

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, faislamina, 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.