

P-2022/10310

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2022/0005947**

Solicitud de patente a nombre de **R.P. SCHERER TECHNOLOGIES, LLC.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad **R.P. SCHERER TECHNOLOGIES, LLC.**, domiciliada en Nevada, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **21968** notificado electrónicamente el 11 de diciembre de 2025, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación al capítulo reivindicatorio:

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto a este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de veintiséis (26) reivindicaciones, el cual reemplaza completamente el documento presentado el 6 de mayo de 2022. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1 Se eliminaron las reivindicaciones 6, 15-19 y 33 del pliego de reivindicaciones. Por consiguiente, se ajustó la numeración del documento.
- 1.2 Se modificó el pliego de reivindicaciones con el fin de corregir el error de traducción y unificar los términos "capsula blanda" y "capsula de gelatina blanda" a únicamente el término "capsula blanda".
- 1.3 Se modificaron las reivindicaciones 1, y antiguas reivindicaciones 20 y 26 (nuevas reivindicaciones 14 y 20), con el fin de:

- Incluir el listado de compuestos del polímero soluble en agua, esta modificación se soporta en el párrafo [0009] de la descripción;
 - Incluir la relación en peso del polímero soluble en agua y el agente gelificante no animal, esta modificación se soporta en el párrafo [0048] de la descripción.
- 1.4 Se modificó el capítulo de reivindicaciones con el fin de eliminar el término "*aproximadamente*" de la materia reivindicada.
- 1.5 Se modifico la reivindicación 2 con el fin de:
- Eliminar el compuesto "*albúmina*" del listado de agentes gelificantes de origen no animal;
 - Incluir las características de la antigua reivindicación 16.
- 1.6 Se modificó la reivindicación 3 con el fin de incluir las características de las antiguas reivindicaciones 15 y 17.
- 1.7 Se modificó la reivindicación 4 con el fin de incluir las características de las antiguas reivindicaciones 18 a 19.
- 1.8 Se modificó la reivindicación 5 con el fin de incluir las características de la antigua reivindicación 6.
- 1.9 Se modificó la antigua reivindicación 7 (nueva reivindicación 6), con el fin de corregir el error de traducción de "*derivado de animales*" por el correcto "*de origen no animal*"
- 1.10 Se modificó la antigua reivindicación 26 (nueva reivindicación 20), con el fin de eliminar el término "*opcionalmente*" de las características de la reivindicación.

Estas modificaciones no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud, ya que se encuentran sustentadas en la descripción, y se realizan con el fin de definir la materia reclamada de forma clara y superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Modificaciones a la descripción

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento también junto con este memorial la descripción modificada, la cual reemplaza completamente el documento presentado el 6 de mayo de 2022. Específicamente, se modificó el párrafo [0050] con el fin de corregir el error de traducción y reemplazar el término "*solución de sorbitol*" por el correcto "*solución de sorbitán*", esta modificación se soporta en la solicitud original PCT/US2020/054806.

Esta nueva descripción no amplía de ninguna manera la materia originalmente presentada en la solicitud en estudio y se realizan con el ánimo de dar claridad a la materia reclamada.

3. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se adjunta recibo por concepto de pago de tasa de modificación a la solicitud, según lo establecido en la **Resolución 59669 de 2020**.

Ahora, en relación con el número de reivindicaciones, atentamente me permito resaltar el nuevo capítulo reivindicatorio cuenta con un número menor de cláusulas que el presentado y estudiado anteriormente por su despacho de forma que no se realiza el pago de la tasa por concepto de reivindicación adicional.

4. Excepción de patentabilidad

El examinador indica que la reivindicación 33 no es patentable conforme al literal d del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, que establece que no serán patentables los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a seres humanos o a animales. En particular, la reivindicación 33 define un método para tratar una afección que comprende administrar una composición de cápsula blanda a un sujeto que lo necesita con el fin de tratar, prevenir, mejorar o reducir dicha afección. Estas acciones constituyen un método terapéutico, categoría expresamente excluida de patentabilidad por la normativa aplicable.

En ese sentido, se indica que la antigua reivindicación 33 ha sido eliminada del pliego de reivindicaciones. En consecuencia, se considera que esta objeción ha quedado debidamente superada.

5. Claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones presentadas por el examinador en su concepto técnico, de modo tal que las nuevas reivindicaciones reclaman de manera clara y concisa la invención descrita. Con respecto a las objeciones específicas del examinador, me permito manifestar lo siguiente:

- 5.1** El examinador objeta que la reivindicación 1 carece de concisión porque los componentes de la composición se describen de forma demasiado amplia y sin delimitar sus características funcionales. Señala que esta falta de precisión impide determinar el verdadero alcance técnico de la reivindicación y que no está suficientemente sustentada en la descripción. En consecuencia, sugiere restringir las alternativas a una generalización razonable y especificar mejor los componentes para asegurar claridad y soporte adecuado.

En ese sentido, el solicitante señala que la reivindicación 1 ha sido modificada con el fin de especificar de manera clara y delimitada el listado de compuestos que conforman el polímero soluble en agua. Esta precisión garantiza que las opciones reivindicadas constituyen una generalización razonable sustentada en la descripción, conforme a lo indicado por el examinador.

Asimismo, la reivindicación 1 ahora establece explícitamente la relación en peso entre el polímero soluble en agua y el agente gelificante de origen no animal, incorporando un parámetro técnico verificable que delimita estructural y funcionalmente la composición. La introducción de este elemento cuantitativo evita interpretaciones excesivamente amplias, aporta un criterio objetivo para determinar el alcance técnico de la reivindicación y proporciona soporte directo en la descripción.

En virtud de lo anterior, el solicitante solicita respetuosamente al examinador reconsiderar la objeción planteada.

- 5.2** El examinador indica que las reivindicaciones 2 a 5, 11, 15 a 16, 19 y 23 carecen de concisión porque incluyen listas demasiado amplias de componentes y categorías generales que generan un número indefinido de alternativas,

impidiendo delimitar claramente el alcance de la composición. Además, varias reivindicaciones incluyen sustancias o grupos sin criterios técnicos que limiten su selección, como agentes gelificantes, plastificantes, amortiguadores, polímeros solubles en agua o tensioactivos. Por ello, el examinador sugiere agrupar las opciones en generalizaciones razonables y garantizar que cada alternativa tenga soporte suficiente en la descripción.

En este sentido, el solicitante señala que con las modificaciones realizadas a las reivindicaciones 2 a 5 se considera que estas han sido debidamente delimitadas. En particular, la reivindicación 2 fue modificada para ajustar su alcance eliminando elementos que no correspondían a un agente gelificante de origen no animal y se introdujo una restricción concreta respecto del polietilenglicol de alto peso molecular, esto permite identificar con claridad qué materiales pueden emplearse y evita que la reivindicación abarque opciones demasiado variadas.

Por otra parte, el solicitante modificó la reivindicación 3 de manera que la referencia genérica a la presencia de un plastificante fue reemplazada por una caracterización definida, tanto en cuanto a los materiales que pueden desempeñar esa función como en lo que respecta a su proporción dentro de la cubierta. Estos dos elementos combinados permiten identificar no solo el tipo de plastificantes aplicables, sino también su contribución funcional dentro de la composición.

De manera similar, la reivindicación 4 ahora incorpora criterios claros para el agente amortiguador, tanto en su naturaleza química como en la cantidad que puede formar parte de la cubierta. En ese sentido, es deseo del solicitante resaltar que la inclusión de un intervalo específico de concentración y la identificación de un conjunto concreto de sales permite acotar el alcance de la reivindicación a alternativas técnicamente justificadas y coherentes con la formulación.

Así mismo en la reivindicación 5 se precisó la alternativa correspondiente al tensioactivo, especificando que se trata de lauril sulfato de sodio.

De ese modo las modificaciones introducidas permiten delimitar el alcance estructural de la invención el cual, el solicitante señala que se alinea con los requerimientos establecidos según el numeral 4.6.14 del manual andino en el que se cita que:

"(...) Una generalización es permitida siempre y cuando cubra todas las variantes o modos específicos divulgados en la descripción. Para determinar si la generalización es apropiada, el examinador se debe basar en el estado de la

técnica. Cuando la invención corresponde a un nuevo campo tecnológico puede admitirse una generalización mayor que cuando la invención se refiere a un avance dentro de una tecnología conocida."

o en la sección 4.4.2 de la guía de examen de patente colombiana emitida por la SIC, que establece lo siguiente:

"...la presentación de ejemplos relativos a todas las especies particulares de la invención o a cada alternativa reivindicada no será condición necesaria para la suficiencia, siempre y cuando dichas especies se mencionen en la descripción"

En consecuencia, es admisible una generalización razonable a partir de los ejemplos divulgados, siempre que el objeto reivindicado se corresponda con las realizaciones descritas en la memoria. En el presente caso, la reivindicación se mantiene dentro de la enseñanza técnica general de la descripción. Por lo tanto, las reivindicaciones modificadas constituyen una generalización debidamente respaldada y no representan una ampliación más allá de la divulgación original, por lo que una persona versada en la materia entendería el alcance de las reivindicaciones sin necesidad de un esfuerzo indebido de su parte con lo señalado en las reivindicaciones y en la descripción, en ese sentido se señala que según el artículo 51 de la decisión 486 se describe *"El alcance de la protección conferida por la patente estará determinado por el tenor de las reivindicaciones. La descripción, los dibujos y en su caso, el listado de secuencias o el depósito de material biológico servirán para interpretarlas"*.

En consecuencia, es admisible una generalización razonable a partir de los ejemplos divulgados, siempre que el objeto reivindicado se corresponda con las realizaciones descritas en la memoria. En el presente caso, la reivindicación se mantiene dentro de la enseñanza técnica general de la descripción. Por lo tanto, las reivindicaciones modificadas constituyen una generalización debidamente respaldada y no representan una ampliación más allá de la divulgación original. Una persona versada en la materia puede identificar sin dificultad el alcance de las reivindicaciones a partir del contenido de la memoria, ya que los elementos técnicos incluidos se encuentran descritos y son coherentes con las formulaciones ejemplificadas.

En ese sentido, se destaca que, conforme al artículo 51 de la Decisión 486, *"El alcance de la protección conferida por la patente estará determinado por el tenor de las reivindicaciones. La descripción, los dibujos y en su caso, el listado de secuencias o el depósito de material biológico servirán para interpretarlas"*. Al cumplir con este

principio, las reivindicaciones modificadas reflejan adecuadamente lo divulgado y se mantienen dentro del marco técnico originalmente enseñado, garantizando que la protección solicitada sea consistente con la información proporcionada en la solicitud.

En vista de lo anterior se solicita respetuosamente al examinador reconsiderar la presente objeción.

5.3 Asimismo, el examinador considera que las reivindicaciones 1, 7 y 20 no son aceptables porque se limitan a definir tiempos de disolución, lo cual constituye únicamente un resultado a alcanzar y no una característica técnica del producto. Señala que este tipo de redacción abarcaría cualquier composición que llegue a ese resultado, sin restringirse a la solución propuesta en la solicitud.

En este sentido, el solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con la opinión del examinador y señala que, es pertinente tener en cuenta que del numeral 4.3.12 de la *Guía para examen de patente de invención y modelo de utilidad* de la Superintendencia de Industria y Comercio (2023), el cual señala:

"4.3.12 Reivindicaciones definidas por el resultado a alcanzar

...

El resultado a alcanzar no es una característica técnica de la invención. Puede aparecer en la reivindicación, pero siempre acompañando las características técnicas que definen la invención." (Énfasis añadido)

Así, la inclusión de resultados a alcanzar en la reivindicación 7 es admisible en este caso, toda vez que, al ser reivindicación dependiente, comprende todas las características técnicas estructurales del anticuerpo de la reivindicación 1. Por lo tanto, contrario a lo señalado por el examinador, la reivindicación 7 no comprenden cualquier método sino aquellos que cumplen con los pasos definidos en la reivindicación 1.

En relación con la objeción formulada respecto de las reivindicaciones 1 y 20, es necesario precisar que los elementos cuestionados no constituyen un simple "*resultado a alcanzar*", sino que forman parte de las características técnicas esenciales que definen la composición reivindicada. En particular, el tiempo de disolución indicado no actúa como un objetivo abstracto, sino como una consecuencia directa y verificable de la estructura material de la composición de cubierta, la cual se define de manera precisa mediante la selección de un agente gelificante de origen no animal, un polímero soluble en agua claramente delimitado y una relación en peso entre ambos que oscila entre 3:1

y 1:3. Estas características estructurales y funcionales determinan de manera objetiva el comportamiento de disolución bajo las condiciones USP II especificadas, constituyendo por tanto propiedades específicas del producto y no un mero resultado a alcanzar.

De igual manera, en la reivindicación 20, la definición de la composición de cubierta que encapsula el material de relleno se basa en los mismos elementos técnicos esenciales, los cuales garantizan que el comportamiento de disolución observado sea inherente a la formulación y no una expectativa o resultado abierto a cualquier alternativa futura. En consonancia con ello, se pone de presente que los rasgos definitorios de ambas reivindicaciones son el agente gelificante de origen no animal y el polímero soluble en agua debidamente especificado, los cuales determinan la naturaleza técnica de la composición en plena conformidad con los lineamientos aplicables.

En vista de lo anterior se le solicita amablemente al examinador dar por superada la objeción planteada.

5.4 Por otro lado, el examinador considera que la reivindicación 2 carece de claridad porque el listado de agentes gelificantes de origen no animal incluye la albúmina, que es una proteína de origen animal. Esta contradicción interna impide determinar con precisión el alcance técnico de la reivindicación. Por ello, se sugiere corregir el listado para asegurar coherencia con la categoría de agentes gelificantes no animales.

En este sentido el solicitante señala que la reivindicación 2 ha sido modificada con el fin de eliminar la albúmina del listado de agentes gelificantes de origen no animal. En vista de lo anterior se considera esta objeción superada.

5.5 Por otro lado, el examinador indica que las reivindicaciones 9, 12, 17, 18 y 32 carecen de claridad porque utilizan el término "*aproximadamente*", el cual es impreciso y no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Por ello, se sugiere reemplazarlo por términos más específicos o por rangos definido.

El examinador expresa respetuosamente su desacuerdo con la opinión del examinador, sin embargo, con el objetivo de agilizar el proceso se ha modificado el pliego de reivindicaciones con el fin de eliminar el término "*aproximadamente*" de la materia reivindicada.

En vista de lo anterior se solicita amablemente al examinador dar por superada esta objeción.

5.6 Del mismo modo, el examinador considera que en la reivindicación 26, la expresión "*opcionalmente, al menos uno*", precediendo una característica no es limitativa, porque hace opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación.

En ese sentido, el solicitante señala que la antigua reivindicación 26 ha sido modificada con el fin de eliminar la expresión "*opcionalmente*".

Por otro lado, el solicitante desea precisar que el uso del término "*al menos*" es plenamente claro para una persona versada en la materia, ya que se trata de una formulación comúnmente aceptada en la redacción de reivindicaciones de métodos y composiciones. En este contexto particular, dicha expresión delimita de manera objetiva que el método requiere la presencia de uno o más entre los componentes especificados, sin generar ambigüedad sobre el alcance técnico del procedimiento ni sobre los pasos necesarios para su ejecución.

Por lo tanto, se le solicita amablemente al examinador que considere esta objeción superada.

5.7 Por otro lado, el examinador considera que la reivindicación 13 carece de claridad porque introduce un agente gelificante de origen animal, mientras que la reivindicación independiente 1 exige que dicho agente sea exclusivamente de origen no animal. Esta contradicción interna impide determinar con precisión el alcance técnico de la invención, ya que no queda claro si la composición debe incluir únicamente un agente gelificante no animal o si también se permite la presencia de uno de origen animal. Por ello, se sugiere revisar y reformular la reivindicación para asegurar coherencia interna y una definición técnica precisa.

En ese sentido el solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con la opinión del examinador y señala que la interpretación planteada por el examinador asume que la presencia de un agente gelificante de origen animal resulta incompatible con lo definido en la reivindicación independiente 1. Sin embargo, esta conclusión no refleja adecuadamente la naturaleza dependiente de la reivindicación 13 ni la estructura técnica del conjunto reivindicatorio.

En particular, la reivindicación 13 define que la composición de cápsula blanda puede comprender menos del diez por ciento, menos del cinco por ciento o menos del uno por ciento en peso de un agente gelificante de origen animal con base en el peso total de la composición de cubierta. Esta formulación no contradice lo establecido en la reivindicación 1, sino que constituye una modalidad opcional y adicional que delimita de manera más precisa la cantidad permitida de un agente gelificante de origen animal dentro de la composición.

El hecho de que la reivindicación 1 establezca que la composición comprende un agente gelificante de origen no animal junto con un polímero soluble en agua no excluye técnicamente la posibilidad de que la composición incluya otros componentes, incluida una cantidad minoritaria de un agente gelificante de origen animal. Para una persona versada en la materia, resulta claro que la característica principal y definitoria de la reivindicación 1 es el uso de un agente gelificante no animal como componente esencial de la composición, sin que ello implique la prohibición absoluta de la presencia residual, complementaria o limitada de agentes gelificantes de otra procedencia.

En ese contexto, la reivindicación 13 no introduce una contradicción interna, sino que establece un límite cuantitativo claro y verificable sobre la presencia de agentes gelificantes de origen animal, restringiendo su proporción máxima dentro de la composición. Esta limitación opera como una modalidad específica que refina el alcance técnico de las reivindicaciones precedentes y, lejos de generar ambigüedad, contribuye a una mejor definición del espectro de formulaciones comprendidas en la invención.

En vista de lo anterior, se le solicita respetuosamente al examinador reconsiderar esta objeción.

5.8 Así mismo, el examinador señala que la reivindicación 14 carece de concisión porque repite la misma limitación ya establecida en la reivindicación 1, lo que no aporta alcance técnico adicional y genera redundancia. En consecuencia, sugiere eliminarla o integrarla adecuadamente para evitar duplicidad y mantener un capítulo reivindicatorio conciso.

En ese sentido el examinador manifiesta su desacuerdo con la opinión del examinador y reitera que, si bien la reivindicación 1 define que la composición de cubierta comprende un agente gelificante de origen no animal, ello no excluye la posibilidad de que la composición incluya, adicionalmente, un agente gelificante de origen animal. La reivindicación 1 establece la presencia obligatoria del agente gelificante no animal, pero

no limita de manera expresa la presencia o ausencia de agentes gelificantes adicionales de diferente origen.

En este sentido, la reivindicación 14 constituye una modalidad dependiente perfectamente válida, cuyo propósito es delimitar la composición de cubierta restringiendo explícitamente la ausencia de agentes gelificantes de origen animal. Esta limitación no repite la reivindicación 1, sino que reduce el alcance técnico, excluyendo formulaciones que sí estarían contempladas dentro del marco más amplio definido por la reivindicación independiente.

Una persona versada en la materia entendería que:

- La reivindicación 1 requiere al menos un agente gelificante no animal.
- La reivindicación 14 especifica que, en ciertas realizaciones, la composición no contiene ningún agente gelificante de origen animal.

Por tanto, la reivindicación 14 no resulta redundante, sino que establece una variante técnica más estricta, lo cual corresponde precisamente a la función propia de una reivindicación dependiente. En vista de lo anterior, se le solicita respetuosamente al examinador reconsiderar esta objeción.

5.9 Finalmente, el examinador indica que la reivindicación 26 es deficiente porque describe un método sin detallar las etapas que lo conforman ni las condiciones técnicas necesarias para ejecutarlo. La reivindicación solo menciona combinar ciertos componentes y encapsular un material de relleno, pero no especifica pasos, orden de operaciones ni parámetros esenciales como condiciones de mezcla o temperatura. Debido a esta falta de definición, no es posible comprender con claridad el alcance técnico del método. Por ello, se sugiere modificar la reivindicación para incluir etapas precisas y las condiciones esenciales del procedimiento.

En ese sentido, el solicitante expresa respetuosamente su desacuerdo con la opinión del examinador y precisa que la antigua reivindicación 26 define con claridad un método compuesto por dos etapas técnicas esenciales, plenamente delimitadas y comprensibles para una persona versada en la materia:

- (i) combinar el agente gelificante no animal con el polímero soluble en agua bajo la relación en peso reivindicada, junto con los componentes

adicionales correspondientes, para obtener la combinación requerida; y

- (ii) encapsular el material de relleno utilizando la composición de cubierta derivada de la etapa anterior.

Asimismo, el solicitante señala que la antigua reivindicación 26 ha sido modificada para incluir de manera explícita los compuestos posibles del polímero soluble en agua, así como la relación en peso entre dicho polímero y el agente gelificante de origen no animal.

De esta manera, la reivindicación 26 describe un método estructurado en pasos claramente diferenciados que permiten su ejecución de forma reproducible y sin ambigüedad, definiendo con precisión el procedimiento técnico necesario para preparar la composición de cápsula blanda.

En vista de lo anterior, las objeciones relacionadas con la claridad, la concisión y el soporte en la descripción del capítulo reivindicatorio, han quedado completamente superadas.

6. Novedad

El examinador afirma en su concepto técnico que las antiguas reivindicaciones 1 a 32 no serían nuevas a la luz de las enseñanzas del documento D1 (US2018235891).

En este sentido, quisiera destacar que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera nueva cuando no está incluida en el estado de la técnica. Es decir, según el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera nueva si está "*comprendida*" en el estado de la técnica, dicha norma se refiere, por supuesto, a la invención en su totalidad y no a sus componentes de forma aislada.

A este respecto, considero pertinente subrayar que, para considerar que el objeto de la solicitud no es nuevo, deben tenerse en cuenta al menos los siguientes aspectos:

- El objeto de la invención objeto de estudio debe estar contenido TOTAL y ABSOLUTAMENTE en el documento mencionado anteriormente; y
- La comparación del objeto de la invención en cuestión y el estado de la técnica no debe centrarse ni limitarse a los elementos de esta que se conocen previamente,

sino de lo inédito y novedoso que la caracteriza. Esto significa que debe analizarse el valor añadido que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al que pertenece la solicitud en estudio.

Esto significa que, para que un documento del estado de la técnica afecte a la novedad de una solicitud, debe revelar todas y cada una de las características técnicas que lo definen.

También es de señalar lo que se establece en el Manual Andino para el Examen de Patentes sobre el análisis de novedad.

"Para determinar la novedad de la invención, se debe comprobar si existen anticipaciones del estado de la técnica que contengan explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención. El examen de novedad se efectúa comparando elemento por elemento de la invención tal como está definido por las reivindicaciones con los del estado de la técnica." (El énfasis es nuestro)

"Si todas las características técnicas de la reivindicación independiente se encuentran descritas en un mismo antecedente y además se encuentran íntimamente relacionadas, el objeto de dicha reivindicación carece de novedad. Si una característica, aunque sea banal, no se encuentra contenida en el antecedente, la reivindicación es nueva" (El énfasis es nuestro)

"Modificaciones obvias o equivalentes del objeto descrito en el estado de la técnica no pueden ser citadas en contra de la novedad del objeto reivindicado sino cuando están descritas ellas mismas en el antecedente." (El énfasis es nuestro)

De lo anterior, puede interpretarse sin lugar a duda que, **si existe al menos una característica diferenciadora** entre el objeto reivindicado y lo **divulgado explícitamente en los antecedentes** tomados en cuenta por sí solos, en este caso D1, **incluso si dicha diferencia no es una característica esencial sino banal**, debe reconocerse la novedad de la invención.

Cabe señalar que el examinador considera que el documento D1 anticipa el objeto de la presente solicitud, en la medida en que estima que las composiciones y métodos reivindicados ya se encuentran divulgados en dicho documento. En particular, D1 describe cápsulas blandas que emplean agentes gelificantes de origen no animal como carrageninas, polímeros solubles en agua como alcohol polivinílico y polietilenglicoles,

así como rellenos que incorporan diversos excipientes y agentes activos, coincidiendo con los elementos esenciales definidos en las reivindicaciones. Asimismo, el examinador concluye que todas las características técnicas de las reivindicaciones, incluidas las combinaciones de agentes gelificantes, plastificantes, polímeros solubles, excipientes y materiales de relleno, así como los métodos de preparación que comprenden mezclar estos componentes y procesarlos para formar la cubierta de la cápsula, se encuentran igualmente anticipados por D1, que divulga composiciones y procedimientos equivalentes utilizando los mismos tipos de materiales y etapas de fabricación.

El solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con la opinión del examinador. No obstante, con el fin de agilizar el proceso de examen y superar las objeciones planteadas, la antigua reivindicación 1 ha sido modificada con el fin de especificar que la relación en peso del polímero soluble en agua, seleccionado entre alcohol polivinílico, goma pullulano, ácido poliláctico, copolímero de injerto alcohol polivinílico polietilenglicol, polietilenglicol de alto peso molecular, povidona, o una combinación de los mismos, respecto del agente gelificante no animal, sea de 3:1 a 1:3. Además, según la reivindicación 1, la composición de cubierta inventiva se disuelve completamente en menos de 30 minutos cuando se somete a una disolución con un Aparato II de la USP con paletas a 75 RPM en 900 ml de HCl 0,1 N y agua desionizada a 37 grados Celsius. Como se reconoce en la técnica, el HCl 0,1 N tiene un valor de pH de 1.

Por el contrario, D1 se refiere a una forma de dosificación entérica oral que comprende una cubierta de cápsula blanda, en la que la cubierta es estable a pH 1,2 durante al menos dos horas, pero se disuelve a pH 6,8 dentro de treinta minutos. El documento de arte previo más cercano no enseña ni sugiere que una composición de cubierta capaz de disolverse completamente en menos de treinta minutos a un pH de 1 pueda obtenerse ajustando la relación en peso del polímero soluble en agua y el agente gelificante no animal dentro del intervalo de 3:1 a 1:3. Más bien, D1 enseña composiciones diseñadas expresamente para mantener estabilidad dentro de ese rango de pH. Por lo tanto, la característica diferenciadora reconocida en la presente solicitud contribuye a la solución de un problema técnico completamente distinto al abordado por D1.

Como se explica en el párrafo [0048] de la descripción, la relación en peso del polímero soluble en agua respecto del agente gelificante no animal influye directamente en el tiempo de disolución de las composiciones de cubierta de cápsula blanda descritas en la solicitud.

Finalmente, el solicitante señala que lo anterior no puede derivarse de manera obvia a partir de D1. En efecto, D1 se centra en cápsulas blandas entéricas que permanecen estables en condiciones gástricas con pH 1,2 y no divulga ni sugiere el uso de un polímero soluble en agua en una relación específica con un agente gelificante no animal. Las composiciones descritas en D1 están diseñadas para resistir la disolución en ácido, lo cual es contrario al objetivo perseguido en la presente invención. En consecuencia, la persona experta en la materia, partiendo de D1, no tendría motivación para modificar la composición de la cubierta con el fin de incluir un polímero soluble en agua y un agente gelificante no animal en la relación específica reivindicada, dado que la enseñanza técnica de D1 se orienta a mantener la estabilidad en ácido. El efecto de disolución rápida logrado por la presente invención en HCl 0,1 N es inesperado y está vinculado funcionalmente con la relación en peso reivindicada. Por lo tanto, en ausencia de una inadmisibles visión retrospectiva, una persona experta en la materia partiendo de D1 no llegaría a la presente invención de manera obvia.

Así pues, dado que el documento D1 no divulga de manera TOTAL Y ABSOLUTA las características técnicas esenciales de la materia definida en la reivindicación independiente de la presente solicitud, es posible concluir que la presente solicitud cumple el requisito de novedad estipulado en el artículo 16 de la Decisión 486.

7. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i. El nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00;
- ii. La invención de la presente solicitud es clara y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, a la vez que se encuentra divulgada de manera suficientemente completa, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 30 de la Decisión 486;
- iii. La presente invención se relaciona con materia susceptible de patentabilidad, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 20 (d) de la Decisión 486;

- iv. La invención de la presente solicitud no había sido divulgada previamente en el estado de la técnica cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 16 de la Decisión 486;

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486 de 2000.

Asimismo, respetuosamente solicito a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

8. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por veintiséis (26) reivindicaciones.
- Modificación a la descripción.
- Recibo de pago por concepto de modificaciones voluntarias.

Señora Directora,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Una composición de cápsula blanda que comprende:

una composición de cubierta que comprende un agente gelificante de origen no animal y un polímero soluble en agua, en donde el polímero soluble en agua se selecciona de alcohol

5 polivinílico, goma pullulana, ácido poliláctico, copolímero injertado de alcohol polivinílico-polietilenglicol, polietilenglicol de alto peso molecular, povidona o una combinación de los mismos, y la relación en peso entre el polímero soluble en agua y el agente gelificante no animal oscila entre 3:1 y 1:3, la composición de cubierta se disuelve completamente en menos de 30 minutos cuando se disuelve con un Aparato USP II con paletas a 75 RPM en 900 ml de HCl 0.1 N

10 y agua desionizada a 37 grados C; y

un material de relleno encapsulado dentro de la composición de cubierta.

2. La composición de cápsula blanda de la reivindicación 1, en donde el agente gelificante de origen no animal comprende carragenina, almidón, almidón pregelatinizado, goma xantana, agar, pectina, alginato, azúcar, polietilenglicol de alto peso molecular, alcohol derivado

15 del azúcar, un derivado de la celulosa, un polímero celulósico, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina, attapulgita, bentonita, dextrina, alginato, caolín, lecitina, silicato de magnesio y aluminio, carbómero, carbopol, dióxido de silicio, curdlano, furcellerano, proteína de soya, quitosano, o una combinación de los mismos,

20 en donde la composición de capsula blanda comprende polietilenglicol de alto peso molecular, en donde el polietilenglicol de alto peso molecular tiene un rango de peso molecular promedio en número de 600 Da - 2,000,000 Da o una combinación de polietilenglicoles de pesos moleculares promedio en número variables dentro del rango de 600 Da – 2,000,000 Da.

3. La composición de cápsula blanda de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en

25 donde la composición de cubierta comprende además un plastificante,

en donde el plastificante comprende glicerina, sorbitol, solución de sorbitán, triacetina, lauril sulfato de sodio o combinaciones de los mismos, o

en donde el plastificante está en la composición de cubierta de cápsula blanda en una cantidad de 0.5% en peso a 40% en peso, con base en el peso total de la composición de cubierta de

30 cápsula blanda

4. La composición de cápsula blanda de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición de cubierta comprende además un agente amortiguador,

en donde el agente amortiguador está en la composición de cubierta de cápsula blanda en una cantidad de 0.1% en peso a 5% en peso, con base en el peso total de la composición de cubierta

35 de cápsula blanda, o

en donde el agente amortiguador se selecciona de fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico, bicarbonato de sodio, citrato de sodio, fosfato disódico, fosfato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, fosfato de potasio monobásico, fosfato de potasio dibásico y una combinación de los mismos.

5. La composición de cápsula blanda de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el polímero soluble en agua comprende alcohol polivinílico, goma de pululano, ácido poliláctico, copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol, polietilenglicol de alto peso molecular, povidona, un tensioactivo, o una combinación de los mismos, y en donde el tensioactivo es lauril sulfato de sodio.
6. La composición de cápsula blanda de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición de cubierta se disuelve en menos de 25 minutos, menos de 20 minutos, menos de 15 minutos, menos de 10 minutos o menos de 5 minutos.
7. La composición de cápsula blanda de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el agente gelificante de origen no animal comprende carragenina y almidón.
8. La composición de cápsula blanda de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la relación en peso de carragenina a almidón en la composición de cubierta es de 1:1 a 1:10, 1:1 a 1:8, 1:1 a 1:5, o 1:2.5 a 1:4.5.
9. La composición de cápsula blanda de la reivindicación 8, en donde la carragenina comprende carragenina iota, carragenina kappa, carragenina lambda o una combinación de las mismas.
10. La composición de cápsula blanda de cualquiera de las reivindicaciones 8-9, en donde el almidón comprende almidón nativo, almidón modificado, fécula de papa, fécula de maíz, fécula de tapioca, almidón de chícharo, almidón hidroxipropilado, almidón hidroxialquilado, almidón tratado con ácido, dextrina y una combinación de los mismos.
11. La composición de cápsula blanda de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el agente gelificante no animal está en una cantidad de 2% en peso a 40% en peso, con base en el peso total de la composición de cubierta de cápsula blanda.
12. La composición de cápsula blanda de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende menos del 10% en peso, menos del 5% en peso o menos del 1% en peso de un agente gelificante de origen animal, con base en el peso total de la composición de cubierta de la cápsula blanda.
13. La composición de cápsula blanda de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición de cubierta no contiene un agente gelificante de origen animal.
14. Una composición de cápsula blanda que comprende
- un material de relleno que comprende un agente activo o un agente cosmético, en donde el material de relleno está encapsulado por una composición de cubierta, y en donde la

composición de cubierta comprende un agente gelificante de origen no animal y un polímero soluble en agua, en donde el polímero soluble en agua se selecciona de alcohol polivinílico, goma pullulana, ácido poliláctico, copolímero injertado de alcohol polivinílico-polietilenglicol, polietilenglicol de alto peso molecular, povidona o una combinación de los mismos, y la relación en peso entre el polímero soluble en agua y el agente gelificante no animal oscila entre 3:1 y 1:3, la composición de cubierta se disuelve completamente en menos de 30 minutos cuando se somete a una disolución con un Aparato USP II con paletas a 75 RPM en 900 ml de HCl 0.1 N y agua desionizada a 37 grados C.

15. Una composición de cápsula blanda que comprende un material de relleno encapsulado por una composición de cubierta, en donde la composición de cubierta comprende: un agente gelificante de origen no animal que comprende carragenina, almidón o una combinación de los mismos.

16. La composición de cápsula blanda de cualquiera de las reivindicaciones 14-15, en donde el material de relleno comprende un material hidrófilo, un material lipófilo, anfifílico o una combinación de los mismos.

17. La composición de cápsula blanda de cualquiera de las reivindicaciones 14-16, en donde la composición de cubierta comprende un tensioactivo.

18. La composición de cápsula blanda de cualquiera de las reivindicaciones 14-17, en donde el material de relleno es una solución, suspensión, semisólido o sólido.

19. La composición de cápsula blanda de cualquiera de las reivindicaciones 14-18, en donde el material de relleno comprende un agente activo o un agente cosmético.

20. Un método para preparar una composición de cápsula blanda que comprende: combinar un agente gelificante no animal, un polímero soluble en agua, en donde el polímero soluble en agua se selecciona de alcohol polivinílico, goma pullulana, ácido poliláctico, copolímero injertado de alcohol polivinílico-polietilenglicol, polietilenglicol de alto peso molecular, povidona o una combinación de los mismos, y la relación en peso entre el polímero soluble en agua y el agente gelificante no animal oscila entre 3:1 y 1:3 y, al menos un agente amortiguador, un plastificante o agua para formar una combinación; y encapsular un material de relleno en una composición de cubierta que comprende la combinación.

21. El método de conformidad con la reivindicación 20, en donde la combinación comprende:

mezclar el plastificante con agua para formar una solución de plastificante; y

mezclar el polímero soluble en agua, el agente gelificante no animal y el agente amortiguador con la solución de plastificante para formar la combinación.

22. El método de la reivindicación 20, en donde la combinación comprende:

mezclar el plastificante, el agente gelificante no animal y el agua para formar una solución plastificante;

mezclar el polímero soluble en agua y el agente amortiguador con la solución de plastificante para formar la combinación.

- 5 **23.** El método de cualquiera de las reivindicaciones 20-21, que comprende además calentar la combinación para formar una masa fundida.
- 24.** El método de la reivindicación 23, en donde la masa fundida es uniforme.
- 25.** El método de una cualquiera de las reivindicaciones 23-24, que comprende además extruir la masa fundida para formar cintas.
- 10 **26.** El método de la reivindicación 25, en donde las cintas tienen un espesor que oscila entre 0.0254 mm (0.001 pulgadas) y 1.27 mm (0.050 pulgadas).

FORMULACIONES DE CÁPSULAS DE GELATINA BLANDA NO ANIMALES, MÉTODOS DE PREPARACIÓN Y MÉTODOS DE USO DE LAS MISMAS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

- 5 **[0001]** La presente solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos No. 62/912,886, presentada el 9 de octubre de 2019, que se incorpora en la presente en su totalidad como referencia.

CAMPO DE LA INVENCION

- 10 **[0002]** La presente divulgación se refiere a formulaciones de cápsulas de gelatina blanda no animales. También se describen en la presente métodos de preparación de tales cápsulas de gelatina blanda y métodos de uso de las mismas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 15 **[0003]** Encapsular una solución o dispersión de un agente nutricional o farmacéutico en un portador líquido dentro de una cápsula de gelatina blanda ofrece numerosas ventajas sobre otras formas de dosificación, tales como comprimidos sólidos, con recubrimiento o sin recubrimiento, o preparaciones líquidas a granel. Tal encapsulación de una solución o dispersión permite la administración precisa de una dosis unitaria, lo cual es particularmente importante cuando se deben administrar cantidades relativamente pequeñas de ingrediente activo. Además, la uniformidad es más difícil de lograr con un proceso de formación de comprimidos en donde los sólidos deben mezclarse y comprimirse uniformemente, o con la incorporación de la dosis total de ingrediente activo en un portador líquido a granel que debe medirse antes de cada administración oral.

- 25 **[0004]** Además, las cápsulas blandas, más comúnmente cápsulas de gelatina blanda, proporcionan una forma de dosificación que los pacientes aceptan más fácilmente, ya que las cápsulas son fáciles de tragar y no necesitan saborizarse para enmascarar el sabor desagradable del agente activo. También es más fácil para los pacientes transportar las cápsulas de gelatina blanda que los líquidos a granel, ya que sólo es necesario extraer del paquete la cantidad requerida de dosis.

- 30 **[0005]** La encapsulación de fármacos en cápsulas blandas tiene además el potencial de mejorar la biodisponibilidad de los agentes farmacéuticos. Los ingredientes activos se liberan rápidamente en forma líquida tan pronto como se rompe la cubierta. No es necesaria la desintegración completa de la cápsula para que los ingredientes activos estén disponibles para la absorción, a diferencia del caso de las composiciones en comprimidos. Además, los ingredientes activos relativamente insolubles se pueden dispersar en un portador líquido para proporcionar una absorción más rápida.
- 35

[0006] En comparación con las cápsulas blandas hechas de gelatina de origen animal, que tardan entre 5 y 15 minutos en romperse, las cápsulas blandas actuales que no son de origen animal (por ejemplo, cápsulas blandas Softgel Vegicaps® y OptiShell®) tardan entre 20 y 40 minutos en romperse en medios de disolución. Para productos de liberación inmediata en los que se necesita un alivio rápido (por ejemplo, analgésicos, antihistamínicos/medicamentos para alergias), un tiempo de disolución tan largo puede ser problemático para el paciente.

[0007] Por consiguiente, existe la necesidad de formulaciones mejoradas de cápsulas de gelatina blanda no animales que tengan tiempos de disolución y/o desintegración más cortos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

[0008] De acuerdo con diversas modalidades, en la presente se describe una composición de cápsula blanda que comprende un material de relleno encapsulado en una composición de cubierta. La composición de cubierta que comprende un agente gelificante de origen no animal y un polímero soluble en agua. En ciertas modalidades, la composición de cubierta se disuelve por completo en menos de 30 minutos cuando se somete a una prueba de disolución con un Aparato USP II con paletas a 75 RPM en 900 ml de HCL 0.1 N y agua desionizada a 37 grados C.

[0009] De acuerdo con ciertas modalidades, se describe una composición de cápsula blanda que comprende un material de relleno, que incluye un agente activo o un agente cosmético, encapsulado por una composición de cubierta, en donde la composición de la cubierta comprende: un agente gelificante de origen no animal que comprende carragenina, almidón, o una combinación de los mismos; y un polímero soluble en agua que comprende alcohol polivinílico, goma de pululano, ácido poliláctico, copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol, polietilenglicol de alto peso molecular, povidona, un tensioactivo o una combinación de los mismos.

[0010] También se describen en la presente varias modalidades de un método para preparar una composición de cápsula blanda que comprende un agente gelificante de origen no animal y un polímero soluble en agua.

[0011] De acuerdo con modalidades adicionales, en la presente se describe una composición de cápsula blanda que comprende un material de relleno que comprende un agente activo (o un agente cosmético) que está encapsulado por una composición de cubierta que comprende un agente gelificante de origen no animal y un polímero soluble en agua, así como métodos de fabricación y tratamiento del mismo.

[0012] De acuerdo con otras modalidades adicionales, en la presente se describe un método para tratar una afección, que se puede tratar con el (los) agente(s) activo(s) o el (los) agente(s) cosmético(s) descrito(s) en la presente, mediante la administración de cualquiera de las composiciones de cápsulas blandas descritas en la presente a un sujeto que lo necesite.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0013] Las características anteriores y otras de la presente divulgación, su naturaleza y diversas ventajas se harán más evidentes al considerar la siguiente descripción detallada, tomada junto con los dibujos adjuntos, en los que:

- 5 **[0014]** La Figura 1 ilustra el perfil de liberación del agente activo (por ejemplo, ibuprofeno) de una cápsula convencional que no es de gelatina en comparación con una cápsula de gelatina blanda de acuerdo con una modalidad. El perfil de liberación también es ilustrativo del perfil de disolución de la composición de cubierta de una cápsula convencional que no es de gelatina en comparación con una composición de cubierta de gelatina blanda de acuerdo con una
- 10 modalidad.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- [0015]** En la presente se describen varias modalidades de composiciones de cápsula blanda, por ejemplo, composiciones de películas de cápsulas de cápsula blanda que encapsulan materiales de relleno, métodos de preparación y métodos de uso de los mismos. Debe
- 15 entenderse que la invención no se limita a los detalles de construcción o pasos del proceso expuestos en la siguiente descripción. La invención es susceptible de otras modalidades y de ser practicada o llevada a cabo en diversas formas.

- [0016]** La referencia a lo largo de esta especificación a “una modalidad”, “ciertas modalidades”, “una o más modalidades” o “alguna modalidad” significa que una característica, estructura,
- 20 material o característica particular descrita en relación con la modalidad está incluida en al menos una modalidad de la invención. Por lo tanto, las apariciones de frases tales como “en una o más modalidades”, “en ciertas modalidades” o “en una modalidad” en varios lugares a lo largo de esta memoria descriptiva no se refieren necesariamente a la misma modalidad de la invención. Además, las características, estructuras, materiales o rasgos particulares pueden
- 25 combinarse de cualquier manera adecuada en una o más modalidades.

- [0017]** De la manera que se usan en la presente, las formas singulares “un”, “una”, “el” y “la” incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a “un polímero” incluye un solo polímero, así como una mezcla de dos o más polímeros.

- 30 **[0018]** Tal como se usa en la presente, el término “aproximadamente” en relación con una cantidad medida, se refiere a las variaciones normales en esa cantidad medida como espera un experto en la materia al realizar la medición y ejercer un nivel de atención acorde con el objetivo de medición y la precisión del equipo de medición. En ciertas modalidades, el término “aproximadamente” incluye el número indicado $\pm 10\%$, de modo que “aproximadamente 10”
- 35 incluiría del 9 al 11.

[0019] El término “al menos aproximadamente” en relación con una cantidad medida se refiere a las variaciones normales en la cantidad medida, como espera un experto en la materia al realizar la medición y ejercer un nivel de cuidado acorde con el objetivo de la medición y la precisión del equipo de medición, y cualquier cantidad superior a eso. En ciertas modalidades, el término “al menos aproximadamente” incluye el número indicado menos el 10 % y cualquier cantidad que sea mayor, de modo que “al menos aproximadamente 10” incluiría 9 y cualquier cantidad mayor que 9. Este término también se puede expresar como “aproximadamente 10 o más”. De manera similar, el término “menos de aproximadamente” generalmente incluye el número indicado más el 10% y cualquier cantidad que sea menor, de modo que “menos de aproximadamente 10” incluiría 11 y cualquier cantidad menor que 11. Este término también se puede expresar como “aproximadamente 10 o menos”.

[0020] El término “liberación inmediata” se refiere a una forma de dosificación (por ejemplo, formulación de cápsula de gelatina blanda) como se describe en la presente que libera al menos aproximadamente 85% en peso, al menos aproximadamente 90% en peso o al menos aproximadamente 95% en peso del agente activo (o agente cosmético), que se encapsula dentro de la composición de la cubierta, en aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 45 minutos, o aproximadamente 60 minutos, medido por disolución *in vivo* en un Aparato USP II de aproximadamente 50 RPM a aproximadamente 250 RPM en 900 ml de HCl 0.1 N (opcionalmente con pepsina) a 37°C.

[0021] El término “liberación controlada” se refiere a una forma de dosificación (por ejemplo, formulación de cápsula de gelatina blanda) como se describe en la presente que libera el agente activo (o agente cosmético) que está encapsulado dentro de la composición de cubierta durante un período de tiempo, por ejemplo, para proporcionar una forma de dosificación una vez al día o dos veces al día.

[0022] El término “cápsula blanda”, como se usa en la presente, no implica que la gelatina sea necesariamente parte de la composición de la cubierta (o composición de la película) y/o del material de relleno (o composición de relleno). En ciertas modalidades, la composición de cubierta (o composición de película) puede incluir gelatina, mientras que en otras modalidades, la composición de cubierta puede estar libre de gelatina. De manera similar, en ciertas modalidades, el material de relleno (o composición de relleno) puede incluir gelatina, mientras que en otras modalidades, el material de relleno puede estar libre de gelatina. El término “cápsula blanda” se puede usar indistintamente con el término “cubierta blanda” a lo largo de la descripción.

[0023] El término “composición de cubierta” se puede usar indistintamente con los términos “composición de película”, “cubierta” y “película” a lo largo de la descripción. Estos términos se

refieren a la parte exterior de la composición de gelatina blanda (por ejemplo, estos términos se refieren a la cubierta de una cápsula de gelatina blanda que encapsula un material de relleno).

[0024] El término “material de relleno” se puede usar indistintamente con los términos “composición de relleno” y “relleno” a lo largo de la descripción. Estos términos se refieren a la parte interna de la composición de gelatina blanda que está encapsulada por la composición de cubierta (por ejemplo, la parte interna de una cápsula de gelatina blanda).

[0025] El término “composición de cápsula blanda” se puede usar de manera intercambiable con los términos “formulación de cápsula blanda” y “forma de dosificación” a lo largo de la descripción. En ciertas modalidades, el término “composición de cápsula blanda” o el término “formulación de cápsula blanda” se pueden usar de manera intercambiable con los términos “composición de cápsula de gelatina blanda” o el término “formulación de cápsula de gelatina blanda”, respectivamente.

[0026] A menos que se indique lo contrario, todas las partes y porcentajes son en peso. El porcentaje en peso (% en peso), si no se indica lo contrario, se basa en una composición completa libre de volátiles, es decir, se basa en el contenido de sólidos secos.

[0027] La enumeración de los rangos de valores en la presente tiene la intención solamente de actuar como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que se encuentra dentro del rango, a menos que se indique lo contrario en la presente, y cada valor separado se incorpora a la memoria descriptiva como si se mencionara individualmente en la presente. Todos los métodos descritos en la presente se pueden realizar en cualquier orden adecuado, a menos que se indique lo contrario en la presente o el contexto lo contradiga claramente.

[0028] El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje ejemplar (por ejemplo, “tal como”) proporcionado en la presente, tiene la intención meramente de iluminar ciertos materiales y métodos, y no representa una limitación en el alcance. Ningún lenguaje en la memoria descriptiva debe interpretarse como una indicación de cualquier elemento no reivindicado como esencial para la práctica de los materiales y métodos divulgados.

[0029] Aunque la divulgación en la presente se refiere a modalidades particulares, debe entenderse que estas modalidades son meramente ilustrativas de los principios y aplicaciones de la invención. Será evidente para los expertos en la técnica que se pueden realizar diversas modificaciones y variaciones en las composiciones y métodos sin apartarse del espíritu y alcance de la invención. Así, se pretende que la invención incluya modificaciones y variaciones que estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

Formulaciones de cápsulas de gelatina blanda

[0030] En la presente se describe una composición de cubierta de cápsula de gelatina blanda que comprende un agente gelificante de origen no animal y un polímero soluble en agua. En

ciertas modalidades, la composición de la cubierta se disuelve completamente en menos de 30 minutos cuando se disuelve con un Aparato USP II con paletas a 50-250 RPM (por ejemplo, 75 RPM) en 900 ml de HCL 0.1 N y agua desionizada a 37 grados C. En ciertas modalidades, la composición de la cubierta de la cápsula de gelatina blanda se disuelve en menos de 25 minutos, menos de 20 minutos, menos de 15 minutos, menos de 10 minutos o menos de 5 minutos.

[0031] En ciertas modalidades de la composición de cubierta de cápsula de gelatina blanda, el agente gelificante de origen no animal comprende carragenina y almidón. La relación en peso de carragenina a almidón en la composición de cubierta de la cápsula de gelatina blanda puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:10, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:8, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5 o de aproximadamente 1:2.5 a aproximadamente 1:4.5. En ciertas modalidades, la inclusión de un polímero soluble en agua en la composición de la cubierta de la cápsula de gelatina blanda contribuye a que la proporción en peso de carragenina a almidón sea menos crítica (por ejemplo, con respecto a la disolución, desintegración, elasticidad, resistencia, etc.) de lo que hubiera sido si la composición de la cubierta de la cápsula de gelatina blanda no incluyera un polímero soluble en agua como se describe en la presente.

[0032] También se describe en ciertas modalidades una formulación de cápsula de gelatina blanda que comprende un material de relleno que comprende un agente activo, en donde el material de relleno está encapsulado por una composición de cubierta como se describe en la presente. El material de relleno puede comprender, por ejemplo, un material hidrófilo, un material lipófilo, anfifílico o una combinación de los mismos con un tensioactivo opcional. El material de relleno puede ser una solución, suspensión, semisólido o sólido y puede incluir además un agente activo (por ejemplo, un ingrediente farmacéutico activo o un nutraceutico) o un agente cosmético.

[0033] La composición de cubierta como se describe en la presente también puede contener al menos uno de un agente amortiguador, un plastificante y agua. Las formulaciones de cápsulas de gelatina blanda como se describe en la presente pueden ser vegetarianas y libres de materiales de origen animal, tal como la gelatina. En ciertas modalidades, la composición de cubierta puede comprender menos del 10% en peso, menos del 5% en peso, menos del 1% en peso o el 0% en peso de un agente gelificante de origen animal.

[0034] En ciertas modalidades, la composición de cubierta descrita en la presente se disuelve por completo en menos de 25 minutos, menos de 20 minutos, menos de 15 minutos, menos de 10 minutos o menos de 5 minutos cuando se disuelve con un Aparato USP II con paletas de aproximadamente 50 RPM a aproximadamente 250 RPM (por ejemplo, aproximadamente 50 RPM, aproximadamente 75 RPM, aproximadamente 100 RPM, aproximadamente 150 RPM,

aproximadamente 200 RPM, o aproximadamente 250 RPM) en 900 ml de HCl 0.1 N y agua desionizada (opcionalmente con pepsina) a 37 grados C.

[0035] En ciertas modalidades, la composición de cubierta descrita en la presente se disuelve completamente de aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 8 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 12 minutos o aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 23 minutos, aproximadamente 25 minutos, aproximadamente 28 minutos, aproximadamente 30 minutos o aproximadamente 35 minutos cuando se disuelve con un Aparato USP II con paletas de aproximadamente 50 RPM a aproximadamente 250 RPM (por ejemplo, aproximadamente 50 RPM, aproximadamente 75 RPM, aproximadamente 100 RPM, a aproximadamente 150 RPM, aproximadamente a 200 RPM, o aproximadamente a 250 RPM) en 900 ml de HCL 0.1 N y agua desionizada (opcionalmente con pepsina) a 37 grados C.

[0036] En ciertas modalidades, la composición de cubierta descrita en la presente comienza a disolverse en menos de 15 minutos, menos de 10 minutos, menos de 9 minutos, menos de 8 minutos o menos de 7 minutos cuando se disuelve con un Aparato USP II con paletas de aproximadamente 50 RPM a aproximadamente 250 RPM (por ejemplo, aproximadamente 50 RPM, aproximadamente 75 RPM, aproximadamente 100 RPM, aproximadamente 150 RPM, aproximadamente 200 RPM, o aproximadamente 250 RPM) en 900 ml de HCl 0.1 N y agua desionizada (opcionalmente con pepsina) a 37 grados C.

[0037] En ciertas modalidades, la composición de cubierta descrita en la presente comienza a disolverse de aproximadamente 1 minuto, aproximadamente 2 minutos, aproximadamente 3 minutos, aproximadamente 4 minutos o aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 7 minutos, aproximadamente 8 minutos, aproximadamente 9 minutos, aproximadamente 10 minutos, o aproximadamente 15 minutos cuando se disuelve con un Aparato USP II con paletas de aproximadamente 50 RPM a aproximadamente 250 RPM (por ejemplo, aproximadamente 50 RPM, aproximadamente 75 RPM, aproximadamente 100 RPM, aproximadamente 150 RPM, aproximadamente a 200 RPM, o aproximadamente a 250 RPM) en 900 ml de HCL 0.1 N y agua desionizada (opcionalmente con pepsina) a 37 grados C.

[0038] En ciertas modalidades, las composiciones de cápsula blanda (por ejemplo, cápsulas de gelatina blanda) que incluyen un material de relleno encapsulado con la composición de cubierta descrita en la presente comienzan a romperse en menos de 25 minutos, menos de 20 minutos, menos de 15 minutos, menos de 10 minutos o menos de 5 minutos cuando se someten a una desintegración con un aparato de desintegración USP con paletas de aproximadamente 50 RPM a aproximadamente 250 RPM (por ejemplo, aproximadamente 50 RPM, aproximadamente 75 RPM, aproximadamente 100 RPM, aproximadamente 150 RPM,

aproximadamente 200 RPM, o aproximadamente 250 RPM) en 900 ml de HCL 0.1 N y agua desionizada (opcionalmente con pepsina) a 37 grados C.

[0039] En ciertas modalidades, las composiciones de cápsula blanda (por ejemplo, cápsulas de gelatina blanda) que incluyen un material de relleno encapsulado con la composición de cubierta descrita en la presente comienzan a romperse en de aproximadamente 1 minuto, aproximadamente 2 minutos, aproximadamente 3 minutos, aproximadamente 4 minutos, aproximadamente 5 minutos o aproximadamente 7 minutos a aproximadamente 8 minutos, aproximadamente 9 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos o aproximadamente 20 minutos cuando se somete a una desintegración con un aparato de desintegración USP con paletas de aproximadamente 50 RPM a aproximadamente 250 RPM (por ejemplo, aproximadamente 50 RPM, aproximadamente 75 RPM, aproximadamente 100 RPM, aproximadamente 150 RPM, aproximadamente 200 RPM, o aproximadamente 250 RPM) en 900 ml de HCL 0.1 N y agua desionizada (opcionalmente con pepsina) a 37 grados C.

[0040] En ciertas modalidades, las composiciones de cápsula blanda (por ejemplo, cápsulas de gelatina blanda) que incluyen un material de relleno encapsulado con la composición de cubierta descrita en la presente se disuelven completamente en menos de 45 minutos, menos de 40 minutos, menos de 35 minutos, menos de 30 minutos o menos de 25 minutos cuando se someten a una desintegración con un aparato de desintegración USP con paletas de aproximadamente 50 RPM a aproximadamente 250 RPM (por ejemplo, aproximadamente 50 RPM, aproximadamente 75 RPM, aproximadamente 100 RPM, aproximadamente 150 RPM, aproximadamente 200 RPM, o aproximadamente 250 RPM) en 900 ml de HCL 0.1 N y agua desionizada (opcionalmente con pepsina) a 37 grados C.

[0041] En ciertas modalidades, las composiciones de cápsula blanda (por ejemplo, cápsulas de gelatina blanda) que incluyen un material de relleno encapsulado con la composición de cubierta descrita en la presente se disuelve completamente en de aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 18 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 22 minutos o aproximadamente 25 minutos a aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 35 minutos, aproximadamente 40 minutos o aproximadamente 45 minutos cuando se someten a una desintegración con un aparato de desintegración USP con paletas de aproximadamente 50 RPM a aproximadamente 250 RPM (por ejemplo, aproximadamente 50 RPM, aproximadamente 75 RPM, aproximadamente a 100 RPM, aproximadamente 150 RPM, aproximadamente 200 RPM, o aproximadamente 250 RPM) en 900 ml de HCL 0.1 N y agua desionizada (opcionalmente con pepsina) a 37 grados C.

[0042] Debe entenderse que los tiempos de disolución y/o desintegración de la composición de cubierta pueden ser independientes de los tiempos de disolución y/o desintegración del material de relleno. El perfil de liberación del agente activo de una forma de dosificación puede depender

de la composición de cubierta y de la composición de relleno. El tiempo de disolución y/o desintegración de la composición de cubierta puede ser indicativo, al menos en parte, del perfil de liberación del principio activo de una forma de dosificación. Las formas de dosificación, de acuerdo con las modalidades descritas en la presente, pueden formularse como formas de dosificación de liberación inmediata (por ejemplo, mediante la formulación de una composición de cubierta de liberación inmediata con un material de relleno de liberación inmediata) y como formas de dosificación de liberación controlada (por ejemplo, mediante la formulación de una composición de cubierta de liberación inmediata) con un material de relleno de liberación controlada).

- 5** [0043] De acuerdo con ciertas modalidades, el polímero soluble en agua puede comprender, por ejemplo, alcohol polivinílico ("PVA", por sus siglas en inglés), goma de pululano, ácido poliláctico, copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol (copolímero PVA-PEG), polietilenglicol de alto peso molecular, povidona, un tensioactivo (por ejemplo, lauril sulfato de sodio) o una combinación de los mismos. En una modalidad, el polímero soluble en agua es PVA. En una modalidad, el polímero soluble en agua es un copolímero de PVA-PEG. En una modalidad, el polímero soluble en agua es goma de pululano. El polietilenglicol de alto peso molecular puede ser polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio numérico que oscila entre aproximadamente 600 Da y aproximadamente 2 000 000 Da, y cualquier peso molecular promedio numérico (por ejemplo, PEG 600, PEG 800, PEG 1000, PEG 1500, PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000, y otros). En ciertas modalidades, el polímero soluble en agua está en la composición de cubierta en una cantidad de, por ejemplo, aproximadamente 0.5% en peso a aproximadamente 10% en peso, aproximadamente 0.5% en peso a aproximadamente 12% en peso, aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 15% en peso, aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 20% en peso, aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 22% en peso, aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 7% en peso, aproximadamente 0.5% en peso a aproximadamente 8% en peso, aproximadamente 3% en peso a aproximadamente 9% en peso, aproximadamente 2.5% en peso a aproximadamente 30% en peso, aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 50% en peso, aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 40% en peso, o aproximadamente 15% en peso a aproximadamente 30% en peso, aproximadamente 15% en peso, aproximadamente 18% en peso, aproximadamente 20% en peso, aproximadamente 22% en peso, aproximadamente 25% en peso, aproximadamente 28% en peso, o aproximadamente 30% en peso, o cualquier subrango o valor de concentración individual en el mismo, estando basado todo el % en peso en el peso total de la composición de cubierta.
- 10** [0044] De acuerdo con las modalidades, el agente gelificante no animal puede incluir, por ejemplo, carragenina, almidón, almidón pregelatinizado, goma xantana, agar, pectina, alginato,

azúcar, alcohol derivado del azúcar, monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos, un derivado de celulosa, un polímero celulósico, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina, attapulgita, bentonita, dextrina, alginato, caolín, lecitina, silicato de aluminio y magnesio, carbómero, carbopol, dióxido de silicio, curdlano, furcellerano, albúmina (por ejemplo, derivada de huevo o lactosa), proteína de soya, quitosano, goma guaica, polisacárido de semilla de tamarindo, glucomanano, quitina, plurano, ciclodextrina, o una combinación de los mismos.

[0045] La carragenina puede ser al menos una de carragenina iota, carragenina kappa y carragenina lambda.

10 **[0046]** El almidón puede ser almidón modificado o almidón nativo, almidón de boniato, almidón de papa, almidón de maíz, almidón de tapioca, almidón de chícharo, almidón hidroxipropilado, almidón hidroxialquilado, almidón tratado con ácido, dextrina, almidón de maíz no modificado con alto contenido de amilosa, almidón de maíz ceroso modificado, almidón no granular, almidón de maíz alto en amilosa modificado, harina de arroz pregelatinizada y una combinación de los

15 mismos. Como se usa en la presente y en las reivindicaciones, el término “almidón modificado” incluye almidones tales como almidones hidroxipropilados, almidones diluidos con ácido y similares. En general, los almidones modificados son productos preparados mediante tratamiento químico de almidones, por ejemplo, almidones tratados con ácido, almidones tratados con enzimas, almidones oxidados, almidones entrecruzados y otros derivados del

20 almidón. Se prefiere que los almidones modificados se derivaticen en los que las cadenas laterales se modifican con grupos hidrófilos o hidrófobos para formar así una estructura más complicada con una fuerte interacción entre las cadenas laterales.

[0047] En ciertas modalidades, el agente gelificante no animal está en la composición de cubierta en una cantidad, por ejemplo, de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente

25 20% en peso, aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 15% en peso, aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 40% en peso, aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 80% en peso, aproximadamente 15% en peso a aproximadamente 75% en peso, aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 70% en peso, aproximadamente 25% en peso a aproximadamente 60% en peso, aproximadamente 25% en

30 peso a aproximadamente 45% en peso, aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 35% en peso, aproximadamente 30% en peso a aproximadamente 40% en peso, aproximadamente 32% en peso, aproximadamente 35% en peso, o aproximadamente 38% en peso, o cualquier subrango o valor de concentración individual en el mismo, estando basado todo el % en peso en el peso total de la composición de cubierta. En una modalidad, el agente

35 gelificante no animal incluye carragenina y no incluye almidón (o almidón modificado). En una

modalidad, la composición de cubierta de cápsula blanda está sustancialmente libre o libre de almidón (o almidón modificado).

[0048] En ciertas modalidades, la relación en peso del polímero soluble en agua (por ejemplo, PVA, copolímero de PVA-PEG, pululano o una combinación de los mismos) y el agente gelificante no animal (por ejemplo, carragenina, almidón o una combinación de los mismos),
 5 puede oscilar entre aproximadamente 20:1 a aproximadamente 1:20, de aproximadamente 15:1 a aproximadamente 1:15, de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10, de aproximadamente 8:1 a aproximadamente 1:8, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5, de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:3, o de aproximadamente 2:1 a
 10 aproximadamente 1:2, o aproximadamente 1:1. Sin que se interprete como limitativo, se cree que la relación en peso del polímero soluble en agua al agente gelificante no animal contribuye al tiempo de disolución de las composiciones de cubierta de cápsula blanda descritas en la presente.

[0049] De acuerdo con ciertas modalidades, el agente amortiguador incluye al menos uno de
 15 fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico, bicarbonato de sodio, citrato de sodio, fosfato de disodio, fosfato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, fosfato de potasio monobásico, fosfato de potasio dibásico. En ciertas modalidades, el agente amortiguador comprende fosfato de sodio dibásico. En ciertas modalidades, el agente amortiguador está en la composición de cubierta en una cantidad de aproximadamente 0.01%
 20 en peso a aproximadamente 5% en peso, de aproximadamente 0.05% en peso a aproximadamente 4% en peso, de aproximadamente 0.1% en peso a aproximadamente 3% en peso, de aproximadamente 0.5% en peso a aproximadamente 3% en peso, o aproximadamente 1.0% en peso, o cualquier subrango o valor de concentración individual en el mismo, estando basado todo el % en peso en el peso total de la composición de cubierta.

[0050] De acuerdo con diversas modalidades, el plastificante puede comprender, por ejemplo, glicerina, sorbitol, solución de sorbitán, triacetina, polisorbato, propilenglicol, lauril sulfato de sodio ("SLS", por sus siglas en inglés), alcoholes de azúcar (por ejemplo, maltitol) o combinaciones de los mismos. En ciertas modalidades, el plastificante es glicerina. En una modalidad, el plastificante es sorbitol. En una modalidad, el plastificante es SLS. En
 30 modalidades, el plastificante está en la composición de cubierta en una cantidad de aproximadamente 0.5% en peso a aproximadamente 40.0% en peso, 10% en peso a aproximadamente 30.0% en peso, aproximadamente 12% en peso a aproximadamente 28% en peso, aproximadamente 15% en peso a aproximadamente 30% en peso, aproximadamente 18% en peso a aproximadamente 23% en peso, aproximadamente 18% en peso, aproximadamente
 35 20% en peso, aproximadamente 22% en peso, aproximadamente 25% en peso, aproximadamente 28% en peso, o aproximadamente 30% en peso, o cualquier subrango o valor

de concentración individual en el mismo, estando basado todo el % en peso en el peso total de la composición de cubierta.

- [0051]** En ciertas modalidades, la composición de cubierta de la cápsula de gelatina blanda contiene agua. El agua puede estar presente en la composición de cubierta en una cantidad de
- 5 aproximadamente 30% en peso a aproximadamente 60% en peso, aproximadamente 35% en peso a aproximadamente 55% en peso, aproximadamente 40% en peso a aproximadamente 50% en peso, aproximadamente 42% en peso, aproximadamente 43% en peso, aproximadamente 44% en peso, aproximadamente 45% en peso, aproximadamente 45.5 % en peso, aproximadamente 46% en peso, aproximadamente 47% en peso, o aproximadamente
- 10 48% en peso, o cualquier subrango o valor de concentración individual en el mismo, estando basado todo el % en peso en el peso total de la composición de cubierta. De acuerdo con ciertas modalidades, la relación en peso del agua al agente gelificante no animal en la composición de cubierta es de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 5:1, de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 4:1, de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1, aproximadamente 1:1,
- 15 aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 4:1, o aproximadamente 5:1.

- [0052]** En ciertas modalidades, las composiciones de cubierta de cápsula blanda descritas en la presente tienen una resistencia de la película, medida por un analizador de textura de acuerdo con los detalles descritos en los ejemplos, superior a aproximadamente 5.0 kg, superior a aproximadamente 5.2 kg o superior a aproximadamente 5.4 kg. En ciertas modalidades, las
- 20 composiciones de cubierta de cápsula blanda descritas en la presente tienen una resistencia de película que varía de aproximadamente 3.5 kg, aproximadamente 4.0 kg, aproximadamente 4.5 kg, aproximadamente 5.0 kg o aproximadamente 5.5 kg a aproximadamente 6.0 kg, aproximadamente 6.5 kg, aproximadamente 7.0 kg, aproximadamente 7.5 kg, aproximadamente 8.0 kg, aproximadamente 8.5 kg, aproximadamente 9.0 kg, aproximadamente 9.5 kg,
- 25 aproximadamente 10.0 kg, aproximadamente 10.5 kg, aproximadamente 11.0 kg, aproximadamente 11.5 kg o aproximadamente 12.0 kg, o cualquier valor individual o subrango en el mismo. En ciertas modalidades, las composiciones de cubierta de cápsula blanda descritas en la presente tienen una resistencia de la película que oscila entre aproximadamente 3.5 kg y aproximadamente 12.0 kg, entre aproximadamente 5.0 kg y aproximadamente 12.0 kg, entre
- 30 aproximadamente 5.2 kg y aproximadamente 10.0 kg, o entre aproximadamente 5.0 kg y aproximadamente 7.0 kg.

- [0053]** En ciertas modalidades, las composiciones de cubierta de cápsula blanda descritas en la presente tienen una elasticidad, medida por un analizador de textura de acuerdo con los detalles descritos en los ejemplos, superior a aproximadamente 7.7 mm, superior a
- 35 aproximadamente 8.0 mm, o superior a aproximadamente 8.2 mm. En ciertas modalidades, las composiciones de cubierta de cápsula blanda descritas en la presente tienen una elasticidad en

- el rango de aproximadamente 6 mm, aproximadamente 6.5 mm, aproximadamente 7.0 mm, aproximadamente 7.5 mm, aproximadamente 8.0 mm o aproximadamente 8.5 mm a cualquiera de aproximadamente 9.0 mm, aproximadamente 9.5 mm, aproximadamente 10.0 mm, aproximadamente 10.5 mm, aproximadamente 11.0 mm, aproximadamente 11.5 mm o
- 5 aproximadamente 12.0 mm, o cualquier valor individual o subrango en el mismo. En ciertas modalidades, las composiciones de cubierta de cápsula blanda descritas en la presente tienen una elasticidad de aproximadamente 6.0 mm a aproximadamente 12.0 mm, de aproximadamente 7.0 mm a aproximadamente 10.0 mm, de aproximadamente 8.0 mm a aproximadamente 12.0 mm, o de aproximadamente 8.0 mm a aproximadamente 10.0 mm.
- 10 **[0054]** En ciertas modalidades, las composiciones de cubierta de cápsula blanda descritas en la presente tienen suficiente elasticidad para permitir la formación de cápsulas, mientras que también son lo suficientemente fuertes para sobrevivir a la manipulación en la máquina de encapsulación (por ejemplo, troquel rotativo) y proporcionan buenas propiedades de sellado a
- 15 todo ello sin comprometer los perfiles de disolución o desintegración de las composiciones de cubierta de cápsula blanda y de la cápsula.

- [0055]** Las formulaciones de cápsulas de gelatina blanda como se describen en la presente pueden incluir además un material de relleno. El material de relleno puede contener al menos uno de aceite de colza, aceite de triglicéridos de cadena media, polietilenglicol y combinaciones
- 20 de los mismos. Los materiales de relleno lipófilos y/o hidrófilos y/o de alcohol también podrían encapsularse con los materiales de relleno de cápsulas de gelatina blanda descritos en la presente.

Agentes activos

- [0056]** Puede usarse cualquier ingrediente farmacéuticamente activo para los fines de la presente invención, incluyendo tanto los que son solubles en agua como los que son poco
- 25 solubles en agua. Los ingredientes farmacéuticamente activos adecuados incluyen, sin limitación, analgésicos y agentes antiinflamatorios, antiácidos, antihelmínticos, agentes antiarrítmicos, agentes antibacterianos, anticoagulantes, antidepresivos, antidiabéticos, antidiarreicos, antiepilépticos, antifúngicos, antigotosos, antihipertensivos, agentes
- 30 antipalúdicos, agentes antimigrañosos, agentes antimuscarínicos, agentes antineoplásicos y agentes inmunosupresores, agentes antiprotozoarios, antirreumáticos, agentes antitiroideos, antivirales, ansiolíticos, sedantes, hipnóticos y neurolépticos, bloqueadores beta, agentes inotrópicos cardíacos, corticosteroides, supresores de la tos, agentes citotóxicos, descongestionantes, diuréticos, enzimas, agentes antiparkinsonianos, agentes
- 35 gastrointestinales, antagonistas de los receptores de histamina, agentes reguladores de lípidos, anestésicos locales, agentes neuromusculares, nitratos y agentes contra la angina, agentes

nutricionales, analgésicos opioides, vacunas orales, proteínas, péptidos y fármacos recombinantes, hormonas sexuales y anticonceptivos, espermicidas, estimulantes, y combinaciones de los mismos.

[0057] En algunas modalidades, el ingrediente farmacéutico activo puede seleccionarse, sin limitaciones, del grupo de 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, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y combinaciones de los mismos.

[0058] En algunas modalidades, los lípidos en la forma de dosificación se pueden seleccionar, sin limitaciones, del grupo de aceite de almendras, aceite de argán, aceite de aguacate, aceite de semilla de borraja, aceite de canola, aceite de anacardo, 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 de manila, aceite de nuez de mongongo, aceite de oliva, aceite de palmiste, aceite de palma, aceite de cacahuete, aceite de nuez, aceite de perilla, aceite de piñón, aceite de pistache, 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 soya, aceite de girasol, aceite vegetal hidrogenado, aceite de nuez de nogal y aceite de semilla de sandía. Otros aceites y grasas pueden incluir, entre otros, aceite de pescado (omega-3), aceite de krill, grasas animales o vegetales, 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 combinaciones de los mismos.

[0059] De acuerdo con ciertas modalidades, los agentes activos pueden incluir agentes reductores de lípidos que incluyen, entre otros, estatinas (por ejemplo, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina), fibratos (por ejemplo, clofibrato, ciprofibrato, bezafibrato, fenofibrato y gemfibrozilo), niacina, secuestrantes de ácidos biliares, ezetimiba, lomitapida, fitoesteroles y sus sales, hidratos, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables, mezclas de cualquiera de los anteriores, y similares.

[0060] Los agentes activos nutracéuticos adecuados pueden incluir, entre otros, 5-hidroxitriptófano, acetil L-carnitina, ácido alfa lipoico, alfa-cetoglutaratos, productos apícolas, clorhidrato de betaína, cartílago bovino, cafeína, miristoleato de cetilo, carbón vegetal, quitosano, colina, sulfato de condroitina, coenzima Q10, colágeno, calostro, creatina, cianocobalamina (vitamina B12), dimetilaminoetanol, ácido fumárico, sequioxido de germanio, productos glandulares, glucosamina HCl, sulfato de glucosamina, butirato de metilo de hidroxilo,

inmunoglobulina, ácido láctico, L-carnitina, productos hepáticos, ácido málico, maltosa anhidra, manosa (d-manosa), metil sulfonil metano, fitoesteres, ácido picolínico, piruvato, extracto de levadura roja, S-adenosilmetionina, levadura de selenio, cartílago de tiburón, teobromina, sulfato de vanadilo y levadura.

- 5 **[0061]** Los agentes activos de suplementos nutricionales adecuados pueden incluir vitaminas, minerales, fibra, ácidos grasos, aminoácidos, suplementos herbales o una combinación de los mismos.

[0062] Los agentes activos vitamínicos adecuados pueden incluir, entre otros, los siguientes: ácido ascórbico (vitamina C), vitaminas B, biotina, vitaminas liposolubles, ácido fólico, ácido hidroxycítrico, inositol, ascorbatos minerales, tocoferoles mixtos, niacina (Vitamina B3), ácido orótico, ácido para-aminobenzoico, pantotenatos, ácido pantoténico (vitamina B5), clorhidrato 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.

- 15 **[0063]** Los agentes activos de suplementos herbales adecuados pueden incluir, entre otros, los siguientes: árnica, arándano, cohosh negro, uña de gato, manzanilla, equinácea, aceite de onagra, fenogreco, linaza, matricaria, ajo, raíz de jengibre, ginkgo biloba, ginseng, vara de oro, espino, kava-kava, regaliz, cardo mariano, psyllium, rauwolfia, senna, soya, hierba de San Juan, palma enana americana, cúrcuma, valeriana.

- 20 **[0064]** Los agentes minerales activos pueden incluir, entre otros, los siguientes: boro, calcio, minerales quelados, cloruro, cromo, minerales recubiertos, cobalto, cobre, dolomita, yodo, hierro, magnesio, manganeso, premezclas minerales, productos minerales, molibdeno, fósforo, potasio, selenio, sodio, vanadio, ácido málico, piruvato, zinc y otros minerales.

- [0065]** Los ejemplos de otros posibles agentes activos incluyen, entre otros, antihistamínicos (por ejemplo, ranitidina, dimenhidrinato, difenhidramina, clorfeniramina y maleato de dexclorfeniramina), agentes antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, aspirina, celecoxib, inhibidores de la Cox-2, diclofenaco, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufen, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, 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, bromfenaco, carprofeno, salicilato de colina y magnesio, diflunisal, etodolaco, etoricoxib, fislamina, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, lornoxicam, loxoprofeno, meloxicam, ácido mefenámico, metamizol, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, nabumetona, naproxeno, nimesulida, oxifenbutazona, parecoxib, fenilbutazona, salicilato de
- 25
- 30
- 35

- salicilo, sulindac, sulfonpirazona, tenoxicam, ácido tiaprofénico, tolmetina, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos, paracetamol, antieméticos (por ejemplo, metoclopramida, metilnaltrexona), antiepilépticos (por ejemplo, feniloína, meprobamato y nitrazepam), vasodilatadores (por ejemplo, nifedipina, papaverina, diltiazem y nicardipina), agentes antitusivos y expectorantes (por ejemplo, fosfato de codeína), antiasmáticos (por ejemplo, teofilina), antiácidos, antiespasmódicos (por ejemplo, atropina, escopolamina), antidiabéticos (por ejemplo, insulina), diuréticos (por ejemplo, ácido etacrínico, bendroflutiazida), antihipotensivos (por ejemplo, propranolol, 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, descongestionantes (por ejemplo, pseudoefedrina), laxantes, vitaminas, estimulantes (incluyendo los supresores del apetito, tal como la fenilpropanolamina) y cannabinoides, así como sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos y profármacos de los mismos.
- 15** **[0066]** El agente activo que también puede ser una benzodiazepina, un barbitúrico, estimulantes o mezclas de los mismos. El término “benzodiazepinas” se refiere a una benzodiazepina y fármacos que son derivados de una benzodiazepina que pueden deprimir el sistema nervioso central. Las benzodiazepinas incluyen, pero no se limitan a, alprazolam, bromazepam, clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, halazepam,
- 20** ketazolam, lorazepam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam, triazolam, metilfenidato, así como sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, profármacos y mezclas de los mismos. Los antagonistas de benzodiazepinas que se pueden usar como agente activo incluyen, entre otros, flumazenil, así como sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos y mezclas de los mismos.
- 25** **[0067]** El término “barbitúricos” se refiere a los fármacos sedantes-hipnóticos derivados del ácido barbitúrico (2,4,6-trioxohexahidropirimidina). Los barbitúricos incluyen, entre otros, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, metohexital, mefobarbital, metarbital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, así como sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, profármacos y mezclas de los mismos. Los antagonistas de barbitúricos que
- 30** se pueden usar como agente activo incluyen, entre otros, anfetaminas, así como sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos y mezclas de los mismos.
- [0068]** El término “estimulantes” incluye, entre otros, anfetaminas, tales como complejo de resina de dextroanfetamina, dextroanfetamina, metanfetamina, metilfenidato, así como sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, y mezclas de los mismos. Los antagonistas
- 35** estimulantes que se pueden usar como agente activo incluyen, entre otros, benzodiazepinas, así como sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos y mezclas de los mismos.

[0069] Las formulaciones de cápsulas de gelatina blanda de acuerdo con la descripción incluyen diversos agentes activos y sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otras, sales de ácidos inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato y similares; sales de ácidos orgánicos, tales como formiato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato y similares; sulfonatos, tales como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y similares; sales de aminoácidos, tales como arginato, asparinato, glutamato y similares, y sales metálicas, tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio y similares; metales alcalinotérreos, tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sales de aminas orgánicas, tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina y similares.

Métodos de preparación de la formulación de cápsulas de gelatina blanda

[0070] En la presente se describen métodos para preparar una composición de cubierta de cápsula blanda y una formulación de cápsula de gelatina blanda como se describe en la presente. Los métodos incluyen combinar un agente gelificante no animal, un polímero soluble en agua y, opcionalmente, al menos uno de un agente amortiguador, un plastificante o agua para formar una combinación. El método incluye además calentar la combinación para formar una masa fundida. En ciertas modalidades, la masa fundida es una masa fundida uniforme. El método puede incluir además la extrusión de la masa fundida para formar cintas. Además, el método puede incluir la fundición de las cintas en tambores y la formación de cubiertas de cápsulas blandas utilizando un aparato de encapsulación de troquel rotativo. En ciertas modalidades, las cintas pueden tener un espesor de, por ejemplo, aproximadamente 0.025 mm (0.001 pulgadas) a aproximadamente 2.54 mm (0.100 pulgadas), aproximadamente 0.025 mm (0.001 pulgadas) a aproximadamente 1.77 mm (0.070 pulgadas), aproximadamente 0.025 mm (0.001 pulgadas) a aproximadamente 1.27 mm (0.050 pulgadas), aproximadamente 0.12 mm (0.005 pulgadas) a aproximadamente 0.76 mm (0.030 pulgadas), aproximadamente 0.25 mm (0.010 pulgadas) a aproximadamente 0.63 mm (0.025 pulgadas), aproximadamente 0.38 mm (0.015 pulgadas) a aproximadamente 0.53 mm (0.021 pulgadas), aproximadamente 0.43 mm (0.017 pulgadas), aproximadamente 0.45 mm (0.018 pulgadas), aproximadamente 0.48 mm (0.019 pulgadas), aproximadamente 0.50 mm (0.020 pulgadas), aproximadamente 0.53 mm (0.021 pulgadas), o 0.55 aproximadamente (0.022 pulgadas). En ciertas modalidades, se puede formar una red a partir de la combinación. La red se puede derretir posteriormente y reutilizar para formar cintas.

[0071] En una modalidad, el método puede incluir además mezclar el plastificante con el agua, si ambos están presentes, para formar una solución de plastificante. El método puede incluir además mezclar el polímero sintético, el agente gelificante no animal (natural) y el agente

amortiguador (si está presente) con la solución de plastificante. En la misma modalidad o en una modalidad alternativa, la combinación puede incluir además mezclar el plastificante con el agente gelificante no animal para formar una solución, mezclar la solución con agua para formar una solución plastificante y mezclar el polímero soluble en agua y el agente amortiguador con la solución de plastificante (que incluye el agente gelificante no animal en ella). La combinación puede comprender la introducción de cada uno de los polímeros solubles en agua, agente gelificante no animal, agente amortiguador, plastificante y agua en un mezclador de baja cizalladura. En ciertas modalidades, la combinación puede ser de aproximadamente 1 min a aproximadamente 3 horas, de aproximadamente 5 min a aproximadamente 2.5 horas, de aproximadamente 15 min a aproximadamente 2.0 horas, de aproximadamente 20 min a aproximadamente 1.5 horas, de aproximadamente 30 min a 1.0 hora, o de aproximadamente 5 min a aproximadamente 30 min. La combinación puede ser a una temperatura de aproximadamente 45°C a aproximadamente 90°C, de aproximadamente 50°C a aproximadamente 85°C, de aproximadamente 55°C a aproximadamente 80°C, de aproximadamente 60°C a aproximadamente 70°C, aproximadamente 55°C, aproximadamente 60°C, o aproximadamente 65°C. La combinación puede incluir además aumentar la temperatura de aproximadamente 95°C a aproximadamente 125°C, de aproximadamente 100°C a aproximadamente 120°C, de aproximadamente 105°C a aproximadamente 115°C, aproximadamente 95°C, aproximadamente 96°C, aproximadamente 97°C, aproximadamente 98°C, aproximadamente 99°C, o aproximadamente 100°C.

[0072] De acuerdo con ciertas modalidades, el método puede incluir además transferir la combinación a un tanque receptor. La combinación o el material en el tanque receptor puede transferirse a un recipiente calentado para calentar el material que contiene. En ciertas modalidades, el recipiente calentado puede calentar la combinación a una temperatura de aproximadamente 80°C a aproximadamente 115°C, o de aproximadamente 85°C a aproximadamente 100°C, o de aproximadamente 88°C a aproximadamente 95°C. De acuerdo con ciertas modalidades, el método puede incluir inyectar un agente colorante en la combinación.

[0073] El método también puede incluir transferir la combinación a un aparato de encapsulación. En ciertas modalidades, el método puede incluir encapsular un material de relleno dentro de un material de relleno de cápsula de gelatina blanda, formado a partir de cualquiera de las combinaciones descritas anteriormente, para formar una pluralidad de formas de dosificación de cápsulas de gelatina blanda. El método también puede incluir además el secado de la pluralidad de formas de dosificación de cápsulas de gelatina blanda en una secadora. Ciertas modalidades incluyen además el envasado de la pluralidad de formas de dosificación de cápsulas de gelatina blanda.

Métodos de tratamiento

[0074] En la presente, se describen métodos para tratar, prevenir, minimizar o mejorar una condición, tratable por los agentes activos incluidos en el material de relleno de las cápsulas de gelatina blanda descritas en la presente, en un sujeto que lo necesite. Los métodos incluyen la administración de cualquiera de las cápsulas de gelatina blanda descritas en la presente al sujeto que lo necesite, por lo que la afección se trata, previene, minimiza, mejora o reduce con la administración de las cápsulas de gelatina blanda.

[0075] Los términos “tratamiento de” y “tratar” incluyen la administración de uno o más agentes activos con la intención de disminuir la gravedad de una afección.

[0076] Los términos “prevención de” y “prevenir” incluyen evitar la aparición de una afección mediante la administración profiláctica del agente activo.

[0077] El término “afección” o “afecciones” puede referirse a aquellas afecciones médicas que pueden tratarse, prevenirse, minimizarse o mejorarse mediante la administración de una cantidad efectiva de cualquiera de los agentes activos o agentes cosméticos descritos en la presente. En ciertas modalidades, el término “afección” o “afecciones” puede referirse al dolor.

[0078] En ciertas modalidades, las cápsulas de gelatina blanda descritas en la presente (por ejemplo, aquellas que incluyen un agente gelificante de origen no animal, un polímero soluble en agua y al menos uno de agente amortiguador, plastificante y agua) contribuyen a una $T_{\text{máx}}$ más rápida en comparación con las cápsulas de gelatina blanda que no incluyen uno de los componentes mencionados anteriormente (tal como el polímero soluble en agua).

[0079] $T_{\text{máx}}$ se refiere al tiempo que tarda la concentración plasmática de un agente activo en alcanzar una $C_{\text{máx}}$.

[0080] $C_{\text{máx}}$ se refiere a la concentración plasmática máxima de un agente activo.

[0081] Como se usa en la presente el término “cantidad efectiva” se refiere a la cantidad y/o la tasa de un agente activo o de un agente cosmético necesario para producir un resultado terapéutico o cosmético deseado.

[0082] El término “sujeto” se refiere a un ser humano o animal que ha demostrado una manifestación (clínica o de otro tipo) de una afección que sugiere la necesidad de tratamiento con cualquiera de los agentes activos descritos en la presente.

EJEMPLOS

[0083] A continuación, se demostrarán modalidades específicas de la divulgación con referencia a los siguientes ejemplos. Debe entenderse que estos ejemplos se divulgan únicamente a modo de ilustración de la divulgación y no deben tomarse de ninguna manera como limitativos del alcance de la presente divulgación.

Ejemplo 1

[0084] Comparación de la formulación de la cápsula de gelatina blanda con la composición de la cubierta de la cápsula del agente gelificante no animal sin un polímero soluble en agua (control) y con un polímero soluble en agua. La disolución se prueba con un Aparato USP II con paletas a 75 RPM en 900 ml de HCL 0.1 N y agua desionizada a 37 grados C. La composición de cubierta de prueba es una muestra de 25.4 mm (1.0 pulgada) de diámetro y 0.7 mm y 1.4 mm de espesor.

Tabla 1

Fórmula	Control (Actual)		Exp 13 – Copolímero PVA-PEG		Exp 41 – PVA con SLS		Exp 14 – Copolímero PVA-PEG		Exp 24 - PVA	
	% en peso	Relación*	% en peso	Relación*	% en peso	Relación*	% en peso	Relación*	% en peso	Relación*
Almidón modificado	20 - 32	3.0 - 4.5	16 - 25	2.5 - 4	16 - 25	2.5 - 4	16 - 25	2.5 - 4	16 - 25	2.5 - 4
Carragenina	4 - 12	1.0	4 - 10	1.0	3 - 9	1.0	2.5 - 8	1.0	3.5 - 11	1.0
Agente amortiguador (fosfato de sodio dibásico)	0.8 - 1.2	0.3 - 1.1	0.2 - 1.5	0.04 - 0.6	0.2 - 1.5	0.04 - 0.6	0.2 - 1.5	0.04 - 0.6	0.2 - 1.5	0.04 - 0.6
Plastificante (Polysorb)	10 - 30	1.8 - 4.0	15 - 30	1.5 - 7.2	15 - 30	1.5 - 7.2	15 - 30	1.5 - 7.2	15 - 30	1.5 - 7.2
Polímero soluble en agua - Kollicoat IR (copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol)	0	0	0.5 - 10	0.05 - 1	--	--	0.4 - 8	0.06 - 1.2	--	--
Polímero soluble en agua - Alcohol polivinílico (PVA)	0	0	--	--	2.0 - 7.0	0.3 - 1.6	--	--	3.0 - 9.0	0.4 - 1.8
Kolliphor SLS (lauril sulfato de sodio) - plastificante	0	0	--	--	0.5 - 3.0	0.1 - 0.6	--	--	--	--
Agua	35 - 55	--	35 - 55	--	35 - 55	--	35 - 55	--	35 - 55	--
Disolución completa de la película (min)	Agua	HCl 0.1 N	Agua	HCl 0.1 N	Agua	HCl 0.1 N	Agua	HCl 0.1 N	Agua	HCl 0.1 N
Muestra 1	63.25	--	12.56	19.27	10.46	18.2	15.18	23.02	12.56	19.27
Muestra 2	71.05	--	18.22	19.48	9.56	17.39	11.57	21.39	18.22	19.48
Muestra 3	--	--	12.08	22.0	10.05	17.26	9.48	24.49	12.08	22.0
Muestra 4	--	--	12.31	24.55	10.13	22.32	15.31	24.26	12.31	24.55
Muestra 5	--	--	16.47	22.11	11.1	22.09	15.02	21.00	16.47	22.11
Muestra 6	--	--	15.19	21.32	10.22	20.3	13.37	20.48	15.19	21.32
Promedio (minutos)	--	--	14.47	21.46	10.25	19.59	13.32	22.44	14.47	21.46

* Relación en peso con respecto a la carragenina

[0085] Como puede verse en la Tabla 1, la composición de cubierta de cápsula de agente gelificante no animal de control sin un polímero soluble en agua tenía un tiempo de disolución

en agua de 63.25 minutos y 71.05 minutos. En comparación, cada composición de cubierta de cápsula de agente gelificante no animal con un polímero soluble en agua (ya sea PVA solo, PVA con SLS o copolímero PVA-PEG), tenían todas una disolución mucho más rápida en agua (menos de 20 minutos) y en HCl 0.1 N (menos de 25 minutos).

- 5 **[0086]** Curiosamente, se observó una disolución más rápida en la composición de la cubierta de la cápsula del agente gelificante no animal que incluía PVA con SLS que cualquiera de los otros polímeros solubles en agua. La composición de cubierta que incluía PVA sin SLS exhibió una disolución similar a la composición de cubierta que incluye copolímero de PVA-PEG como polímero soluble en agua.
- 10 **[0087]** Sin pretender ser limitativo, se cree que el tipo de polímero soluble en agua así como la relación en peso de la carragenina al polímero soluble en agua particular pueden afectar el tiempo de disolución de la composición de cubierta.

Ejemplo 2

- [0088]** La solubilidad de diversas composiciones de cubierta de cápsula blanda se evaluó incorporando polímeros solubles en agua naturales o sintéticos como se muestra en la Tabla 2 a continuación.
- 15

Tabla 2: Composiciones de cubierta de cápsula blanca

Ingrediente	F-1	F-2	F-3	F-4	F-5	F-6
	% en peso	% en peso	% en peso	% en peso	% en peso	% en peso
Carragenina	2 - 20	2 - 15	2 - 15	2 - 15	2 - 15	2 - 15
Plastificante (por ejemplo, sorbitol)	8-45	8-45	8-45	8-45	8-45	8-45
Fosfato de sodio dibásico (agente amortiguador)	0.2 - 4	0.2 - 4	0.2 - 4	0.2 - 4	0.2 - 4	0.2 - 4
Alcohol polivinílico (PVA) (polímero soluble en agua)	--	0.5 - 12	--	--	1-10	1-10
Pululano (polímero soluble en agua)	--	--	1 - 15	--	1-12	1-12
Copolímero de alcohol polivinílico-polietilenglicol (copolímero PVA-PEG) (polímero soluble en agua)	--	--	--	1 - 20	--	0.5-8

- [0089]** Se prepararon composiciones de cubierta de cápsula blanda según las formulaciones anteriores (F-1 a F-6). Las formulaciones F-1 a F-4 se moldearon en películas. Las composiciones de cubierta F-1 a F-4 se dejaron secar hasta una humedad de 6% en peso - 15% en peso, con base en el peso total de la composición de cubierta. Se evaluó la resistencia y elasticidad de la película de las composiciones de cubierta seca usando un analizador de textura. La Tabla 3 resume la resistencia y elasticidad de las composiciones de cubierta preparadas usando varios polímeros solubles en agua. Los datos se generan usando composiciones de cubierta seca que contienen 6% en peso - 15% en peso de humedad, con base en el peso total de la composición de cubierta de cápsula blanda.
- 5**
- 10** **[0090]** Las condiciones de prueba del analizador de textura para medir la resistencia y la elasticidad fueron las siguientes: las películas de cápsula blanda que tenían las composiciones F-1 a F-4 se montaron sobre una plataforma. Una sonda de bola de 6.35 mm (1/4 pulgadas) viajó hacia las películas de cápsula blanda a 2 mm/segundo hasta que la sonda penetró en la película. La resistencia medida fue la resistencia de la película. La distancia medida fue la elasticidad de la película. La prueba se realizó en condiciones ambientales.
- 15**

Tabla 3: Resistencia y elasticidad de la película de las composiciones F-1 a F-4 de cubierta de cápsula blanca

Ingrediente	F-1	F-2	F-3	F-4
	% en peso	% en peso	% en peso	% en peso
Carragenina	2 - 20	2 - 15	2 - 15	2 - 15
Plastificante (por ejemplo, sorbitol)	8-45	8-45	8-45	8-45
Fosfato de sodio dibásico (agente amortiguador)	0.2 - 4	0.2 - 4	0.2 - 4	0.2 - 4
Alcohol polivinílico (PVA)	--	0.5 - 12	--	--
Pululano (polímero soluble en agua)	--	--	1 - 15	--
Copolímero de alcohol polivinílico-polietilenglicol (copolímero PVA-PEG) (polímero soluble en agua)	--	--	--	1 - 20
Espesor de la película (pulgadas)	0.014	0.014	0.014	0.015
Resistencia (Kg)	4.9	5.8	5.5	5.6

Elasticidad (mm)	7.5	8.3	8.7	7.7
------------------	-----	-----	-----	-----

[0091] Como puede verse en la Tabla 3, la composición de cubierta de cápsula de agente gelificante no animal de control sin un polímero soluble en agua tenía una resistencia de 4.9 kg y una elasticidad de 7.5 mm. En comparación, cada composición de cubierta de cápsula de agente gelificante no animal con un polímero soluble en agua (ya sea PVA solo, pululano o copolímero PVA-PEG), fueron todas más fuertes, con una resistencia superior a 5 kg y más elásticas con una elasticidad superior a 8 mm.

Ejemplo 3: Composiciones de cápsulas blandas – Datos de disolución

[0092] Las composiciones de cubierta de cápsula blanda, preparadas con diferentes concentraciones y tipos de polímeros solubles en agua, se cortaron en cuadrados de 25.4 mm x 25.4 mm (1"x1"), y su solubilidad se evaluó en HCl 0.1 N usando el Aparato USP II con una velocidad de paleta de 75 RPM en HCl 0.1 N con agua desionizada a 37°C. La Tabla 4 presenta los datos de solubilidad (también denominados datos de disolución) en composiciones de cubierta preparadas usando varios polímeros solubles en agua.

[0093] El tipo y las concentraciones de carragenina, plastificante y agente amortiguador usados en las muestras de la Tabla 4 a continuación fueron los mismos que se describen en la Tabla 2 para las formulaciones F-2 a F-6.

Tabla 4: Disolución de la composición de cubierta de cápsula blanda seca en medios de HCl 0.1 N a 37°C

Polímero	Concentración	Tiempo de disolución (min)	
	% en peso	Tiempo de inicio de disolución (min)	Tiempo completo de disolución de la cubierta (min)
Alcohol polivinílico (PVA)	2	8	21
	4	8	22
Pululano	2	6	27
	4	6	29
	5	9	28
	8	9	29

[0094] Sin pretender ser limitativo, se cree que el tipo de polímero soluble en agua así como la relación en peso de la carragenina al polímero soluble en agua particular pueden afectar el tiempo de disolución de la composición de cubierta.

Ejemplo 4: Formulaciones de cápsulas de gelatina blanda – Datos de disolución/desintegración

[0095] Se fabricaron cápsulas de gelatina blanda de placebo utilizando alcohol polivinílico y pululano. Las cápsulas de gelatina blanda contenían 900 mg de aceite de soya como material de relleno. Las composiciones de cubierta de cápsula blanda que encapsularon el material de relleno contenían el tipo y las concentraciones de carragenina, plastificante y agente amortiguador que se usaron en la Tabla 2 para las formulaciones F-2 a F-6. El tipo de polímero soluble en agua y las concentraciones en los respectivos materiales de relleno de cápsula blanda que encapsularon el aceite de soya fueron los descritos en la Tabla 5. Después de que se secaron las cápsulas, las cápsulas se sometieron a pruebas de disolución para evaluar el tiempo de ruptura/solubilidad de las cápsulas.

[0096] Método de disolución:

Aparato: Aparato USP II

Temperatura: 37°C

Medios: HCl 0.1 N

Velocidad de paleta: 50 y 75 RPM

Tabla 5: Disolución de cápsulas blandas sin gelatina de placebo

Condición de disolución	Observación	Tiempo de ruptura de la muestra (min)		
		Control estándar	2% en peso de pululano	2% en peso de PVA
HCl 0.1 N a 75 RPM 37°C	Ruptura de la cubierta (min)	16	3.5	13
HCl 0.1 N a 50 RPM 37°C	Ruptura de la cubierta (min)	17	3.5	--
FASSGF** (Pepsina, 50 RPM) 37°C	Ruptura de la cubierta (min)	-	3.3	--

** FASSGF significa líquido gástrico simulado en estado de ayuno, por sus siglas en inglés

[0097] Como se puede ver en la Tabla 5, las cápsulas de gelatina blanda con una composición de cubierta que incluye un polímero soluble en agua (PVA o pululano) muestran un tiempo de disolución más rápido con HCl 0.1 N a 37°C, a 75 RPM. La composición de cubierta que incluía

pululano tuvo un tiempo de disolución más rápido con HCl 0.1 N que el control, y posteriormente la composición de cubierta que incluía PVA. La composición de la cubierta que incluía pululano mantuvo un tiempo de disolución similar con HCl 0.1 N a 37°C a 50 RPM y con HCl 0.1 N con pepsina a 37°C a 50 RPM.

- 5 **[0098]** Se realizaron pruebas de desintegración en la muestra de control, cápsulas blandas no de gelatina y sin pululano, y en las cápsulas blandas no de gelatina que contenían 2% en peso de pululano usando un aparato de desintegración USP. El resultado se presenta en la Tabla 6. Las cápsulas de gelatina blanda que contenían 2% en peso de pululano se rompieron mucho más rápido que las cápsulas blandas sin pululano. La adición de pululano dio como resultado
- 10 una desintegración más rápida.

Tabla 6: Resultados de desintegración de cápsulas blandas no de gelatina que contienen pululano

Condición de prueba	Observación	Tiempo de desintegración (min)	
		Control (0% en peso de pululano)	2% en peso de pululano
Desintegración	Ruptura inicial (min)	16	7
En HCl 0.1 N/37°C	Disolución completa de la cubierta (min)	31	26

Ejemplo 5: Disolución comparativa de cápsulas de gelatina blanda de ibuprofeno

- [0099]** Se realizaron pruebas de disolución comparativas usando cápsulas blandas no de gelatina que contenían 200 mg de ibuprofeno fabricadas usando una composición de cubierta
- 15 no de gelatina estándar y una composición de cubierta no de gelatina, de acuerdo con una modalidad, que contenía 2% en peso de pululano. La composición de cápsula blanda para la cápsula blanda no de gelatina estándar (CS100A) y para la cápsula blanda no de gelatina que contiene 2% en peso de pululano, de acuerdo con una modalidad, se resume en la Tabla 7 a continuación. La Figura 1 resume el resultado del estudio. La prueba de disolución se realizó en
- 20 el Aparato USP II, con velocidad de paleta de 75 RPM, en HCl 0.1 N a 37°C.

Tabla 7: Composiciones de cápsula blanda para cápsulas de gelatina blanda de ibuprofeno

Ingrediente	CS100A	2% en peso de pululano
	% en peso	% en peso
Carragenina	2 - 20	2 - 15

Plastificante	8-45	8-45
Fosfato de sodio (agente amortiguador)	0.2 - 4	0.2 - 4
Pululano (polímero soluble en agua)	--	2 - 8

[0100] El resultado muestra que las cápsulas blandas de 200 mg de ibuprofeno no de gelatina que contienen 2% en peso de pululano, de acuerdo con una modalidad, se rompieron antes a los 18 minutos que las cápsulas blandas de 200 mg de ibuprofeno no de gelatina estándar que se rompieron a los 24 minutos. El factor de similitud (F2) se calculó en 40, lo que indica que los dos perfiles de disolución son diferentes. Las cápsulas blandas de pululano tuvieron una tasa de liberación del fármaco más rápida que las cápsulas blandas de 200 mg de ibuprofeno no de gelatina de control estándar, lo que puede ayudar a lograr un inicio más rápido y un $T_{\text{máx}}$ más corto.

- 5
- 10 **[0101]** El término “factor de similitud (f2)” es una medida cuantitativa indicativa de la similitud del perfil de liberación de dos formas de dosificación. Los perfiles de liberación de dos formas de dosificación son comparativos, similares o bioequivalentes si el valor f2 no es inferior a aproximadamente 50 (basado en la Guía para la Industria de la FDA emitida en diciembre de 2017 con respecto a los estudios de bioequivalencia para formas de dosificación orales sólidas).
- 15 **[0102]** La descripción anterior establece numerosos detalles específicos, tales como ejemplos de sistemas, componentes, métodos, y otros, específicos, para proporcionar una buena comprensión de varias modalidades de la presente invención. Sin embargo, será evidente para los expertos en la técnica que al menos algunas modalidades de la presente invención se pueden poner en práctica sin estos detalles específicos. En otros casos, los componentes o métodos bien conocidos no se describen en detalle para evitar oscurecer innecesariamente la presente invención. Por lo tanto, los detalles específicos expuestos son ejemplares. Las modalidades particulares pueden variar de estos detalles ejemplares y todavía se contempla que están dentro del alcance de la presente invención.
- 20

- 25 **[0103]** Aunque las operaciones de los métodos en la presente se describen en un orden particular, el orden de las operaciones de cada método puede alterarse para que ciertas operaciones puedan realizarse en un orden inverso o para que ciertas operaciones puedan realizarse, al menos en parte, simultáneamente con otras operaciones. En otra modalidad, las instrucciones o suboperaciones de distintas operaciones pueden ser de manera intermitente y/o alterna.

- 30 **[0104]** Debe entenderse que la descripción anterior pretende ser ilustrativa y no restrictiva. Muchas otras modalidades serán evidentes para los expertos en la técnica al leer y comprender la descripción anterior. Por lo tanto, el alcance de la invención debe determinarse con referencia

a las reivindicaciones adjuntas, junto con el alcance completo de los equivalentes a los que tienen derecho dichas reivindicaciones.



Superintendencia de
Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2022/0005947
Recibo: 26-236075
Fecha: 09/03/2026

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 1233243
CUS: 126245100

Patente PCT
FORMULACIONES DE CÁPSULAS DE GELATINA BLANDA NO ANIMALES, MÉTODOS DE PREPARACIÓN Y
MÉTODOS DE USO DE LAS MISMAS

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 236,000	\$ 236,000
TOTAL					\$ 236,000