

P-2022/13979

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2022/0007168**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. **5277** notificado mediante notificación electrónica el 24 de marzo de 2026, relacionado con el tercer concepto técnico de fondo, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación a la solicitud

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 con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de quince (15) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente.

Las modificaciones realizadas se resumen a continuación:

- En la reivindicación 1 y en la antigua reivindicación 11 (reivindicación reenumerada 10) se eliminaron las características relacionadas con la ruptura de la composición de cubierta.
- En la antigua reivindicación 11 (reivindicación reenumerada 10) se especificó que el material de relleno se encapsula con una composición de cubierta por medio de encapsulación de troquel rotatorio. Esta modificación encuentra sustento en el párrafo [0099] de la descripción.

- Se incorporaron las características de la antigua reivindicación 14 en la antigua reivindicación 13 (reivindicación reenumerada 12).
- En la antigua reivindicación 17 (reivindicación reenumerada 15) se especificó que el paso de secar se realiza por medio de secado en secadora o secado normal en una cesta sin secadora.
- Se eliminó la antigua reivindicación 10.
- Se ajustó la numeración y las dependencias de las reivindicaciones de conformidad con los cambios antes descritos.

Adicionalmente, se presenta una descripción modificada en la que se corrigieron errores de traducción. Específicamente, se reemplazó la expresión "*matriz rotatoria*" por "*troquel rotatorio*" en los párrafos [0092], [0096] y [0099] por corresponder a una traducción más adecuada de la expresión en inglés "*rotary die*". Adicionalmente, se reemplazó la expresión "*mediante secadora o secado normal en una cesta sin voltear*" con "*mediante secado por secadora o secado normal en una cesta sin secadora*" en el párrafo [0099] por corresponder a una traducción más adecuada de la expresión en inglés "*by tumble drying or regular drying in a basket without tumbling*".

Se resalta que las modificaciones presentadas no implican una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial, por lo que se ajustan a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00.

2. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se anexa el comprobante de pago correspondiente a la tasa de modificación. No se realiza el pago de la tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un número de cláusulas menor que el presentado anteriormente.

3. Claridad, concisión y soporte de nuevas reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, a la vez que cuentan con el debido sustento en la descripción de la solicitud.

Con respecto a las objeciones puntuales del examinador se presentan las siguientes

aclaraciones:

- 3.1** El Examinador afirma que las reivindicaciones 1 y 11 no son claras, ya que describen una condición de ensayo: *"la composición de la cubierta no se rompe a un pH de 4, 5, entre 5 y 6, entre 6 y 7, entre 7 y 8, o entre 8 y 8.4 a los 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos o 60 minutos cuando se mide con un Aparato II de la USP con paletas a 50 RPM, 900 ml de medio ácido HCl 0.1 N ajustado a pH con solución amortiguadora de fosfato"*, en lugar de definir las características técnicas esenciales de la cápsula. Lo mismo aplica a la reivindicación 10.

Se manifiesta desacuerdo. No obstante, con el fin de agilizar el trámite de la solicitud, se ha eliminado la antigua reivindicación 10 y se han eliminado las características objetadas de la reivindicación 1 y de la antigua reivindicación 11 (reivindicación reenumerada 10).

Por lo tanto, las objeciones en este aspecto pueden darse por superadas.

- 3.2** El Examinador asegura que las reivindicaciones 1 y 11 no son concisas porque la definición de *"un agente activo"*; comprende un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección.

Se manifiesta desacuerdo. El concepto inventivo de esta solicitud reside en la composición de la cubierta de la cápsula. La referencia al *"agente activo"* sirve únicamente para contextualizar la invención, es decir, para indicar que la composición de la cubierta reivindicada está destinada a encapsular agentes activos, y no para definir la invención mediante la referencia a un compuesto en particular.

Además, en la práctica de patentes está bien establecido que no es necesario aportar pruebas experimentales para cada posible realización comprendida dentro de la definición reivindicada. Basta con que una persona versada en la materia, basándose en la descripción y en el conocimiento general común, pueda identificar y seleccionar agentes activos adecuados sin una carga excesiva. Por consiguiente, la amplitud del término *"agente activo"* no resta concisión a las reivindicaciones, sino que refleja la aplicabilidad del sistema de cápsula reivindicado.

En vista de lo anterior, se solicita dar por superadas las objeciones en este aspecto.

- 3.3** El Examinador afirma que las reivindicaciones 2, 12 y 15 emplean la expresión: "y/o", que precediendo una característica no es limitativa, porque hace opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación.

Se manifiesta desacuerdo. La expresión objetada define un conjunto cerrado de alternativas que comprende cada opción individualmente y su combinación. De igual manera se señala que, la inclusión de un grupo de alternativas dentro de una reivindicación es aceptable en la práctica de patentes y no afecta la determinación del alcance de la protección.

En vista de lo anterior, se solicita dar por superadas las objeciones en este aspecto.

- 3.4** El Examinador señala que las reivindicaciones 9 y 10 incluyen diferentes modalidades preferidas dentro de una sola reivindicación, pero cada modalidad debe reclamarse mediante una reivindicación dependiente separada.

Se manifiesta desacuerdo. Se reitera que, en la práctica de patentes, la inclusión de un grupo de alternativas dentro de una reivindicación es aceptable. Este enfoque permite definir claramente la invención sin aumentar innecesariamente el número de reivindicaciones.

Por lo tanto, se solicita dar por superadas las objeciones en este aspecto.

- 3.5** El Examinador afirma que: (i) la reivindicación 11 no define el proceso adecuadamente, ya que no especifica las condiciones para la preparación y el encapsulado del material de relleno; (ii) la reivindicación 13 no es clara, pues que no especifica las condiciones de la etapa de preparación y (iii) la reivindicación 17 no es clara, puesto que no especifica las condiciones de secado.

Se manifiesta desacuerdo. No obstante, con el fin de agilizar el trámite de la solicitud, (i) se especificó en la antigua reivindicación 11 (reivindicación reenumerada 10) que la encapsulación se realiza por medio de encapsulación de troquel rotatorio, (ii) se incorporaron las condiciones de preparación de la antigua reivindicación 14 en la antigua reivindicación 13 (reivindicación reenumerada 12); y, se especificó en la antigua reivindicación 17 (reivindicación reenumerada 15) que el paso de secar se realiza por medio de secado en secadora o secado normal en una cesta sin secadora.

En vista de lo anterior, se solicita dar por superadas las objeciones en este aspecto.

4. Novedad

El Examinador considera que las reivindicaciones 1 a 17 carecen de novedad a la luz de la solicitud colombiana NC2021/0018071 (**D4**).

En particular, el Examinador considera que D4 hace parte del estado de la técnica para determinar la novedad, toda vez que divulga una cápsula de gel de liberación retardada y su proceso de elaboración con las mismas características que se definen en las reivindicaciones 1 a 17 y su fecha de presentación nacional, 29 de diciembre de 2021, es anterior a la fecha de presentación nacional de la solicitud bajo análisis, 30 de diciembre de 2022.

El Examinador fundamenta el uso de D4 como arte previo en el párrafo tercero del artículo 16, el cual establece que: *"Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, **cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior** a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".*

De manera contradictoria con el segundo concepto técnico (Oficio No. 19491) en donde el Examinador afirmó que *"la solicitud NC2021/0018071, en adelante D4, hace parte del estado de la técnica para determinar la novedad, toda vez que divulga cápsulas de gelatina blanda de liberación retardada con las mismas características que se definen en las reivindicaciones 1 a 29 **y su fecha de prioridad**, 03 de junio de 2019, es anterior a la **fecha de prioridad** de la solicitud bajo análisis, 28 de octubre de 2019",* el Examinador emplea ahora las fechas de entrada a fase nacional para realizar su comparación.

Sin embargo, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, en la Interpretación Prejudicial 264-IP-2019, analizó el tercer párrafo del artículo 16 y su incidencia en la evaluación de la novedad frente a una solicitud nacional previa en trámite, y concluyó que:

*"3.4. En efecto, si durante un examen de patentabilidad, el examinador determina que existe una solicitud nacional anterior en trámite, se considerará que la primera solicitud forma parte del estado de la técnica de la segunda. En este punto, y de conformidad con lo explicado en el Tema 2, **si estamos ante una solicitud que reivindica prioridad, solo podrá formar parte del estado de la técnica cualquier información previa a la fecha de solicitud reivindicada.**" (énfasis añadido)*

Así, cuando una solicitud reivindica válidamente una prioridad, la fecha relevante para efectos de novedad es, como regla general, **la fecha de prioridad**, y no la fecha de presentación. La fecha de presentación solo adquiere relevancia en aquellos supuestos en los que no exista una prioridad reivindicada, lo cual no ocurre en el presente caso.

Dicha interpretación prejudicial ha sido reconocida como acto aclarado¹, es decir tiene carácter obligatorio y vinculante para todas las oficinas nacionales de los países miembros de la Comunidad Andina. En consecuencia, dichas autoridades (entre ellos la SIC) no pueden apartarse de su aplicación ni reinterpretar el alcance del artículo 16 de la Decisión 486 de manera distinta a lo ya aclarado por el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina. Cualquier análisis de novedad que desconozca estos criterios interpretativos contravendría la normativa comunitaria vigente y vulneraría el principio de aplicación uniforme del derecho andino.

También se resalta que la fecha de entrada a fase nacional no corresponde a la fecha de presentación. La Guía para Examen de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC establece explícitamente en la sección 2.2.7 que: *"El examinador debe tener en cuenta que la fecha de presentación internacional de una solicitud PCT, se considera como la fecha de presentación nacional siempre y cuando esta cumpla el tiempo estipulado en el Tratado (artículo 22 del PCT), que para Colombia es de máximo 31 meses contados desde la fecha de presentación de la solicitud internacional o desde la fecha de prioridad, cuando ésta aplique. (...) Cabe señalar que si la solicitud ingresa a fase nacional dentro del plazo, la fecha asignada en fase internacional o **la fecha de prioridad aceptada, cuando esta aplique, será la fecha que la SIC tendrá en cuenta para propósitos del examen de patentabilidad**"* (énfasis añadido).

¹ https://www.tribunalandino.org.ec/Criterios_Juridicos/Decision_486.pdf

En ningún momento la jurisprudencia contempla aplicar la excepción del artículo 16 en términos de la fecha de entrada a fase nacional cuando la solicitud bajo análisis se basa en una solicitud internacional. La norma local tampoco establece que el derecho de prioridad pueda ser desconocido al aplicar la excepción contemplada en el tercer párrafo del Artículo 16.

En consecuencia, la comparación basada en las fechas de entrada a fase nacional es incorrecta, toda vez que: (i) la fecha relevante para la determinación del estado de la técnica para este caso es la fecha de prioridad; y (ii) la fecha de ingreso a fase nacional no constituye la fecha de presentación nacional cuando la solicitud se deriva de una solicitud internacional.

En vista de lo anterior, solo la información presentada **previa** al 28 de octubre de 2019, fecha de prioridad de la presente solicitud, podrá formar parte del estado de la técnica.

Así, en relación con D4, solo la prioridad 62/856,601 del 3 de junio de 2019 es anterior al 28 de octubre de 2019. Es decir, únicamente el contenido de dicha prioridad puede formar parte del estado de la técnica. Sin embargo, este documento 62/856,601 **no** divulga cápsulas o procesos que involucren goma gellan.

Este documento de prioridad, que se adjunta como anexo, describe una composición de cubierta que comprende únicamente gelatina, dextrosa, pectina y, opcionalmente, un plastificante. La goma gellan se introdujo únicamente en la solicitud PCT posterior (WO2020247352A1, fecha de presentación internacional: 2 de junio de 2020) y, por lo tanto, no puede beneficiarse de la fecha de prioridad del 3 de junio de 2019.

En contraste, las reivindicaciones independientes de la presente solicitud reclaman cápsulas y procesos con las siguientes características:

1. Una cápsula de gelatina blanda de liberación retardada caracterizada porque comprende:

(a) un material de relleno; y

(b) una composición de la cubierta,

en donde el material de relleno comprende al menos un agente activo, y

en donde la composición de la cubierta comprende entre un 40% en peso y un 80% en peso de una gelatina, entre 2% en peso y 20% en peso de

*pectina y entre 0.4% en peso y 5% en peso de **goma gellan**, en base al peso total de la composición de la cubierta seca.*

10. Un proceso para preparar una cápsula de gelatina blanda de liberación retardada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 caracterizado porque comprende los pasos de:

*preparar un material de relleno que comprende un agente activo; y
encapsular el material de relleno con una composición de cubierta por medio de encapsulación de troquel rotatorio, en donde la composición de la cubierta comprende gelatina y un polímero dependiente del pH que comprende pectina y **goma gellan**.*

Dado que la goma gellan no se divulgó en la prioridad 62/856,601, las partes de D4 relacionadas con la goma gellan tienen una fecha efectiva del 2 de junio de 2020, **posterior** a la fecha de prioridad de la presente solicitud (28 de octubre de 2019).

Como todas las reivindicaciones de la presente solicitud requieren goma gellan como parte de la composición de la cubierta, y la única parte de D4 que tiene derecho a una fecha anterior a la prioridad de la presente solicitud es el contenido de la prioridad 62/856,601 (que no incluye goma gellan), el documento D4 no puede afectar la novedad.

Cabe destacar que el Examinador no ha abordado este argumento de fondo, limitándose a reiterar de forma general que la novedad debe evaluarse mediante la comparación entre las reivindicaciones y lo divulgado en D4, sin analizar la cuestión jurídica esencial relativa a la fecha efectiva aplicable a las distintas divulgaciones contenidas en dicho documento. En atención a lo anterior, se solicita respetuosamente al Examinador pronunciarse de manera expresa sobre este argumento, así como exponer las razones por las cuales se aparta de la jurisprudencia citada.

En virtud de lo expuesto, se concluye que la presente solicitud cumple con el requisito de novedad, conforme a lo establecido en el artículo 16 de la Decisión 486.

5. Conclusiones

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

- i) Las modificaciones del nuevo pliego reivindicatorio se ajustan a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486;
- ii) Las reivindicaciones definen la materia que se desea proteger de manera clara y concisa, a la vez que cuentan con el debido sustento en el capítulo descriptivo, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486;
- iii) 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.

6. Anexos

- Descripción modificada.
- Nuevo capítulo reivindicatorio que incluye quince (15) reivindicaciones.
- Prioridad 62/856,601.
- Recibo de pago por concepto de modificación al capítulo reivindicatorio.

Señora Directora,


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

CÁPSULAS DE GELATINA BLANDA DE LIBERACIÓN RETARDADA EN AMBIENTES DE PH MÁS ALTO

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. No. 62/926,681 presentada el 28 de octubre de 2019, que se incorpora en este documento como referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0002] La presente invención se refiere a cápsulas de gelatina blanda de liberación retardada, en donde las composiciones de cubierta a base de gelatina comprenden pectina y goma gellan.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0003] Las cápsulas blandas, en particular, las cápsulas de gelatina blanda (o cápsulas softgel), 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 principio activo. La encapsulación de fármacos en cápsulas de gelatina blanda proporciona además el potencial para mejorar la biodisponibilidad de los agentes farmacéuticos. Por ejemplo, los ingredientes activos pueden liberarse rápidamente en forma líquida tan pronto como se rompa la cubierta de gelatina.

[0004] Se han realizado esfuerzos para crear formas de dosificación de liberación retardada. Las formas de dosificación de liberación retardada están diseñadas para proteger el contenido de la forma de dosificación de afecciones gástricas. Por ejemplo, las formas de dosificación de liberación retardada se pueden producir agregando un recubrimiento dependiente del pH a la superficie de una forma de dosificación fabricada, como una tableta o una cápsula. Dichos recubrimientos se pueden aplicar mediante pulverización de la forma de dosificación, seguido de secado de la forma de dosificación, normalmente a temperaturas elevadas. Este método de recubrir una cápsula con un recubrimiento dependiente del pH puede tener desventajas en términos de rendimiento y apariencia. Por ejemplo, la cápsula puede parecer áspera, el recubrimiento puede aplicarse de manera desigual y/o el recubrimiento puede ser propenso a agrietarse o desprenderse de la forma de dosificación. Además, el proceso de aplicación de un recubrimiento dependiente del pH es muy ineficaz.

[0005] Se han desarrollado otras formas de dosificación de liberación retardada en las que se añaden polímeros dependientes del pH convencionales (es decir, polímeros insolubles en ácido) en la cubierta de la cápsula. Sin embargo, la adición de polímeros dependientes del pH convencionales puede dar lugar a cápsulas propensas a fugas debido a un sellado insuficiente.

[0006] Las formulaciones típicas de liberación retardada pueden liberar agentes activos a un pH que está solo ligeramente por encima del pH normal del estómago. Esto es problemático debido a las variabilidades del paciente en el pH del estómago y puede generar problemas con respecto a la estabilidad del agente activo y la liberación no intencional del agente activo en un punto más alto del tracto gastrointestinal de lo previsto.

[0007] En consecuencia, actualmente existe la necesidad de una cápsula de gelatina blanda de liberación retardada que no libere o no libere sustancialmente el agente activo a ciertos niveles de pH por encima del pH del estómago.

BREVE DESCRPCIÓN DE LA INVENCIÓN

[0008] La presente invención está dirigida a cápsulas de gelatina blanda de liberación retardada. Las cápsulas de gelatina blanda de liberación retardada comprenden (a) un material de relleno y (2) una composición de cubierta dependiente del pH.

[0009] En una modalidad, la composición de cubierta dependiente del pH comprende: (a) una gelatina, (b) goma gellan y (c) una pectina tal como una pectina de bajo metoxilo y opcionalmente (d) un plastificante y (e) dextrosa. La presente invención también se refiere a un proceso para fabricar cápsulas de gelatina blanda de liberación retardada.

[0010] En ciertas modalidades, las cápsulas de gelatina blanda de liberación retardada según la presente invención no requieren ni un recubrimiento dependiente del pH ni un polímero dependiente del pH convencional añadido. En consecuencia, la composición de cubierta dependiente del pH elimina la necesidad de añadir un recubrimiento dependiente del pH, lo que también minimiza el riesgo de dañar las cápsulas durante el proceso de recubrimiento.

[0011] En ciertas modalidades, la presente descripción también se refiere a un método para tratar una afección administrando a un sujeto que lo necesite cualquiera de las composiciones de cápsulas blandas de liberación retardada descritas en este documento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0012] La presente invención avanza el estado de la técnica mediante el desarrollo de formas de dosificación oral de liberación retardada, en particular, cápsulas blandas de liberación retardada, que no liberan el agente activo o liberan sustancialmente el agente activo a un nivel de pH superior al de un entorno gástrico típico de 1.2, sino que libera el agente activo en una ubicación específica dentro del tracto gastrointestinal que tiene un pH específico (tal como un pH de 2 o superior, 3 o superior, 4 o superior, 5 o superior, 6 o superior, 7 o superior, o 8 o superior). El perfil de disolución de las cápsulas de liberación retardada descritas en este documento se puede ajustar modificando la composición de la cubierta de las cápsulas de gelatina blanda.

[0013] Dicho mecanismo es beneficioso para el suministro de agentes activos que pueden causar irritación estomacal o que son sensibles al ambiente ácido del estómago. Dicho mecanismo también es beneficioso para reducir los eructos después de consumir cápsulas que encapsulan materiales de relleno que tienden a contribuir a los eructos. Por ejemplo, los eructos a menudo ocurren al consumir vitaminas, minerales, suplementos y/o productos farmacéuticos que se formulan en forma de dosificación que exhiben alguna fuga (incluso en una cantidad muy pequeña) en el estómago, antes de llegar a los intestinos. La fuga puede ser particularmente problemática cuando el eructo está asociado con sustancias que tienen una percepción desagradable, como el aceite de pescado y el ajo, que comúnmente se entregan en cápsulas de gelatina blanda. Las cápsulas de gelatina blanda de liberación retardada descritas en este documento pueden formularse de manera que minimicen y/o eliminen la fuga prematura (y, en consecuencia, la liberación prematura del relleno de la cápsula) en el ambiente gástrico del estómago. Además, las cápsulas de gelatina blanda de liberación retardada descritas en este documento pueden lograr estos beneficios entre diferentes sujetos, incluidos aquellos cuyos valores de pH a lo largo de diferentes partes del tracto gastrointestinal se desvían del pH "estándar" o "promedio", debido, por ejemplo, a variaciones en la dieta.

[0014] En ciertas modalidades, la cápsula de gelatina blanda de liberación retardada comprende (a) un material de relleno y (b) una composición de cubierta, en donde el material de relleno comprende al menos un agente activo, y donde la composición de cubierta comprende gelatina y un polímero dependiente del pH que comprende pectina y goma gellan.

[0015] En ciertas modalidades, la composición de la cubierta no se rompe a un pH de 5 a los 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 60 minutos, 90 minutos o 120 minutos (por ejemplo, cuando se mide con un Aparato USP II con paletas a 50 RPM, 750-900 ml medio ácido HCL 0.1 N ajustado a pH con solución amortiguadora de fosfato, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio).

[0016] la composición de la cubierta no se rompe a un pH de 5 durante un período de tiempo de al menos unos 15 minutos, al menos unos 30 minutos, al menos unos 45 minutos, al menos unos 60 minutos, al menos unos 90 minutos, o al menos unos 120 minutos (p. ej., cuando se mide con un Aparato II de USP con paletas de alrededor de 50 RPM a alrededor de 250 RPM, de alrededor de 500 ml a alrededor de 900 ml de medio ácido HCL 0.1 N ajustado al pH con solución amortiguadora de fosfato, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio).

[0017] En ciertas modalidades, la composición de la cubierta no se rompe a un pH de 5 durante un período de tiempo de alrededor de 15 minutos a alrededor de 360 minutos, de alrededor de 30 minutos a alrededor de 240 minutos o de alrededor de 45 minutos a alrededor de 180 minutos (por ejemplo, cuando se mide con un Aparato II de la USP con paletas de alrededor de 50 RPM a

alrededor de 250 RPM, de alrededor de 500 ml a alrededor de 900 ml de medio ácido HCL 0.1 N ajustado al pH con solución amortiguadora de fosfato, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio).

[0018] En ciertas modalidades, la composición de la cubierta no se rompe a un pH de entre 5 y 6 a los 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 60 minutos, 90 minutos o 120 minutos (por ejemplo, cuando se mide con un Aparato II de USP con paletas a 50 RPM, 750-900 ml de medio ácido HCL 0.1 N ajustado a pH con solución amortiguadora de fosfato, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio).

[0019] la composición de la cubierta no se rompe a un pH de entre 5 y 6 durante un período de tiempo de al menos unos 15 minutos, al menos unos 30 minutos, al menos unos 45 minutos, al menos unos 60 minutos, al menos unos 90 minutos, o al menos unos 120 minutos (por ejemplo, cuando se mide con un Aparato II de USP con paletas de alrededor de 50 a alrededor de 250 RPM, de alrededor de 500 ml a alrededor de 900 ml de medio ácido HCL 0.1 N ajustado al pH con solución amortiguadora de fosfato, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio).

[0020] En ciertas modalidades, la composición de la cubierta no se rompe a un pH de entre 5 y 6 durante un período de tiempo de alrededor de 15 minutos a alrededor de 360 minutos, de alrededor de 30 minutos a alrededor de 240 minutos o de alrededor de 45 minutos a alrededor de 180 minutos (por ejemplo, cuando se mide con un Aparato II de la USP con paletas de alrededor de 50 RPM a alrededor de 250 RPM, de alrededor de 500 ml a alrededor de 900 ml de medio ácido HCL 0.1 N ajustado al pH con solución amortiguadora de fosfato, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio).

[0021] En ciertas modalidades, la composición de la cubierta no se rompe a un pH de entre 6 y 7 a los 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 60 minutos, 90 minutos o 120 minutos (por ejemplo, cuando se mide con un Aparato II de USP con paletas a 50 RPM, 750-900 ml de medio ácido HCL 0.1 N ajustado a pH con solución amortiguadora de fosfato, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio).

[0022] En ciertas modalidades, la composición de la cubierta no se rompe a un pH de entre 6 y 7 durante un período de tiempo de al menos unos 15 minutos, al menos unos 30 minutos, al menos unos 45 minutos, al menos unos 60 minutos, al menos unos 90 minutos, o al menos unos 120 minutos (por ejemplo, cuando se mide con un Aparato II de USP con paletas de alrededor de 50 a alrededor de 250 RPM, de alrededor de 500 ml a alrededor de 900 ml de medio ácido HCL 0.1 N ajustado al pH con solución amortiguadora de fosfato, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio).

[0023] En ciertas modalidades, la composición de la cubierta no se rompe a un pH de entre 6 y 7 durante un período de tiempo de alrededor de 15 minutos a alrededor de 360 minutos, de alrededor de 30 minutos a alrededor de 240 minutos o de alrededor de 45 minutos a alrededor de 180 minutos (por ejemplo, cuando se mide con un Aparato II de la USP con paletas de alrededor de 50 RPM a alrededor de 250 RPM, de alrededor de 500 ml a alrededor de 900 ml de medio ácido HCL 0.1 N ajustado al pH con solución amortiguadora de fosfato, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio).

[0024] En ciertas modalidades, la composición de la cubierta no se rompe a un pH de entre 7 y 8 a los 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 60 minutos, 90 minutos o 120 minutos (por ejemplo, cuando se mide con un Aparato II de USP con paletas a 50 RPM, 750-900 ml de medio ácido HCL 0.1 N ajustado a pH con solución amortiguadora de fosfato, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio).

[0025] En ciertas modalidades, la composición de la cubierta no se rompe a un pH de entre 7 y 8 durante un período de tiempo de al menos unos 15 minutos, al menos unos 30 minutos, al menos unos 45 minutos, al menos unos 60 minutos, al menos unos 90 minutos, o al menos unos 120 minutos (por ejemplo, cuando se mide con un Aparato II de USP con paletas de alrededor de 50 a alrededor de 250 RPM, de alrededor de 500 ml a alrededor de 900 ml de medio ácido HCL 0.1 N ajustado al pH con solución amortiguadora de fosfato, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio).

[0026] En ciertas modalidades, la composición de la cubierta no se rompe a un pH de entre 7 y 8 durante un período de tiempo de alrededor de 15 minutos a alrededor de 360 minutos, de alrededor de 30 minutos a alrededor de 240 minutos o de alrededor de 45 minutos a alrededor de 180 minutos (por ejemplo, cuando se mide con un Aparato II de la USP con paletas de alrededor de 50 RPM a alrededor de 250 RPM, de alrededor de 500 ml a alrededor de 900 ml de medio ácido HCL 0.1 N ajustado al pH con solución amortiguadora de fosfato, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio).

[0027] En ciertas modalidades, la composición de la cubierta no se rompe a un pH de entre 8 y 8.4 a los 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 60 minutos, 90 minutos o 120 minutos (por ejemplo, cuando se mide con un Aparato II de USP con paletas a 50 RPM, 750-900 ml de medio ácido HCL 0.1 N ajustado a pH con solución amortiguadora de fosfato, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio).

[0028] En ciertas modalidades, la composición de la cubierta no se rompe a un pH de entre 8 y 8.4 durante un período de tiempo de al menos unos 15 minutos, al menos unos 30 minutos, al menos unos 45 minutos, al menos unos 60 minutos, al menos unos 90 minutos, o al menos unos 120 minutos (por ejemplo, cuando se mide con un Aparato II de USP con paletas de alrededor de 50 a alrededor de 250 RPM, de alrededor de 500 ml a alrededor de 900 ml de medio ácido HCL 0.1 N ajustado al pH con solución amortiguadora de fosfato, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio).

[0029] En ciertas modalidades, la composición de la cubierta no se rompe a un pH de entre 8 y 8.4 durante un período de tiempo de alrededor de 15 minutos a alrededor de 360 minutos, de alrededor de 30 minutos a alrededor de 240 minutos o de alrededor de 45 minutos a alrededor de 180 minutos (por ejemplo, cuando se mide con un Aparato II de la USP con paletas de alrededor de 50 RPM a alrededor de 250 RPM, de alrededor de 500 ml a alrededor de 900 ml de medio ácido HCL 0.1 N ajustado al pH con solución amortiguadora de fosfato, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio).

[0030] En ciertas modalidades, la composición de la cubierta no se rompe a un pH inferior a 8.4, inferior a 8.3, inferior a 8.2, inferior a 8.1, inferior a 8.0, inferior a 7.9, inferior a 7.8, inferior a 7.7, inferior a 7.6, inferior a 7.5, inferior a 7.4, inferior a 7.3, inferior a 7.2, inferior a 7.1, inferior a 7.0, inferior a 6.9, inferior a 6.8, inferior a 6.7, inferior a 6.6, inferior a 6.5, inferior a 6.4, inferior a 6.3, inferior a 6.2, inferior a 6.1, inferior a 6.0, inferior a 5.9, inferior a 5.8, inferior a 5.7, inferior a 5.6, inferior a 5.5, inferior a 5.4, inferior a 5.3, inferior a 5.2, inferior a 5.1, inferior a 5.0, inferior a 4.9, inferior a 4.8, inferior a 4.7, inferior a 4.6, inferior a 4.5, inferior a 4.4, inferior a 4.3, inferior a 4.2, inferior a 4.1, inferior a 4.0, inferior a 3.9, inferior a 3.8, inferior a 3.7, inferior a 3.6, inferior a 3.5, inferior a 3.4, inferior a 3.3, inferior a 3.2, inferior a 3.1, inferior a 3.0, inferior a 2.9, inferior a 2.8, inferior a 2.7, inferior a 2.6, inferior a 2.5, inferior a 2.4, inferior a 2.3, inferior a 2.2, inferior a 2.1, inferior a 2.0, inferior a 1.9, inferior a 1.8, inferior a 1.7, inferior a 1.6, inferior a 1.5, inferior a 1.4, inferior a 1.3 or inferior a 1.2 durante un período de tiempo de 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 60 minutos, 90 minutos o 120 minutos (por ejemplo, cuando se mide con un Aparato USP II con paletas a 50 RPM, 750-900 ml de medio ácido HCL 0.1 N ajustado a pH con solución amortiguadora de fosfato, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio).

[0031] En ciertas modalidades, la composición de la cubierta no se rompe a un pH inferior a 8.4, inferior a 8.3, inferior a 8.2, inferior a 8.1, inferior a 8.0, inferior a 7.9, inferior a 7.8, inferior a 7.7, inferior a 7.6, inferior a 7.5, inferior a 7.4, inferior a 7.3, inferior a 7.2, inferior a 7.1, inferior a 7.0, inferior a 6.9, inferior a 6.8, inferior a 6.7, inferior a 6.6, inferior a 6.5, inferior a 6.4, inferior a 6.3, inferior a 6.2, inferior a 6.1, inferior a 6.0, inferior a 5.9, inferior a 5.8, inferior a 5.7, inferior a 5.6, inferior a 5.5, inferior a 5.4, inferior a 5.3, inferior a 5.2, inferior a 5.1, inferior a 5.0, inferior a 4.9, inferior a 4.8, inferior a 4.7, inferior a 4.6, inferior a 4.5, inferior a 4.4, inferior a 4.3, inferior a 4.2, inferior a 4.1, inferior a 4.0, inferior a 3.9, inferior a 3.8, inferior a 3.7, inferior a 3.6, inferior a 3.5, inferior a 3.4, inferior a 3.3, inferior a 3.2, inferior a 3.1, inferior a 3.0, inferior a 2.9, inferior a 2.8, inferior a 2.7, inferior a 2.6, inferior a 2.5, inferior a 2.4, inferior a 2.3, inferior a 2.2, inferior a 2.1, inferior a 2.0, inferior a 1.9, inferior a 1.8, inferior a 1.7, inferior a 1.6, inferior a 1.5, inferior a 1.4, inferior a 1.3, o inferior a durante un período de tiempo de al menos 15 minutos, al menos 30 minutos, al menos 45 minutos, al menos 60 minutos, al menos 90 minutos o al menos 120 minutos (por ejemplo, cuando se mide con un aparato USP II con paletas de alrededor de 50 RPM a alrededor de 250 RPM, de alrededor de 500 ml a alrededor de 900 ml de medio ácido HCL 0.1 N ajustado al pH con solución amortiguadora de fosfato, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio).

[0032] En ciertas modalidades, la composición de la cubierta no se rompe a un pH inferior a inferior a 8.4, inferior a 8.3, inferior a 8.2, inferior a 8.1, inferior a 8.0, inferior a 7.9, inferior a 7.8, inferior a 8.4, inferior a 8.3, inferior a 8.2, inferior a 8.1, inferior a 8.0, inferior a 7.9, inferior a 7.8, inferior a 7.7,

inferior a 7.6, inferior a 7.5, inferior a 7.4, inferior a 7.3, inferior a 7.2, inferior a 7.1, inferior a 7.0, inferior a 6.9, inferior a 6.8, inferior a 6.7, inferior a 6.6, inferior a 6.5, inferior a 6.4, inferior a 6.3, inferior a 6.2, inferior a 6.1, inferior a 6.0, inferior a 5.9, inferior a 5.8, inferior a 5.7, inferior a 5.6, inferior a 5.5, inferior a 5.4, inferior a 5.3, inferior a 5.2, inferior a 5.1, inferior a 5.0, inferior a 4.9, inferior a 4.8, inferior a 4.7, inferior a 4.6, inferior a 4.5, inferior a 4.4, inferior a 4.3, inferior a 4.2, inferior a 4.1, inferior a 4.0, inferior a 3.9, inferior a 3.8, inferior a 3.7, inferior a 3.6, inferior a 3.5, inferior a 3.4, inferior a 3.3, inferior a 3.2, inferior a 3.1, inferior a 3.0, inferior a 2.9, inferior a 2.8, inferior a 2.7, inferior a 2.6, inferior a 2.5, inferior a 2.4, inferior a 2.3, inferior a 2.2, inferior a 2.1, inferior a 2.0, inferior a 1.9, inferior a 1.8, inferior a 1.7, inferior a 1.6, inferior a 1.5, inferior a 1.4, inferior a 1.3, o inferior a 1.2 durante un período de tiempo de 15 minutos, 360 minutos, 30 minutos, 240 minutos, 45 minutos o 180 minutos (por ejemplo, cuando se mide con un Aparato USP II con paletas a 50 RPM, 250-900 ml de medio ácido HCL 0.1 N ajustado a pH con solución amortiguadora de fosfato, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio).

[0033] En virtud de la presente invención, el pH que es adecuado para romper la composición de la cubierta y liberar el principio activo se puede seleccionar para programar la liberación del principio activo en la parte deseada del tracto gastrointestinal. Por ejemplo, el duodeno tiene un pH típico que oscila entre 7.0 y 8.5; el intestino delgado y grueso típicamente tienen un pH de 4.0 a 7.0; el colon tiene un pH típico de 6.5 y el yeyuno tiene un pH típico de 6.1 a 7.2. En una modalidad, la composición de la cubierta se puede ajustar para lograr la liberación objetivo del agente activo en el duodeno a un pH de alrededor de 7.0 a alrededor de 8.5. En una modalidad, la composición de la cubierta puede ajustarse para lograr la liberación objetivo del agente activo en el intestino delgado y grueso a un pH de alrededor de 4.0 a alrededor de 7.0. En una modalidad, la composición de la cubierta se puede ajustar para lograr la liberación objetivo del agente activo en el colon a un pH de alrededor de 6.5. En una modalidad, la composición de la cubierta se puede ajustar para lograr la liberación objetivo del agente activo en el yeyuno a un pH de alrededor de 6.1 a alrededor de 7.2.

[0034] En ciertas modalidades, la proporción en peso de pectina a goma gellan es de alrededor de 1:10 a alrededor de 50:1; alrededor de 1:5 a alrededor de 40:1; alrededor de 1:1 a alrededor de 25:1; o alrededor de 10:1 a alrededor de 24:1.

[0035] Como se usa en este documento, el término "dependiente del pH" se usa para referirse a la propiedad de resistencia a la disolución o desintegración de una sustancia de tal manera que la disolución o desintegración en ciertas modalidades no ocurre o no ocurre sustancialmente en un ambiente gástrico o en modalidades alternativas no ocurre o ocurre sustancialmente en los intervalos de pH descritos en este documento, por ejemplo, durante un período de tiempo de al menos 15 minutos, al menos 30 minutos, al menos alrededor de hora, al menos alrededor de dos horas, al

menos alrededor de tres horas, al menos alrededor de cuatro horas, o al menos alrededor de cinco horas. Por ejemplo, las modalidades descritas en este documento incluyen una composición de cubierta dependiente del pH que se disuelve preferentemente en fluido intestinal biológico, artificial o simulado en comparación con fluido gástrico biológico, artificial o simulado.

[0036] Como se usa en este documento, "ingrediente farmacéuticamente activo", "agente activo", "ingrediente activo" o "agente farmacéuticamente activo" se refieren a un fármaco o compuesto que puede usarse en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de una afección, y/o a un material que tiene la intención de producir un efecto terapéutico, profiláctico u otro efecto deseado, esté o no aprobado por una agencia gubernamental para ese propósito. Estos términos con respecto a un agente específico incluyen el agente farmacéuticamente activo y todas sus sales, solvatos y formas cristalinas farmacéuticamente aceptables, donde las sales, solvatos y formas cristalinas son farmacéuticamente activas. En ciertas modalidades, los "agentes activos" adecuados incluyen nutracéuticos, tales como vitaminas, minerales y suplementos (VMS). Los ejemplos de cápsulas de gelatina blanda de liberación retardada pueden incluir, sin limitaciones, cápsulas que contienen bacterias del ácido láctico, probióticos, cápsulas de aceite de pescado, ácido valproico, ajo, aceite de menta, solución o suspensión de ibuprofeno, inhibidores de la bomba de protones, aspirina y productos similares.

[0037] El término "afección" o "afecciones" se refiere a aquellas condiciones médicas que pueden tratarse o prevenirse mediante la administración a un sujeto de una cantidad eficaz de un agente activo. Las afecciones ejemplares no limitantes que pueden beneficiarse de las cápsulas de gelatina blanda de liberación retardada pueden incluir aquellas afecciones que pueden tratarse o prevenirse mediante la administración, sin limitaciones, de cápsulas que contienen mesalamina, bacterias del ácido láctico, aceite de pescado, suplementos nutricionales, inhibidores de la bomba de protones, aspirina y productos similares.

[0038] Puede usarse cualquier ingrediente farmacéuticamente activo para los fines de la presente invención, incluidos tanto los que son solubles en agua como los que son poco 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, antipalúdicos, antimigrañosos, antimuscarínicos, antineoplásicos e inmunosupresores, agentes antiprotozoarios, antirreumáticos, agentes antitiroideos, antivirales, ansiolíticos, sedantes, hipnóticos y neurolépticos, bloqueadores beta, agentes inotrópicos cardíacos, corticosteroides, supresores de la tos, citotóxicos, descongestionantes, diuréticos, enzimas, agentes antiparkinsonianos, agentes gastrointestinales,

antagonistas de los receptores de histamina, agentes reguladores de lípidos, anestésicos locales, agentes neuromusculares, nitratos y agentes antianginosos, agentes nutricionales, analgésicos opioides, vacunas orales, proteínas, péptidos y fármacos recombinantes, hormonas sexuales y anticonceptivos, espermicidas, estimulantes y combinaciones de los mismos.

[0039] En algunas modalidades, el ingrediente farmacéutico activo puede seleccionarse, sin limitaciones, del grupo que consiste en dabigatrán, dronedarona, ticagrelor, iloperidona, ivacaftor, midostaurina, asimadolina, beclometasona, apremilast, sapacitabina, linsitinib, abiraterona, análogos de la vitamina D (por ejemplo, calcifediol, calcitriol, paricalcitol, doxercalciferol), inhibidores de la COX-2 (por ejemplo, celecoxib, valdecoxib, rofecoxib), tacrolimus, testosterona, lubiprostona, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y combinaciones de los mismos.

[0040] En algunas modalidades, los lípidos en la forma de dosificación se pueden seleccionar, sin limitaciones, del grupo que consiste en 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, mantequilla de mango, aceite de manila, aceite de nuez mongongo, aceite de oliva, aceite de palmiste, aceite de palma, aceite de maní, aceite de nuez, aceite de perilla, aceite de piñón, aceite de pistacho, aceite de semilla de amapola, aceite de semilla de calabaza, aceite de salvado de arroz, aceite de cártamo, aceite de sésamo, manteca de karité, aceite de soya, aceite de girasol, aceite vegetal hidrogenado, aceite de nuez 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.

[0041] 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 gemfibrozil), niacina, secuestrantes de ácidos biliares, ezetimiba, lomitapida, fitoesteroles y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos y profármacos de los mismos, mezclas de cualquiera de los anteriores, y similares.

[0042] 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 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.

[0043] Los agentes activos de suplementos nutricionales adecuados pueden incluir vitaminas, minerales, fibra, ácidos grasos, aminoácidos, suplementos de hierbas o una combinación de los mismos.

[0044] 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.

[0045] 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, psilio, rauwolfia, sen, soya, hierba de San Juan, palma enana americana, cúrcuma, valeriana.

[0046] Los agentes activos minerales adecuados pueden incluir, entre otros, los siguientes: boro, calcio, minerales quelados, cloruro, cromo, minerales revestidos, cobalto, cobre, dolomita, yodo, hierro, magnesio, manganeso, premezclas minerales, productos minerales, molibdeno, fósforo, potasio, selenio, sodio, vanadio, ácido málico, piruvato, zinc y otros minerales.

[0047] 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, flubufeno, 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, fasilamina, 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 salicilo, sulindac, sulfpirazona, tenoxicam, ácido tiaprofénico, tolmetin. sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos) y 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), antihipertensivos (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 supresores del apetito tales como fenilpropanolamina) y cannabinoides, así como sales, hidratos, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0048] 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, ketazolam, lorazepam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam, triazolam, así como sales, hidratos, solvatos, profármacos y mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables. Los antagonistas de benzodiazepina que se pueden usar como agente activo incluyen, entre otros, flumazenil, así como sales, hidratos, solvatos y mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables.

[0049] 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, metharbital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital así como sales, hidratos, solvatos, profármacos y mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables. Los antagonistas de barbitúricos que se pueden usar como agente activo incluyen, entre otros, anfetaminas, así como sales, hidratos, solvatos y mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables.

[0050] El término "estimulantes" incluye, entre otros, anfetaminas tales como el complejo de resina de dextroanfetamina, dextroanfetamina, metanfetamina, metilfenidato, así como sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos. Los antagonistas estimulantes

que se pueden usar como agente activo incluyen, pero no se limitan a, benzodiazepinas, así como sales, hidratos, solvatos y mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables.

[0051] Las formas de dosificación según la divulgación incluyen diversos agentes activos y sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, 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, asparginato, glutamato y similares, y sales de metales 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 amina orgánica tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina y similares.

[0052] Como se usa en este documento, los términos "terapéuticamente eficaz" y "cantidad eficaz" se refieren a la cantidad de agente activo o a la tasa a la que se administra que se necesita para producir un resultado terapéutico deseado.

[0053] Los términos "tratamiento de" y "tratar" incluyen la administración de un agente activo con la intención de disminuir la gravedad de una afección.

[0054] Los términos "prevención de" y "prevenir" incluyen evitar la aparición de una afección mediante la administración profiláctica del agente activo.

[0055] 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 este documento.

[0056] Como se usa en este documento, "cubierta" o "composición de la cubierta" se refiere a la cubierta de una cápsula de gelatina blanda que encapsula un material de relleno. En ciertas modalidades, estos términos también son intercambiables con el término "composición de la cubierta dependiente del pH".

[0057] Como se usa en este documento, los "polímeros dependientes del pH convencionales" se refieren, entre otros, a los polímeros de ácido acrílico y metacrílico, que pueden estar disponibles bajo el nombre comercial EUDRAGIT® y otros polímeros insolubles en ácido convencionales, por ejemplo, copolímeros de ácido metacrílico-acrilato de metilo. Otros polímeros insolubles en ácido convencionales incluyen, sin limitación, succinato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (succinato de acetato de hipermelosa), ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), sales de ácido algénico como alginato de sodio y alginato de potasio, ácido esteárico y

goma laca. La pectina y los derivados de pectina no se consideran polímeros dependientes del pH convencionales. La goma gellan y los derivados de la goma gellan no se consideran polímeros dependientes del pH convencionales. En algunas modalidades, la composición de cubierta dependiente del pH de la presente invención no incluye un polímero insoluble en ácido. En otras palabras, la composición de cubierta dependiente del pH y la cápsula de gelatina blanda dependiente del pH están "libres o sustancialmente libres de polímeros dependientes del pH convencionales".

[0058] Como se usa en este documento, "libre o sustancialmente libre" se refiere a una composición que comprende menos de alrededor de 1 % en peso, menos de alrededor de 0.5 % en peso, menos de alrededor de 0.25 % en peso, menos de alrededor de 0.1 % en peso, menos de alrededor de 0.05 % en peso, menos de alrededor de 0.01% en peso, o 0% en peso de dicho componente, basado en el peso total de la composición.

[0059] Todas las referencias al % en peso a lo largo de las especificaciones y las reivindicaciones se refieren al peso del componente en referencia al peso de la composición completa y también pueden designarse como p/p.

[0060] Como se usa en este documento, "material de relleno" o "relleno" se refiere a la composición que está encapsulada por la cubierta de la cápsula dependiente del pH y contiene al menos un agente activo.

[0061] Como se usa en este documento, "cápsulas de liberación retardada" o "cápsulas de gelatina blanda de liberación retardada" o "cápsulas dependientes del pH" o "cápsulas de gelatina blanda dependientes del pH" se refieren a cápsulas que tienen propiedades retardadas o dependientes del pH una vez que el material de relleno se encapsula en la cubierta y las cápsulas se secan. No se requieren más pasos de procesamiento.

[0062] Como se usa en este documento, "alrededor de" se refiere a cualquier valor que esté dentro de una variación de $\pm 10\%$, de modo que "alrededor de 10" incluiría de 9 a 11. Como se usa en este documento, "un", "uno/una" o "el/la" se refiere a uno o más, a menos que se especifique lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un excipiente" incluye un único excipiente, así como una mezcla de dos o más excipientes diferentes y similares.

[0063] La recitación de rangos de valores en este documento meramente pretende servir como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que cae dentro del rango, a menos que se indique lo contrario en este documento, y cada valor por separado se incorpora a la especificación como si se mencionara individualmente en este documento. Todos los métodos descritos en este documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en este documento o que el contexto lo contradiga claramente.

[0064] El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o lenguaje ejemplar (por ejemplo, "tal como"), proporcionado en este documento, pretende simplemente iluminar ciertos materiales y métodos y no impone una limitación en el alcance. Ningún lenguaje en la especificación debe interpretarse como indicativo de ningún elemento no reivindicado como esencial para la práctica de los materiales y métodos descritos.

[0065] De acuerdo con una primera modalidad, una cápsula de gelatina blanda dependiente del pH comprende (a) un material de relleno y (b) una composición de cubierta dependiente del pH, en donde el material de relleno comprende al menos un agente activo, en donde la composición de cubierta dependiente del pH comprende gelatina, goma gellan, pectina y, opcionalmente, un plastificante y/o dextrosa. Preferiblemente, la composición de cubierta dependiente del pH está libre o sustancialmente libre de polímeros dependientes del pH adicionales (por ejemplo, polímeros dependientes del pH convencionales).

[0066] Los materiales de relleno adecuados comprenden al menos un agente activo y pueden fabricarse según métodos conocidos. Además del al menos un agente activo, los materiales de relleno adecuados pueden comprender componentes de relleno adicionales como, al menos, uno de los agentes aromatizantes, agentes edulcorantes, agentes colorantes, rellenos, otros excipientes farmacéuticamente aceptables o aditivos como colorantes sintéticos y óxidos minerales. Las cantidades adecuadas de agente activo y excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser determinadas fácilmente por un experto en la materia.

[0067] En una modalidad, la gelatina en la composición de cubierta dependiente del pH puede incluir gelatina de tipo A, gelatina de tipo B, una gelatina de cuero o piel (por ejemplo, piel de ternera, piel de cerdo) y/o gelatina de hueso (por ejemplo, hueso de ternera, hueso de cerdo), utilizada sola o en combinación. En una modalidad, la gelatina es una gelatina 250 Bloom. En otra modalidad, solo hay un tipo de gelatina. En aún otra modalidad, la gelatina es una combinación de al menos dos tipos de gelatinas. En una modalidad, la cantidad de gelatina en la composición de cubierta dependiente del pH es de alrededor de 30 % en peso a alrededor de 85 % en peso, de alrededor de 30 % en peso a alrededor de 75 % en peso, de alrededor de 30 % en peso a alrededor de 65 % en peso, de alrededor de 30 % en peso a alrededor del 55% en peso, de alrededor del 30% en peso a alrededor del 40% en peso, desde alrededor del 40% en peso a alrededor del 80% en peso, de alrededor del 45% en peso a alrededor del 75% en peso, o de alrededor del 50% en peso a alrededor del 70% en peso, o cualquier valor individual o subintervalo del mismo, basado en el peso total de la composición de cubierta de cápsula seca.

[0068] En una modalidad, la composición de cubierta de cápsula dependiente del pH comprende dextrosa. En una modalidad, la cantidad de dextrosa en la composición de cubierta de cápsula

dependiente del pH es de alrededor de 0.001 % en peso a alrededor de 1.0 % en peso, de alrededor de 0.002 % en peso a alrededor de 0.008 % en peso, de alrededor de 0.005 % en peso o alrededor de 0.01 % en peso a alrededor de 2 % en peso o a alrededor del 4 % en peso, de alrededor del 0.1 % en peso o alrededor del 0.15 % en peso a alrededor del 3 % en peso, de alrededor del 0.1 % en peso a alrededor del 1 % en peso, de alrededor del 0.1 o alrededor del 0.15 % en peso o alrededor del 0.2 % en peso o alrededor del 0.25 % en peso % a alrededor de 2 % en peso, de alrededor de 0.1 % en peso a alrededor de 0.2 % en peso, o de alrededor de 0.1 % en peso a alrededor de 0.4 % en peso, o cualquier valor único o subintervalo en el mismo, basado en el peso total de la composición de cubierta de cápsula seca. La dextrosa se puede añadir a la cubierta de la cápsula de liberación retardada para mitigar la posible reducción de la fuerza del gel de la composición de la cubierta. La concentración de dextrosa en la composición de cubierta dependiente del pH puede estar en una cantidad eficaz para mejorar la resistencia del gel de la composición de cubierta, pero no tan alta como para interferir con el sellado de la cápsula, la capacidad de fabricación de la composición de cubierta o cápsula, o el rendimiento de la gelatina blanda.

[0069] En algunas modalidades, la composición de cubierta dependiente del pH puede comprender pectina, por ejemplo, una pectina de metoxilo bajo. En una modalidad, la pectina es pectina de bajo metiléster (LM) con un grado de esterificación inferior a 50. En algunas modalidades, la pectina es pectina amidada. En otras modalidades, la pectina de bajo metoxilo (LM) es pectina no amidada. En ciertas modalidades, la pectina es una combinación de pectina amidada y pectina no amidada. La adición de pectina contribuye a la naturaleza dependiente del pH de la forma de dosificación.

[0070] Demasiada pectina en la forma de dosificación puede reducir la resistencia del gel de la cápsula de gelatina blanda, lo que a su vez puede afectar negativamente a la capacidad de sellado de la cápsula de gelatina blanda. Demasiada pectina en la composición de la cubierta dependiente del pH también puede aumentar la viscosidad de la composición de la cubierta, lo que dificulta o imposibilita su procesamiento desde el punto de vista de la fabricación.

[0071] Por lo tanto, la pectina se puede agregar a la forma de dosificación en una concentración que sea lo suficientemente alta para formar una forma de dosificación de liberación retardada y, al mismo tiempo, lo suficientemente baja para mitigar la reducción de la fuerza de gel de la composición de la cubierta y para mitigar el aumento de la viscosidad de la composición de la cubierta.

[0072] En una modalidad, una cantidad de pectina en la composición de cubierta dependiente del pH es de alrededor 2 % en peso a alrededor 20 % en peso, de alrededor 3 % en peso a alrededor 15 % en peso, de alrededor 3 % en peso a alrededor 5.5 % en peso, de alrededor 4 % en peso a alrededor 11 % en peso, de alrededor 7 % en peso a alrededor el 12 % en peso, de alrededor el 8 % en peso a alrededor el 13 % en peso, o de alrededor el 5 % en peso a alrededor el 10 % en peso,

o cualquier valor único o subintervalo en el mismo, basado en el peso total de la cubierta de la cápsula seca.

[0073] El grado de esterificación de la pectina incorporada en la composición de cubierta dependiente del pH puede ser inferior al 50 %, o puede oscilar de alrededor de 10% a alrededor de 50%, de alrededor de 20% a alrededor de 40%, o de alrededor de 25 % a alrededor de 35%. Además, la pectina puede estar amidada o no amidada.

[0074] En ciertas modalidades, cualquiera de las composiciones de cubierta dependientes del pH descritas en este documento comprende además una goma gellan. En ciertas modalidades, la proporción en peso de pectina a goma gellan es de alrededor de 1:10 a alrededor de 50:1; alrededor de 1:5 a alrededor de 40:1; alrededor de 1:1 a alrededor de 25:1 o alrededor de 10:1 a alrededor de 24:1. En ciertas modalidades, la proporción de pectina a goma gellan se puede ajustar para lograr un perfil de disolución/desintegración objetivo dependiente del pH para la composición de la cubierta.

[0075] En una modalidad, una cantidad de goma gellan en la composición de cubierta dependiente del pH es de alrededor de 0.1 % en peso a alrededor 10 % en peso, de alrededor de 0.2 % en peso a alrededor 8 % en peso, de alrededor de 0.4 % en peso a alrededor 5 % en peso, de alrededor de 0.05 % en peso a alrededor de 5% en peso, de alrededor de 0.1% en peso a alrededor de 3% en peso, de alrededor de 0.2% en peso a alrededor de 2% en peso, de alrededor de 0.2% en peso a alrededor de 0.8% en peso, o de alrededor de 0.3% en peso a alrededor de 0.7% en peso, o cualquier valor individual o subintervalo del mismo, basado en el peso total de la composición de cubierta de cápsula seca.

[0076] En una modalidad, el plastificante en la composición de cubierta dependiente del pH puede incluir glicerol, sorbitol y combinaciones de los mismos. Otros plastificantes adecuados pueden incluir, entre otros, plastificantes de alcohol de azúcar tales como isomalt, maltitol, xilitol, eritritol, adonitol, dulcitol, pentaeritritol o manitol; o plastificante de poliol tal como diglicerina, etilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, dipropilenglicol, un polietilenglicol de hasta 10.000 PM, neopentilglicol, propilenglicol, 1,3-propanodiol, 2-metil-1,3-propanodiol, trimetilolpropano, un poliéter poliol, etanolaminas; y mezclas de los mismos. Otros plastificantes ejemplares también pueden incluir, sin limitaciones, polímeros de bajo peso molecular, oligómeros, copolímeros, aceites, moléculas orgánicas pequeñas, polioles de bajo peso molecular que tienen hidroxilos alifáticos, plastificantes de tipo éster, éteres de glicol, poli(propilenglicol), polímeros multibloque, polímeros de un solo bloque, plastificantes de tipo éster de citrato y triacetina. Dichos plastificantes pueden incluir 1,2-butilenglicol, 2,3-butilenglicol, estirenoglicol, éter monoisopropílico de monopropilenglicol, éter monoetílico de propilenglicol, éter monoetílico de etilenglicol, éter monoetílico de dietilenglicol, lactato de sorbitol, lactato de etilo, lactato de butilo, glicolato de etilo, sebacato de dibutilo, citrato de

acetiltributilo, citrato de trietilo, monoestearato de glicerilo, polisorbato 80, citrato de acetiltriethyl, citrato de tributilo y glicolato de alilo, y mezclas de los mismos.

[0077] En una modalidad, la cantidad de plastificante en la composición de cubierta dependiente del pH es de alrededor de 15 % en peso a alrededor de 45 % en peso, de alrededor de 15 % en peso a alrededor de 40 % en peso, de alrededor de 18 % en peso a alrededor de 45 % en peso, de alrededor de 18 % en peso a alrededor de 45 % en peso, de alrededor de 42 % en peso, de alrededor de 20 % en peso a alrededor de 35 % en peso, o de alrededor de 25 % en peso a alrededor de 30 % en peso, o cualquier valor único o subintervalo en el mismo, basado en el peso total de la cubierta de la cápsula seca.

[0078] En ciertas modalidades, la cantidad de los diversos componentes (por ejemplo, pectina, dextrosa, gelatina, goma gellan, plastificante) y la proporción de los diversos componentes se ajustan para controlar las propiedades de disolución y/o desintegración de la cápsula de gelatina blanda en varios intervalos de pH.

[0079] Por ejemplo, la proporción p:p de gelatina a pectina en la composición de cubierta dependiente del pH puede oscilar entre alrededor de 2:1, alrededor de 3:1, alrededor de 4:1, alrededor de 5:1, alrededor de 6:1, alrededor de 7: 1, alrededor de 8:1, o alrededor de 9:1 a cualquiera de alrededor de 10:1, alrededor de 11:1, alrededor de 12:1, alrededor de 13:1, alrededor de 14:1, alrededor de 15:1, alrededor de 16:1, alrededor de 17:1, alrededor de 18:1, alrededor de 19:1 o alrededor de 20:1, o cualquier subintervalo o valor único en el mismo En ciertas modalidades, las proporciones más bajas de gelatina a pectina p:p proporcionan una composición de cubierta dependiente del pH que es más estable (se disuelve más lentamente, si es que se disuelve) en medio ácido (por ejemplo, para una composición de cubierta dependiente del pH que es menos estable (se disuelve más rápido) en medio ácido (por ejemplo, HCl 0.1 N opcionalmente con pepsina). La proporción peso:peso de gelatina a pectina se puede ajustar para lograr un tiempo de disolución particular para la cápsula de gelatina blanda a un pH particular como se describe en este documento.

[0080] La proporción p:p de gelatina a plastificante en la composición de cubierta dependiente del pH también se puede ajustar para alcanzar un nivel de dureza de cápsula particular y puede oscilar de alrededor de 5:1 y alrededor de 1:5, de alrededor de 4:1 y alrededor de 1:4. de alrededor de 3:1 a alrededor de 1:3, de alrededor de 2:1 a alrededor de 1:2, de alrededor de 1:1, o cualquier valor de relación individual o subintervalo en el mismo.

[0081] En ciertas modalidades, las composiciones de cubierta dependientes del pH descritas en este documento pueden tener una dureza que oscila entre alrededor de 5 N, alrededor de 6 N, alrededor de 7 N, alrededor de 8 N, alrededor de 9 N o alrededor de 10 N a cualquiera de alrededor de 11 N,

alrededor de 12 N, alrededor de 13 N, alrededor de 14 N o alrededor de 15 N. La dureza de la cápsula se determina utilizando un probador de dureza. La fuerza requerida para causar una deformación de 2.0 mm de la cápsula en Newton se define como la dureza de la cápsula.

[0082] En ciertas modalidades, la composición de cubierta dependiente del pH puede tener una viscosidad que oscila entre cualquiera alrededor de 20 000 cPs, alrededor de 30 000 cPs, alrededor de 40 000 cPs, alrededor de 50 000 cPs, alrededor de 60 000 cPs o alrededor de 70 000 cPs a cualquiera de alrededor de 80 000 cPs, alrededor de 90 000 cPs, alrededor de 100 000 cPs, alrededor de 110 000 cPs, alrededor de 120 000 cPs, alrededor de 130 000 cPs, alrededor de 140 000 cPs o alrededor de 150 000 cPs, o cualquier subintervalo o valor único en el mismo. En una modalidad, la composición de cubierta dependiente del pH tiene una viscosidad que oscila entre alrededor de 100.000 cPs a alrededor de 130.000 cPs, o de alrededor de 110.000 cPs a alrededor de 125.000 cPs, o alrededor de 115.000 cPs, o alrededor de 120.000 cPs. La viscosidad se mide utilizando un reómetro a 60 °C. Una muestra de masa de gel (por ejemplo, de cualquiera de las composiciones de cubierta dependientes del pH descritas en este documento) se carga en la plataforma del reómetro y se mantiene a 60 °C. Un disco gira a cierta velocidad para proporcionar una tasa de cizallamiento fija. La viscosidad se obtiene midiendo la tensión de cizallamiento y la tasa de cizallamiento.

[0083] En una modalidad, la composición de la cubierta dependiente del pH y la cápsula de gelatina blanda dependiente del pH pueden estar libres o sustancialmente libres de polímeros dependientes del pH convencionales y/o estar libres de un recubrimiento dependiente del pH sobre la cubierta de la gelatina blanda.

[0084] En una modalidad, la composición de cubierta dependiente del pH y la cápsula de gelatina blanda dependiente del pH pueden incluir sales catiónicas divalentes, tales como Ca^{++} (por ejemplo, CaCl_2) o Mg^{++} (por ejemplo, MgCl_2). En otra modalidad, la composición de cubierta dependiente del pH y la cápsula de gelatina blanda dependiente del pH pueden estar libres o sustancialmente libres de sales catiónicas divalentes, tales como Ca^{++} (por ejemplo, CaCl_2) o Mg^{++} (por ejemplo, MgCl_2). En una modalidad adicional, la composición de la cubierta dependiente del pH puede no incluir el paso de la adición de sales catiónicas divalentes, tales como Ca^{++} (por ejemplo, CaCl_2) o Mg^{++} (por ejemplo, MgCl_2), aparte de una cantidad de sales catiónicas divalentes que pueda estar presente en otros componentes.

[0085] En una modalidad, la composición de cubierta dependiente del pH puede comprender opcionalmente agentes adicionales como colorantes, aromatizantes, edulcorantes, rellenos, antioxidantes, diluyentes, modificadores de pH u otros excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables tales como tintes sintéticos y óxidos minerales.

[0086] Los agentes colorantes adecuados ejemplares pueden incluir, entre otros, colores como, por ejemplo, blanco, negro, amarillo, azul, verde, rosa, rojo, naranja, violeta, índigo y marrón. En modalidades específicas, el color de la forma de dosificación puede indicar el contenido (por ejemplo, uno o más ingredientes activos) que contiene.

[0087] Los ejemplos de agentes aromatizantes adecuados pueden incluir, pero no limitarse a, "extracto de sabor" obtenido mediante la extracción de una parte de una materia prima, por ejemplo, material animal o vegetal, a menudo mediante el uso de un disolvente como etanol o agua; esencias naturales obtenidas mediante la extracción de aceites esenciales de las flores, frutos, raíces, etc., o de plantas enteras.

[0088] Los ejemplos de agentes aromatizantes adicionales que pueden estar en la forma de dosificación pueden incluir, entre otros, compuestos que refrescan el aliento como mentol, menta verde y canela, granos de café, otros sabores o fragancias como sabores de frutas (por ejemplo, cereza, naranja, uva, etc.), especialmente los utilizados para la higiene bucal, así como los activos utilizados en la limpieza dental y bucal tales como las bases de amonio cuaternario. El efecto de los sabores puede potenciarse utilizando potenciadores del sabor como ácido tartárico, ácido cítrico, vainillina o similares.

[0089] Los ejemplos de agentes edulcorantes pueden incluir, entre otros, uno o más edulcorantes artificiales, uno o más edulcorantes naturales o una combinación de los mismos. Los edulcorantes artificiales incluyen, por ejemplo, acesulfamo y sus diversas sales, tal como la sal de potasio (disponible como Sunett®), alitamo, aspartamo (disponible como NutraSweet® y Equal®), sal de aspartamo-acesulfamo (disponible como Twinsweet®), neohesperidina dihidrocalcona, naringina dihidrocalcona, compuestos de dihidrocalcona, neotamo, ciclamato de sodio, sacarina y sus diversas sales, tal como la sal de sodio (disponible como Sweet'N Low®), stevia, derivados del cloro de la sacarosa, como la sucralosa (disponible como Kaltame® y Splenda®) y mogrosidas. Los edulcorantes naturales incluyen, por ejemplo, glucosa, dextrosa, azúcar invertido, fructosa, sacarosa, glicirricina; glicirricinato de monoamonio (vendido bajo el nombre comercial MagnaSweet®); Stevia rebaudiana (Stevioside), edulcorantes intensivos naturales, tal como Lo Han Kuo, polioles tales como sorbitol, manitol, xilitol, eritritol y similares.

[0090] En algunas modalidades, la composición de cubierta dependiente del pH y/o la cápsula de gelatina blanda dependiente del pH pueden probarse en una prueba de desintegración realizada en un aparato de desintegración USP. La cápsula de gelatina blanda dependiente del pH de acuerdo con esta modalidad puede permanecer intacta durante al menos alrededor de 15 minutos, al menos alrededor de 30 minutos, al menos alrededor de una hora, al menos alrededor de dos horas, al menos alrededor de tres horas, al menos alrededor de cuatro horas, o al menos alrededor de cinco

horas, en medio ácido (por ejemplo, fluido gástrico biológico, artificial o simulado, tal como pH 1.2 (HCl 0.1 N) opcionalmente con pepsina, o pH 2.0, o pH 3.0, o pH 4.0, o pH 5.0, o cualquier subintervalo o valor de pH único en el mismo) y puede desintegrarse en fluido intestinal biológico, artificial o simulado (por ejemplo, solución amortiguadora de fosfato de pH 6.8 opcionalmente con pancreatina, o a un pH más alto como pH 7, pH 8 o pH 8.4) en alrededor de 120 minutos o menos, alrededor de 60 minutos o menos, alrededor de 30 minutos o menos, alrededor de 20 minutos o menos, alrededor de 10 minutos o menos, o en alrededor de 5 minutos o menos.

[0091] En algunas modalidades, la prueba de desintegración (en etapa ácida y etapa de amortiguación acumulativamente) se puede realizar durante alrededor de 420 minutos, alrededor de 360 minutos, alrededor de 300 minutos, alrededor de 240 minutos, alrededor de 180 minutos, alrededor de 150 minutos, alrededor de 120 minutos, alrededor de 105 minutos, alrededor de 90 minutos, alrededor de 75 minutos, alrededor de 60 minutos, alrededor de 45 minutos, alrededor de 30 minutos, alrededor de 15 minutos, alrededor de 10 minutos o alrededor de 5 minutos.

[0092] La encapsulación del material de relleno se puede lograr de cualquier manera convencional. Como ejemplo, se puede usar una encapsulación de troquel rotatorio.

[0093] De acuerdo con una modalidad, una cápsula de gelatina blanda dependiente del pH se prepara mediante el proceso que comprende los pasos de: (a) preparar el material de relleno, dicho material de relleno comprende al menos un agente activo; y (b) encapsular el material de relleno del paso (a) en una composición de cubierta dependiente del pH. La composición de cubierta que encapsula el material de relleno en este proceso puede tener cualquiera de las composiciones y/o cualquiera de los perfiles de disolución descritos anteriormente.

[0094] El proceso de encapsulación según el paso (b) puede comprender además un subpaso de preparación de la composición de cubierta dependiente del pH, por ejemplo, mezclando gelatina, goma gellan, pectina y, opcionalmente, un plastificante y/o dextrosa para formar una masa de gel húmedo. Preferiblemente, en donde la composición de cubierta dependiente del pH está libre o sustancialmente libre de polímeros dependientes del pH adicionales (tales como polímeros dependientes del pH convencionales).

[0095] En algunas modalidades, las concentraciones de los diversos componentes en la masa de gel húmedo pueden ser: (a) alrededor de 20% en peso a alrededor de 60% en peso, alrededor de 25% en peso a alrededor de 55% en peso, o alrededor de 27% en peso a alrededor de 45% en peso de gelatina, (b) alrededor de 0.01% en peso a alrededor de 5% en peso, alrededor de 0.1 % en peso a alrededor de 5% en peso, o alrededor de 0.1% en peso a alrededor de 0.5% en peso de goma gellan, (c) alrededor de 1% en peso a alrededor de 10% en peso, alrededor de 2% en peso a alrededor de 10% en peso, o alrededor de 3% en peso a alrededor del 8 % en peso de una pectina

tal como una pectina de bajo metoxilo, (d) alrededor del 5 % en peso a alrededor del 40 % en peso, alrededor del 8 % en peso a alrededor del 35 % en peso, o alrededor del 10 % en peso a alrededor del 32 % en peso de un plastificante , y opcionalmente (e) alrededor de 0.01 % a alrededor de 4 % en peso, de alrededor de 0.01 % a alrededor de 3 % en peso, o alrededor de 0.01 % a alrededor de 2.5 % en peso de dextrosa, todo el % en peso se basa en el peso total de la masa de gel húmedo siendo el agua el resto para alcanzar el 100 % en peso

[0096] En ciertas modalidades, el proceso puede incluir además la formación de una cinta de composición de cubierta a partir de la masa de gel húmedo. El grosor de la cinta de la composición de cubierta dependiente del pH (como se usa, por ejemplo, durante la encapsulación con troquel rotatorio) también se puede ajustar para controlar el perfil de disolución dependiente del pH de la cápsula final de gelatina blanda de liberación retardada. El grosor de la cinta de la composición de cubierta dependiente del pH puede oscilar, sin limitaciones, desde cualquiera de alrededor de 0.0508 mm (0.02 pulgadas), alrededor de 0.05588 mm (0.022 pulgadas), alrededor de 0.06096 mm (0.024 pulgadas), alrededor de 0.06604 mm (0.026 pulgadas), alrededor de 0.07112 mm (0.028 pulgadas) o alrededor de 0.0762 mm (0.030 pulgadas) a cualquiera de alrededor de 0.08128 mm (0.032 pulgadas), alrededor de 0.08636 mm (0.034 pulgadas), alrededor de (0.036 pulgadas), alrededor de 0.09144 (0.038 pulgadas), alrededor de 0.1016 mm (0.04 pulgadas), alrededor de 0.10668 mm (0.042 pulgadas), alrededor de 0.11176 mm (0.044 pulgadas), o alrededor de 0.127 mm (0.050 pulgadas) o cualquier subintervalo o valor único en el mismo.

[0097] En ciertas modalidades, la cápsula de gelatina blanda dependiente del pH (por ejemplo, después de la encapsulación) puede secarse y, opcionalmente, curarse. El curado de la cápsula de gelatina blanda se puede realizar a una temperatura que oscila entre alrededor de 25 °C y alrededor de 75 °C, entre alrededor de 25 °C y alrededor de 70 °C, entre alrededor de 30 °C y alrededor de 60 °C, o entre alrededor de 35 °C y 50 °C. La temperatura de curado debe ser lo suficientemente alta para mejorar las propiedades de liberación retardada de las cápsulas de gelatina blanda, pero no tan alta como para derretir la cápsula de gelatina blanda.

[0098] La duración del curado, si se incluye en el proceso, puede oscilar entre alrededor e 12 horas a alrededor de 168 horas, entre alrededor de 18 horas y alrededor de 120 horas, entre alrededor de 24 horas y alrededor de 72 horas, alrededor de 24 horas, alrededor de 48 horas, alrededor de 72 horas, o cualquier subintervalo o valores únicos en el mismo. En una modalidad, el curado de la cápsula de gelatina blanda se puede realizar a una temperatura de alrededor de 40 °C durante alrededor de 24 horas. En una modalidad, el curado de la cápsula de gelatina blanda se puede realizar a una temperatura de alrededor de 40 °C durante alrededor de 48 horas. En una modalidad, el curado de la cápsula de gelatina blanda se puede realizar a una temperatura de alrededor de 40

°C durante alrededor de 72 horas. En ciertas modalidades, el curado puede ocurrir al aire (sin ningún control particular en cuanto al contenido de nitrógeno u oxígeno o humedad). En ciertas modalidades, el curado puede ocurrir en condiciones inertes (por ejemplo, en nitrógeno).

[0099] En una modalidad, el proceso para preparar una cápsula de gelatina blanda dependiente del pH comprende, consiste esencialmente en, o consiste en a) preparar cualquiera de los materiales de relleno descritos en este documento; b) encapsular el material de relleno del paso a) en cualquiera de las composiciones de cubierta dependientes del pH descritas en este documento (por ejemplo, mediante encapsulación con troquel rotatorio); c) secar las cápsulas de gelatina blanda dependientes del pH encapsuladas (por ejemplo, mediante secado por secadora o secado normal en una cesta sin secadora); y opcionalmente d) curar la cápsula de gelatina blanda dependiente del pH de acuerdo con cualquiera de las condiciones de curado descritas en este documento.

[00100] En ciertas modalidades, el secado se realiza a alrededor de 10 °C a alrededor de 50 °C, alrededor de 15 °C a alrededor de 40 °C, o alrededor de 20 °C a alrededor de 35 °C a una humedad relativa de alrededor de 5% a alrededor de 40%, alrededor de 10% a alrededor del 30%, o alrededor del 15% a alrededor del 25%.

[00101] En ciertas modalidades, debe distinguirse aquí la referencia al secado y al curado. El propósito de secar las cápsulas de gelatina blanda de liberación retardada descritas en este documento es eliminar el exceso de agua de la cápsula de gelatina blanda de liberación retardada inmediatamente después de la encapsulación. Entonces, las cápsulas serán físicamente estables. El propósito de curar las cápsulas de gelatina blanda de liberación retardada descritas en este documento puede ser mejorar la propiedad de liberación retardada de la cápsula de gelatina blanda de liberación retardada. Por lo tanto, la presencia de un paso de secado no es lo mismo que un paso de curado y, de manera similar, la presencia de un paso de curado no es lo mismo que un paso de secado.

[00102] En ciertas modalidades, las cápsulas de gelatina blanda de liberación retardada que tienen las composiciones de cubierta dependientes del pH descritas en este documento son química y físicamente estables.

[00103] Por ejemplo, su estabilidad puede evidenciarse por la similitud del perfil de disolución/desintegración dependiente del pH de las cápsulas de gelatina blanda de liberación retardada después del almacenamiento (por ejemplo, durante alrededor de 1 mes, alrededor de 2 meses, alrededor de 3 meses, alrededor de 4 meses, alrededor de 5 meses, alrededor de 6 meses, alrededor de 7 meses, alrededor de 8 meses, alrededor de 9 meses, alrededor de 10 meses, alrededor de 11 meses, alrededor de 12 meses, alrededor de 13 meses, alrededor de 14 meses, alrededor de 15 meses, alrededor de 16 meses, alrededor de 17 meses o alrededor de 18 meses en

condiciones que varían desde temperatura ambiente hasta 40 °C y 75% de humedad relativa) al perfil de disolución/desintegración del cápsulas de gelatina blanda de liberación retardada antes del almacenamiento. En ciertas modalidades, el perfil de disolución/desintegración dependiente del pH de la cápsula de gelatina blanda de liberación retardada es sustancialmente similar (o dentro de las especificaciones), después de un almacenamiento de hasta 18 meses, hasta 12 meses, hasta 6 meses, hasta 3 meses o hasta 1 mes (en condiciones ambientales o en condiciones de estrés de 40 °C y 75 % de humedad relativa durante cualquiera de estas duraciones) en comparación con el perfil de disolución/desintegración dependiente del pH de la cápsula de gelatina blanda de liberación retardada antes del almacenamiento.

[00104] El término "sustancialmente similar" puede referirse a un valor particular que se encuentra dentro de alrededor del 30 %, dentro de alrededor del 25 %, dentro de alrededor del 20 %, dentro de alrededor del 15 %, dentro de alrededor del 10 %, dentro de alrededor del 5 % o dentro de alrededor del 1 % de un correspondiente valor comparativo. El porcentaje se calcula sobre el valor nominal del valor comparativo. Por ejemplo, un intervalo de tiempo de disolución de 27 minutos a 33 minutos puede considerarse dentro del 10 % del tiempo de disolución comparativo de 30 minutos.

[00105] En una modalidad, la composición de cubierta dependiente del pH de la forma de dosificación terminada comprende: (a) una gelatina, (b) goma gellan, (c) una pectina tal como una pectina de bajo metoxilo, (d) un plastificante, y opcionalmente (e) dextrosa.

[00106] En una modalidad, la composición de la cubierta dependiente del pH de la forma de dosificación terminada consiste esencialmente en: (a) una gelatina, (b) goma gellan, (c) una pectina tal como una pectina de bajo metoxilo, (d) un plastificante, y opcionalmente (e) dextrosa.

[00107] En una modalidad, la composición de cubierta dependiente del pH consiste en: (a) una gelatina, (b) goma gellan, (c) una pectina tal como una pectina de bajo metoxilo, (d) un plastificante, y opcionalmente (e) dextrosa.

[00108] En una modalidad, la composición de cubierta dependiente del pH de la forma de dosificación terminada comprende: (a) alrededor de 30% en peso a alrededor de 85% en peso, alrededor de 30% en peso a alrededor de 75% en peso, alrededor de 30% en peso a alrededor de 65% en peso, alrededor de 30% en peso a alrededor de 55% en peso, alrededor de 30% en peso a alrededor de 40 % en peso, alrededor de 40 % en peso a alrededor de 80 % en peso, alrededor de 45 % en peso a alrededor de 65 % en peso, alrededor de 45 % en peso a alrededor de 75 % en peso, o alrededor de 50 % en peso a alrededor de 70 % en peso de gelatina, (b) alrededor de 0.01 % en peso a alrededor de 5 % en peso, alrededor de 0.01 % en peso a alrededor de 2 % en peso o alrededor de 4 % en peso, alrededor de 0.1 % en peso a alrededor de 3 % en peso, alrededor de 0.2 % en peso a alrededor de 2 % en peso, alrededor de 0.01 % en peso a alrededor de 0.1 % en

peso, alrededor de 0.05 % en peso a alrededor de 0.5 % en peso, alrededor de 0.1 % en peso a alrededor de 0.2 % en peso de dextrosa, (c) alrededor de 2 % en peso a alrededor de 20 % en peso, alrededor de 3 % en peso a alrededor de 15 % en peso, alrededor de 7 % en peso a alrededor de 15 % en peso, alrededor de 3 % en peso a alrededor de 5.5 % en peso, o alrededor de 7 % en peso a alrededor de 12 % en peso de una pectina tal como una pectina de bajo metoxilo, (d) alrededor de 0.1 % en peso a alrededor de 10 % en peso %, alrededor de 0.2 % en peso a alrededor de 8 % en peso, alrededor de 0.4 % en peso a alrededor de 5 % en peso, alrededor de 0.05 % en peso a alrededor de 5 % en peso, alrededor de 0.1 % en peso a alrededor de 3 % en peso, o alrededor de 0.2 % en peso a alrededor de 2 % en peso de goma gellan y (e) de alrededor de 15 % en peso a alrededor de 45 % en peso, de alrededor de 15 % en peso a alrededor de 40 % en peso, alrededor de 20 % en peso a alrededor de 35 % en peso, o alrededor de 25 % en peso a alrededor de 30 % en peso de un plastificante. Todo el % en peso se basa en el peso total de la composición de cubierta seca dependiente del pH.

[00109] En una modalidad, la composición de la cubierta dependiente del pH de la forma de dosificación terminada consiste esencialmente en: (a) alrededor de 30% en peso a alrededor de 85% en peso, alrededor de 30% en peso a alrededor de 75% en peso, alrededor de 30% en peso a alrededor de 65% en peso, alrededor de 30% en peso a alrededor de 55% en peso, alrededor de 30% en peso a alrededor de 40 % en peso, alrededor de 40 % en peso a alrededor de 80 % en peso, alrededor de 45 % en peso a alrededor de 65 % en peso, alrededor de 45 % en peso a alrededor de 75 % en peso, o alrededor de 50 % en peso a alrededor de 70 % en peso de gelatina, (b) alrededor de 0.01 % en peso a alrededor de 5 % en peso, alrededor de 0.01 % en peso a alrededor de 2 % en peso o alrededor de 4 % en peso, alrededor de 0.1 % en peso a alrededor de 3 % en peso, alrededor de 0.2 % en peso a alrededor de 2 % en peso, alrededor de 0.01 % en peso a alrededor de 0.1 % en peso, alrededor de 0.05 % en peso a alrededor de 0.5 % en peso, alrededor de 0.1 % en peso a alrededor de 0.2 % en peso de dextrosa, (c) alrededor de 2 % en peso a alrededor de 20 % en peso, alrededor de 3 % en peso a alrededor de 15 % en peso, alrededor de 7 % en peso a alrededor de 15 % en peso, alrededor de 3 % en peso a alrededor de 5.5 % en peso, o alrededor de 7 % en peso a alrededor de 12 % en peso de una pectina tal como una pectina de bajo metoxilo, (d) alrededor de 0.1 % en peso a alrededor de 10 % en peso %, alrededor de 0.2 % en peso a alrededor de 8 % en peso, alrededor de 0.4 % en peso a alrededor de 5 % en peso, alrededor de 0.05 % en peso a alrededor de 5 % en peso, alrededor de 0.1 % en peso a alrededor de 3 % en peso, o alrededor de 0.2 % en peso a alrededor de 2 % en peso de goma gellan y (e) de alrededor de 15 % en peso a alrededor de 45 % en peso, de alrededor de 15 % en peso a alrededor de 40 % en peso, alrededor de 20 % en peso a alrededor de 35 % en peso, o alrededor de 25 % en peso a alrededor de 30 %

en peso de un plastificante. Todo el % en peso se basa en el peso total de la composición de cubierta seca dependiente del pH.

[00110] En una modalidad, la composición de la cubierta dependiente del pH de la forma de dosificación terminada consiste en: (a) alrededor de 30% en peso a alrededor de 85% en peso, alrededor de 30% en peso a alrededor de 75% en peso, alrededor de 30% en peso a alrededor de 65% en peso, alrededor de 30% en peso a alrededor de 55% en peso, alrededor de 30% en peso a alrededor de 40 % en peso, alrededor de 40 % en peso a alrededor de 80 % en peso, alrededor de 45 % en peso a alrededor de 65 % en peso, alrededor de 45 % en peso a alrededor de 75 % en peso, o alrededor de 50 % en peso a alrededor de 70 % en peso de gelatina, (b) alrededor de 0.01 % en peso a alrededor de 5 % en peso, alrededor de 0.01 % en peso a alrededor de 2 % en peso o alrededor de 4 % en peso, alrededor de 0.1 % en peso a alrededor de 3 % en peso, alrededor de 0.2 % en peso a alrededor de 2 % en peso, alrededor de 0.01 % en peso a alrededor de 0.1 % en peso, alrededor de 0.05 % en peso a alrededor de 0.5 % en peso, alrededor de 0.1 % en peso a alrededor de 0.2 % en peso de dextrosa, (c) alrededor de 2 % en peso a alrededor de 20 % en peso, alrededor de 3 % en peso a alrededor de 15 % en peso, alrededor de 7 % en peso a alrededor de 15 % en peso, alrededor de 3 % en peso a alrededor de 5.5 % en peso, o alrededor de 7 % en peso a alrededor de 12 % en peso de una pectina tal como una pectina de bajo metoxilo, (d) alrededor de 0.1 % en peso a alrededor de 10 % en peso %, alrededor de 0.2 % en peso a alrededor de 8 % en peso, alrededor de 0.4 % en peso a alrededor de 5 % en peso, alrededor de 0.05 % en peso a alrededor de 5 % en peso, alrededor de 0.1 % en peso a alrededor de 3 % en peso, o alrededor de 0.2 % en peso a alrededor de 2 % en peso de goma gellan y (e) de alrededor de 15 % en peso a alrededor de 45 % en peso, de alrededor de 15 % en peso a alrededor de 40 % en peso, alrededor de 20 % en peso a alrededor de 35 % en peso, o alrededor de 25 % en peso a alrededor de 30 % en peso de un plastificante. Todo el % en peso se basa en el peso total de la composición de cubierta seca dependiente del pH.

[00111] En ciertas modalidades, la presente divulgación está dirigida a un método para ajustar el perfil de disolución dependiente del pH de cualquiera de las cápsulas de gelatina blanda de liberación retardada descritas en este documento mediante el ajuste de la cantidad de al menos uno de gelatina, pectina y goma gellan (y opcionalmente dextrosa y/o plastificante si está presente) en la composición de la cubierta para lograr un perfil de disolución dependiente del pH objetivo en un intervalo de pH de alrededor de 1.2 a alrededor de 8.4 (por ejemplo, a uno o más de pH 1.2, pH 2.0, pH 3.0, pH 4.0, pH 5.0, pH 6.0, pH 6.8, pH 7.0, pH 8.0, pH 8.4, o cualquier subintervalo o valor de pH único en el mismo).

[00112] En ciertas modalidades, la presente divulgación está dirigida a un método para tratar, prevenir o mejorar una afección mediante la administración a un sujeto que lo necesite cualquiera de las cápsulas de gelatina blanda de liberación retardada descritas en este documento (que contiene un agente activo que puede tratar, prevenir o mejorar dicha afección).

[00113] En ciertas modalidades, la presente divulgación está dirigida a un método para administrar un agente activo a una ubicación objetivo dentro del tracto gastrointestinal (por ejemplo, al colon, al duodeno, al intestino delgado y grueso, o al yeyuno) administrando a un sujeto cualquier de las cápsulas de gelatina blanda de liberación retardada descritas en este documento, en donde la composición de cubierta de la cápsula de gelatina blanda de liberación retardada se disuelve/desintegra en un pH de la ubicación objetivo en hasta alrededor de 120 minutos, en hasta alrededor de 90 minutos, en hasta alrededor de 60 minutos, en hasta alrededor de 30 minutos, o en hasta alrededor de 15 minutos, y en donde la composición de cubierta de la cápsula de gelatina blanda de liberación retardada no se disuelve/desintegra o no se disuelve/desintegra sustancialmente en un pH que es más bajo que el pH de la ubicación objetivo en hasta alrededor de 120 minutos, en hasta alrededor de 90 minutos, en hasta alrededor de 60 minutos, en hasta alrededor de 30 minutos o en hasta alrededor de 15 minutos.

EJEMPLOS

[00114] Ahora se demostrarán modalidades específicas de la invención con referencia a los siguientes ejemplos. Debe entenderse que estos ejemplos se describen únicamente a modo de ilustración de la invención y no deben tomarse de ningún modo como limitantes del alcance de la presente invención.

Síntesis de estudios de disolución de cápsulas de gelatina blanda de liberación retardada en diversas condiciones de pH

[00115] Las cápsulas de gelatina blanda de liberación retardada a base de pectina fabricadas con pectina sola más gelatina solo pueden permanecer intactas en un pH de 2.0 o inferior durante un período de tiempo prolongado (120 minutos), que es una prueba entérica in vitro estándar. Cuando se sometieron a un medio de pH 3.0 o superior, las cápsulas de gelatina blanda a base de pectina se rompieron en 5 a 7 minutos y se disolvieron por completo y se convirtieron en cápsulas de liberación inmediata (**Tabla 1A**). Esto puede resultar en rupturas prematuras de las cápsulas de gelatina blanda en el tracto gastrointestinal superior en humanos debido a las variaciones de pH causadas por la dieta humana. La ruptura prematura de las cápsulas de gelatina blanda puede provocar efectos secundarios indeseables en los pacientes y reducir la biodisponibilidad de ciertos productos farmacéuticos. Las pruebas se realizaron con un Aparato II de USP con paletas a 50 RPM,

750-900 ml de medio ácido HCL 0.1 N ajustado a pH 1.2, 2.0, 3.0, 4.0 y 5.0 con solución amortiguadora de fosfato. Después de dos horas, se añaden 250 ml de solución amortiguadora de fosfato para ajustar el pH a 6.8.

Tabla 1A. Resultados de disolución de cápsulas de gelatina blanda de liberación retardada que contienen pectina sola

No. de lote	Pectina	Dextrosa	Goma gellan	Valor de pH diferente (HCl 0.1 N + fosfato de sodio 0,2 M)				
				Condiciones de disolución	pH=2	pH=3	pH=4	pH=5
19MC-03	Sí	Si	Ninguno	Medio ácido	Sin ruptura	7 min	6 min	--
				Solución amortiguadora pH 6.8	4 min	N/A	N/A	--

[00116] La composición de la cubierta del Lote No. 19MC-03 se sintetiza en la Tabla 1B.

Tabla 1B – Composición de la cubierta para el lote No. 19MC-03

No	Ingrediente	Composición
		% en peso
1	Pectina (amidada)	4.0 – 12.0
2	Gelatina	40.0 – 65.0
3	Plastificantes	10.0 – 40.0
4	Agua	6.0 – 15.0
5	Dextrosa	0.01 – 5.0
6	Total	100.00

[00117] En virtud de la presente invención, cuando se añade goma gellan a las masas de gel de pectina (Tabla 2A masa húmeda; Tabla 2B composición de cubierta de cápsula seca), las cápsulas de gelatina blanda de liberación retardada resultantes permanecieron intactas durante 120 minutos en medios hasta pH 3.0, y permanecieron intactas durante 60 minutos en medios con pH entre 3 y 5 (Tabla 3). Este intervalo más amplio de tolerabilidad de pH para las cápsulas de gelatina blanda de liberación retardada permite que las cápsulas de gelatina blanda pasen intactas por el estómago

y liberen los fármacos en el intestino para lograr los beneficios terapéuticos previstos en la ubicación objetivo, prevenir o minimizar los efectos secundarios asociados con la liberación prematura del fármaco y proteger el agente activo del bajo pH que podría producirse en el tracto gastrointestinal superior debido, por ejemplo, a variaciones en la dieta de un paciente. La proporción en peso de pectina a goma gellan en la composición de cubierta seca osciló entre 10:1 y 24:1.

Tabla 2A – Composición de masa de gel húmedo del loteNo. 19MC-19

Ingrediente	Porcentaje
	% en peso
Pectina (pectina no amidada y amidada)	3.0 – 8.0
Goma Gellan	0.1 – 5.0
Gelatina	27.0 – 45.0
Plastificantes	10.0 – 32.0
Agua	20.0 – 48.0
Dextrosa	0.01 – 2.5
Total	100.00

Tabla 2B – Composición de la cubierta de la cápsula seca del lote No. 19MC-19

Ingrediente	Porcentaje
	% en peso
Pectina (pectina no amidada y amidada)	5.2 – 15.5
Goma Gellan	0.4 – 5.0
Gelatina	48.0 – 65.0
Plastificantes	21.0 – 46.0
Agua	6.0 – 15.0
Dextrosa	0.05 – 4.7
Total	100.00

Tabla 3 Resultados de disolución de cápsulas de gelatina blanda de liberación retardada que contienen pectina y goma Gellan según las Tablas 2A y 2B

No. de lote	Pectina	Dextrosa	Goma gellan	Valor de pH diferente (HCl 0.1 N + fosfato de sodio 0,2 M)				
				Condición de la disolución	pH=2	pH=3	pH=4	pH=5
19MC-19	Sí	Si	Si	Medio ácido	Sin ruptura	Sin ruptura	60 min	60 min
				Solución amortiguadora pH 6.8	8 min	19 min	N/A	N/A

[00118] Las muestras de estabilidad de la invención que tenían la composición de la cubierta de la Tabla 2B se almacenaron durante 6 meses a 40 °C y 75 % de humedad relativa. Las muestras de estabilidad comparativa que tenían la composición de la cubierta de la Tabla 4 se almacenaron durante 6 meses a 40 °C y 75 % de humedad relativa. Las muestras de estabilidad comparativas e inventivas se sometieron a pruebas de disolución a pH 5 sin adición de pepsina y con adición de pepsina. Los resultados de las pruebas de disolución se sintetizan en la Tabla 5 a continuación. Las pruebas se realizaron con un Aparato II de USP con paletas a 100 RPM, 750-900 ml de medio ácido HCL 0.1 N, con pepsina (si así se indica), ajustado a pH 5.0 con solución amortiguadora de fosfato (también denominada "Etapa ácida"). Transcurridas dos horas, se añaden 250 ml de solución amortiguadora de fosfato para ajustar el pH a 6.8, con pancreatina (si así se indica) (también denominada "Solución amortiguadora de pH 6.8" o como "Solución amortiguadora"). Las cápsulas que se rompieron en hasta dos horas en la etapa ácida no se sometieron a la prueba de solución amortiguadora de pH 6.8.

Tabla 4 – Composición de la cubierta de la cápsula seca del lote No. 20MC-32

Ingrediente	Porcentaje
	% en peso
Pectina (pectina no amidada y amidada)	8.0 – 12.0
Goma Gellan	0
Gelatina	30.0-55.0
Plastificantes	15.0 – 40.0
Agua	6.0 – 15.0

Dextrosa	0.01 – 5.0
Total	100.00

Tabla 5 – Resultados de la prueba de disolución de las muestras de estabilidad

Lote No. (Condiciones de estabilidad)	Etapa de disolución	RPM	Goma gellan (% en peso de cubierta seca)	Valor de pH diferente (HCl 0.1 N durante 120 min + fosfato de sodio 0.2 M)	
				USP APP II, 100 rpm	
				pH=5	pH=5
					Con pepsina
19MC-19 (6M 40° C/75%RH)	Ácido	100	0.5	Sin ruptura en 120 minutos	Sin ruptura en 120 minutos
	Solución amortiguadora	100		Sin ruptura en 60 minutos	Roto @ 23 min con pancreatina
20MC-32 (6M 40° C/75%RH)	Ácido	100	0	Roto @ 76 mins	N/A

[00119] De acuerdo con la Tabla 5, la adición de goma gellan retrasa la disolución de la composición de cubierta/cápsulas de gelatina blanda (o contribuye a que las composiciones de cubierta/cápsulas de gelatina blanda sobrevivan más tiempo) en ambientes de pH más altos en comparación con las composiciones de cubierta/cápsulas de gelatina blanda sin goma gellan. Esto es cierto incluso cuando la etapa ácida incluye pepsina, que se supone que es un ambiente más agresivo que el HCl 0.1 N sin pepsina.

[00120] El efecto de la concentración de goma gellan en la disolución de la composición de la cubierta se evaluó adicionalmente comparando la disolución de las muestras de estabilidad de la invención que tenían 0,5 % en peso de goma gellan (basado en el peso total de la composición de la cubierta seca) y 0.3% en peso de goma gellan (basado en el peso total de la composición de cubierta seca). Las muestras de estabilidad se almacenaron durante 6 meses a 40 °C y 75 % de humedad relativa. Los resultados de las pruebas de disolución se sintetizan en la Tabla 6 a continuación. Las pruebas se realizaron con un Aparato II de USP con paletas a 100 RPM, 750-900 ml de medio ácido HCL 0.1 N, ajustado a pH 5.0 con solución amortiguadora de fosfato (también denominada "Etapa ácida"). Transcurridas dos horas, se añaden 250 ml de solución amortiguadora

de fosfato para ajustar el pH a 6.8, con pancreatina (si así se indica) (también denominada “Solución amortiguadora de pH 6.8” o como “Solución amortiguadora”). Las cápsulas que se rompieron en hasta dos horas en la etapa ácida no se sometieron a la prueba de solución amortiguadora de pH 6.8.

Tabla 6 – Efecto de la concentración de goma gellan en la disolución

Lote No. (Condiciones de almacenamiento de estabilidad)	Etapa de disolución	RPM	Tipo de pectina	Goma gellan % de cubierta seca	Valor de pH diferente (HCl 0.1 N durante 120 min + fosfato de sodio 0.2 M)
					USP APP II, 100 rpm
					pH=5
19MC-19 (6M 40° C/75%RH)	Ácido	100	No amidado	0.5	SIN ruptura en 2 horas
	Solución amortiguadora	100			Roto @ 23 minutos con pancreatina
3980800A (6M 40° C/75%RH)	Ácido	100	No amidado	0.3	Roto @ 68 minutos

[00121] De acuerdo con la Tabla 6, una mayor concentración de goma gellan da como resultado cápsulas más robustas en comparación con las cápsulas que contienen menos goma gellan.

Tabla 7 – Composición de la cubierta de la cápsula seca del lote No. 3980800A

Ingrediente	Porcentaje
	% en peso
Pectina (pectina no amidada y amidada)	4.0 – 12.0
Goma Gellan	0.3 - 4.0
Gelatina	30.0-65.0
Plastificantes	15.0 – 40.0
Agua	6.0 – 15.0
Dextrosa	0.01 – 5.0

Total	100.00
--------------	--------

[00122] Se evaluó el efecto de la goma gellan en la disolución de cápsulas de gelatina blanda, que no se habían curado y se almacenaron durante 18 meses en condiciones ambientales (es decir, temperatura ambiente y sin control de humedad). Los resultados de las pruebas de disolución se sintetizan en la Tabla 8 a continuación. Las pruebas se realizaron con un Aparato II de USP con paletas a 100 RPM seguido de 50 RPM, 750-900 ml de medio ácido HCL 0.1 N, ajustado a pH 3.0, 4.0, y 5.0 con solución amortiguadora de fosfato, fosfato de sodio 0.2 M (también denominada "etapa ácida"). Transcurridas dos horas, se añaden 250 ml de solución amortiguadora de fosfato para ajustar el pH a 6.8, (también denominada "Solución amortiguadora de pH 6.8" o como "Solución amortiguadora"). Las cápsulas que se rompieron en hasta dos horas en la etapa ácida no se sometieron a la prueba de solución amortiguadora de pH 6.8.

Tabla 8: Aumento del tiempo de supervivencia de la goma gellan para las cápsulas que no se curaron

Lote No. (Condiciones de almacenamiento de estabilidad)	Etapa de disolución	RPM	Goma gellan % en peso de cubierta seca	Valor de pH diferente (HCl 0.1 N durante 120 min + fosfato de sodio 0.2 M) USP APP II, 100 rpm primero y luego 50 RPM		
				pH=3	pH=4	pH=5
19MC-19 (18 meses ambiente) NO curado	Ácido	50 RPM	0.5	1 Cápsula Rota @ 84 minutos; 2 cápsulas no se rompieron durante 120 minutos	Roto @ 53 minutos	Roto @ 47 minutos
19MC-03 (18 meses ambiente) NO curado	Ácido	50 RPM	0	Roto @ 42 minutos	Roto @ 39 minutos	Roto @ 46 minutos

[00123] Las cápsulas no curadas que contenían goma gellan permanecieron intactas durante más tiempo en medio ácido en comparación con las cápsulas sin goma gellan.

[00124] Se evaluó el efecto de la goma gellan sobre la disolución de cápsulas de gelatina blanda, que fueron curadas a 40 °C durante 96 horas. Los resultados de las pruebas de disolución se sintetizan en la Tabla 9 a continuación. Las pruebas se realizaron con un Aparato II de USP con paletas a 100 RPM seguido de 50 RPM, 750-900 ml de medio ácido HCL 0.1 N, ajustado a pH 4.0, y 5.0 con solución amortiguadora de fosfato, fosfato de sodio 0.2 M (también denominada "etapa ácida"). Transcurridas dos horas, se añaden 250 ml de solución amortiguadora de fosfato para ajustar el pH a 6.8, (también denominada "Solución amortiguadora de pH 6.8" o como "Solución amortiguadora"). Las cápsulas que se rompieron en hasta dos horas en la etapa ácida no se sometieron a la prueba de solución amortiguadora de pH 6.8.

Tabla 9 - Mayor tiempo de supervivencia de la goma gellan para cápsulas curadas

No. de lote (Condiciones de almacenamiento de estabilidad)	Etapa de disolución	RPM	Tipo de pectina	Goma gellan % de cubierta seca	Valor de pH diferente (HCl 0.1 N durante 120 min + fosfato de sodio 0.2 M)	
					USP APP II, 100 rpm primero y luego 50 RPM	
					pH=4	pH=5
4184903 A1 Curado	Ácido	50 RPM	No amidado	0	Todo Roto @ 48 minutos	Todo Roto @ 45 minutos
19MC-19 (18 meses ambiente) Curado	Ácido	50 RPM	No amidado	0.5	2 Cápsulas Rotas @ 50 minutos; 1 Cápsula no se rompió	1 Cápsula rota @ 68 minutos; 2 Cápsulas no se rompieron

Tabla 10 – Composición de la cubierta de la cápsula seca del lote No. 4184903 A1

Ingrediente	Porcentaje
	% en peso
Pectina (pectina no amidada y amidada)	8.0 – 13.0

Goma Gellan	0
Gelatina	42.0-65.0
Plastificantes	25.0 – 40.0
Agua	6.0 – 15.0
Dextrosa	0.01 – 5.0
Total	100.00

[00125] Las cápsulas curadas que contenían goma gellan tenían un tiempo de supervivencia más largo que las cápsulas sin goma gellan.

[00126] Las muestras de estabilidad de la invención, que tenían la composición de la cubierta de la Tabla 2B, que se almacenaron durante 6 meses a 40 °C y 75 % de humedad relativa, se sometieron a pruebas de desintegración a varios valores de pH. Los resultados de las pruebas de desintegración se sintetizan en la Tabla 11 a continuación. Las pruebas de desintegración se realizaron con un aparato de desintegración USP en 750-900 ml de medio ácido HCL 0.1 N ajustado a pH 4.0 y 5.0 con solución amortiguadora de fosfato (también denominada "Etapa ácida"). Transcurridas dos horas, se añaden 250 ml de solución amortiguadora de fosfato para ajustar el pH a 6.8, (también denominada "Solución amortiguadora de pH 6.8").

Tabla 11. Resultados de desintegración de muestras de estabilidad, con y sin goma gellan, almacenadas durante 6 meses a 40 °C/75 % de HR

Lote (Condiciones de almacenamiento)	Goma gellan (cubierta seca % en peso)	Desintegración a valores de pH más altos (HCl 0.1 N + fosfato de sodio 0.2 M)			
		Sin disco con cubierta SS		Sin disco con cubierta SS	
		Etapa ácida pH=4 (2 horas)	pH=Solución amortiguadora 6.8	Etapa ácida pH=5 (2 horas)	pH=Solución amortiguadora 6.8
Lote 19MC-19 (40 C/75%RH T=6M)	0.5	Sin ruptura	20 minutos	Sin ruptura	6 minutos

Lote 20MC-32 (40 C/75%RH T=6M)	0	Roto @ 72 minutos	N/A	Roto @ 58 minutos	N/A
--------------------------------------	---	-------------------------	-----	-------------------------	-----

[00127] Las cápsulas que contenían goma gellan sobrevivieron 120 minutos de pruebas de desintegración en pH 4 y pH 5; las cápsulas sin goma gellan no sobrevivieron toda la duración de la etapa ácida de la prueba.

[00128] Para simplificar la explicación, las modalidades de los métodos de esta descripción se representan y describen como una serie de actos. Sin embargo, los actos de acuerdo con esta divulgación pueden ocurrir en varios órdenes y/o concurrentemente, y con otros actos no presentados y descritos en este documento. Además, no todos los actos ilustrados pueden estar obligados a implementar los métodos de acuerdo con la materia objeto divulgada. Además, los expertos en la técnica entenderán y apreciarán que los métodos podrían representarse alternativamente como una serie de estados interrelacionados a través de un diagrama de estados o eventos.

[00129] En la descripción anterior, se exponen numerosos detalles específicos, tales como materiales específicos, dimensiones, parámetros de procesos, etc., para proporcionar una comprensión completa de la presente divulgación. Las características, estructuras, materiales o características particulares pueden combinarse de cualquier manera adecuada en una o más modalidades. Las palabras “ejemplo” o “ejemplificación” se utilizan en este documento para indicar que sirven como ejemplo, instancia o ilustración. Cualquier aspecto o diseño descrito en este documento como “ejemplo” o “ejemplares” no debe interpretarse necesariamente como preferido o ventajoso sobre otros aspectos o diseños. Más bien, el uso de las palabras “ejemplo” or “ejemplares” pretende presentar conceptos de manera concreta. Como se usa en esta solicitud, el término “o” se pretende signifique un inclusivo “o” más que un exclusivo “o”. Es decir, a menos que se especifique lo contrario, o que quede claro por el contexto, “X incluye A o B” significa cualquiera de las permutaciones inclusivas naturales. Es decir, si X incluye a A; X incluye B; o X incluye tanto A como B, entonces “X incluye A o B” se cumple en cualquiera de los casos anteriores. La referencia a lo largo de esta especificación a “una modalidad”, “ciertas modalidades”, o “una modalidad” significa que una característica, estructura o característica particular descrita en relación con la modalidad está incluida en al menos una modalidad. De este modo, las apariencias de la frase “una modalidad”, “ciertas modalidades”, o “una modalidad” en varios lugares a lo largo de esta especificación no se refieren necesariamente a la misma modalidad.

[00130] La presente descripción se ha descrito con referencia a modalidades ejemplares específicas de la misma. Por consiguiente, la especificación y los dibujos deben considerarse en un sentido ilustrativo más que restrictivo. Varias modificaciones de la divulgación además de las mostradas y descritas en este documento serán evidentes para los expertos en la técnica y están destinadas a caer dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una cápsula de gelatina blanda de liberación retardada caracterizada porque comprende:
 - (a) un material de relleno; y
 - (b) una composición de la cubierta,
en donde el material de relleno comprende al menos un agente activo, y
en donde la composición de la cubierta comprende entre un 40% en peso y un 80% en peso de una gelatina, entre 2% en peso y 20% en peso de pectina y entre 0.4% en peso y 5% en peso de goma gellan, en base al peso total de la composición de la cubierta seca.
2. La cápsula de gelatina blanda de liberación retardada de la reivindicación 1, en donde la composición de la cubierta comprende además entre un 15 % en peso y un 40 % en peso de un plastificante y/o entre un 0.01 % en peso y un 2 % en peso de dextrosa, basado en el peso total de la composición de la cubierta seca, y en donde el plastificante es glicerol, sorbitol o combinaciones de los mismos.
3. La cápsula de gelatina blanda de liberación retardada de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la composición de la cubierta se deriva de una masa húmeda que comprende del 0.1 al 5% de goma gellan.
4. La cápsula de gelatina blanda de liberación retardada de la reivindicación 3, caracterizada porque la masa húmeda comprende además de un 2 % a un 10 % de pectina.
5. La cápsula de gelatina blanda de liberación retardada de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la pectina es pectina de bajo metoxilo.
6. La cápsula de gelatina blanda de liberación retardada de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la gelatina se selecciona del grupo que consiste en gelatina de tipo A, gelatina de tipo B y mezclas de las mismas.
7. La cápsula de gelatina blanda de liberación retardada de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la gelatina se selecciona del grupo que consiste en gelatina de pescado, gelatina de piel, gelatina de hueso y mezclas de las mismas.
8. La cápsula de gelatina blanda de liberación retardada de la reivindicación 5, caracterizada porque la pectina de bajo metoxilo se selecciona del grupo que consiste en pectina amidada, pectina no amidada y combinaciones de las mismas.
9. La cápsula de gelatina blanda de liberación retardada de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la proporción en peso de pectina a goma gellan es de 1:10 a 50:1; de 1:5 a 40:1; de 1:1 a 25:1 o de 10:1 a 24:1.

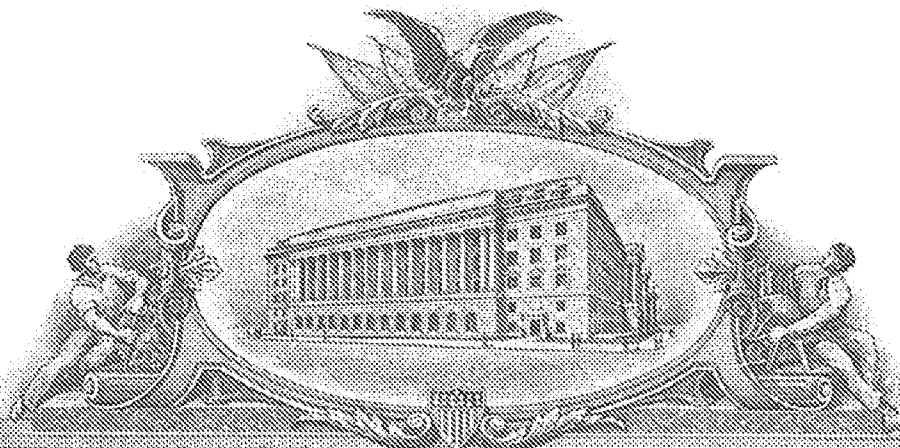
- 10.** Un proceso para preparar una cápsula de gelatina blanda de liberación retardada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 caracterizado porque comprende los pasos de:
- preparar un material de relleno que comprende un agente activo; y
 - encapsular el material de relleno con una composición de cubierta por medio de encapsulación de troquel rotatorio, en donde la composición de la cubierta comprende gelatina y un polímero dependiente del pH que comprende pectina y goma gellan.
- 11.** El proceso de conformidad con la reivindicación 10, en donde la composición de la cubierta comprende además un plastificante y/o dextrosa, y en donde el plastificante es glicerol, sorbitol o combinaciones de los mismos.
- 12.** El proceso de las reivindicaciones 10 o 11, caracterizado porque comprende además preparar la composición de la cubierta, en donde la preparación comprende mezclar la gelatina, la pectina y la goma gellan para formar una masa de gel húmedo.
- 13.** El proceso de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque la preparación comprende además mezclar el plastificante y/o dextrosa para formar la masa de gel húmedo.
- 14.** El proceso de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque la preparación comprende además formar una cinta de composición de cubierta a partir de la masa de gel húmedo, en donde la cinta de composición de la cubierta tiene un grosor que oscila entre 0.0508 cm (0.020 pulgadas) y 0.127 cm (0.050 pulgadas).
- 15.** El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 10-14, caracterizado porque comprende además secar la cápsula de gelatina blanda de liberación retardada por medio de secado en secadora o secado normal en una cesta sin secadora.

DOCUMENT MADE AVAILABLE UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

International application number:	PCT/US2020/035666
International filing date:	02 June 2020 (02.06.2020)
Document type:	Certified copy of priority document
Document details:	Country/Office: US
	Number: 62/856,601
	Filing date: 03 June 2019 (03.06.2019)
Date of receipt at the International Bureau:	15 June 2020 (15.06.2020)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a),(b) or (b-bis)

1076272



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

June 14, 2020

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE.

APPLICATION NUMBER: 62/856,601

FILING DATE: *June 03, 2019*

RELATED PCT APPLICATION NUMBER: *PCT/US20/35666*

THE COUNTRY CODE AND NUMBER OF YOUR PRIORITY APPLICATION, TO BE USED FOR FILING ABROAD UNDER THE PARIS CONVENTION, IS *US62/856,601*



Certified by

Anders Ivarsson

Under Secretary of Commerce
for Intellectual Property
and Director of the United States
Patent and Trademark Office

Provisional Application for Patent Cover Sheet

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT under 37 CFR 1.53(c)

Inventor(s)

Inventor 1

Remove

Given Name	Middle Name	Family Name	City	State	Country i
Qi		Fang	St. Petersburg	FL	US

Inventor 2

Remove

Given Name	Middle Name	Family Name	City	State	Country i
Karunakar		Sukuru	St. Petersburg	FL	US

All Inventors Must Be Listed – Additional Inventor Information blocks may be generated within this form by selecting the **Add** button.

Add

Title of Invention

DELAYED RELEASE SOFTGEL CAPSULES

Attorney Docket Number (if applicable)

34896-85

Correspondence Address

Direct all correspondence to (select one):

☒ The address corresponding to Customer Number

☐ Firm or Individual Name

Customer Number

28221

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

- No.
- Yes, the invention was made by an agency of the United States Government. The U.S. Government agency name is:
- Yes, the invention was under a contract with an agency of the United States Government. The name of the U.S. Government agency and Government contract number are:

Entity Status**Applicant asserts small entity status under 37 CFR 1.27 or applicant certifies micro entity status under 37 CFR 1.29**

- ☐ Applicant asserts small entity status under 37 CFR 1.27
- ☐ Applicant certifies micro entity status under 37 CFR 1.29. Applicant must attach form PTO/SB/15A or B or equivalent.
- ☒ No

Warning

Petitioner/applicant is cautioned to avoid submitting personal information in documents filed in a patent application that may contribute to identity theft. Personal information such as social security numbers, bank account numbers, or credit card numbers (other than a check or credit card authorization form PTO-2038 submitted for payment purposes) is never required by the USPTO to support a petition or an application. If this type of personal information is included in documents submitted to the USPTO, petitioners/applicants should consider redacting such personal information from the documents before submitting them to USPTO. Petitioner/applicant is advised that the record of a patent application is available to the public after publication of the application (unless a non-publication request in compliance with 37 CFR 1.213(a) is made in the application) or issuance of a patent. Furthermore, the record from an abandoned application may also be available to the public if the application is referenced in a published application or an issued patent (see 37 CFR 1.14). Checks and credit card authorization forms PTO-2038 submitted for payment purposes are not retained in the application file and therefore are not publicly available.

Signature

Please see 37 CFR 1.4(d) for the form of the signature.

Signature	Robert J. Paradiso/		Date (YYYY-MM-DD)	2019-06-03
First Name	Robert	Last Name	Paradiso	Registration Number (If appropriate)
				41240

This collection of information is required by 37 CFR 1.51. The information is required to obtain or retain a benefit by the public which is to file (and by the USPTO to process) an application. Confidentiality is governed by 35 U.S.C. 122 and 37 CFR 1.11 and 1.14. This collection is estimated to take 8 hours to complete, including gathering, preparing, and submitting the completed application form to the USPTO. Time will vary depending upon the individual case. Any comments on the amount of time you require to complete this form and/or suggestions for reducing this burden, should be sent to the Chief Information Officer, U.S. Patent and Trademark Office, U.S. Department of Commerce, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. **This form can only be used when in conjunction with EFS-Web. If this form is mailed to the USPTO, it may cause delays in handling the provisional application.**

Privacy Act Statement

The Privacy Act of 1974 (P.L. 93-579) requires that you be given certain information in connection with your submission of the attached form related to a patent application or patent. Accordingly, pursuant to the requirements of the Act, please be advised that : (1) the general authority for the collection of this information is 35 U.S.C. 2(b)(2); (2) furnishing of the information solicited is voluntary; and (3) the principal purpose for which the information is used by the U.S. Patent and Trademark Office is to process and/or examine your submission related to a patent application or patent. If you do not furnish the requested information, the U.S. Patent and Trademark Office may not be able to process and/or examine your submission, which may result in termination of proceedings or abandonment of the application or expiration of the patent.

The information provided by you in this form will be subject to the following routine uses:

1. The information on this form will be treated confidentially to the extent allowed under the Freedom of Information Act (5 U.S.C. 552) and the Privacy Act (5 U.S.C. 552a). Records from this system of records may be disclosed to the Department of Justice to determine whether disclosure of these records is required by the Freedom of Information Act.
2. A record from this system of records may be disclosed, as a routine use, in the course of presenting evidence to a court, magistrate, or administrative tribunal, including disclosures to opposing counsel in the course of settlement negotiations.
3. A record in this system of records may be disclosed, as a routine use, to a Member of Congress submitting a request involving an individual, to whom the record pertains, when the individual has requested assistance from the Member with respect to the subject matter of the record.
4. A record in this system of records may be disclosed, as a routine use, to a contractor of the Agency having need for the information in order to perform a contract. Recipients of information shall be required to comply with the requirements of the Privacy Act of 1974, as amended, pursuant to 5 U.S.C. 552a(m).
5. A record related to an International Application filed under the Patent Cooperation Treaty in this system of records may be disclosed, as a routine use, to the International Bureau of the World Intellectual Property Organization, pursuant to the Patent Cooperation Treaty.
6. A record in this system of records may be disclosed, as a routine use, to another federal agency for purposes of National Security review (35 U.S.C. 181) and for review pursuant to the Atomic Energy Act (42 U.S.C. 218(c)).
7. A record from this system of records may be disclosed, as a routine use, to the Administrator, General Services, or his/her designee, during an inspection of records conducted by GSA as part of that agency's responsibility to recommend improvements in records management practices and programs, under authority of 44 U.S.C. 2904 and 2906. Such disclosure shall be made in accordance with the GSA regulations governing inspection of records for this purpose, and any other relevant (i.e., GSA or Commerce) directive. Such disclosure shall not be used to make determinations about individuals.
8. A record from this system of records may be disclosed, as a routine use, to the public after either publication of the application pursuant to 35 U.S.C. 122(b) or issuance of a patent pursuant to 35 U.S.C. 151. Further, a record may be disclosed, subject to the limitations of 37 CFR 1.14, as a routine use, to the public if the record was filed in an application which became abandoned or in which the proceedings were terminated and which application is referenced by either a published application, an application open to public inspection or an issued patent.
9. A record from this system of records may be disclosed, as a routine use, to a Federal, State, or local law enforcement agency, if the USPTO becomes aware of a violation or potential violation of law or regulation.

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it contains a valid OMB control number.

Application Data Sheet 37 CFR 1.76		Attorney Docket Number	34896-85
		Application Number	
Title of Invention	DELAYED RELEASE SOFTGEL CAPSULES		
The application data sheet is part of the provisional or nonprovisional application for which it is being submitted. The following form contains the bibliographic data arranged in a format specified by the United States Patent and Trademark Office as outlined in 37 CFR 1.76. This document may be completed electronically and submitted to the Office in electronic format using the Electronic Filing System (EFS) or the document may be printed and included in a paper filed application.			

Secrecy Order 37 CFR 5.2:

☐	Portions or all of the application associated with this Application Data Sheet may fall under a Secrecy Order pursuant to 37 CFR 5.2 (Paper filers only. Applications that fall under Secrecy Order may not be filed electronically.)
--------------------------	---

Inventor Information:

Inventor	1				Remove	
Legal Name						
Prefix	Given Name	Middle Name	Family Name	Suffix		
	Qi		Fang			
Residence Information (Select One) • US Residency Non US Residency Active US Military Service						
City	St. Petersburg	State/Province	FL	Country of Residence	US	
Mailing Address of Inventor:						
Address 1	2725 Scherer Drive North					
Address 2						
City	St. Petersburg	State/Province	FL			
Postal Code	33716	Country i	US			
Inventor	2				Remove	
Legal Name						
Prefix	Given Name	Middle Name	Family Name	Suffix		
	Karunakar		Sukuru			
Residence Information (Select One) • US Residency Non US Residency Active US Military Service						
City	St. Petersburg	State/Province	FL	Country of Residence	US	
Mailing Address of Inventor:						
Address 1	2725 Scherer Drive North					
Address 2						
City	St. Petersburg	State/Province	FL			
Postal Code	33716	Country i	US			
All Inventors Must Be Listed - Additional Inventor Information blocks may be generated within this form by selecting the Add button.						

Correspondence Information:

Enter either Customer Number or complete the Correspondence Information section below. For further information see 37 CFR 1.33(a).
--

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it contains a valid OMB control number.

Application Data Sheet 37 CFR 1.76		Attorney Docket Number	34896-85
		Application Number	
Title of Invention	DELAYED RELEASE SOFTGEL CAPSULES		

☐ An Address is being provided for the correspondence information of this application.

Customer Number	28221		
Email Address	patents@lowenstein.com	Add Email	Remove Email

Application Information:

Title of the Invention	DELAYED RELEASE SOFTGEL CAPSULES		
Attorney Docket Number	34896-85	Small Entity Status Claimed	☐
Application Type	Provisional		
Subject Matter	Utility		
Total Number of Drawing Sheets (if any)		Suggested Figure for Publication (if any)	

Filing By Reference:

Only complete this section when filing an application by reference under 35 U.S.C. 111(c) and 37 CFR 1.57(a). Do not complete this section if application papers including a specification and any drawings are being filed. Any domestic benefit or foreign priority information must be provided in the appropriate section(s) below (i.e., "Domestic Benefit/National Stage Information" and "Foreign Priority Information").

For the purposes of a filing date under 37 CFR 1.53(b), the description and any drawings of the present application are replaced by this reference to the previously filed application, subject to conditions and requirements of 37 CFR 1.57(a).

Application number of the previously filed application	Filing date (YYYY-MM-DD)	Intellectual Property Authority or Country

Publication Information:

☐ Request Early Publication (Fee required at time of Request 37 CFR 1.219)

☐ **Request Not to Publish.** I hereby request that the attached application not be published under 35 U.S.C. 122(b) and certify that the invention disclosed in the attached application **has not and will not be** the subject of an application filed in another country, or under a multilateral international agreement, that requires publication at eighteen months after filing.

Representative Information:

Representative information should be provided for all practitioners having a power of attorney in the application. Providing this information in the Application Data Sheet does not constitute a power of attorney in the application (see 37 CFR 1.32). Either enter Customer Number or complete the Representative Name section below. If both sections are completed the customer Number will be used for the Representative Information during processing.

Please Select One:	☒ Customer Number	☐ US Patent Practitioner	☐ Limited Recognition (37 CFR 11.9)
Customer Number	28221		

Application Data Sheet 37 CFR 1.76		Attorney Docket Number	34896-85
		Application Number	
Title of Invention	DELAYED RELEASE SOFTGEL CAPSULES		

Domestic Benefit/National Stage Information:

This section allows for the applicant to either claim benefit under 35 U.S.C. 119(e), 120, 121, 365(c), or 386(c) or indicate National Stage entry from a PCT application. Providing benefit claim information in the Application Data Sheet constitutes the specific reference required by 35 U.S.C. 119(e) or 120, and 37 CFR 1.78.

When referring to the current application, please leave the "Application Number" field blank.

Prior Application Status		Remove	
Application Number	Continuity Type	Prior Application Number	Filing or 371(c) Date (YYYY-MM-DD)
Additional Domestic Benefit/National Stage Data may be generated within this form by selecting the Add button.			Add

Foreign Priority Information:

This section allows for the applicant to claim priority to a foreign application. Providing this information in the application data sheet constitutes the claim for priority as required by 35 U.S.C. 119(b) and 37 CFR 1.55. When priority is claimed to a foreign application that is eligible for retrieval under the priority document exchange program (PDX)ⁱ the information will be used by the Office to automatically attempt retrieval pursuant to 37 CFR 1.55(i)(1) and (2). Under the PDX program, applicant bears the ultimate responsibility for ensuring that a copy of the foreign application is received by the Office from the participating foreign intellectual property office, or a certified copy of the foreign priority application is filed, within the time period specified in 37 CFR 1.55(g)(1).

Application Number	Country ⁱ	Filing Date (YYYY-MM-DD)	Access Code ⁱ (if applicable)	Remove
Additional Foreign Priority Data may be generated within this form by selecting the Add button.				Add

Statement under 37 CFR 1.55 or 1.78 for AIA (First Inventor to File) Transition Applications

This application (1) claims priority to or the benefit of an application filed before March 16, 2013 and (2) also contains, or contained at any time, a claim to a claimed invention that has an effective filing date on or after March 16, 2013. ☐ NOTE: By providing this statement under 37 CFR 1.55 or 1.78, this application, with a filing date on or after March 16, 2013, will be examined under the first inventor to file provisions of the AIA.
--

Application Data Sheet 37 CFR 1.76		Attorney Docket Number	34896-85
		Application Number	
Title of Invention	DELAYED RELEASE SOFTGEL CAPSULES		

Authorization or Opt-Out of Authorization to Permit Access:

When this Application Data Sheet is properly signed and filed with the application, applicant has provided written authority to permit a participating foreign intellectual property (IP) office access to the instant application-as-filed (see paragraph A in subsection 1 below) and the European Patent Office (EPO) access to any search results from the instant application (see paragraph B in subsection 1 below).

Should applicant choose not to provide an authorization identified in subsection 1 below, applicant **must opt-out** of the authorization by checking the corresponding box A or B or both in subsection 2 below.

NOTE: This section of the Application Data Sheet is **ONLY** reviewed and processed with the **INITIAL** filing of an application. After the initial filing of an application, an Application Data Sheet cannot be used to provide or rescind authorization for access by a foreign IP office(s). Instead, Form PTO/SB/39 or PTO/SB/69 must be used as appropriate.

1. Authorization to Permit Access by a Foreign Intellectual Property Office(s)

A. Priority Document Exchange (PDX) - Unless box A in subsection 2 (opt-out of authorization) is checked, the undersigned hereby **grants the USPTO authority** to provide the European Patent Office (EPO), the Japan Patent Office (JPO), the Korean Intellectual Property Office (KIPO), the State Intellectual Property Office of the People's Republic of China (SIPO), the World Intellectual Property Organization (WIPO), and any other foreign intellectual property office participating with the USPTO in a bilateral or multilateral priority document exchange agreement in which a foreign application claiming priority to the instant patent application is filed, access to: (1) the instant patent application-as-filed and its related bibliographic data, (2) any foreign or domestic application to which priority or benefit is claimed by the instant application and its related bibliographic data, and (3) the date of filing of this Authorization. See 37 CFR 1.14(h)(1).

B. Search Results from U.S. Application to EPO - Unless box B in subsection 2 (opt-out of authorization) is checked, the undersigned hereby **grants the USPTO authority** to provide the EPO access to the bibliographic data and search results from the instant patent application when a European patent application claiming priority to the instant patent application is filed. See 37 CFR 1.14(h)(2).

The applicant is reminded that the EPO's Rule 141(1) EPC (European Patent Convention) requires applicants to submit a copy of search results from the instant application without delay in a European patent application that claims priority to the instant application.

2. Opt-Out of Authorizations to Permit Access by a Foreign Intellectual Property Office(s)

☐ A. Applicant **DOES NOT** authorize the USPTO to permit a participating foreign IP office access to the instant application-as-filed. If this box is checked, the USPTO will not be providing a participating foreign IP office with any documents and information identified in subsection 1A above.

☐ B. Applicant **DOES NOT** authorize the USPTO to transmit to the EPO any search results from the instant patent application. If this box is checked, the USPTO will not be providing the EPO with search results from the instant application.

NOTE: Once the application has published or is otherwise publicly available, the USPTO may provide access to the application in accordance with 37 CFR 1.14.

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it contains a valid OMB control number.

Application Data Sheet 37 CFR 1.76		Attorney Docket Number	34896-85
		Application Number	
Title of Invention	DELAYED RELEASE SOFTGEL CAPSULES		

Applicant Information:

Providing assignment information in this section does not substitute for compliance with any requirement of part 3 of Title 37 of CFR to have an assignment recorded by the Office.

Applicant	1	Remove
------------------	---	------------------------

If the applicant is the inventor (or the remaining joint inventor or inventors under 37 CFR 1.45), this section should not be completed. The information to be provided in this section is the name and address of the legal representative who is the applicant under 37 CFR 1.43; or the name and address of the assignee, person to whom the inventor is under an obligation to assign the invention, or person who otherwise shows sufficient proprietary interest in the matter who is the applicant under 37 CFR 1.46. If the applicant is an applicant under 37 CFR 1.46 (assignee, person to whom the inventor is obligated to assign, or person who otherwise shows sufficient proprietary interest) together with one or more joint inventors, then the joint inventor or inventors who are also the applicant should be identified in this section.

[Clear](#)

☒ Assignee	Legal Representative under 35 U.S.C. 117	Joint Inventor
Person to whom the inventor is obligated to assign.		Person who shows sufficient proprietary interest

If applicant is the legal representative, indicate the authority to file the patent application, the inventor is:

Name of the Deceased or Legally Incapacitated Inventor:

If the Applicant is an Organization check here. ☒

Organization Name	R.P. SCHERER TECHNOLOGIES, LLC		
-------------------	--------------------------------	--	--

Mailing Address Information For Applicant:

Address 1	2215 Renaissance Drive		
Address 2	Suite B		
City	Las Vegas	State/Province	NV
Country	US	Postal Code	89119
Phone Number		Fax Number	
Email Address			

Additional Applicant Data may be generated within this form by selecting the Add button. [Add](#)

Assignee Information including Non-Applicant Assignee Information:

Providing assignment information in this section does not substitute for compliance with any requirement of part 3 of Title 37 of CFR to have an assignment recorded by the Office.

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it contains a valid OMB control number.

Application Data Sheet 37 CFR 1.76		Attorney Docket Number	34896-85
		Application Number	
Title of Invention	DELAYED RELEASE SOFTGEL CAPSULES		

Assignee	1
-----------------	---

Complete this section if assignee information, including non-applicant assignee information, is desired to be included on the patent application publication. An assignee-applicant identified in the "Applicant Information" section will appear on the patent application publication as an applicant. For an assignee-applicant, complete this section only if identification as an assignee is also desired on the patent application publication.

Remove

If the Assignee or Non-Applicant Assignee is an Organization check here. ☐

Prefix	Given Name	Middle Name	Family Name	Suffix

Mailing Address Information For Assignee including Non-Applicant Assignee:

Address 1				
Address 2				
City		State/Province		
Country i		Postal Code		
Phone Number		Fax Number		
Email Address				

Additional Assignee or Non-Applicant Assignee Data may be generated within this form by selecting the Add button.

Add

Signature:

Remove

NOTE: This Application Data Sheet must be signed in accordance with 37 CFR 1.33(b). However, if this Application Data Sheet is submitted with the **INITIAL** filing of the application and either box A or B is not checked in subsection 2 of the "Authorization or Opt-Out of Authorization to Permit Access" section, then this form must also be signed in accordance with 37 CFR 1.14(c).

This Application Data Sheet **must** be signed by a patent practitioner if one or more of the applicants is a **juristic entity** (e.g., corporation or association). If the applicant is two or more joint inventors, this form must be signed by a patent practitioner, **all** joint inventors who are the applicant, or one or more joint inventor-applicants who have been given power of attorney (e.g., see USPTO Form PTO/AIA/81) on behalf of **all** joint inventor-applicants.

See 37 CFR 1.4(d) for the manner of making signatures and certifications.

Signature	/Robert J. Paradiso/		Date (YYYY-MM-DD)	2019-06-03
First Name	Robert	Last Name	Paradiso	Registration Number
				41,240

Additional Signature may be generated within this form by selecting the Add button.

Add

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it contains a valid OMB control number.

Application Data Sheet 37 CFR 1.76		Attorney Docket Number	34896-85
		Application Number	
Title of Invention	DELAYED RELEASE SOFTGEL CAPSULES		

This collection of information is required by 37 CFR 1.76. The information is required to obtain or retain a benefit by the public which is to file (and by the USPTO to process) an application. Confidentiality is governed by 35 U.S.C. 122 and 37 CFR 1.14. This collection is estimated to take 23 minutes to complete, including gathering, preparing, and submitting the completed application data sheet form to the USPTO. Time will vary depending upon the individual case. Any comments on the amount of time you require to complete this form and/or suggestions for reducing this burden, should be sent to the Chief Information Officer, U.S. Patent and Trademark Office, U.S. Department of Commerce, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. **SEND TO: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.**

Privacy Act Statement

The Privacy Act of 1974 (P.L. 93-579) requires that you be given certain information in connection with your submission of the attached form related to a patent application or patent. Accordingly, pursuant to the requirements of the Act, please be advised that: (1) the general authority for the collection of this information is 35 U.S.C. 2(b)(2); (2) furnishing of the information solicited is voluntary; and (3) the principal purpose for which the information is used by the U.S. Patent and Trademark Office is to process and/or examine your submission related to a patent application or patent. If you do not furnish the requested information, the U.S. Patent and Trademark Office may not be able to process and/or examine your submission, which may result in termination of proceedings or abandonment of the application or expiration of the patent.

The information provided by you in this form will be subject to the following routine uses:

1. The information on this form will be treated confidentially to the extent allowed under the Freedom of Information Act (5 U.S.C. 552) and the Privacy Act (5 U.S.C. 552a). Records from this system of records may be disclosed to the Department of Justice to determine whether the Freedom of Information Act requires disclosure of these records.
2. A record from this system of records may be disclosed, as a routine use, in the course of presenting evidence to a court, magistrate, or administrative tribunal, including disclosures to opposing counsel in the course of settlement negotiations.
3. A record in this system of records may be disclosed, as a routine use, to a Member of Congress submitting a request involving an individual, to whom the record pertains, when the individual has requested assistance from the Member with respect to the subject matter of the record.
4. A record in this system of records may be disclosed, as a routine use, to a contractor of the Agency having need for the information in order to perform a contract. Recipients of information shall be required to comply with the requirements of the Privacy Act of 1974, as amended, pursuant to 5 U.S.C. 552a(m).
5. A record related to an International Application filed under the Patent Cooperation Treaty in this system of records may be disclosed, as a routine use, to the International Bureau of the World Intellectual Property Organization, pursuant to the Patent Cooperation Treaty.
6. A record in this system of records may be disclosed, as a routine use, to another federal agency for purposes of National Security review (35 U.S.C. 181) and for review pursuant to the Atomic Energy Act (42 U.S.C. 218(c)).
7. A record from this system of records may be disclosed, as a routine use, to the Administrator, General Services, or his/her designee, during an inspection of records conducted by GSA as part of that agency's responsibility to recommend improvements in records management practices and programs, under authority of 44 U.S.C. 2904 and 2906. Such disclosure shall be made in accordance with the GSA regulations governing inspection of records for this purpose, and any other relevant (i.e., GSA or Commerce) directive. Such disclosure shall not be used to make determinations about individuals.
8. A record from this system of records may be disclosed, as a routine use, to the public after either publication of the application pursuant to 35 U.S.C. 122(b) or issuance of a patent pursuant to 35 U.S.C. 151. Further, a record may be disclosed, subject to the limitations of 37 CFR 1.14, as a routine use, to the public if the record was filed in an application which became abandoned or in which the proceedings were terminated and which application is referenced by either a published application, an application open to public inspections or an issued patent.
9. A record from this system of records may be disclosed, as a routine use, to a Federal, State, or local law enforcement agency, if the USPTO becomes aware of a violation or potential violation of law or regulation.

ABSTRACT

Delayed release softgel capsules comprise a fill material and a pH dependent shell composition, characterized in that the delayed release nature of the capsules may be achieved without a pH dependent coating or added conventional pH dependent polymers.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A delayed release softgel capsule comprising:
 - (a) a fill material; and
 - (b) a shell composition,wherein the fill material comprises at least one pharmaceutically active ingredient, and
wherein the shell composition comprises gelatin, a pH dependent polymer and dextrose.
2. The delayed release softgel capsule of claim 1, wherein the shell composition further comprises a plasticizer.
3. The delayed release softgel capsule of claim 1, wherein the pH dependent polymer is pectin.
4. The delayed release softgel capsule of claim 3, wherein the pectin is low methoxy pectin.
5. The delayed release softgel capsule of claim 1, wherein the shell composition comprises about 40 wt% to about 80 wt% of a gelatin.
6. The delayed release softgel capsule of claim 1, wherein the shell composition comprises about 2 wt% to about 20 wt% of pectin.

7. The delayed release softgel capsule of claim 1, wherein the shell composition comprises about 0.01 wt% to about 4wt% of dextrose.
8. The delayed release softgel capsule of claim 1, wherein the shell composition comprises about 15 wt% to about 40 wt% of a plasticizer.
9. The delayed release softgel capsule of claim 1, wherein the gelatin is selected from the group consisting of Type A gelatin, Type B gelatin and mixtures thereof.
10. The delayed release softgel capsule of claim 1, wherein the gelatin is selected from the group consisting of fish gelatin, hide gelatin, bone gelatin and mixtures thereof.
11. The delayed release softgel capsule of claim 4, wherein the low methoxy pectin is selected from the group consisting of amidated pectin, non-amidated pectin and combinations thereof.
12. The delayed release softgel capsule of claim 2, wherein the plasticizer is selected from the group consisting of glycerol, glycerin, sorbitol and combinations thereof.
13. The delayed release softgel capsule of claim 12, wherein the plasticizer is glycerol, glycerin, sorbitol or combinations thereof.
14. The delayed release softgel capsule of claim 5, wherein the shell composition comprises from about 45 wt% to about 75 wt% of the gelatin.

15. The delayed release softgel capsule of claim 14, wherein the shell composition comprises from about 50 wt% to about 70 wt% of the gelatin.
16. The delayed release softgel capsule of claim 6, wherein the shell composition comprises from about 3 wt% to about 15 wt% of pectin.
17. The delayed release softgel capsule of claim 11, wherein the shell composition comprises from about 7 wt% to about 15 wt% of pectin.
18. The delayed release softgel capsule of any one of claims 1-12, wherein the shell composition comprises from about 20 wt% to about 35 wt% of the plasticizer.
19. The delayed release softgel capsule of claim 13, wherein the shell composition comprises from about 25 wt% to about 30 wt% of the plasticizer.
20. The delayed release softgel capsule of any one of claims 1-14, wherein the shell composition comprises from about 0.1 wt% to about 0.5 wt% of dextrose.
21. The delayed release softgel capsule of claim 15, wherein the shell composition comprises from about 0.01 wt% to about 2 wt% of dextrose.
22. The delayed release softgel capsule of any one claim 1-21, wherein the capsule disintegrates in less than about 30 minutes, less than about 20 minutes, less than about 10 minutes, or less than about 5 minutes in an intestinal environment based on a disintegration test performed in a USP Apparatus II with paddles at a speed of 50 rpm in pH 6.8 buffer.

23. The delayed release softgel capsule of any one of claims 1-21, wherein the capsule disintegrates in at least about 15 minutes, at least about 30 minutes, at least about one hour, at least about two hours, at least about three hours, at least about four hours, or at least about five hours in an acidic medium based on a disintegration test performed in a basket-rack assembly NT-40H model apparatus in a 1000 mL beaker at about 37 °C±2°C.

24. The delayed release softgel capsule of claim 3 that is free of additional pH dependent polymers.

25. A process of preparing a delayed release softgel capsule according to any one of claims 1-23 comprising the steps of:

- (a) preparing the fill material; and
- (b) encapsulating the fill material with a pH dependent shell composition.

DELAYED RELEASE SOFTGEL CAPSULES

FIELD OF THE INVENTION

[0001] The present invention relates to delayed release softgel capsules, wherein the gelatin-based shell compositions possess delayed release properties without the need for pH dependent coatings or the addition of conventional pH dependent polymers.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0002] Soft capsules, in particular, soft gelatin capsules (or softgel capsules), provide a dosage form which is more readily accepted by patients, since the capsules are easy to swallow and need not be flavored in order to mask any unpleasant taste of the active agent. Softgel encapsulation of drugs further provides the potential to improve the bioavailability of the pharmaceutical agents. For example, active ingredients may be rapidly released in liquid form as soon as the gelatin shell ruptures.

[0003] Efforts have been made to create delayed release dosage forms. Delayed release dosage forms are designed to protect the contents of the dosage form gastric conditions. For example, delayed release dosage forms may be produced by adding a pH dependent coating to the surface of a manufactured dosage form such as a tablet or a capsule. Such coatings may be applied through spraying the dosage form, followed by drying the dosage form, usually at elevated temperatures. This method of coating a capsule with a pH dependent coating may lead to disadvantages in terms of performance and appearance. For example, the capsule may appear rough, the coating may be applied unevenly, and/or the coating can be prone to cracking or

flaking off the dosage form. Additionally, the process of applying a pH dependent coating is very inefficient.

[0004] Other delayed release dosage forms have been developed in which conventional pH dependent polymers (i.e., acid-insoluble polymers) are added in the capsule shell. However, the addition of conventional pH dependent polymers can lead to capsules that are prone to leaking due to insufficient sealing.

[0005] Accordingly, there is currently a need for a delayed release softgel capsule that does not require either an application of a pH dependent coating or the addition of conventional pH dependent polymers in the shell.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0006] The present invention is directed to delayed release softgel capsules. The delayed release softgel capsules comprise (a) a fill material and (2) a pH dependent shell composition. The delayed release softgel capsules according to the present invention do not require either a pH dependent coating or an added conventional pH dependent polymer. Accordingly, the pH dependent shell composition eliminates the need to add a pH dependent coating, which also minimizes the risk of damaging the capsules during the coating process.

[0007] In an embodiment, the pH dependent shell composition comprises: (a) a gelatin, (b) dextrose, (c) a pectin such as a low methoxy pectin and optionally (d) a plasticizer. The present invention is also directed to a process of making delayed release softgel capsules.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0008] The present invention advances the state of the art by developing delayed release oral dosage forms, in particular, delayed release softgel capsules, that achieve the advantages associated with the conventional delayed release dosage forms without the need to apply a pH dependent coating or to add conventional pH dependent polymer in the capsule shell. The delayed release softgel capsules of the present invention do not dissolve in a gastric environment of the stomach, but rather dissolve in the intestines. Such mechanism is beneficial for delivery of active ingredients that may cause stomach irritation or are sensitive to the acidic environment of the stomach.

[0009] As used herein, the term “pH dependent” is used to refer to the dissolution or disintegration resistant property of a substance such that dissolution or disintegration does not occur or does not substantially occur in a gastric environment, e.g., for a time period of at least about 15 minutes, at least about 30 minutes, at least about one hour, at least about two hours, at least about three hours, at least about four hours, or at least about five hours. For example, the embodiments described herein include a pH dependent shell composition that preferentially dissolves in biological, artificial or simulated intestinal fluid as compared to biological, artificial or simulated gastric fluid. As used herein, “pharmaceutically active ingredient” refers to a drug or compound that may be used in the diagnosis, cure, mitigation, treatment, or prevention of a condition. The term “condition” or “conditions” refers to those medical conditions that can be treated or prevented by administration to a subject of an effective amount of an active agent. Exemplary non-limiting conditions that may benefit from delayed release softgel capsules may include, without limitations, capsules containing lactic acid bacteria, fish oil capsules, proton pump inhibitors, aspirin and similar products.

[0010] As used herein, the term "active ingredient" refers to any material that is intended to produce a therapeutic, prophylactic, or other intended effect, whether or not approved by a government agency for that purpose. This term with respect to a specific agent includes the pharmaceutically active agent, and all pharmaceutically acceptable salts, solvates and crystalline forms thereof, where the salts, solvates and crystalline forms are pharmaceutically active.

[0011] Any pharmaceutically active ingredient may be used for purposes of the present invention, including both those that are water-soluble and those that are poorly soluble in water. Suitable pharmaceutically active ingredients include, without limitation, analgesics and anti-inflammatory agents, antacids, anthelmintic, anti-arrhythmic agents, anti-bacterial agents, anti-coagulants, anti-depressants, anti-diabetics, anti-diarrheal, anti-epileptics, anti-fungal agents, anti-gout agents, anti-hypertensive agents, anti-malarial, anti-migraine agents, anti-muscarinic agents, anti-neoplastic agents and immunosuppressants, anti-protozoal agents, anti-rheumatics, anti-thyroid agents, antivirals, anxiolytics, sedatives, hypnotics and neuroleptics, beta-blockers, cardiac inotropic agents, corticosteroids, cough suppressants, cytotoxics, decongestants, diuretics, enzymes, anti-parkinsonian agents, gastro-intestinal agents, histamine receptor antagonists, lipid regulating agents, local anesthetics, neuromuscular agents, nitrates and anti-anginal agents, nutritional agents, opioid analgesics, oral vaccines, proteins, peptides and recombinant drugs, sex hormones and contraceptives, spermicides, stimulants, and combinations thereof.

[0012] In some embodiments, the active pharmaceutical ingredient may be selected, without limitations, from the group consisting of dabigatran, dronedarone, ticagrelor, iloperidone, ivacaftor, midostaurine, asimadoline, beclomethasone, apremilast, sapacitabine, linsitinib, abiraterone, vitamin D analogs (e.g., calcifediol, calcitriol, paricalcitol, doxercalciferol), COX-2 inhibitors (e.g., celecoxib, valdecoxib,

rofecoxib), tacrolimus, testosterone, lubiprostone, pharmaceutically acceptable salts thereof, and combinations thereof.

[0013] In some embodiments, the lipids in the dosage form may be selected, without limitations, from the group consisting of , almond oil, argan oil, avocado oil, borage seed oil, canola oil, cashew oil, castor oil, hydrogenated castor oil, cocoa butter, coconut oil, colza oil, corn oil, cottonseed oil, grape seed oil, hazelnut oil, hemp oil, hydroxylated lecithin, lecithin, linseed oil, macadamia oil, mango butter, manila oil, mongongo nut oil, olive oil, palm kernel oil, palm oil, peanut oil, pecan oil, perilla oil, pine nut oil, pistachio oil, poppy seed oil, pumpkin seed oil, rice bran oil, safflower oil, sesame oil, shea butter, soybean oil, sunflower oil, hydrogenated vegetable oil, walnut oil, and watermelon seed oil. Other oil and fats may include, but not be limited to, fish oil (omega-3), krill oil, animal or vegetable fats, e.g., in their hydrogenated form, free fatty acids and mono-, di-, and tri-glycerides with C8-, C10-, C12-, C14-, C16-, C18-, C20- and C22-fatty acids, and combinations thereof.

[0014] According to certain embodiments, active agents may include lipid-lowering agents including, but not limited to, statins (e.g., lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, and pitavastatin), fibrates (e.g. clofibrate, ciprofibrate, bezafibrate, fenofibrate, and gemfibrozil), niacin, bile acid sequestrants, ezetimibe, lomitapide, phytosterols, and the pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and prodrugs thereof, mixtures of any of the foregoing, and the like.

[0015] Suitable nutraceutical active agents may include, but are not limited to, 5-hydroxytryptophan, acetyl L-carnitine, alpha lipoic acid, alpha-ketoglutarates, bee products, betaine hydrochloride, bovine cartilage, caffeine, cetyl myristoleate, charcoal, chitosan, choline, chondroitin sulfate, coenzyme Q10, collagen, colostrum, creatine, cyanocobalamin (Vitamin B12), dimethylaminoethanol, fumaric acid, germanium sesquioxide, glandular products, glucosamine HCl, glucosamine sulfate,

hydroxyl methyl butyrate, immunoglobulin, lactic acid, L-Carnitine, liver products, malic acid, maltose-anhydrous, mannose (d-mannose), methyl sulfonyl methane, phytosterols, picolinic acid, pyruvate, red yeast extract, S-adenosylmethionine, selenium yeast, shark cartilage, theobromine, vanadyl sulfate, and yeast.

[0016] Suitable nutritional supplement active agents may include vitamins, minerals, fiber, fatty acids, amino acids, herbal supplements or a combination thereof.

[0017] Suitable vitamin active agents may include, but are not limited to, the following: ascorbic acid (Vitamin C), B vitamins, biotin, fat soluble vitamins, folic acid, hydroxycitric acid, inositol, mineral ascorbates, mixed tocopherols, niacin (Vitamin B3), orotic acid, para-aminobenzoic acid, panthothenates, panthothenic acid (Vitamin B5), pyridoxine hydrochloride (Vitamin B6), riboflavin (Vitamin B2), synthetic vitamins, thiamine (Vitamin B1), tocotrienols, vitamin A, vitamin D, vitamin E, vitamin F, vitamin K, vitamin oils and oil soluble vitamins.

[0018] Suitable herbal supplement active agents may include, but are not limited to, the following: arnica, bilberry, black cohosh, cat's claw, chamomile, echinacea, evening primrose oil, fenugreek, flaxseed, feverfew, garlic, ginger root, ginko biloba, ginseng, goldenrod, hawthorn, kava-kava, licorice, milk thistle, psyllium, rauwolfia, senna, soybean, St. John's wort, saw palmetto, turmeric, valerian.

[0019] Minerals active agents may include, but are not limited to, the following: boron, calcium, chelated minerals, chloride, chromium, coated minerals, cobalt, copper, dolomite, iodine, iron, magnesium, manganese, mineral premixes, mineral products, molybdenum, phosphorus, potassium, selenium, sodium, vanadium, malic acid, pyruvate, zinc and other minerals.

[0020] Examples of other possible active agents include, but are not limited to, antihistamines (e.g., ranitidine, dimenhydrinate, diphenhydramine, chlorpheniramine and dexchlorpheniramine maleate), non-steroidal anti-inflammatory agents (e.g.,

aspirin, celecoxib, Cox-2 inhibitors, diclofenac, benoxaprofen, flurbiprofen, fenoprofen, flubufen, indoprofen, piroprofen, carprofen, oxaprozin, pramoprofen, muprofen, trioxaprofen, suprofen, aminoprofen, fluprofen, bucloxic acid, indomethacin, sulindac, zomepirac, tiopinac, zidometacin, acetmetacin, fentiazac, clidanac, oxpinac, meclofenamic acid, flufenamic acid, niflumic acid, tolfenamic acid, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, aceclofenac, aloxiprin, azapropazone, benorilate, bromfenac, carprofen, choline magnesium salicylate, diflunisal, etodolac, etoricoxib, faislamine, fenbufen, fenoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indometacin, ketoprofen, ketorolac, lomoxicam, loxoprofen, meloxicam, mefenamic acid, metamizole, methyl salicylate, magnesium salicylate, nabumetone, naproxen, nimesulide, oxyphenbutazone, parecoxib, phenylbutazone, salicyl salicylate, sulindac, sulfinpyrazone, tenoxicam, tiaprofenic acid, tolmetin. pharmaceutically acceptable salts thereof and mixtures thereof) and acetaminophen, anti-emetics (e.g., metoclopramide, methylnaltrexone), anti-epileptics (e.g., phenytoin, meprobamate and nitrazepam), vasodilators (e.g., nifedipine, papaverine, diltiazem and nicardipine), anti-tussive agents and expectorants (e.g. codeine phosphate), anti-asthmatics (e.g. theophylline), antacids, anti-spasmodics (e.g. atropine, scopolamine), antidiabetics (e.g., insulin), diuretics (e.g., ethacrynic acid, bendrofluthiazide), anti-hypotensives (e.g., propranolol, clonidine), antihypertensives (e.g., clonidine, methyldopa), bronchodilators (e.g., albuterol), steroids (e.g., hydrocortisone, triamcinolone, prednisone), antibiotics (e.g., tetracycline), antihemorrhoidals, hypnotics, psychotropics, antidiarrheals, mucolytics, sedatives, decongestants (e.g. pseudoephedrine), laxatives, vitamins, stimulants (including appetite suppressants such as phenylpropanolamine) and cannabinoids, as well as pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates, and prodrugs thereof.

[0021] The active agent that may also be a benzodiazepine, barbiturate, stimulants, or mixtures thereof. The term “benzodiazepines” refers to a benzodiazepine and drugs that are derivatives of a benzodiazepine that are able to depress the central nervous system. Benzodiazepines include, but are not limited to, alprazolam, bromazepam, chlordiazepoxide, clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, halazepam, ketazolam, lorazepam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam, triazolam, as well as pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates, prodrugs and mixtures thereof. Benzodiazepine antagonists that can be used as active agent include, but are not limited to, flumazenil as well as pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and mixtures thereof.

[0022] The term “barbiturates” refers to sedative-hypnotic drugs derived from barbituric acid (2, 4, 6,-trioxohexahydropyrimidine). Barbiturates include, but are not limited to, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, methohexital, mephobarbital, metharbital, pentobarbital, phenobarbital, secobarbital as well as pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates, prodrugs, and mixtures thereof. Barbiturate antagonists that can be used as active agent include, but are not limited to, amphetamines as well as pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and mixtures thereof.

[0023] The term “stimulants” includes, but is not limited to, amphetamines such as dextroamphetamine resin complex, dextroamphetamine, methamphetamine, methylphenidate, as well as pharmaceutically acceptable salts, hydrates, and solvates and mixtures thereof. Stimulant antagonists that can be used as active agent include, but are not limited to, benzodiazepines, as well as pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates and mixtures thereof.

[0024] The dosage forms according to the disclosure include various active agents and their pharmaceutically acceptable salts thereof. Pharmaceutically acceptable salts

include, but are not limited to, inorganic acid salts such as hydrochloride, hydrobromide, sulfate, phosphate and the like; organic acid salts such as formate, acetate, trifluoroacetate, maleate, tartrate and the like; sulfonates such as methanesulfonate, benzenesulfonate, p-toluenesulfonate, and the like; amino acid salts such as arginate, asparinate, glutamate and the like, and metal salts such as sodium salt, potassium salt, cesium salt and the like; alkaline earth metals such as calcium salt, magnesium salt and the like; organic amine salts such as triethylamine salt, pyridine salt, picoline salt, ethanolamine salt, triethanolamine salt, dicyclohexylamine salt, N,N'-dibenzylethylenediamine salt and the like.

[0025] As used herein, the terms "therapeutically effective" and an "effective amount" refer to the amount of active agent or the rate at which it is administered which is needed to produce a desired therapeutic result.

[0026] As used herein, "shell" or "shell composition" refers to the shell of a softgel capsule which encapsulates a fill material.

[0027] As used herein, "conventional pH dependent polymers" refer to, but are not limited to, acrylic and methacrylic acid polymers, which may be available under the tradename EUDRAGIT® and other conventional acid insoluble polymers, e.g., methyl acrylate-methacrylic acid copolymers. Other conventional acid insoluble polymers include, without limitation, cellulose acetate succinate, cellulose acetate phthalate, cellulose acetate butyrate, hydroxypropyl methyl cellulose phthalate, hydroxy propyl methyl cellulose acetate succinate (hypermellose acetate succinate), polyvinyl acetate phthalate (PVAP), algenic acid salts such as sodium alginate and potassium alginate, stearic acid, and shellac. In some embodiments, the pH dependent shell composition of the present invention does not include an acid insoluble polymer. In other words, the pH dependent shell composition and the pH dependent softgel capsule are "free or substantially free of conventional pH dependent polymers."

[0028] As used herein, “free or substantially free,” refers to a composition that comprises less than about 1 wt%, less than about 0.5 wt%, less than about 0.25 wt%, less than about 0.1 wt% , less than about 0.05 wt%, less than about 0.01 wt%, or 0 wt% of said component.

[0029] All references to wt% throughout the specifications and the claims refer to the weight of the component in reference to the weight of the entire composition and may also be designated as w/w.

[0030] As used herein, “fill material” or “fill” refers to the composition that is encapsulated by the pH dependent capsule shell and contains at least one pharmaceutically active ingredient.

[0031] As used herein, “delayed release capsules” or “delayed release softgel capsules” or “pH dependent capsules” or “pH dependent softgel capsules” refer to capsules which have delayed or pH dependent properties once the fill material is encapsulated in the shell, and the capsules are dried. No further processing steps are required.

[0032] As used herein, “about” refers to any values that are within a variation of $\pm 10\%$, such that “about 10” would include from 9 to 11. As used herein, “a,” “an,” or “the” refers to one or more, unless otherwise specified. Thus, for example, reference to “an excipient” includes a single excipient as well as a mixture of two or more different excipients, and the like.

[0033] Recitation of ranges of values herein are merely intended to serve as a shorthand method of referring individually to each separate value falling within the range, unless otherwise indicated herein, and each separate value is incorporated into the specification as if it were individually recited herein. All methods described herein can be performed in any suitable order unless otherwise indicated herein or otherwise clearly contradicted by context.

[0034] The use of any and all examples, or exemplary language (e.g., “such as”) provided herein, is intended merely to illuminate certain materials and methods and does not pose a limitation on scope. No language in the specification should be construed as indicating any non-claimed element as essential to the practice of the disclosed materials and methods.

[0035] According to a first embodiment, a pH dependent softgel capsule comprises (a) a fill material and (b) a pH dependent shell composition, wherein the fill material comprises at least one pharmaceutically active ingredient, wherein the pH dependent shell composition comprises a gelatin, dextrose, a pH dependent material (e.g., a low methoxy pectin) and optionally a plasticizer. Preferably, the pH dependent shell composition is free of additional pH dependent polymers.

[0036] Suitable fill materials comprise at least one pharmaceutically active ingredient and can be made according to known methods. In addition to the at least one pharmaceutically active ingredient, suitable fill materials may comprise additional fill components such as flavoring agents, sweetening agents, coloring agents and fillers or other pharmaceutically acceptable excipients or additives such as synthetic dyes and mineral oxides. Suitable amounts of pharmaceutically active ingredient and pharmaceutically acceptable excipients can be readily determined by one of ordinary skill in the art.

[0037] In an embodiment, the gelatin in the pH dependent shell composition may include Type A gelatin, Type B gelatin, a hide or skin gelatin and/or a bone gelatin used alone or in combination. In one embodiment, the gelatin is a 250 Bloom gelatin. In another embodiment, there is only one type of gelatin. In yet another embodiment, the gelatin is a combination of at least two types of gelatins. In an embodiment, the amount of gelatin in the pH dependent shell composition is about 40 wt% to about 80 wt%, or from about 45 wt% to about 75 wt%, or from about 50 wt% to about 70 wt%.

[0038] In one embodiment, the pH dependent capsule shell composition comprises dextrose. In an embodiment, the amount of dextrose in the pH dependent capsule shell composition is about 0.005 wt% or about 0.01 wt% to about 4 wt%, or from about 0.1 wt% or about 0.15 wt% to about 3 wt%, or from about 0.15 wt % or about 0.2 wt% to about 2 wt%, or from about 0.1 wt% to about 0.2 wt%. The dextrose may be added to the delayed release capsule shell to mitigate potential reduction in gel strength. The concentration of dextrose in the pH dependent shell composition may be in an effective amount to improve the gel strength but not so high that it would interfere with the seal.

[0039] In some embodiments, the pH dependent shell composition may comprise pectin, e.g., a low methoxy pectin. In an embodiment, the pectin is low methylester (LM) pectin with Degree of Esterification lower than 50. In some embodiments, the pectin is LMS-318, SPL-12, LM-102 AS-Z and/or LM-12 CG-Z. In other embodiments, the low methoxy (LM) pectin may be LM Pectin (P-25), LM Pectin (445C), LM Pectin (100C) or a combination thereof. The addition of pectin contributes to the pH dependent nature of the dosage form. However, too much pectin in the dosage form may reduce the gel strength of the softgel capsule which may in turn adversely affect the sealability of the softgel capsule. Therefore, pectin may be added to the dosage form at a concentration that is sufficiently high to form a delayed release dosage form and at the same time is sufficiently low to mitigate the reduction in gel strength. In an embodiment, an amount of pectin in the pH dependent shell composition is about 2 wt% to about 20 wt%, from about 3 wt% to about 15 wt%, from about 3 wt% to about 5.5 wt%, and from about 5 wt% to about 10 wt%. The degree of esterification of the pectin incorporated in the pH dependent shell composition may be lower than about 50%, or may range from about 10% to about

50%, from about 20% to about 40%, or from about 25% to about 35%. Also, the pectin may be amidated or non-amidated.

[0040] In an embodiment, the plasticizer in the pH dependent shell composition may include glycerol, glycerin, sorbitol and combinations thereof. Other suitable plasticizers may include, but not be limited to, sugar alcohol plasticizer such as isomalt, maltitol, xylitol, erythritol, adonitol, dulcitol, pentaerythritol, or mannitol; or polyol plasticizer such as diglycerin, ethylene glycol, diethylene glycol, triethyleneglycol, tetraethylene glycol, dipropylene glycol, a polyethylene glycol up to 10,000 MW, neopentyl glycol, propylene glycol, 1,3-propanediol, 2-methyl-1,3-propanediol, trimethylolpropane, a polyether polyol, ethanol amines; and mixtures thereof. Other exemplary plasticizers may also include, without limitations, low molecular weight polymers, oligomers, copolymers, oils, small organic molecules, low molecular weight polyols having aliphatic hydroxyls, ester-type plasticizers, glycol ethers, poly(propylene glycol), multi-block polymers, single block polymers, citrate ester-type plasticizers, and triacetin. Such plasticizers may include 1,2-butylene glycol, 2,3-butylene glycol, styrene glycol, monopropylene glycol monoisopropyl ether, propylene glycol monoethyl ether, ethylene glycol monoethyl ether, diethylene glycol monoethyl ether, sorbitol lactate, ethyl lactate, butyl lactate, ethyl glycolate, dibutyl sebacate, acetyltributylcitrate, triethyl citrate, glyceryl monostearate, polysorbate 80, acetyl triethyl citrate, tributyl citrate and allyl glycolate, and mixtures thereof.

[0041] In an embodiment, the amount of plasticizer in the pH dependent shell composition is about 15 wt% to about 40 wt%, or from about 20 wt% to about 35 wt%, or from about 25 wt% to about 30 wt%.

[0042] In an embodiment, the pH dependent shell composition and the pH dependent softgel capsule may be free or substantially free of conventional pH dependent polymers and/or be free of a pH dependent overcoat over the softgel shell.

[0043] In an embodiment, the pH dependent shell composition and the pH dependent softgel capsule may include divalent cation salts, such as Ca^{++} (e.g., CaCl_2) or Mg^{++} (e.g., MgCl_2). In another embodiment, the pH dependent shell composition and the pH dependent softgel capsule may be free or substantially free of divalent cation salts, such as Ca^{++} (e.g., CaCl_2) or Mg^{++} (e.g., MgCl_2). In a further embodiment, the pH dependent shell composition may not include the step of the addition of divalent cation salts, such as Ca^{++} (e.g., CaCl_2) or Mg^{++} (e.g., MgCl_2) other than an amount of divalent cation salts that may be present in other components.

[0044] In an embodiment, the pH dependent shell composition may optionally comprise additional agents such as coloring agents, flavoring agents, sweetening agents, fillers, antioxidants, diluents, pH modifiers or other pharmaceutically acceptable excipients or additives such as synthetic dyes and mineral oxides.

[0045] Exemplary suitable coloring agents may include, but not be limited to, colors such as e.g., white, black, yellow, blue, green, pink, red, orange, violet, indigo, and brown. In specific embodiments, the color of the dosage form can indicate the contents (e.g., one or more active ingredients) contained therein.

[0046] Exemplary suitable flavoring agents may include, but not be limited to, “flavor extract” obtained by extracting a part of a raw material, e.g., animal or plant material, often by using a solvent such as ethanol or water; natural essences obtained by extracting essential oils from the blossoms, fruit, roots, etc., or from the whole plants.

[0047] Additional exemplary flavoring agents that may be in the dosage form may include, but not be limited to, breath freshening compounds like menthol, spearmint,

and cinnamon, coffee beans, other flavors or fragrances such as fruit flavors (e.g., cherry, orange, grape, etc.), especially those used for oral hygiene, as well as actives used in dental and oral cleansing such as quaternary ammonium bases. The effect of flavors may be enhanced using flavor enhancers like tartaric acid, citric acid, vanillin, or the like.

[0048] Exemplary sweetening agents may include, but not be limited to, one or more artificial sweeteners, one or more natural sweeteners, or a combination thereof. Artificial sweeteners include, e.g., acesulfame and its various salts such as the potassium salt (available as Sunett®), alitame, aspartame (available as NutraSweet® and Equal®), salt of aspartame-acesulfame (available as Twinsweet®), neohesperidin dihydrochalcone, naringin dihydrochalcone, dihydrochalcone compounds, neotame, sodium cyclamate, saccharin and its various salts such as the sodium salt (available as Sweet'N Low®), stevia, chloro derivatives of sucrose such as sucralose (available as Kaltame® and Splenda®), and mogrosides. Natural sweeteners include, e.g., glucose, dextrose, invert sugar, fructose, sucrose, glycyrrhizin; monoammonium glycyrrhizinate (sold under the trade name MagnaSweet®); Stevia rebaudiana (Stevioside), natural intensive sweeteners, such as Lo Han Kuo, polyols such as sorbitol, mannitol, xylitol, erythritol, and the like.

[0049] In some embodiments, the pH dependent shell composition and/or the pH dependent softgel capsule may be tested in a disintegration test performed in a USP Apparatus II with paddles at a speed of 50 rpm in pH 6.8 buffer. The pH dependent softgel capsule according to this embodiment may remain intact for at least about 15 minutes, at least about 30 minutes, at least about one hour, at least about two hours, at least about three hours, at least about four hours, or at least about five hours, in acidic medium and may disintegrate in intestinal fluid in about 30 minutes or less, in about 20 minutes or less, in about 10 minutes or less, or in about 5 minutes or less.

[0050] In some embodiments, the disintegration test may be performed for about 150 minutes, about 120 minutes, about 105 minutes, about 90 minutes, about 75 minutes, about 60 minutes, about 45 minutes, about 30 minutes, about 15 minutes, about 10 minutes, or about 5 minutes.

[0051] Encapsulation of the fill material can be accomplished in any conventional manner. As an example, a rotary die encapsulation may be used.

[0052] According to an embodiment, a pH dependent softgel capsule is prepared by the process comprising the steps of: (a) preparing the fill material, said fill material comprising at least one pharmaceutically active ingredient; and (b) encapsulating the fill material of step (a) in a pH dependent shell composition. The encapsulation process according to step (b) may further comprise a sub-step of preparing the pH dependent shell composition by, for example, admixing a gelatin, dextrose, a pectin and optionally a plasticizer. Preferably, wherein the pH dependent shell composition is free of additional pH dependent polymers.

[0053] In an embodiment, the pH dependent shell composition comprises: (a) a gelatin, (b) dextrose, (c) a pectin such as a low methoxy pectin and (d) a plasticizer.

[0054] In an embodiment, the pH dependent shell composition consists essentially of: (a) a gelatin, (b) dextrose, (c) a pectin such as a low methoxy pectin and (d) a plasticizer.

[0055] In an embodiment, the pH dependent shell composition consists of: (a) a gelatin, (b) dextrose, (c) a pectin such as a low methoxy pectin and (d) a plasticizer.

[0056] In an embodiment, the pH dependent shell composition comprises: (a) about 40 wt% to about 80 wt%, about 45 wt% to about 75 wt%, or about 50 wt% to about 70 wt% gelatin, (b) about 0.01 wt% to about 4 wt%, or from about 0.1 wt% to about 3 wt%, or from about 0.2 wt% to about 2 wt% dextrose, (c) about 2 wt% to about 20 wt%, about 3 wt% to about 15 wt%, or about 3 wt% to about 5.5 wt% of a pectin such

as a low methoxy pectin and (d) about 15 wt% to about 40 wt%, about 20 wt% to about 35 wt%, or about 25 wt% to about 30 wt% of a plasticizer.

[0057] In an embodiment, the pH dependent shell composition consists essentially of: (a) about 40 wt% to about 80 wt%, about 45 wt% to about 75 wt%, or about 50 wt% to about 70 wt% gelatin, (b) about 0.01 wt% to about 4 wt%, or from about 0.1 wt% to about 3 wt%, or from about 0.2 wt% to about 2 wt% dextrose, (c) about 2 wt% to about 20 wt%, about 3 wt% to about 15 wt%, or about 3 wt% to about 5.5 wt% of a pectin such as a low methoxy pectin and (d) about 15 wt% to about 40 wt%, about 20 wt% to about 35 wt%, or about 25 wt% to about 30 wt% of a plasticizer.

[0058] In an embodiment, the pH dependent shell composition consists of: (a) about 40 wt% to about 80 wt%, about 45 wt% to about 75 wt%, or about 50 wt% to about 70 wt% gelatin, (b) about 0.01 wt% to about 4 wt%, or from about 0.1 wt% to about 3 wt%, or from about 0.2 wt% to about 2 wt% dextrose, (c) about 2 wt% to about 20 wt%, about 3 wt% to about 15 wt%, or about 3 wt% to about 5.5 wt% of a pectin such as a low methoxy pectin and (d) about 15 wt% to about 40 wt%, about 20 wt% to about 35 wt%, or about 25 wt% to about 30 wt% of a plasticizer.

EXAMPLES

[0059] Specific embodiments of the invention will now be demonstrated by reference to the following examples. It should be understood that these examples are disclosed solely by way of illustrating the invention and should not be taken in any way to limit the scope of the present invention.

EXAMPLE 1

[0060] PH dependent shell compositions with varying concentrations of dextrose were prepared to study the effect of the dextrose concentration on the manufacturability of the composition. The pH dependent shell compositions are set forth in Table 1.

Table 1

No	Ingredient	F-1	F-2	F-3	F-4
		%	%	%	%
1	Pectin	4	4.6	5	5.6
2	Gelatin	28-38	28-38	28-38	28-38
3	Glycerin	15-25	15-25	15-25	15-25
4	Water	40-48	40-48	40-48	40-48
5	Dextrose	None	0.02-0.06	0.04-0.2	0.05-0.3
6	Total	100	100	100	100

The effect of varying amounts of dextrose in the pH dependent shell composition on rupture time at pH 6.8 is in Table 2.

Table 2

No	Dextrose %	Dissolution Results at T = 0	
		Acid Stage (0.1N HCl)	Buffer Stage (pH 6.8)
1	0.05	Pass (Intact for 2 hrs)	Pass (Ruptured in 4 Min)
2	0.1	Pass (Intact for 2 hrs)	Pass (Ruptured in 3 Min)
3	0.15	Pass (Intact for 2 hrs)	Pass (Raptured in 11 Min)
4	None	Pass (Intact for 2 hrs)	Pass (Raptured in 6 Min)

Electronic Acknowledgement Receipt

EFS ID:	36184941
Application Number:	62856601
International Application Number:	
Confirmation Number:	6390
Title of Invention:	DELAYED RELEASE SOFTGEL CAPSULES
First Named Inventor/Applicant Name:	Qi Fang
Customer Number:	28221
Filer:	Robert J. Paradiso
Filer Authorized By:	
Attorney Docket Number:	34896-85
Receipt Date:	03-JUN-2019
Filing Date:	
Time Stamp:	18:51:01
Application Type:	Provisional

Payment information:

Submitted with Payment	yes
Payment Type	DA
Payment was successfully received in RAM	\$ 280
RAM confirmation Number	060419INTEFSW00005614501358
Deposit Account	
Authorized User	
The Director of the USPTO is hereby authorized to charge indicated fees and credit any overpayment as follows:	

File Listing:					
Document Number	Document Description	File Name	File Size(Bytes)/ Message Digest	Multi Part /.zip	Pages (if appl.)
1	Provisional Cover Sheet (SB16)	34896_85_ProvisionalCover_June32019.pdf	1477121	no	3
			3b3428032a80aa55256f4b0603d50d8c94eff1b08		
Warnings:					
Information:					
2	Application Data Sheet	34896_85_ADS.pdf	1255977	no	8
			5384c87ec310ff309bc8cea680a27b00ee0cd476		
Warnings:					
Information:					
3		34896_85_App.pdf	210932	yes	24
			56f4c26d57caa049e174cf30509aaa1bd99d16e3		
	Multipart Description/PDF files in .zip description				
	Document Description		Start	End	
	Abstract		24	24	
	Claims		20	23	
	Specification		1	19	
Warnings:					
Information:					
4	Fee Worksheet (SB06)	fee-info.pdf	29908	no	2
			e13c6a5c6ec07a9fd5ce1b6d3440717e5e44aaa3		
Warnings:					
Information:					
Total Files Size (in bytes):			2973938		

This Acknowledgement Receipt evidences receipt on the noted date by the USPTO of the indicated documents, characterized by the applicant, and including page counts, where applicable. It serves as evidence of receipt similar to a Post Card, as described in MPEP 503.

New Applications Under 35 U.S.C. 111

If a new application is being filed and the application includes the necessary components for a filing date (see 37 CFR 1.53(b)-(d) and MPEP 506), a Filing Receipt (37 CFR 1.54) will be issued in due course and the date shown on this Acknowledgement Receipt will establish the filing date of the application.

National Stage of an International Application under 35 U.S.C. 371

If a timely submission to enter the national stage of an international application is compliant with the conditions of 35 U.S.C. 371 and other applicable requirements a Form PCT/DO/EO/903 indicating acceptance of the application as a national stage submission under 35 U.S.C. 371 will be issued in addition to the Filing Receipt, in due course.

New International Application Filed with the USPTO as a Receiving Office

If a new international application is being filed and the international application includes the necessary components for an international filing date (see PCT Article 11 and MPEP 1810), a Notification of the International Application Number and of the International Filing Date (Form PCT/RO/105) will be issued in due course, subject to prescriptions concerning national security, and the date shown on this Acknowledgement Receipt will establish the international filing date of the application.



Superintendencia de
Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2022/0007168

Recibo: 26-271158

Fecha: 23/06/2026

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO

CC: 66.783.790

Pago PSE No: 1275785

CUS: 414511301

Patente PCT

CÁPSULAS DE GELATINA BLANDA DE LIBERACIÓN RETARDADA EN AMBIENTES DE PH MÁS ALTO

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