gelatina del Tipo B, una gelatina de cuero y/o una gelatina de hueso de forma independiente o en una combinación. En una realización, la gelatina es una gelatina de 250 Bloom. En otra realización, solamente existe un tipo de gelatina. En otra realización más, la gelatina es una combinación de al menos dos tipos de gelatina. En una realización, la cantidad de gelatina en la composición de cubierta entérica es de alrededor de 10% en peso a alrededor de 80% en peso, alrededor de 15% en peso a alrededor de 60% en peso, alrededor de 20% en peso a alrededor de 55% en peso, alrededor de 25% en peso a alrededor de 50% en peso, alrededor de 30% en peso a alrededor de 45% en peso, o alrededor de 35% en peso a alrededor de 40% en peso en función del peso total de la composición de cubierta.

[0047] En algunas realizaciones, la composición de cubierta de la cápsula blanda puede incluir un derivado de celulosa, como puede ser hidroxipropil metilcelulosa (HPMC). En una realización, la cantidad de derivado de celulosa (por ejemplo, HPMC) en la composición de cubierta es de alrededor de 0,15% en peso a alrededor de 4,0% en peso, más preferentemente de alrededor de 0,20% en peso a alrededor de 2,0% en peso, y más preferentemente de alrededor de 0,25% en peso a alrededor de 1,4% en peso. En algunas realizaciones, la composición de cubierta de cápsula entérica puede comprender HPMC, metilcelulosa (MC), hidroxipropilcelulosa (HPC), o sus combinaciones. El derivado de celulosa puede agregarse a la composición de cubierta para atenuar la reducción potencial en la resistencia al gel. La concentración de derivado de celulosa en la composición de cubierta entérica puede encontrarse en una cantidad efectiva para mejorar la resistencia al gel pero no tan alta para interferir con el sello.

[0048] En algunas realizaciones, la composición de cubierta de la cápsula blanda también puede incluir goma gelana, dextrosa, agua, o una de sus combinaciones. En algunas realizaciones, la cantidad de dextrosa puede ser de alrededor de 0,001% en peso a alrededor de

10% en peso, alrededor de 0,001% en peso a alrededor de 5% en peso, alrededor de 0,01% en peso a alrededor de 4,5% en peso, alrededor de 0,01% en peso a alrededor de 4% en peso, alrededor de 0,1% en peso a alrededor de 3% en peso, o alrededor de 1% en peso a alrededor de 2,5% en peso en función del peso total de la composición de cubierta.

[0049] En una realización, la composición de cubierta de la cápsula blanda puede opcionalmente comprender agentes adicionales como por ejemplo agentes de coloración, agentes de sabor, agentes endulzantes, rellenos, antioxidantes, diluyentes, modificadores del pH u otros excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables como por ejemplo tintas sintéticas y óxidos minerales.

[0050] Los agentes de coloración apropiados de ejemplo pueden incluir, a mero título enunciativo, colores como por ejemplo blanco, negro, amarillo, azul, verde, rosa, rojo, naranja, violeta, índigo, y marrón. En realizaciones específicas, el color de la forma farmacéutica puede indicar los contenidos (por ejemplo, uno o más ingredientes activos) que estén contenidos en ella.

[0051] Los agentes de sabor apropiados de ejemplo pueden incluir, a mero título enunciativo, “extracto de sabor” obtenido al extraer una parte de una materia prima, por ejemplo, material animal o vegetal, a menudo mediante el uso de un disolvente como por ejemplo etanol o agua; esencias naturales obtenidas al extraer aceites esenciales de flores, frutas, raíces, etcétera, o de las plantas enteras.

[0052] Los agentes de sabor de ejemplo adicionales que pueden estar en la forma farmacéutica pueden incluir, a mero título enunciativo, compuestos para refrescar el aliento como mentol, menta verde, y canela, granos de café, otros sabores o fragancias como por ejemplo sabores de frutas (por ejemplo, cereza, naranja, uva, etcétera), especialmente los que se utilizan para la higiene oral, así como también activos utilizados en la limpieza dental y oral como por ejemplo bases de amonio cuaternario. El efecto de los sabores puede mejorarse con el uso de mejoradores como el ácido tartárico, ácido cítrico, vainillina, o similares.

[0053] Los agentes endulzantes de ejemplo pueden incluir, a mero título enunciativo, uno o más endulzantes artificiales, uno o más endulzantes naturales, o una combinación de ellos. Los endulzantes artificiales incluyen, por ejemplo, acesulfamo y sus varias sales como por ejemplo la sal de potasio (disponible como Sunett®), alitamo, aspartamo (disponible como NutraSweet® y Equal®), sal de aspartamo-acesulfamo (disponible como Twinsweet®), dihidrocalcona de neohesperidina, dihidrocalcona de naringina, compuestos de dihidrocalcona,

neotamo, ciclamato de sodio, sacarina y sus varias sales como por ejemplo la sal de sodio (disponible como Sweet'N Low®), estevia, derivados del sufijo cloro de sacarosa como por ejemplo sucralosa (disponible como Kaltame® y Splenda®), y mogrósidos. Los endulzantes naturales incluyen, por ejemplo, glucosa, dextrosa, azúcar invertida, fructosa, sacarosa, glicirricina; glicirricinato de monoamonio (comercializado bajo el nombre comercial MagnaSweet®); Stevia rebaudiana (Esteviósido), endulzantes naturales intensivos, como por ejemplo Lo Han Kuo, polioles como por ejemplo sorbitol, manitol, xilitol, eritritol, y similares.

[0054] En algunas realizaciones, el polímero entérico del recubrimiento puede ser un polímero de acrílico, un polímero de ácido metacrílico, celulosa acetato succinato, celulosa acetato ftalato, celulosa acetato butirato, hidroxipropil metil celulosa ftalato, hidroxipropil metil celulosa acetato succinato (hipromelosa acetato succinato), polivinil acetato ftalato (PVAP), sal de ácido algínico, como por ejemplo alginato de sodio, alginato de potasio, ácido esteárico, goma laca o una combinación entre ellos. En algunas realizaciones, el polímero entérico puede ser un polímero de acrílico, un polímero de ácido metacrílico, o una combinación de ambos. En algunas realizaciones, el polímero entérico puede ser una dispersión acuosa de un copolímero aniónico en función del acrilato de metilo, metil metacrilato y ácido metacrílico.

[0055] En algunas realizaciones de la cápsula blanda de liberación tardía, el recubrimiento puede además incluir un plastificante. El plastificante puede ser un glicérido, citrato de trietilo o una combinación de ambos.

[0056] En algunas realizaciones, el polímero entérico en el recubrimiento se encuentra en una cantidad de alrededor de 10% en peso a alrededor de 60% en peso, alrededor de 15% en peso a alrededor de 50% en peso, alrededor de 20% en peso a alrededor de 40% en peso, alrededor de 25% en peso a alrededor de 35% en peso, o alrededor de 30% en peso en función del peso total del recubrimiento. En algunas realizaciones, la cantidad de plastificante en el recubrimiento puede estar presente en una cantidad de alrededor de 2% en peso a alrededor de 10% en peso, alrededor de 3% en peso a alrededor de 9% en peso, alrededor de 4% en peso a alrededor de 8% en peso, o alrededor de 5% en peso en función del peso total del recubrimiento.

[0057] En algunas realizaciones, la cápsula blanda puede tener una dosis de omega-3 en una cantidad de alrededor de 100 mg a alrededor de 1000 mg, alrededor de 150 mg a alrededor de 900 mg, alrededor de 200 mg a alrededor de 800 mg, alrededor de 300 mg a alrededor de 700 mg, alrededor de 350 mg a alrededor de 600 mg, o alrededor de 400 mg a alrededor de 500 mg por dosis.

[0058] En algunas realizaciones, la cápsula blanda de liberación tardía puede analizarse en una prueba de desintegración en un aparato de modelo NT-40H de cesta portatubos en un recipiente de 1000 mL a alrededor de $37\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ (detallado más adelante). La cápsula blanda entérica de acuerdo con la presente realización puede permanecer intacta por alrededor de una hora, alrededor de dos horas, alrededor de tres horas, alrededor de cuatro horas, alrededor de cinco horas, o al menos alrededor de 1 hora, al menos alrededor de 2 horas, al menos alrededor de 3 horas, al menos alrededor de 4 horas, al menos alrededor de 5 horas, o al menos alrededor de 6 horas, o alrededor de 1 hora a alrededor de 6 horas, alrededor de 1 hora a alrededor de 4 horas, o alrededor de 1 hora a alrededor de 2 horas en un medio ácido. En algunas realizaciones, la cápsula blanda puede desintegrarse en alrededor de 30 minutos o menos en el fluido intestinal, en alrededor de 20 minutos o menos, en alrededor de 10 minutos o menos, en alrededor de 5 minutos o menos. En ciertas realizaciones, los resultados previos también se pueden lograr para una cápsula blanda en condiciones de estabilidad acelerada de $25^{\circ}\text{C}/60\%$ RH, $30^{\circ}\text{C}/65\%$ RH, o $40^{\circ}\text{C}/75\%$ RH a 1 mes, 3 meses, 6 meses, 12 meses, 18 meses, 22 meses, o 24 meses.

[0059] Las pruebas de desintegración llevadas a cabo en el presente documento se armonizan con la Farmacopea Europea y la Farmacopea de los Estados Unidos para las preparaciones recubiertas entéricas. El aparato que se utilizó para las pruebas de desintegración es del modelo NT-40H (fabricado por Toyama Sangyo Co. Ltd.). El aparato es una cesta portatubos, un recipiente de forma baja de 1000 mL, de 138 a 160 mm de altura y con un diámetro interno de 97 a 115 mm para el fluido de inmersión, una disposición termostática para calentar el fluido entre $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $39\text{ }^{\circ}\text{C}$, y un dispositivo para aumentar y disminuir la cesta en el fluido de inmersión en una tasa de frecuencia constante entre 29 y 32 ciclos por minuto a través de una distancia no menor a 53 mm y no mayor a 57 mm. El volumen del fluido en vaso es tal que en el punto más alto del pulso hacia arriba de la malla metálica permanece al menos 15 mm por debajo de la superficie del fluido y desciende a no menos de 25 mm desde el fondo del vaso en el pulso hacia abajo. En ningún momento debe sumergirse la parte superior de la cesta portatubos. El tiempo necesario para el pulso hacia arriba es igual al tiempo necesario para el pulso hacia abajo, y el cambio en la dirección del pulso es una transición suave, en lugar de una inversión abrupta del movimiento. La cesta portatubos se mueve verticalmente a lo largo de su eje. No hay movimiento o moción horizontal del eje que se pueda apreciar desde el eje vertical.

[0060] Las pruebas de desintegración en el presente documento se llevaron a cabo a alrededor de $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ a un volumen de fluido de 1000 mL. El fluido de prueba de desintegración 1 (también denominado en el presente documento “jugo gástrico artificial”) fue una solución de 2 g/L de ácido cloruro-clorhídrico de sodio con un pH de 1,2. El fluido de prueba de desintegración 2 (también denominado en el presente documento “fluido intestinal artificial”) fue una solución de 0,2 mol/L de potasio dihidrógeno fosfato – 0,2 mol/L de solución de hidróxido de sodio con un pH de 6,8.

[0061] La prueba de desintegración con el primer fluido se llevó a cabo durante alrededor de 120 minutos al ubicar una unidad en cada uno de los seis tubos de la cesta, sumergir la cesta (y en consecuencia las unidades) en el primer fluido de prueba, y levantar la cesta del fluido para observar si se habían desintegrado las unidades. La desintegración se define como el estado en el que la unidad se desintegra o la composición de cubierta entérica se rompe o agrieta. La prueba se considera aprobada si ninguna de las seis unidades se desintegra. Se lleva a cabo una prueba similar con el segundo fluido de prueba de desintegración durante el periodo seleccionado.

[0062] En algunas realizaciones, la prueba de desintegración se puede llevar a cabo durante alrededor de 150 minutos, alrededor de 120 minutos, alrededor de 105 minutos, alrededor de 90 minutos, alrededor de 75 minutos, alrededor de 60 minutos, alrededor de 45 minutos, alrededor de 30 minutos, alrededor de 15 minutos, alrededor de 10 minutos, o alrededor de 5 minutos.

[0063] En ciertas realizaciones, se puede llevar a cabo una prueba de desintegración de dos etapas en la cápsula blanda de la presente divulgación. En la prueba de desintegración de dos etapas, la cápsula blanda se somete a un medio ácido (pH = 1,2) y luego un medio tampón (pH = 6,8). Al exponer el medio ácido y el de tampón, la cápsula blanda puede permanecer intacta por al menos alrededor de 1 hora, al menos alrededor de 2 horas, al menos alrededor de 3 horas, al menos alrededor de 4 horas, al menos alrededor de 5 horas, al menos alrededor de 6 horas, o durante alrededor de 1 a 6 horas, alrededor de 1 hora a alrededor de 5 horas, alrededor de 1 hora a alrededor de 4 horas, alrededor de 1 hora a alrededor de 3 horas, o alrededor de 1 hora a alrededor de 2 horas. En ciertas realizaciones, los resultados previos pueden lograrse también para una cápsula blanda en condiciones de almacenamiento aceleradas de $25^{\circ}\text{C}/60\%$ RH, $30^{\circ}\text{C}/65\%$ RH, o $40^{\circ}\text{C}/75\%$ RH a 1 mes, 3 meses, 6 meses, 12 meses, 18 meses, 22 meses, o 24 meses. En ciertas realizaciones, luego de cualquiera de las condiciones de almacenamiento

aceleradas divulgadas en el presente documento, el tiempo intacto no cambia desde el tiempo 0 en más de 20%, en más de 10% o en más de 5% a 1 hora, 4 horas, u 8 horas.

[0064] En ciertas realizaciones, se puede llevar a cabo una prueba de desintegración de dos etapas sobre la cápsula blanda de la presente divulgación. En la prueba de desintegración de dos etapas, la cápsula blanda se somete a un medio ácido ($\text{pH} = 1,2$) seguido de un medio tampón ($\text{pH} = 7,5$). Al exponerse al medio ácido y el de tampón, la cápsula blanda puede permanecer intacta durante al menos alrededor de 1 hora, a menos alrededor de 2 horas, al menos alrededor de 3 horas, al menos alrededor de 4 horas, al menos alrededor de 5 horas, al menos alrededor de 6 horas, o durante alrededor de 1 hora a 6 horas, alrededor de 1 hora a alrededor de 5 horas, alrededor de 1 hora a alrededor de 4 horas, alrededor de 1 hora a alrededor de 3 horas, o alrededor de 1 hora a alrededor de 2 horas. En ciertas realizaciones, los resultados previos también se pueden lograr para una cápsula blanda bajo condiciones de almacenamiento aceleradas de $25^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH}$, $30^{\circ}\text{C}/65\% \text{ RH}$, o $40^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH}$ a 1 mes, 3 meses, 6 meses, 12 meses, 18 meses, 22 meses, o 24 meses. En ciertas realizaciones, luego de cualquiera de las condiciones de almacenamiento aceleradas divulgadas en el presente documento, el tiempo intacto no cambia desde el tiempo 0 en más de 20%, en más de 10% o en más de 5% a 1 hora, 4 horas, u 8 horas.

[0065] En ciertas realizaciones, la prueba de desintegración se puede llevar a cabo con el uso de un tapón con un pH de 7,5. En estas condiciones, la cápsula blanda puede desintegrarse en alrededor de 30 minutos o menos, alrededor de 25 minutos o menos, alrededor de 20 minutos o menos, alrededor de 15 minutos, alrededor de 10 minutos o menos, o alrededor de 5 minutos o menos. En ciertas realizaciones, la prueba de desintegración se puede llevar a cabo con un tapón con un pH de 7,5 y bajo condiciones de almacenamiento aceleradas de $5^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH}$, $30^{\circ}\text{C}/65\% \text{ RH}$, o $40^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH}$ a 1 mes, 3 meses, 6 meses, 12 meses, 18 meses, 22 meses, o 25 meses. En estas condiciones, la cápsula blanda se puede desintegrar en alrededor de 45 minutos o menos, alrededor de 40 minutos o menos, alrededor de 35 minutos o menos, alrededor de 30 minutos o menos, alrededor de 25 minutos o menos, alrededor de 20 minutos o menos, alrededor de 15 minutos o menos, alrededor de 10 minutos o menos, o alrededor de 5 minutos o menos.

[0066] En algunas realizaciones, la cápsula blanda puede analizarse bajo una prueba de absorción de humedad al exponer la cápsula blanda a un medio acuoso. La cápsula blanda puede tener una absorción de humedad menor al 2%, menor al 1,5%, menor al 1%, menor al

0,8%, menor al 0,6%, menor al 0,5%, menor al 0,4%, menor al 0,3%, menor al 0,2%, menor al 0,1%, o menor al 0,05% luego de la exposición de la cápsula blanda luego de 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 60 minutos, o 120 minutos. En ciertas realizaciones, los resultados previos también se pueden lograr para una cápsula blanda bajo condiciones de almacenamiento aceleradas de 25°C/60% RH, 30°C/65% RH, o 40°C/75% RH a 1 mes, 3 meses, 6 meses, 12 meses, 18 meses, 22 meses, o 24 meses.

[0067] El encapsulamiento del material de relleno se puede lograr de cualquier manera convencional. A modo de ejemplo, se puede utilizar una encapsulación de troqueladora rotativa.

[0068] De acuerdo con una realización, se prepara una cápsula blanda entérica mediante el proceso que comprende las siguientes etapas: preparar el material de relleno; el material de relleno incluye un agente activo; encapsular el material de relleno en una composición de cubierta, en la que la composición de cubierta incluye pectina, y por lo tanto forma una cápsula blanda. La cápsula posteriormente se recubre con una composición de recubrimiento que comprende un polímero entérico, de forma tal que la cápsula posea alrededor de 1% a alrededor de 10% de aumento de peso.

[0069] El proceso de preparación de la cápsula blanda incluye la preparación de la composición de cubierta, en la que la composición de cubierta puede incluir pectina, un plastificante, gelatina, goma gelana, dextrosa, agua, o una de sus combinaciones como se describen en el presente documento.

[0070] La composición de recubrimiento se prepara posteriormente al preparar una suspensión de recubrimiento que incluye un polímero entérico, un plastificante, agua, o una combinación de ellos. En ciertas realizaciones, el polímero entérico puede incluir un copolímero aniónico con base de acrilato de metilo.

[0071] En ciertas realizaciones, la presente invención se orienta a una o más de las siguientes listas de elementos:

1. Una cápsula blanda de liberación tardía puede incluir: un material de relleno, en el que el material de relleno comprende un agente activo; una composición de cubierta, en la que la composición de cubierta comprende pectina; y un recubrimiento que comprende un polímero entérico.

2. La cápsula blanda de liberación tardía del elemento 1, en la que el recubrimiento provee un aumento de peso de alrededor del 1% a alrededor del 10% en peso, o alrededor de 2% a alrededor del 5% de la cápsula.
3. La cápsula blanda de liberación tardía de los elementos 1 o 2, en la que la composición de cubierta comprende además un plastificante.
4. La cápsula blanda de liberación tardía del elemento 3, en la que el plastificante comprende glicerol, glicerina, sorbitol, solución de sorbitol sorbitano, triacetina, polisorbato, o combinaciones entre ellos.
5. La cápsula blanda de liberación tardía de cualquiera de los elementos 3 a 4, en la que el plastificante comprende glicerina y solución de sorbitol sorbitano.
6. La cápsula blanda de liberación tardía del elemento 4, en la que el polisorbato comprende Tween 20, Tween 80, o combinaciones entre ellos.
7. La cápsula blanda de liberación tardía de cualquiera de los elementos previos, en la que la composición de cubierta además comprende gelatina.
8. La cápsula blanda de liberación tardía del elemento 7, en la que la gelatina se selecciona del grupo que consiste en gelatina del Tipo A, gelatina del Tipo B, y mezclas entre ellas.
9. La cápsula blanda de liberación tardía del elemento 7, en la que la gelatina se selecciona del grupo que consiste en gelatina de pescado, gelatina de cuero, gelatina de hueso, y mezclas entre ellas.
10. La cápsula blanda de liberación tardía de cualquiera de los elementos previos, en la que la composición de cubierta además comprende goma gelana.
11. La cápsula blanda de liberación tardía de cualquiera de los elementos previos, en la que la composición de cubierta además comprende dextrosa.
12. La cápsula blanda de liberación tardía de cualquiera de los elementos previos, en la que la composición de cubierta además comprende agua.
13. La cápsula blanda de liberación tardía de cualquiera de los elementos previos, en la que la pectina es una pectina de metoxilo bajo.
14. La cápsula blanda de liberación tardía de cualquiera de los elementos previos, en la que el polímero entérico es un polímero de acrílico, un polímero de ácido metacrílico, celulosa

acetato succinato, celulosa acetato ftalato, celulosa acetato butirato, hidroxipropil metil celulosa ftalato, hidroxipropil metil celulosa acetato succinato (hipromelosa acetato succinato), polivinil acetato ftalato (PVAP), sal de ácido algínico, como por ejemplo alginato de sodio, alginato de potasio, ácido esteárico, goma laca o una combinación entre ellos.

15. La cápsula blanda de liberación tardía del elemento 14, en la que la sal de ácido algínico es alginato de sodio, alginato de potasio, o una combinación entre ellos.

16. La cápsula blanda de liberación tardía del elemento 14, en la que el polímero entérico es un polímero de acrílico, un polímero de ácido metacrílico, o una combinación entre ellos.

17. La cápsula blanda de liberación tardía de cualquiera de los elementos previos, en la que el recubrimiento además comprende un plastificante.

18. La cápsula blanda de liberación tardía del elemento 17, en la que el plastificante comprende glicérido, citrato de trietilo, o una combinación entre ellos.

19. La cápsula blanda de liberación tardía de cualquiera de los elementos previos, en la que la pectina se encuentra en una cantidad de alrededor de 2,5% en peso a alrededor de 20% en peso, alrededor de 5% en peso a alrededor de 18% en peso, 7,5% en peso a alrededor de 15% en peso, o alrededor de 10% en peso a alrededor de 12% en peso en función del peso total de la composición de cubierta.

20. La cápsula blanda de liberación tardía de cualquiera de los elementos 7 a 9, en la que la gelatina se encuentra en una cantidad de alrededor de 15% en peso a alrededor de 60% en peso, alrededor de 20% en peso a alrededor de 55% en peso, alrededor de 25% en peso a alrededor de 50% en peso, alrededor de 30% en peso a alrededor de 45% en peso, o alrededor de 35% en peso a alrededor de 40% en peso en función del peso total de la composición de cubierta.

21. La cápsula blanda de liberación tardía del elemento 11, en la que la dextrosa se encuentra en una cantidad de alrededor de 0,001% en peso a alrededor de 5% en peso, alrededor de 0,01% en peso a alrededor de 4,5% en peso, alrededor de 0,01% en peso a alrededor de 4% en peso, alrededor de 0,1% en peso a alrededor de 3% en peso, o alrededor de 1% en peso a alrededor de 2,5% en peso en función del peso total de la composición de cubierta.

22. La cápsula blanda de liberación tardía de cualquiera de los elementos 4 a 6, en la que el plastificante se encuentra en una cantidad de alrededor de 5% en peso a alrededor de 60% en peso, alrededor de 10% en peso a alrededor de 55% en peso, alrededor de 15% en peso a

alrededor de 50% en peso, alrededor de 20% en peso a alrededor de 45% en peso, o alrededor de 25% en peso a alrededor de 35% en peso, en función del peso total de la composición de cubierta.

23. La cápsula blanda de liberación tardía de cualquiera de los elementos previos, en la que el polímero entérico se encuentra en una cantidad de alrededor de 20% en peso a alrededor de 40% en peso, alrededor de 25% en peso a alrededor de 35% en peso, o alrededor de 30% en peso, en función del peso total del recubrimiento.

24. La cápsula blanda de liberación tardía del elemento 17, en la que el plastificante se encuentra en una cantidad de alrededor de 2% en peso a alrededor de 10% en peso, alrededor de 3% en peso a alrededor de 9% en peso, alrededor de 4% en peso a alrededor de 8% en peso, o alrededor de 5% en peso, en función del peso total del recubrimiento.

25. La cápsula blanda de liberación tardía de cualquiera de los elementos previos, en la que la composición de cubierta no se quiebra a un pH de 1,2 en 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, o 60 minutos al medirse con un Aparato USP II con paletas a 50 RPM, 750 ml de medio ácido HCL de 0,1N ajustado al pH con solución tampón de fosfato.

26. La cápsula blanda de liberación tardía de cualquiera de los elementos previos, en la que la composición de cubierta no se quiebra a un pH de entre 6 y 7 en 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, o 60 minutos, al medirse con un Aparato USP II con paletas a 50 RPM, 750 ml de medio ácido HCL de 0,1N ajustado al pH con solución tampón de fosfato.

27. Un proceso para preparar una cápsula blanda de liberación tardía de cualquiera de los elementos previos que incluye las siguientes etapas:

preparar un material de relleno que comprende un agente activo;

encapsular el material de relleno con una composición de cubierta que comprende pectina para formar una cápsula; y

recubrir la cápsula con una composición de cubierta que comprende un polímero entérico.

EJEMPLOS

[0072] Las realizaciones específicas de la invención se expresarán a continuación por referencia a los siguientes ejemplos. Debe entenderse que estos ejemplos se divulgan solamente a modo ilustrativo de la invención y no deberán considerarse de ninguna manera limitantes del alcance de la presente invención.

Recubrimiento de una Cápsula Blanda de Liberación Tardía

[0073] Un lote de cápsulas blandas de liberación tardía recubiertas se fabricó de acuerdo con la presente divulgación. Un lote de cápsulas blandas de liberación tardía de 1000 mg se utilizó para el experimento de recubrimiento. El material de relleno fue aceite de pescado refinado que contenía 300 mg de Omega 3. La composición de cubierta de la cápsula blanda de liberación tardía se resume en la Tabla 1.

Tabla 1. Composición de Cubierta Blanda

Descripción del Elemento	% (% en peso)
Pectina	5,0 – 18,0
Gelatina	25,0 – 48,0
Dextrosa	0,01 – 2,20
Glicerina	8,0 – 22,0
Solución de sorbitol sorbitano	4,0 – 36,0
Agua Purificada	5,0 – 18,0
Total	100,00

[0074] Se preparó una composición de recubrimiento con la inclusión de EUDRAGIT® FS30D, una dispersión acuosa de un copolímero aniónico con base de acrilato de metilo, metil metacrilato y ácido metacrílico, y se utilizó para el polímero de revestimiento. La composición de recubrimiento también incluyó PlasACRYL® T20 como plastificante, en la que el PlasACRYL® T20 se considera que incluye una suspensión acuosa 20% que incluye un agente antiadherente, un plastificante y un estabilizante. La composición de recubrimiento se preparó como una suspensión de recubrimiento, que se resume en la Tabla 2.

Tabla 2. Composición de Suspensión de Recubrimiento

Descripción del Elemento	Suspensión de Recubrimiento (% en peso)
EUDRAGIT® FS30D	30,305
PlasACRYL® T20	4,545
Agua Purificada, USP, EP	65,000
Total	100,00

[0075] Las cápsulas blandas de aceite de pescado de liberación tardía de 1000 mg se recubrieron para lograr aumentos de peso del 2%. Las cápsulas blandas recubiertas se sometieron a varias pruebas para evaluar la robustez de la propiedad entérica. Las cápsulas recubiertas también se empaquetaron en botellas de HDPE selladas por inducción y se ubicaron en estabilidad de desarrollo bajo condiciones aceleradas de acuerdo con el protocolo de estabilidad ISS-21-047.

Cápsulas Blandas de Liberación Inmediata Recubiertas Comparativas

[0076] Un lote de cápsulas blandas de aceite de pescado recubiertas se fabricó a efectos comparativos. Un lote de cápsulas blandas de aceite de pescado de liberación inmediata de 1000 mg se utilizó para el ensayo de recubrimiento. El material de relleno fue aceite de pescado con 300 mg de Omega 3. La fórmula de cubierta de la cápsula blanda de liberación inmediata se resume en la Tabla 3.

Tabla 3. Fórmula de Cubierta Blanda

Descripción del Elemento	% (% en peso)
Gelatina	28,0 – 56,0
Glicerina	12,0 – 35,0
Agua Purificada	5,0 – 18,0
Total	100,00

[0077] Las cápsulas blandas de aceite de pescado de liberación inmediata de 1000 mg se recubrieron con el uso de la misma suspensión de recubrimiento descrita en la Tabla 2 para

lograr aumentos de peso del 2% (Sublote 21SC-12A) y 3,6% (Sublote 21SC-12B) respectivamente. Las cápsulas recubiertas se sometieron a varias pruebas para evaluar la robustez de la propiedad entérica. Las cápsulas de liberación inmediata recubiertas también se empaquetaron en botellas de HDPE selladas por inducción y se ubicaron en estabilidad de desarrollo bajo condiciones aceleradas de acuerdo con los protocolos de estabilidad ISS-22-027 e ISS-22-028.

Pruebas de Desintegración y Ruptura

[0078] Las cápsulas blandas de aceite de pescado de liberación tardía recubiertas de 1000 mg y las cápsulas blandas de aceite de pescado de liberación inmediata recubiertas de 1000 mg se sometieron a pruebas de desintegración de dos etapas y pruebas de ruptura de dos etapas.

[0079] Las pruebas de desintegración se llevaron a cabo con el uso de un aparato de desintegración B, ERWEKA, Modelo: ZT 224. En la etapa ácida, se utilizó 0,1N de HCl; en la etapa de tapón, se utilizaron soluciones de tapón de fosfato de pH 6,8 y pH 7,5.

[0080] Las pruebas de ruptura de dos etapas se llevaron a cabo con el uso de un aparato de disolución II, Distek, Modelo: 2500. En la etapa ácida, se utilizó medio biorrelevante FaSSGF con enzima (Pepsina) pH 1,6; en la etapa tapón, se utilizó una solución de tapón de fosfato con enzima (Pancreatina) pH 7,5.

[0081] Las cápsulas blandas de aceite de pescado de liberación tardía recubiertas de 1000 mg, las cápsulas blandas de aceite de pescado de liberación inmediata recubiertas de 1000 mg y las cápsulas blandas de aceite de pescado de liberación tardía no recubiertas de 1000 mg también se sometieron a pruebas de absorción de humedad, en las que se comparó el aumento de peso de las cápsulas luego de la exposición a varios periodos. El medio de impregnación utilizado en el presente estudio fue el mismo medio ácido de 0,1N HCl utilizado en las pruebas de desintegración.

Resultados de la Prueba de Desintegración de Cápsula

[0082] La Tabla 4 resume los datos de resistencia a la ruptura para las cápsulas no recubiertas y las cápsulas blandas de aceite de pescado de liberación tardía recubiertas con 2% de aumento de peso. Los datos de resistencia a la ruptura fueron similares antes y después de la etapa de

recubrimiento. De esta manera, el recubrimiento no pareció afectar la robustez física de la cápsula blanda de liberación tardía.

Tabla 4. Resistencia a la Ruptura de las Cápsulas Blandas de Aceite de Pescado de Liberación Tardía Recubiertas de 1000 mg

Muestra	Resistencia a la Ruptura (kg)	Distancia Recorrida (mm)
Lote 4701394 (Sin recubrir)	99,4	4,91
21SC-09 A (aumento de peso del 2%)	110,7	4,74

[0083] La Tabla 5 resume los resultados de las pruebas de la desintegración en dos etapas en el Momento cero, justo después de haber recubierto las cápsulas blandas.

Tabla 5. Resultados de Desintegración de Cápsulas Blandas de Liberación Tardía Recubiertas de 1000 mg en T0

Muestra		Momento de Desintegración						Resultado
	Recipiente	1	2	3	A	B	C	(min)
21SC-09A	Ácido (pH 1,2) 2 horas	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta
	Tapón (pH 6,8) 1 hora	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta
	Tapón (pH 7,5)	24min	24min	22min	26min	27min	23 min	24 min

[0084] Los resultados previos muestran que un 2% de aumento de peso dio como resultado cápsulas blandas con propiedad entérica robusta. Cabe destacar que las cápsulas blandas recubiertas dieron como resultado cápsulas blandas intactas en el medio ácido de HCl con pH 1,2 y el medio de tapón de fosfato con pH 6,8. No obstante, las cápsulas blandas recubiertas con 2% de aumento de peso se rompieron en medio de tapón con pH 7,5 en un promedio de 24 minutos. El umbral incrementado de pH para las cápsulas blandas recubiertas permite una entrega colónica de una forma farmacéutica.

[0085] La Tabla 6 resume los resultados de la desintegración en dos etapas al mes 1 y a los 3 meses bajo condiciones de estabilidad aceleradas (40°C/75% RH), respectivamente.

Tabla 6. Resultados de Desintegración de Cápsulas Blandas de Liberación Tardía Recubiertas de 1000 mg en T1 y T3

Muestra	Tiempo de Desintegración (minutos)							Resultado
21SC-09A (2% aumento de peso)	Recipiente	1	2	3	A	B	C	(min)
T=1M Estabilidad (40°C/75%RH)	Ácido (1,2)	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta
	Buffer (6,8)	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta
	Tapón (7,5)	35	31	34	36	36	31	34 min
T=3M Estabilidad (40°C/75%RH)	Ácido (1,2)	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta
	Tapón (7,5)	42	41	43	43	44	44	43 minutos

[0086] Para la cápsula blanda de liberación tardía recubierta con 2% de aumento de peso (21SC-09A) en T = 1 mes, las cápsulas blandas permanecieron intactas en el medio de pH 1,2 y de pH 6,8 y se rompieron a los 34 minutos en la solución tapón de pH 7,5. En T = 3 meses, las cápsulas blandas de liberación tardía recubiertas permanecieron intactas en el medio de HCl de pH 1,2 y se rompieron a los 43 minutos en la solución tapón de fosfato de pH 7,5.

[0087] La Tabla 7 resume los resultados de las pruebas de la desintegración en dos etapas a los 6 meses y 12 meses bajo condiciones de estabilidad a largo plazo (25°C/60% RH), 18 meses bajo condiciones de estabilidad intermedias (30°C/65% RH), 6 meses bajo condiciones de estabilidad aceleradas (40°C/75% RH) y 22 meses bajo condiciones de retención de temperatura ambiente.

Tabla 7. Resultados de Desintegración de Cápsula Blanda de Liberación Tardía Recubiertas de 1000 mg en T6, T12, T18, y T22 (con disco etapa de tapón)

Muestra	Tiempo de Desintegración (minutos)							Resultado
	Recipiente	1	2	3	A	B	C	
21SC-09A (2% aumento de peso)								(min)
T=6M Estabilidad (25°C/60%RH)	Ácido (1,2)	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta
	Tapón (7,5)	9	10	13	10	12	13	11 min
T=6M Estabilidad (40°C/75%RH)	Ácido (1,2)	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta
	Tapón (7,5)	16	17	19	16	17	18	17 minutos
T=12M Estabilidad (25°C/60%RH)	Ácido (1,2)	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta
	Tapón (7,5)	12	15	15	14	17	17	15 min
T=18M Estabilidad (30°C/65%RH)	Ácido (1,2)	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta
	Tapón (7,5)	14	15	15	15	16	17	15 min
T=22M Estabilidad (RT Retención)	Ácido (1,2)	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta	Intacta
	Tapón (7,5)	10	11	12	10	10	12	11 min

[0088] Para las cápsulas blandas de liberación tardía recubiertas con 2% de aumento de peso (21SC-09A) en T = 6 meses (25°C/60% RH), las cápsulas blandas permanecieron intactas en pH 1,2 y se rompieron a los 11 minutos en la solución tapón de fosfato con pH 7,5 y en T = 12 meses (25°C/60% RH), las cápsulas blandas permanecieron intactas en pH 1,2 y se rompieron a los 15 minutos en la solución tapón de fosfato con pH 7,5. Para T = 6 meses (40°C/75% RH), las cápsulas blandas de liberación tardía permanecieron intactas en medio de HCl con pH 1,2 y se rompieron a los 17 minutos en la solución tapón de fosfato con pH 7,5. Para T = 18 meses (30°C/65% RH), las cápsulas blandas de liberación tardía permanecieron intactas en el medio de HCl con pH 1,2 y se rompieron a los 15 minutos en la solución tapón de fosfato con pH 7,5. Para T = 22 meses (RT Retención), las cápsulas blandas de liberación tardía permanecieron intactas en el medio de HCl con pH 1,2 y se rompieron a los 11 minutos en la solución tapón de fosfato de pH 7,5.

[0089] Los resultados de las cápsulas blandas de aceite de pescado de liberación inmediata recubiertas también se presentan en el presente documento. La Tabla 8 resume los datos de desintegración en dos etapas para las cápsulas blandas de liberación inmediata recubiertas con 2% de aumento de peso y 3,6% de aumento de peso, respectivamente.

[0090] La cápsula blanda de liberación inmediata recubierta con 2% de aumento de peso (21SC-12A) se quebró en medio de HCl de pH 1,2 y no cumplió los requisitos para la forma farmacéutica entérica. La cápsula de liberación inmediata recubierta con 3,6% de aumento de peso (21SC-12B) no se rompió completamente en el medio ácido de pH 1,2. No obstante, todas las cápsulas blandas liberaron una cantidad pequeña de material de relleno, lo que es un indicador de propiedad entérica insuficiente.

Tabla 8. Resultados de Desintegración de Cápsulas Blandas de Liberación Inmediata Recubiertas de 1000 mg con 2% y 3,6% de Aumento de Peso

Muestra	Recipiente de Desintegración						Resultados
21SC-12A (2% Recubrimiento)	1	2	3	A	B	C	Promedio (min)
Ácida (pH 1,2) 2 horas	Intacto	Intacto	Quebrado	Intacto	Quebrado	Intacto	Quebrado
Tapón (pH=7,5)	No se llevó a cabo debido a que las cápsulas se rompieron en la etapa ácida						
21SC-12B (3,6% Recubrimiento)	1	2	3	A	B	C	Promedio (min)
Ácida (pH 1,2) 2 horas	Filtrado	Filtrado	Filtrado	Filtrado	Filtrado	Filtrado	Filtrado
Tapón (pH=7,5)	22 min	22 min	22 min	22 min	22 min	22 min	22 min

Pruebas de Ruptura de Dos Etapas

[0091] La Tabla 9 resume los datos de ruptura en dos etapas para las cápsulas blandas de liberación tardía recubiertas con 2% de aumento de peso (21SC-09A) y las cápsulas blandas de liberación inmediata recubiertas con 2% de aumento de peso (21SC-12A) y 3,6% de aumento de peso (21SC-12B), respectivamente.

[0092] Para las cápsulas blandas de liberación tardía recubiertas con 2% de aumento de peso (21SC-09A), las cápsulas permanecieron intactas en FaSSGF con enzima y se rompieron en un promedio de 15 minutos en la solución tapón de fosfato de pH 7,5 con enzima. Hubo gotas de

aceite muy pequeñas observadas en 4 de 6 recipientes durante la primera etapa ácida, pero las cápsulas permanecieron intactas, y no se observó liberación adicional.

[0093] Las cápsulas blandas de liberación inmediata recubiertas con 2% de aumento de peso (21SC-12A) y 3,6% de aumento de peso (21SC-12B) liberaron una cantidad pequeña de material de relleno (más del 10%) en un medio de pH FaSSGF con enzima, lo que es un indicador de propiedad entérica insuficiente.

Tabla 9. Resultados de Pruebas de Ruptura en Dos Etapas de Cápsula Blanda de Liberación Tardía Recubierta con 2% de aumento de peso y Cápsula Blanda de Liberación Inmediata Recubierta con 2% y 3,6% de aumento de peso

Muestra	Etapas	Recipiente de Disolución						Resultados
21SC-09A (OptiGel® DR con 2% Recubrimiento)		<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	Promedio (min)
	FaSSGF (pH=1,6) 2 horas	Intacto*	Intacto*	Intacto	Intacto*	Intacto*	Intacto	Intacto*
	Tapón (pH=7,5)	15 min	14 min	16 min	17 min	14 min	16 min	15 min
21 SC-12A (Liberación inmediata con 2% Recubrimiento)		<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	Promedio (min)
	FaSSGF (pH=1,6) 2 horas	Filtrado	Filtrado	Intacto	Filtrado	Filtrado	Filtrado	Filtrado
	Tapón (pH=7,5)	6 min	6 min	6 min	4 min	4 min	5 min	5 min
21SC-12B (Liberación inmediata con 3,6% Recubrimiento)		<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	Promedio (min)
	FaSSGF (pH=1,6) 2 horas	Filtrado	Filtrado	Filtrado	Filtrado	Filtrado	Intacto	Filtrado

	Tapón (pH=7,5)	5 min	4 min	5 min	5 min	4 min	5 min	5 min
--	---------------------------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	--------------

Prueba de Absorción de Humedad

[0094] La Tabla 10 resume los datos de absorción de humedad para las cápsulas de liberación tardía recubiertas con 2% de aumento de peso, las cápsulas blandas de liberación inmediata recubiertas con 2% de aumento de peso y 3,6% de aumento de peso y las cápsulas blandas de liberación tardía sin recubrir, respectivamente. La FIG. 1 ilustra la tasa de absorción de humedad de cápsula de las cápsulas recubiertas. Las pruebas de absorción de humedad se llevaron a cabo al dejar la cápsula blanda en un medio acuoso.

Tiempo de Exposición (min)	Cápsula de Pectina Recubierta	Cápsula recubierta, no de pectina		Cápsula de pectina no recubierta
	Lote 21SC-09A	Lote 21SC-12A	Lote 21SC-12B	Lote 4701394
0	0,00%	0,00%	0,00%	0,0%
5	0,12%	0,10%	0,00%	14,5%
10	0,12%	0,17%	0,07%	21,3%
15	0,47%	0,10%	0,03%	31,4%
30	0,65%	0,23%	0,43%	46,3%
45	0,97%	-0,97%	0,56%	54,6%
60	1,08%	-0,33%	0,56%	73,7%
120	2,00%	-4,08%	-2,97%	92,1%

[0095] Las cápsulas blandas de liberación tardía recubiertas tuvieron un aumento de peso limitado durante el periodo de impregnación de 120 minutos, lo que es un indicador prominente de una barrera contra la humedad fuerte provista por la combinación del recubrimiento con 2% de aumento de peso y la cubierta de pectina. Mientras tanto, las cápsulas blandas de liberación inmediata recubiertas con 2% y 3,6% de aumento de peso empezaron a perder peso luego de los 60 minutos, lo que es un indicador de que el medio acuoso penetró a través de la capa de recubrimiento y disolvió la cubierta que no era de pectina. La cápsula blanda de liberación tardía sin recubrir presentó más del 92% de aumento de peso a los 120 minutos, lo que indica una absorción de humedad fuerte.

[0096] De esta manera, los datos muestran que si se recubren las cápsulas blandas de liberación tardía con aumentos de peso relativamente bajos (2%), se mejora de manera significativa la robustez de la propiedad entérica y se minimiza la absorción de humedad durante la disolución. Además, el recubrimiento con bajo aumento de peso podría lograr una uniformidad de recubrimiento más consistente, lo que daría como resultado un rendimiento más consistente en las formas farmacéuticas. Adicionalmente, si se recubren las cápsulas blandas de liberación tardía con el sistema de polímero entérico apropiado, se podría ampliar la aplicación debido al aumento en el umbral de pH para entregar la forma farmacéutica más adelante en el sistema digestivo, como puede ser la entrega colónica.

[0097] La descripción previa establece varios detalles específicos como ejemplos de sistemas específicos, componentes, procedimientos, y demás, para proveer un buen entendimiento de varias realizaciones de la presente invención. No obstante, una persona versada en la técnica verá claramente que al menos algunas realizaciones de la presente invención se pueden llevar a cabo sin estos detalles específicos. En otras instancias, los componentes o procedimientos reconocidos no se describen en detalle para evitar complicar de manera innecesaria la presente invención. De esta manera, los detalles específicos establecidos son a modo de ejemplo. Las realizaciones particulares pueden variar de estos detalles de ejemplo y aún así se pueden considerar dentro del alcance de la presente invención.

[0098] A pesar de que las operaciones de los procedimientos en el presente documento se describen en un orden en particular, el orden de las operaciones de cada procedimiento se puede cambiar para que ciertas operaciones se lleven a cabo en un orden inverso o para que cierta operación se pueda llevar a cabo, al menos en parte, en forma concurrente con otras operaciones. En otra realización, las instrucciones o suboperaciones de operaciones diferentes pueden estar en una manera intermitente y/o alterna.

[0099] Se da a entender que la descripción previa sirve a modo ilustrativo, y no restrictivo. Varias realizaciones más serán obvias para las personas versadas en la técnica luego de la lectura y entendimiento de la descripción previa. El alcance de la invención, por lo tanto, debería determinarse con referencia a las realizaciones adjuntas, junto con el alcance completo de los equivalentes a los que se legitiman esas reivindicaciones.