

**ESTABILIZACION DE FORMA DE DOSIS A BASE DE LIPIDO SOLIDO O
SEMISOLIDO MEDIANTE CURADO Y ADICION DE TENSOACTIVOS DE BAJO
HLB**

5 CAMPO DE LA DIVULGACION

[0001] La presente divulgación se relaciona con el campo de composiciones farmacéuticas curadas que comprenden un ingrediente farmacéutico activo disperso en una matriz de un lípido sólido o semisólido y un tensoactivo con un valor HLB menor a 10. La presente invención también está relacionada con métodos para
10 preparar y métodos para utilizar dichas composiciones farmacéuticas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Las matrices de lípido sólido y semisólido pueden exhibir cambios en el perfil de liberación de disolución durante su vida útil debido a cambios en la forma
15 de cristal del lípido. Como resultado, un producto farmacéutico puede tener un perfil de liberación y después de un año en almacenamiento, el mismo producto farmacéutico puede tener un perfil de liberación diferente. Dichas variaciones en el perfil de liberación pueden ser muy peligrosas para un sujeto. Por ejemplo, si el perfil de liberación se retarda después de un año, un paciente puede no recibir lo
20 suficiente del ingrediente farmacéutico activo de una forma oportuna. Alternativamente, si el perfil de liberación se acelera después de un año, un paciente puede recibir mucho del ingrediente farmacéutico activo muy rápido y puede tener una sobredosis.

[0003] Se han explorado varios enfoques para estabilizar el perfil de liberación
25 de formas de dosis que comprenden matrices de lípido sólido y semisólido. Un acercamiento exploraba la opción de curar la forma de dosis al someterla a temperatura elevada por una duración extendida. Otro enfoque exploraba la opción de utilizar tensoactivos con valores HLB menores a 10 o tensoactivos con valores

HLB mayores a 10 para estabilizar el perfil de liberación del ingrediente farmacéutico activo en la forma de dosis. Sin embargo, ningún enfoque resultó en formas de dosis que comprenden matrices de lípido sólido o semisólido con un perfil de liberación de ingrediente farmacéutico activo estable.

- 5 **[0004]** Hay una necesidad por una forma de dosis que comprenda matrices de lípido sólido o semisólido y que mantenga un perfil de liberación de ingrediente farmacéutico activo estable por una duración extendida.

OBJETOS Y RESUMEN DE LA DIVULGACION

- 10 **[0005]** Un objeto de ciertas modalidades de la presente divulgación es suministrar una forma de dosis que comprende una matriz de lípido sólido o semisólido que mantiene el perfil de liberación de su ingrediente farmacéutico activo por un cierto periodo de tiempo.

- 15 **[0006]** Otro objeto de ciertas modalidades de la presente divulgación es suministrar un método para estabilizar el perfil de liberación del ingrediente farmacéutico activo de una forma de dosis que comprende una matriz de lípido sólido o semisólido por un cierto periodo de tiempo.

- 20 **[0007]** Otro objeto de ciertas modalidades de la presente divulgación es suministrar un método para preparar una forma de dosis que comprende una matriz de lípido sólido o semisólido que mantiene el perfil de liberación de su ingrediente farmacéutico activo por un cierto periodo de tiempo.

- 25 **[0008]** Otro objeto de ciertas modalidades de la presente divulgación es preparar una forma de dosis que maximiza la cantidad de materiales mejoradores de solubilidad y/o mejoradores de biodisponibilidad usados y minimiza la cantidad de excipientes adicionados sin valor, mientras que también asegura una calidad consistente del producto farmacéutico para el paciente.

- [0009]** Los anteriores objetos de la presente divulgación y otros pueden lograrse por medio de la presente divulgación que combina la incorporación de un

tensoactivo con un valor HLB de menos de 10 en una forma de dosis que comprende un lípido sólido o semisólido y curar la forma de dosis. La combinación de un tensoactivo con un valor HLB de menos de 10 y el curado mostraron que estabilizan el perfil de liberación del ingrediente farmacéutico activo de la forma de dosis que
5 comprende una matriz de lípido sólido o semisólido.

[0010] En ciertas modalidades, la presente divulgación está dirigida a una forma de dosis que comprende un ingrediente farmacéutico activo disperso en una matriz homogénea de un tensoactivo con un valor HLB menor a 10 y por lo menos un lípido sólido o semisólido.

10 **[0011]** En algunas modalidades, la presente divulgación está dirigida a un método para estabilizar el perfil de liberación de un ingrediente farmacéutico activo de una forma de dosis. El método puede comprender incorporar un tensoactivo con un valor HLB de menos de 10 y por lo menos un lípido sólido o semisólido en una forma de dosis y curar la forma de dosis. El perfil de liberación de un ingrediente
15 farmacéutico activo de una forma de dosis estabilizada de acuerdo con este método después de un estudio de estabilidad acelerado puede ser comparable a su perfil de liberación antes del estudio de estabilidad acelerado (por ejemplo, el perfil de liberación del ingrediente farmacéutico activo después de un estudio de estabilidad acelerado puede tener un factor de similitud (f_2) no menor a 50 en comparación con
20 el perfil de liberación del ingrediente farmacéutico activo antes del estudio de estabilidad acelerado).

[0012] En algunas modalidades, la presente divulgación está dirigida a un método para preparar una forma de dosis. En ciertas modalidades, el método puede comprender mezclar un ingrediente farmacéutico activo con un tensoactivo con un
25 valor HLB de menos de 10 y con por lo menos un lípido sólido o semisólido para formar una mezcla. El método además puede comprender calentar la mezcla para fundir el por lo menos un lípido sólido o semisólido para formar una mezcla fundida. El método además puede comprender formar la mezcla fundida en una forma de

dosis y curar la forma de dosis. La formación de la mezcla fundida en una forma de dosis puede comprender dosificar la mezcla fundida en una cavidad receptora preformada o encapsular la mezcla fundida en una cápsula de cáscara dura o una cápsula de gel suave.

5 **[0013]** En ciertas modalidades, el método de preparación puede comprender mezclar un ingrediente farmacéutico activo con un tensoactivo con un valor HLB de menos de 10 y con por lo menos un lípido sólido o semisólido en un extrusor. El método además puede comprender extruir el ingrediente farmacéutico activo, el tensoactivo, y el por lo menos un lípido sólido o semisólido para formar una forma
10 de dosis. El método además puede comprender curar la forma de dosis.

[0014] En ciertas modalidades, el método de preparación puede comprender disolver un ingrediente farmacéutico activo, un tensoactivo con un valor HLB de menos de 10, y el por lo menos un lípido sólido o semisólido en un solvente. El método además puede comprender secar por rociado o congelar con rociado el
15 ingrediente farmacéutico activo disuelto, el tensoactivo, y el por lo menos un lípido sólido o semisólido para formar un polvo. El método puede además comprender curar el polvo.

[0015] El perfil de liberación de un ingrediente farmacéutico activo de una forma de dosis preparada de acuerdo con los métodos divulgados acá después de
20 un estudio de estabilidad acelerado puede ser comparable con su perfil de liberación antes de un estudio de estabilidad acelerado (por ejemplo, el perfil de liberación del ingrediente farmacéutico activo después de un estudio de estabilidad acelerado puede tener un factor de similitud (f_2) no menor a 50 en comparación con el perfil de liberación del ingrediente farmacéutico activo antes del estudio de estabilidad
25 acelerado).

[0016] En algunas modalidades, la presente divulgación está dirigida a un método de tratamiento que comprende administrar a un paciente en necesidad del

mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de las formas de dosis divulgadas acá.

DEFINICIONES

5 **[0017]** Como se usa acá, las formas singulares “un”, “uno”, y “el” incluyen las referencias plurales a menos que el contexto claramente indica lo contrario. Así, por ejemplo, referencia a un “ingrediente farmacéutico activo” incluye un único ingrediente farmacéutico activo así como una mezcla de dos o más ingredientes farmacéuticos activos diferentes, y referencia a un “excipiente” incluye un único
10 excipiente así como una mezcla de dos o más excipientes diferentes, y similares.

[0018] Como se usa acá, el término “aproximadamente” en conexión con una cantidad medida, se refiere a las variaciones normales en esa cantidad medida, como es esperado por un experto en la materia al hacer la medición y ejercer un nivel de cuidado conmensurado con el objetivo de medición y la precisión del equipo
15 de medición. En ciertas modalidades, el término “aproximadamente” incluye el número indicado $\pm 10\%$, de modo que “aproximadamente 10” incluiría de 9 a 11.

[0019] Como se usa acá, los términos “agente activo”, “ingrediente activo”, “ingrediente farmacéutico activo”, y “fármaco” se refieren a cualquier material que pretende producir un efecto terapéutico, profiláctico, u otro, bien sea aprobado o no
20 por una agencia gubernamental para ese propósito. Estos términos con respecto a agentes específicos incluyen todos los agentes farmacéuticamente activos, todas las sales farmacéuticamente activas de éstos, complejos, estereoisómeros, formas cristalinas, co-cristales, éteres, ésteres, hidratos, solvatos, y mezclas de éstos, donde la forma sea farmacéuticamente activa.

25 **[0020]** Como se usa acá, el término “estereoisómeros” es un término general para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren únicamente en la orientación de sus átomos en espacio. Este incluye enantiómeros e isómeros de

compuestos con uno o más centros quirales que no son imágenes espejo entre sí (diastereómeros).

[0021] El término “enantiómero” o “enantiomérico” se refiere a una molécula que no es superponible en su imagen espejo y así, es ópticamente activo, en donde el enantiómero gira el plano de luz polarizada en una dirección por un cierto grado, y si imagen espejo gira el plano de luz polarizada por el mismo grado pero en la dirección opuesta.

[0022] El término “centro quiral” se refiere a un átomo de carbono al cual se unen cuatro grupos diferentes.

[0023] El término “paciente” se refiere a un sujeto, un animal o un humano, que ha presentado una manifestación clínica de un síntoma o síntomas particulares que sugieren la necesidad del tratamiento, quien es tratado de forma preventiva o profiláctica por una condición, o quien ha sido diagnosticado con una condición a ser tratada. El término “sujeto” es inclusivo de la definición del término “paciente” y no excluye individuos que son saludables.

[0024] “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 formato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato y similares; sulfonatos tales como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y similares; sales de aminoácido tales como arginato, asparaginato, glutamato y similares; sales de metal 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; y sales de aminas orgánicas tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de disciclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina y similares.

[0025] La definición de rangos de valores simplemente pretende servir como un método taquigráfico de referirse individualmente a cada valor separado que cae

dentro del rango, a menos que se indique lo contrario acá, y cada valor separado está incorporado en la descripción como si fuera definido de forma individual acá. Todos los métodos descritos acá pueden ser realizados en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario o que se contradiga claramente por el contexto. El uso de alguno y todos los ejemplos, o idioma ejemplar (por ejemplo, “tal como”) provisto acá, simplemente pretende iluminar ciertos materiales y métodos y no posee una limitación sobre el alcance. Ningún idioma en la descripción debe considerarse que indica algún elemento no reivindicado como esencial para la práctica de los materiales y métodos divulgados.

10 **[0026]** El término “condición” o “condiciones” se refiere a las condiciones medicas que pueden ser tratadas o prevenidas mediante la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de un agente activo.

[0027] Los términos “tratamiento de” y “tratar” incluyen la reducción de la severidad o el cese de una condición o la reducción de la severidad o el cese de los
15 síntomas de una condición.

[0028] Los términos “prevención de” y “prevenir” incluyen evitar el comienzo de una condición.

[0029] “Cantidad terapéuticamente efectiva” pretende incluir una cantidad de un agente activo, o una cantidad de la combinación de agentes activos, por ejemplo,
20 para tratar o prevenir la condición, o para tratar los síntomas de la condición, en un sujeto.

[0030] La frase “farmacéuticamente aceptable” se refiere a los compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosis que son, dentro del alcance del juicio médico sano, adecuados para uso en contacto con los tejidos de seres
25 humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otros problemas o complicaciones acordes con una relación razonable de beneficio/riesgo.

[0031] El término “liberación extendida” se refiere a un agente activo que es liberado por un periodo de tiempo, por ejemplo, para suministrar una forma de dosis una vez al día o dos veces al día.

[0032] El término “liberación inmediata” se refiere a una forma de dosis que
5 permite que el fármaco se disuelva en el tracto gastrointestinal, sin intención de retrasar o prolongar la disolución o la absorción del fármaco. Por ejemplo, para la liberación de por lo menos 85%, por lo menos 90%, o por lo menos 95% de un agente activo en aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 45 minutos o aproximadamente
10 60 minutos, medido por disolución in vitro en un Aparato USP 1 (cesta malla #40), en un Aparato USP 2 (paleta), o en un Aparato USP 3 (cilindro reciprocante) en un medio acuoso (pH 1-8) a temperatura ambiente.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

15 **[0033]** Las anteriores y otras características de la presente divulgación, su naturaleza, y varias ventajas serán más evidentes con la consideración de la siguiente descripción, tomada en conjunto con las figuras adjuntas, en las cuales:

[0034] La Figura 1A ilustra el perfil de disolución de una formulación comparativa sin curar sometida a un estudio de estabilidad acelerado.

20 **[0035]** La Figura 1B ilustra el perfil de disolución de una formulación comparativa curada sometida a un estudio de estabilidad acelerado.

[0036] La Figura 2A ilustra el perfil de disolución de una formulación sin curar, de acuerdo con una modalidad, sometida a un estudio de estabilidad acelerado.

[0037] La Figura 2B ilustra el perfil de disolución de una formulación curada,
25 de acuerdo con una modalidad, sometida a un estudio de estabilidad acelerado.

[0038] La Figura 3A ilustra el perfil de disolución de una formulación sin curar, de acuerdo con una modalidad, sometida a un estudio de estabilidad acelerado.

[0039] La Figura 3B ilustra el perfil de disolución de una formulación curada, de acuerdo con una modalidad, sometida a un estudio de estabilidad acelerado.

DESCRIPCION DETALLADA

5 Formas de Dosis

[0040] De acuerdo con varias modalidades, la presente divulgación se relaciona con una forma de dosis que comprende un ingrediente farmacéutico activo disperso en una matriz. La matriz puede comprender un tensoactivo y por lo menos un lípido sólido o semisólido. La forma de dosis puede ser curada.

10 **[0041]** El tensoactivo puede tener un valor HLB de menos de 10. Un tensoactivo con un valor HLB menor a 10 puede ser seleccionado, sin limitaciones, del grupo que consiste de copolímeros de óxido de etileno/óxido de propileno (EO/PO), monocaprilato de glicerol, monocaprato de glicerol, caprilato/caprato de glicerol, monooleato de glicerol, monoestearato de glicerol, laurato de glicerol,
15 monolinoleato de glicerol, behenato de glicerol, palmitoestearato de glicerol, petróleo y alcoholes de lanolina, éteres de alquilo de polioxietileno (por ejemplo, éter de lauril polioxil 4, éter de cetil polioxil 2, éter de estearil polioxil 2, éter de oleil polioxil 2), ésteres de ácido graso de sorbitán (por ejemplo, monoisostearato de sorbitan, monolaurato de sorbitan, monopalmitato de sorbitan, monoestearato de sorbitan,
20 sesquisoestearato de sorbitan, sesquioleato de sorbitan, sesquistearato de sorbitan, diisoestearato de sorbitan, dioleato de sorbitan, triisoestearato de sorbitan, trioleato de sorbitan, triestearato de sorbitan), ésteres de sacarosa, poli(etilenglicol)-bloque-poli(propilenglicol)-bloque-poli(etilenglicol) (copolímeros plurónicos), lecitina, fosfolípidos, dilaurato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol,
25 monoestearato de propilenglicol, isostearato de propilenglicol, tocoferol alfa, tocoferoles mezclados, tricaprilina, ceras emulsionantes no iónicas, ceras emulsionantes aniónicas, monooleato de sorbitan, monoestearato de sorbitan,

monopalmitato de sorbitan, triestearato de sorbitan, trioleato de sorbitan, y combinaciones de éstos.

[0042] El tensoactivo con un valor HLB menor a 10 puede estar presente en la forma de dosis a una concentración que varía de aproximadamente 1% p/p a aproximadamente 60% p/p, de aproximadamente 1% p/p a aproximadamente 10% p/p, de aproximadamente 10% p/p a aproximadamente 30% p/p, de aproximadamente 15% p/p a aproximadamente 25% p/p, de aproximadamente 5% p/p a aproximadamente 15% p/p, de aproximadamente 25% p/p a aproximadamente 35% p/p, de aproximadamente 40% p/p a aproximadamente 50% p/p, de aproximadamente 50% p/p a aproximadamente 60% p/p, de aproximadamente 10% p/p a aproximadamente 50% p/p, de aproximadamente 20% p/p a aproximadamente 40% p/p, o cualquier subrango, con base en el peso total de la forma de dosis.

[0043] En algunas modalidades, el ingrediente farmacéutico activo puede tener una vida útil de menos de aproximadamente 12 horas, menos de aproximadamente 10 horas, o menos de aproximadamente 8 horas. El ingrediente farmacéutico activo puede estar presente en la forma de dosis a una concentración que varía de 0.0001% p/p a 90.0% p/p, por ejemplo, de aproximadamente 0.001% p/p, aproximadamente 0.01% p/p, aproximadamente 0.1% p/p, aproximadamente 0.5% p/p, aproximadamente 1.0% p/p, aproximadamente 3.0% p/p, aproximadamente 5.0% p/p, aproximadamente 8.0% p/p, o aproximadamente 10.0% p/p a aproximadamente 15.0% p/p, aproximadamente 20.0% p/p, aproximadamente 25.0% p/p, aproximadamente 30.0% p/p, aproximadamente 35.0% p/p, aproximadamente 40.0% p/p, aproximadamente 50.0% p/p, aproximadamente 60.0% p/p, aproximadamente 70.0% p/p, aproximadamente 80.0% p/p, o aproximadamente 90.0% p/p, con base en el peso total de la forma de dosis.

[0044] Un objeto de la divulgación es abarcar formas de dosis con una mayor concentración del ingrediente farmacéutico activo que la concentración que está

actualmente disponible en el mercado con el fin de disminuir el número de unidades de forma de dosis que toma un paciente o para disminuir el número de veces que un paciente toma la forma de dosis (por ejemplo, si una forma de dosis que está actualmente en el mercado comprende aproximadamente 4 mg de un ingrediente farmacéutico activo para una administración de dos veces al día, una forma de dosis de acuerdo con la presente invención puede comprender aproximadamente 8 mg del ingrediente farmacéutico activo para una administración de una vez al día).

[0045] Cualquier ingrediente farmacéuticamente activo puede ser usado para los propósitos de la presente invención, incluyendo los que son solubles en agua como los que son pobremente solubles en agua. Los ingredientes farmacéuticamente activos adecuados incluyen, sin limitación, analgésicos y agentes antiinflamatorios, antiácidos, antihelmínticos, agentes antiarrítmicos, agentes antibacteriales, anticoagulantes, antidepresivos, antidiabéticos, antidiarreicos, antiepilépticos, agentes antifúngicos, agentes antigota, agentes antihipertensivos, antimalaria, agentes antimigraña, agentes antimuscarínicos, agentes antineoplásicos e inmunosupresores, agentes antiprotozoarios, antirreumáticos, agentes antitiroideos, antivirales, ansiolíticos, sedantes, hipnóticos y neurolépticos, diuréticos, enzimas, agentes antiparkinson, agentes gastrointestinales, antagonistas 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 de sexo y contraceptivos, espermicidas, estimulantes, y combinaciones de éstos.

[0046] En algunas modalidades, el ingrediente farmacéutico activo pueden seleccionarse, sin limitaciones, del grupo que consiste de dabigatrán, dronedarona, ticagrelor, iloperidona, ivacaftor, midostaurina, asimadolina, beclometanosa, apremilast, sapacitabina, linsitinib, abiraterona, análogos de vitamina D (por ejemplo, calcifediol, calcitriol, paricalcitol, doxercalciferol), inhibidores de COX-2

(por ejemplo, celecoxib, valdecoxib, rofecoxib), tacrolimus, testosterona, lubiprostona, sales farmacéuticamente aceptables de éstos, y combinaciones de éstos.

[0047] En algunas modalidades, los lípidos en la forma de dosis se pueden

5 seleccionar, sin limitaciones, del grupo que consiste de aceite de almendra, aceite de argán, aceite de aguacate, aceite de semilla de borraja, aceite de canola, aceite de marañón, aceite de castor, aceite de castor hidrogenado, manteca de cacao, aceite de coco, aceite de colza, aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de semilla de uva, aceite de avellana, aceite de cáñamo, lecitina hidroxilada, lecitina, aceite de
10 linaza, aceite de macadamia, manteca de mango, aceite de manila, aceite de nuez de mongongo, aceite de oliva, aceite de núcleo de palma, aceite de palma, aceite de maní, aceite de pecana, aceite de perilla, aceite de nuez de pino, aceite de pistacho, aceite de semilla de amapola, aceite de semilla de calabaza, aceite de salvado de arroz, aceite de cártamo, aceite de sésamo, manteca de karité, aceite
15 de soya, aceite de girasol, aceite vegetal hidrogenado, aceite de nuez, y aceite de semilla de sandía. Otros aceites y grasas pueden incluir, pero no se limitan a, 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 éstos.

20 **[0048]** De acuerdo con ciertas modalidades, los agentes activos pueden incluir agentes reductores de lípidos incluyendo, pero no limitados a, estatinas (por ejemplo, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, y pitavastatina), fibratos (por ejemplo, clofibrato, ciprofibrato, bezafibrato, fenofibrato, y gemfibrozil), niacina, secuestrantes de ácido biliar,
25 ezetimiba, lomitapida, fitosteroles, y las sales, hidratos, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de éstos, mezclas de cualquiera de los anteriores, y similares.

[0049] Los agentes activos nutraceúticos adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, 5-hidroxitriptófano, acetil L-carnitina, ácido alfa lipoico, alfa quetoglutaratos, productos de abeja, clorhidrato de betaína, cartílago bovino, cafeína, cetil miristoleato, carbón, quitosán, colina, sulfato de condroitina, coenzima Q10, colágeno, calostro, creatina, cianocobalamina (Vitamina B12), dimetilaminoetanol, ácido fumárico, sequioxido de germanio, productos glandulares, HCL de glucosamina, sulfato de glucosamina, butirato de metilo de hidroxilo, inmunoglobulina, ácido láctico, L-Carnitina, productos hepáticos, ácido málico, maltosa anhidra, manosa (d-manosa), metil sulfonil metano, fitosteroles, ácido picolínico, piruvato, extracto de levadura roja, S-adenosilmetionina, levadura de selenio, cartílago de tiburón, teobromina, sulfato de vanadilo, y levadura.

[0050] Agentes activos de suplemento adicional adecuados pueden incluir vitaminas, minerales, fibra, ácidos grasos, aminoácidos, suplementos de hierbas o una combinación de éstos.

[0051] Agentes activos de vitamina adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, los siguientes: ácido ascórbico (Vitamina C), vitaminas B, biotina, vitaminas solubles en grasa, ácido fólico, ácido hidroxicítrico, inositol, ascorbatos minerales, tocoferoles mezclados, niacina (Vitamina B3), ácido orótico, ácido paraaminobenzoico, 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 de vitamina y vitaminas solubles en aceite.

[0052] Agentes activos de suplemento de hierba adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, los siguientes: árnica, arándano, cohosh negro, uña de gato, manzanilla, equinácea, aceite de onagra, fenogreco, linaza, matricaria, ajo, raíz de jengibre, ginko biloba, ginseng, vara de oro, espino, kava-kava, regaliz, cardo mariano, psyllium, rauowolfia, sen, soya, hierba de St. John, palma enana americana, cúrcuma, valeriana.

[0053] Agentes activos minerales pueden incluir, pero no se limitan a, los siguientes: boro, calcio, minerales quelados, cloruro, cromo, minerales recubiertos, cobalto, cobre, dolomita, yodo, hierro, magnesio, manganeso, premezclas minerales, productos minerales, molibdeno, fósforo, potasio, selenio, sodio, 5 vanadio, ácido málico, piruvato, zinc y otros materiales.

[0054] Ejemplos de otros posibles agentes activos incluyen, pero no se limitan a, anti histaminas (por ejemplo, ranitidina, dimenhidratina, difenhidramina, clorfeniramina y maleato de dexclorfeniramina), agentes antiinflamatorios no esteroides (por ejemplo, aspirina, celecoxib, inhibidores de Cox-2, diclofenaco, 10 benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muroprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, fluprofeno, ácido buclórico, indometacina, sulindac, zomepirac, tiopinac, zidometacina, acetmetacina, fentiazac, clidanac, oxpinac, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, 15 flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, aceclofenaco, aloxiprina, azapropazona, benorilato, bromfenaco, carprofeno, silicato de magnesio de colina, diflunisal, etodolaco, etoricoxib, faislamina, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac, lornoxicam, loxoprofeno, meloxicam, ácido mefenámico, metamizola, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, nabumetona, 20 naproxeno, nimesulida, oxifenbutazona, parecoxib, fenilbutazona, salicilato de salicilo, sulindaco, sulfinpirazona, tenoxicam, ácido tiaprofénico, tolmetina, sales farmacéuticamente aceptables de éstos y mezclas de éstos, acetaminofén, antieméticos (por ejemplo, metoclopramida, metilnaltrexona), antiepilépticos (por ejemplo, feniloína, meprobamato y nitrazepam), vasodilatadores (por ejemplo, 25 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 atacrínico, bendroflutiazida), anti

hipotensores (por ejemplo, propranolol, clonidina), anti hipertensores (por ejemplo, clonidina, metildopa), broncodilatadores (por ejemplo, albuterol), esteroides (por ejemplo, hidrocortisona, triamcinolona, prednisona), antibióticos (por ejemplo, tetraciclina), antihemorroidal, hipnóticos, psicotrópicos, antidiarreicos, mucolíticos, sedantes, descongestionantes (por ejemplo, pseudoefedrina), laxantes, vitaminas, estimulantes (incluyendo supresores de apetito tales como fenilpropanolamina) y cannabinoides, así como sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, y profármacos de éstos.

[0055] El agente activo también puede ser una benzodiazepina, barbuturato, estimulantes, o mezclas de éstos. El término “benzodiazepinas” se refiere a una benzodiazepina y drogas que se derivan de una benzodiazepina que son capaces de 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, cuazepam, temazepam, triazolam, metilfenidato, así como sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, profármacos y mezclas de éstos. Los antagonistas de benzodiazepina que pueden ser usados como agentes activos incluyen, pero no se limitan a, flumazenil, así como sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos y mezclas de éstos.

[0056] El término “barbituratos” se refiere a fármacos sedantes hipnóticos derivados de ácido barbitúrico (2, 4, 6,-trioxohexahidropirimidina). Los barbituratos incluyen, pero no se limitan a, amobarbital, aprobarbotal, butabarbital, butalbital, metohexital, mefobarbital, metarbital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, así como sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, profármacos, y mezclas de éstos. Los antagonistas de barbiturato que pueden ser usados como agentes activos incluyen, pero no se limitan a, anfetaminas, así como sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos y mezclas de éstos.

[0057] El término “estimulantes” incluye, pero no se limita a, anfetaminas tales como complejo de resina de dextroanfetamina, dextroanfetamina, metanfetamina, metilfenidato, así como sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos y mezclas de éstos. Antagonistas de estimulantes que pueden ser usados como
5 agentes activos incluyen, pero no se limitan a, benzodiazepinas, así como sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos y mezclas de éstos.

[0058] Las formas de dosis de acuerdo con la divulgación incluyen varios agentes activos y sus sales farmacéuticamente aceptables de éstos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácido
10 inorgánico tales como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato y similares; sales de ácido orgánico tales como formato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato y similares; sulfonatos tales como metanosulfonato, benzenosulfonato, p-toluenosulfonato, y similares; sales de aminoácido tales como arginato, asparginato, glutamato y similares, y sales de metal tales como sal de sodio, sal de potasio, sal
15 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'-dibenziletilendiamina y similares.

[0059] La forma de dosis puede ser almacenada a temperaturas elevadas y/o
20 humedad elevada y aún puede mantener un perfil de liberación del ingrediente farmacéutico activo consistente con el tiempo. La forma de dosis puede ser adecuada para uso pediátrico en ciertas modalidades. La forma de dosis puede estar en una forma adecuada para administración por medio de una ruta oral, ruta sublingual, ruta bucal, ruta vaginal, o ruta rectal. En ciertas modalidades, la forma
25 de dosis puede ser adecuada para administración por medio de la ruta oral o puede ser masticable.

[0060] En algunas modalidades, la forma de dosis final puede tener una forma seleccionada de, sin limitaciones, el grupo que consiste de redonda, ovalada,

oblonga, cápsula, tubo, y gota. En algunas modalidades, la forma de dosis final tiene un compartimiento simple. En otras modalidades, la forma de dosis final tiene múltiples compartimientos (también referidos como cámaras). Por ejemplo, la forma de dosis final puede tener dos, tres, cuatro, o más cámaras.

5 **[0061]** En algunas modalidades, la forma de dosis puede además comprender rellenos y/o excipientes. Los rellenos y/o excipientes pueden estar presentes de forma independiente o acumulativa en la forma de dosis a una concentración de aproximadamente 20% p/p o menos, aproximadamente 15% p/p o menos, aproximadamente 10% p/p o menos, aproximadamente 5% p/p o menos, 10 aproximadamente 4% p/p o menos, aproximadamente 3% p/p o menos, aproximadamente 2% p/p o menos, aproximadamente 1% p/p o menos, aproximadamente 0.5% p/p o menos, aproximadamente 0.1% p/p o menos, con base en el peso total de la forma de dosis. En algunas modalidades, la forma de dosis puede no tener rellenos (por ejemplo, 0% p/p). En algunas modalidades, la 15 forma de dosis puede no tener excipientes (por ejemplo, 0% p/p). En algunas modalidades, la forma de dosis puede comprender rellenos y/o excipientes en una cantidad que varía, por ejemplo, de aproximadamente 2% p/p a aproximadamente 50% p/p, de aproximadamente 6% p/p a aproximadamente 40% p/p, de aproximadamente 10% p/p a aproximadamente 30% p/p, de aproximadamente 10% 20 p/p a aproximadamente 40% p/p, de aproximadamente 15% p/p a aproximadamente 35% p/p, de aproximadamente 20% p/p a aproximadamente 30% p/p, de aproximadamente 20% p/p a aproximadamente 25% p/p, o de aproximadamente 15% p/p a aproximadamente 25% p/p, individualmente o colectivamente, con base en el peso total de la forma de dosis.

25 **[0062]** Los rellenos ejemplares se pueden seleccionar, sin limitaciones, del grupo que consiste de lactosa, celulosa microcristalina, y combinaciones de éstos.

[0063] Los excipientes ejemplares pueden ser seleccionados, sin limitaciones, del grupo que consiste de grasas con punto de fusión alto (por ejemplo,

triglicéridos con un punto de fusión mayor a 25°C), ceras, aceites con punto de fusión bajo (por ejemplo, triglicéridos con un punto de fusión por debajo de 25°C), lípidos líquidos, tensoactivos con valores HLB mayores a 10, solventes, cosolventes, polietilenglicol sólido con peso molecular alto, polietilenglicol líquido, lubricantes, formadores de poro, agentes dispersantes, gelatina, gomas, polímeros solubles en agua, agua, glicerina, sorbitol, ciclodextrinas, agentes saborizantes, desintegrantes, y combinaciones de éstos. En algunas modalidades, la forma de dosis puede comprender excipientes adicionales tales como mejoradores de solubilidad, solubilizantes (por ejemplo, glicéridos de caprilcaproil polioxil-8, y monoestearato de polietilenglicol), mejoradores de biodisponibilidad, plastificantes, colorantes, agentes opacificantes, fragancias, enzimas, edulcorantes, especias, vitaminas, conservantes, estabilizantes, antioxidantes, agentes de liberación (por ejemplo, matriz de lípido para liberación extendida tal como diestearato de gliceril), extensores, agentes de reticulación, agentes antibloqueo, agentes de eliminación de pegante, diluyentes, antiespumantes, agentes amortiguadores, agentes espumantes, agentes de carga, adyuvantes, aceleradores de flujo, agentes de liberación de moho, agentes granulantes, aglutinantes, aceites/grasas, modificadores de pH, absorbentes, planeadores (por ejemplo, dióxido de silicio), adhesivos, antiadherentes (por ejemplo, talco, almidón de maíz, dióxido de silicón coloidal (Cab-O-Sil™), DL-Leucina, sulfato de lauril de sodio, y estearatos metálicos), acidulantes, suavizantes, resinas, demulcentes, emulsionantes, agentes osmóticos, elastómeros, agentes blanqueadores (por ejemplo, metabisulfito de sodio, bisulfito de sodio u otros), agentes aversivos tales como amargantes (por ejemplo, sales de desnatonio tales como benzoato de desnatonio, sacárido de desnatonio y cloruro de desnatonio, octaacetato de sacarosa, quinina; flavonoides como quercetina y naringen; y quassinoides como quassin y brucina) y pungentes (por ejemplo, capsaicina, pipeline, isotiocianato de alilo y resiniferatoxina), combinaciones de éstos, y otros ingredientes funcionales, en cantidades adecuadas

para sus propósitos destinados. Los excipientes adecuados pueden estar en una forma líquida, semisólida, y/o sólida.

[0064] Los solventes y/o cosolventes ejemplares se pueden seleccionar, sin limitaciones, del grupo que consiste de etanol, propilenglicol, glicerina, polietilenglicol, y combinaciones de éstos.

[0065] El polietilenglicol sólido de peso molecular alto ejemplar se puede seleccionar, sin limitaciones, del grupo que consiste de PEG 3350, PEG 4000, PEG 4600, PEG 5000, PEG 6000, PEG 7000, PEG 8000, PEG de hasta 10000, y combinaciones de éstos.

[0066] El polietilenglicol líquido ejemplar se puede seleccionar, sin limitaciones, del grupo que consiste de PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 800, PEG 1000, PEG 2000, y combinaciones de éstos.

[0067] Los polímeros solubles en agua ejemplares se pueden seleccionar, sin limitaciones, del grupo que consiste de hidroxipropilmetilceulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), gomas, y combinaciones de éstos.

[0068] Los desintegrantes ejemplares se pueden seleccionar, sin limitaciones, del grupo que consiste de carmelosa cruzada, pregelatina, almidón, fumaratos de estearilo de sodio, y combinaciones de éstos.

Plastificantes

[0069] Los plastificantes ejemplares que pueden estar en la forma de dosis pueden incluir, pero no se limitan a, plastificantes de alcohol de azúcar tales como isomalt, maltitol, sorbitol, xilitol, eritritol, adonitol, dulcitol, pentaeritritol o manitol; o plastificante de poliol como glicerina, diglicerina, etilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, dipropilenglicol, un polietilenglicol de hasta 10.000 MW, neopentilglicol, propilenglicol, 1,3-propanodiol, 2-metil-1,3-propanodiol, trimetilolpropano, un poliéter poliol, etanol aminas; y mezclas de los mismos. Otros

plastificantes ejemplares pueden incluir, sin limitaciones, polímeros de peso molecular bajo, oligómeros, copolímeros, aceites, moléculas orgánicas pequeñas, polioles de peso molecular bajo que tienen hidroxilos alifáticos, plastificantes de tipo éster, éteres de glicol, poli(propilenglicol), polímeros de bloque múltiple, polímeros de bloque simple, plastificantes de tipo éster de citrato, y triacetina. Dichos plastificantes pueden incluir, 1,2-butilenglicol, 2,3-butilenglicol, glicol de estinero, éter de monoisopropilo de monopropilenglicol, éter de monoetilo de propilenglicol, éter de monoetilo de etilenglicol, éter de monoetilo de dietilenglicol, lactato de sorbitol, lactato de etilo, lactato de butilo, glicolato de etilo, sebacato de dibutilo, acetiltributylcitrato, citrato de trietilo, monoestearato de gliceril, polisorbato 80, citrato de trietilo de acetilo, citrato de tributilo y glicolato de alilo, y mezclas de éstos.

Colorantes

[0070] Los colorantes también pueden ser referidos acá como “tintes o pigmentos” o como un “agente colorante”. Los colorantes se refieren a un sustrato que imparte color y/o apariencia estética a la forma de dosis. Un tinte es una sustancia de color que tiene una afinidad al sustrato al cual es aplicado. El tinte puede ser aplicado en una solución acuosa, y requiere un mordiente para mejorar la rapidez del tinte sobre el sustrato. Un pigmento es un material que cambia el color de luz reflejada o transmitida como resultado de la absorción selectiva de longitud de onda. Este proceso físico difiere de la fluorescencia, fosforescencia, y otras formas de luminiscencia, en las cuales un material emite luz. Tanto los tintes como los pigmentos parecen ser coloreados porque ellos absorben algunas longitudes de onda de luz más que otras. En contraste con un tinte, un pigmento generalmente es insoluble, y no tiene afinidad por el sustrato.

[0071] Los colorantes ejemplares que pueden estar en la forma de dosis pueden incluir, pero no se limitan a, colores tales como, por ejemplo, blanco, negro, amarillo, azul, verde, rosa, rojo, naranja, violeta, índigo, y marrón. En modalidades

específicas, el color de la forma de dosis puede indicar el contenido (por ejemplo, uno o más ingredientes activos contenidos allí).

Agentes Saborizantes

- 5 **[0072]** “Agente saborizante” se refiere a una sustancia capaz de suministrar un sabor. Adicional a suministrar un factor palpable y placentero al usuario, el agente saborizante también puede enmascarar sabores indeseables presentes en la forma de dosis. El agente saborizante puede incluir agentes saborizantes naturales (por ejemplo, extractos).
- 10 **[0073]** “Extracto de sabor” se refiere a un agente saborizante obtenido al extraer una parte de una materia prima, por ejemplo, material animal o de planta, a menudo mediante el uso de un solvente tal como etanol o agua. La mayoría de las esencias naturales son obtenidas al extraer el aceite esencial de las flores, fruto, raíces, etc., o las plantas completas, a través de cuatro técnicas: expresión (cuando
- 15 el aceite es muy abundante y fácilmente obtenido, como en la cáscara de limón), absorción (generalmente logrado al remojar en alcohol, como granos de vainilla), maceración (usado para crear piezas más pequeñas del todo, como en la fabricación de extracto de menta, etc.), y destilación (usado con maceración, pero en varios casos, requiere conocimiento químico experto y la erección de alambiques
- 20 costosos),
- [0074]** Los agentes saborizantes ejemplares que pueden estar en la forma de dosis pueden incluir, pero no se limitan a, compuestos refrescantes de aliento como mentol, menta, y canela, granos de café, otros sabores o fragancias tales como sabores de fruta (por ejemplo, cereza, naranja, uva, etc.), especialmente los
- 25 utilizados para higiene oral, así como activos usados en limpieza dental y oral tales como bases de amonio cuaternario. El efecto de los sabores se puede mejorar usando mejoradores de sabor como ácido tartárico, ácido cítrico, vainilla, o similares.

Fragancias

[0075] Las fragancias ejemplares que pueden estar en la forma de dosis incluyen, pero no se limitan a, materias primas naturales y/o sintéticas para fragancias. Por ejemplo, aceites de perfume soluble en aceite, los cuales pueden o no estar en mezcla con aceites de perfume solubles en agua. Los materiales de perfume soluble en aceite son aceites esenciales naturales, o idénticos a naturales tales como aceite de naranja, aceite de lavanda, aceite de pino, aceite de eucalipto, aceite de limón, hoja de clavo, aceite de menta, aceite de cedro, aceite de romero, aceite de bergamota, aceite de lavandin, aceite de pachulí, aceite de manzanilla, aceite de jazmín, aceite de espiga, aceite de rosa, aceite de Vetiver, aceite de hinojo, aceite de anís, aceite de tomillo, aceite de germanio, mentol, y aceite de mejorana. Una fragancia animal es, por ejemplo, almizcle, castóreo, aber o zibet. Las esencias espagíricas también son conocidas en la técnica. Ellas están hechas al fermentar ciertas hierbas que luego son procesadas al producto final. Los ingredientes de fragancia sintética son, por ejemplo, aceites esenciales sintéticos tales como compuestos de compuestos simples tales como linalol, terpineol, nerol, citronela, benzaldehído, aldehído de canela, vainilla, etilvainilla, o metilacetofenona. Los materiales de fragancia también pueden ser aceites de perfume soluble en aceite sintético seleccionados del grupo usual que consiste de hidrocarburos fragantes, alcoholes, cetonas, aldehídos, éteres, ésteres, derivados de polieno. Otras fragancias que pueden ser usadas son catalogadas y descritas en referencias y bases de datos tales como S. Arctander, Perfume y Químicos de Sabor, Volúmenes I y II (1960, 1969; reimpresión en 2000); Materiales de Sabor y Fragancia de Allured (2005); y base de datos mantenida por el Instituto de Investigación para Materiales de Fragancia en www.rifm.org.

Edulcorantes

[0076] El término “edulcorante” se refiere a una sustancia capaz de suministrar un factor palpable y placentero al usuario, y/o capaz de enmascarar sabores indeseables presentes en la forma de dosis. Los edulcorantes ejemplares que pueden estar en la forma de dosis pueden incluir, pero no se limitan a, uno o
5 más edulcorantes artificiales, uno o más edulcorantes naturales, o una combinación de éstos. Los edulcorantes artificiales incluyen, por ejemplo, acesulfame y sus varias sales tales como sal de potasio (disponible como Sunett®), alitame, aspartame (disponible como NutraSweet® y Equal®), sal de aspartame-acesulfame (disponible como Twinsweet®), dihidrocalcona de neohesperidina, dihidrocalcona de
10 naringina, compuestos de dihidrocalcona, neotame, ciclamato de sodio, sacarina y sus varias sales tales como sal de sodio (disponible como Sweet’N Low®), Stevia, derivados de cloro de sacarosa tales como sacarosa (disponible como Kaltame® y Splenda®), y mogrosides. Los edulcorantes naturales incluyen, por ejemplo, glucosa, dextrosa, azúcar invertida, fructosa, sacarosa, glicirrizina; glicirrizinato de
15 monoamonio (vendido bajo el nombre comercial MagnaSweet®; Stevia rebaudiana (Steviosida), edulcorantes intensos naturales, tales como Lo Han Kuo, polioles tales como sorbitol, manitol, xilitol, eritritol, y similares.

Vitaminas

[0077] Como se usa acá, el término “vitamina” se refiere a un compuesto orgánico requerido por un organismo como un nutriente vital en cantidades limitadas. Un compuesto químico orgánico (o conjunto relacionado de compuestos) es denominado una vitamina cuando no puede ser sintetizado en cantidades suficientes por un organismo, y debe ser obtenido de la dieta. Así, el término es
20 condicional tanto en las circunstancias como en el organismo particular. Por ejemplo, el ácido ascórbico (Vitamina C) es una vitamina para humanos, pero no para la mayoría de otros animales, y la biotina y la Vitamina D son requeridas en la
25 dieta humana únicamente en ciertas circunstancias.

[0078] Las vitaminas humanas ejemplares que pueden estar en la forma de dosis pueden incluir, pero no se limitan a, Vitamina A (por ejemplo, retinol, retinal, y cuatro carotenoides incluyendo beta caroteno), Vitamina B1 (tiamina), Vitamina B2 (riboflavina), Vitamina B3 (por ejemplo, niacina y niacinamida), Vitamina B5 (ácido pantoténico), Vitamina B6 (por ejemplo, piridoxina, piridoxamina, y piridoxal), Vitamina B7 (biotina), Vitamina B9 (por ejemplo, ácido fólico y ácido folínico), Vitamina B12 (por ejemplo, cianocobalamina, hidroxocobalamina, y metilcobalamina), Vitamina C (ácido ascórbico), Vitamina D (colecalfiferol), Vitamina E (por ejemplo, tocoferoles y tocotrienoles), y Vitamina K (por ejemplo, filoquinona, fitonadiona, y menaquinonas).

Conservantes

[0079] El término “conservante”, como es usado acá, se refiere a un agente que extiende la vida de almacenamiento de la forma de dosis al retardar o conservar el deterioro del sabor, olor, color, textura, apariencia, valor terapéutico, o seguridad. Un conservante no necesita suministrar una acción letal e irreversible que resulta en destrucción o incapacitación celular microbiana parcial o completa. Esterilizantes, desinfectantes, esporicidas, viracidas y agentes de tuberculosis suministran dicho modo de acción irreversible, algunas veces referido como acción “bactericida”. En contraste, un conservante puede suministrar una acción inhibidora o bacteriostática que es reversible, y que los microbios objetivo pueden retomar la multiplicación si el conservante es removido. Las principales diferencias entre un conservante y un desinfectante principalmente involucran el modo de acción (un conservante previene el crecimiento en lugar de matar microorganismos) y el tiempo de exposición (un conservante tiene días a meses para actuar mientras que un desinfectante tiene máximo unos minutos para actuar).

Antioxidantes

[0080] Los antioxidantes ejemplares que pueden estar en la forma de dosis

pueden incluir, pero no se limitan a, fenoles estéricamente impedidos, aminas de arilo, tioureas, tiocarbamatos, fosfitos, ésteres de tioéter, y combinaciones de los anteriores. Otros ejemplos adecuados de antioxidantes incluyen, pero no se limitan

5 a, monofenoles alquilados, incluyendo pero no limitados a, 2,6-di-tert-butil-4-metilfenol, 2-tert-butil-4,6-di-metilfenol, 2,6-di-tert-butil-4-etilfenol, 2,6-di-tert-butil-4-n-butilfenol, 2,6-di-tert-butil-4-isobutilfenol, 2,6-diciclopentil-4-metilfenol, 2-(α -metilciclohexil)-4,6-dimetilfenol, 2,6-dioctadecil-4-metilfenol, 2,4,6- triclohexilfenol, 2,6-di-tert-butil-4-metoximetilfenol, nonilfenoles que son lineales o ramificados en
10 las cadenas laterales, por ejemplo, 2,6-di-nonil-4-metilfenol, 2,4-dimetil-6-(1'-metilundec-1'-il)fenol, 2,4-dimetil-6-(1'-metilheptadec-1'-il)fenol, 2,4-dimetil-6-(1'-metiltridec-1-il)fenol y mezclas de éstos, alquiltiometilfenolas, incluyendo pero no limitado a, 2,4-dioctiltiometil-6-tert-butilfenol, 2,4-dioctiltiometil-6-metilfenol, 2,4-dioetiltiometil-6-etilfenol, 2,6-di-dodeciltiometil-4-nonilfenol, hidroquinonas e
15 hidroquinonas alquiladas, incluyendo pero no limitado a, 2,6-di-tert-butil-4-metoxifenol, 2,5-di-tert-butilhidroquinona, 2,5-di-tert-amilhidroquinona, 2,6-difenil-4-octadeciloxifenol, 2,6-di-tert-butilhidroquinona, 2,5-di-tert-butil-4-hidroxianisol, 3,5-di-tert-butil-4- hidroxianisol, 3,5-di-tert-butil-4-hidroxifenil estearato, bis(3,5-di-tert-butil-4-hidroxifenil) adipato, tocoferoles, incluyendo pero no limitado a, α -tocoferol,
20 β -tocoferol, γ -tocoferol, δ -tocoferol y mezclas de éstos (vitamina E), éteres de tiodifenilo hidroxilados, incluyendo pero no limitado a, 2,2'-tiobis(6-tert-butil-4-metilfenol), 2,2'-tiobis(4-etilfenol), 4,4'-tiobis(6-tert-butil-3-metilfenol), 4,4'-tiobis(6-tert-butil-2-metilfenol), 4,4'-tiobis(3,6-di-sec-amilfenol), 4,4'-bis(2,6-dimetil-4-hidroxifenil)-disulfuro, alquilidenobisfenoles, incluyendo pero no limitado a, 2, 2'-
25 metilenebis(6-tert-butil-4-metilfenol), 2,2'-metilenebis(6-tert-butil-4-etilfenol), 2,2'-metilenebis[4-metil-6-(α -metilciclohexil)-fenol], 2,2'-metilenebis(4-metil-6-ciclohexilfenol), 2,2'-metilenebis(6-nonil-4-metilfenol), 2,2'-metilenebis(4,6-di-tert-butilfenol), 2,2'-etilidenbis(4,6-di-tert-butilfenol), 2,2'-etilidenbis(6-tert-butil-4-

isobutilfenol), 2,2'-metilenbis[6-(α -metilbencil)-4-nonilfenol], 2,2'-metilenbis[6-(α,α -dimetilbencil)-4-nonil fenol], 4,4'-metilenbis(2,6-di-tert-butilfenol), 4,4'-metilenebis(6-tert-butil-2-metilfenol), 1,1-bis(5-tert-butil-4-hidroxi-2-metilfenil)butano, 2,6-bis(3-tert-butil-5-metil-2-hidroxibencil)-4-metilfenol, 1,1,3-tris(5-tert-butil-4-hidroxi-2-metilfenil)butano, 1,1-bis(5-tert-butil-4-hidroxi-2-metil-fenil)-3-n-dodecilmercaptobutano, etilenglicol bis[3,3-bis(3'-tert-butil-4'-hidroxifenil)butirato], bis(3-tert-butil-4-hidroxi-5-metil-fenil)diciclopentadieno, bis[2-(3'-tert-butil-2'-hidroxi-5'-metilbencil)-6-tert-butil-4-metilfenil]tereftalato, 1,1-bis-(3,5-dimetil-2-hidroxifenil)butano, 2,2-bis(3,5-di-tert-butil-4-hidroxifenil)propano, 2,2-bis(5-tert-butil-4-hidroxi-2-metilfenil)-4-n-dodecilmercaptobutano, 1,5,5-tetra-(5-tert-butil-4-hidroxi-2-metilfenil)pentano, compuestos O-, N- y S-bencilo, incluyendo pero no limitado a, 3,5,3',5'-tetra-tert-butil-4,4'-dihidroxi dibencil éter, octadecil-4-hidroxi-3,5-dimetilbencilmercaptoacetato, tridecil-4-hidroxi-3,5-di-tert-butilbencilmercaptoacetato, tris(3,5-di-tert-butil-4-hidroxibencil)amina, bis(4-tert-butil-3-hidroxi-2,6-dimetilbencil)ditiotereftalato, bis(3,5-di-tert-butil-4-hidroxibenzil)sulfuro, isooctil-3,5-di-tert-butil-4-hidroxibencilmercaptoacetato, malonatos hidroxibencilados, incluyendo pero no limitado a, dioctadecil-2,2-bis(3,5-di-tert-butil-2-hidroxibencil)malonato, di-octadecil-2-(3-tert-butil-4-hidroxi-5-metilbencil)malonato, didodecilmercaptoetil-2,2-bis(3,5-di-tert-butil-4-hidroxibencil)malonato, bis[4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenil]-2,2-bis(3,5-di-tert-butil-4-hidroxibencil)malonato, compuestos de hidroxibencilo aromático, incluyendo pero no limitado a, 1,3,5-tris(3,5-di-tert-butil-4-hidroxibencil)-2,4,6-trimetilbenceno, 1,4-bis(3,5-di-tert-butil-4-hidroxibencil)-2,3,5,6-tetrametilbenceno, 2,4,6-tris(3,5-di-tert-butil-4-hidroxibencil)fenol, compuestos de triazina, incluyendo pero no limitado a, 2,4-bis(octilmercapto)-6-(3,5-di-tert-butil-4-hidroxianibno)-1,3,5-triazina, 2-octilmercapto-4,6-bis(3,5-di-tert-butil-4-hidroxianibno)-1,3,5-triazina, 2-octilmercapto-4,6-bis(3,5-di-tert-butil-4-hidroxifenoxi)-1.3.5-triazina, 2,4,6-tris-(3,5-di-tert-butil-4-hidroxifenoxi)-1,2,3-triazina, 1,3,5-tris(3,5-di-tert-butil-4-

hidroxibencil)isocianurato, 1,3,5-tris(4-tert-butil-3-hidroxi-2,6-dimetilbencil)isocianurato, 2,4,6-tris-(3,5-di-tert-butil-4-hidroxifeniletil)-1,3,5-triazina, 1.3.5-tris(3,5-di-tert-butil-4-hidroxi-fenilpropionil)-hexahidro-1,3,5-triazina, 1,3,5-tris(3,5-diciclohexil-4-hidroxibencil)iso-cianurato, bencilfosfonatos, incluyendo pero
5 no limitado a, dimetil-2,5-di-tert-butil-4-hidroxibencilfosfonato, dietil-3, 5-di-tert-butil-4- hidroxibencilfosfonato, dioctadecil3,5-di-tent-butil-4-hidroxibencilfosfonato, dioctadecil-5-tert-butil-4-hidroxi-3-metilbencilfosfonato, la sal de calcio de éster de monoetilo de ácido 3,5-di-tert-butil-4-hidroxibencilfosfónico, acilaminofenoles, incluyendo pero no limitado a, 4-hidroxilauranibdo, 4-hidroxistearanibdo, N-(3,5-di-
10 tert- butil-4-hidroxifenil)carbamato de octilo, ésteres de ácido de β -(3.5-di-tert-butil-4-hidroxifenil)propiónico con alcoholes mono- o polihídricos, por ejemplo, con metanol, etanol n-octanol, i-octanol, octadecanol, 1,6-hexanediol, 1,9-nonanediol, etilenglicol, 1,2-propanediol, neopentilglicol, tiodietilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, pentaeritritol, tris(hidroxietyl)isocianurato, N,N'-bis(hidroxietyl)oxamida,
15 3-tiaundecanol, 3- tiapentadecanol, trimetilhexanediol, trimetilolpropano, 4-hidroximetil-1-fosfa-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octano, ésteres de ácido β -(5-tert-butil-4-hidroxi-3-metilfenil)propiónico con alcoholes mono- o polihídricos, por ejemplo, con metanol, etanol, n-octanol, i-octanol, octadecanol, 1,6-hexanediol, 1,9-nonanediol, etilenglicol, 1,2-propanediol, neopentilglocol, tiodietilenglicol,
20 dietilenglicol, trietilenglicol, pentaeritritol, tris(hidroxietyl)isocianurato, N,N'-bis-(hidroxietyl)oxamida, 3-tiaundecanol, 3- tiapentadecanol, trimetilhexanediol, trimetilolpropane, 4-hidroximetil-1-fosfa-2,6,7- trioxabicyclo[2.2.2] octano; 3,9-bis[2-{3-(3-tert-butil-4-hidroxi-5-metilfenil)propioniloxi}-1,1-dimetiletil]-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]-undecano, ésteres de ácido 6-(3,5-diciclohexil-4-
25 hidroxifenil)propiónico con alcoholes mono- o polihídricos, por ejemplo, con metanol, etanol, octanol, octadecanol, 1,6-hexanediol, 1,9-nonanediol, etilenglicol, 1,2-propanediol, neopentilglicol, tiodietilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, pentaeritritol, tris(hidroxietyl)isocianurato, N,N'-bis(hidroxietyl)oxamida, 3-

tiaundecanol, 3-tiapentadecanol, trimetilhexanediol, trimetilolpropano, 4-
 hidroximetil-1-fosfa-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2] octano, ésteres de ácido 3,5-di-tert-
 butil-4-hidroxifenil acético con alcoholes mono- o polihídricos, por ejemplo, con
 metanol, etanol, octanol, octadecanol, 1,6-hexanediol, 1,9-nonanediol, etilenglicol,
 5 1,2-propanediol, neopentilglicol, tiodietilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol,
 pentaeritritol, tris(hidroxietil)isocianurato, N,N'-bis(hidroxietil)oxamida, 3-
 tiaundecanol, 3-tiapentadecanol, trimetilhexanediol, trimetilolpropano, 4-
 hidroximetil-1-fosfa-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octano, amidas de ácido 6-(3,5-di-tert-
 butil-4-hidroxifenil)propiónico, por ejemplo, N,N'-bis(3,5-di-tert-butil-
 10 hidroxifenilpropionil)hexametilenediamida, N,N'-bis(3,5-di-tert-butil-4-hidroxi
 fenilpropionil)trimetilenediamida. N,N'-bis(3,5-di-tert-butil-4-
 hidroxifenilpropionil)hidrazida, N,N'-bis[2-(3-[3,5-di-tert-butil-4-
 hidroxifenil]propioniloxi)etil]oxamida (Naugard®XL-1, suministrado por Uniroyal),
 ácido ascórbico (vitamina C), antioxidantes amínicos, incluyendo pero no limitado a,
 15 N,N'-di-isopropil-p-fenilenediamina, N,N'-di-sec-butil-p-fenilenediamina, N,N'-
 bis(1,4-dimetilpentil)-p-fenilenediamina, N,N'-bis(1-etil-3-metilpentil)-p-
 fenilenediamina, N,N'-bis(1-metilheptil)-p-fenilenediamina, N,N'-díciclohexil-p-
 fenilenediamina, N,N'-difenil-p-fenilenediamina, N,N'-bis(2-naftil)-p-fenilenediamina,
 N-isopropil-N'-fenil-p-fenilenediamina, N-(1,3-dimetilbutil)-N'-fenil-p-
 20 fenilenediamina, N-(1-metilheptil)-N'-fenil-p-fenilenediamina, N-ciclohexil-N'-fenil-p-
 fenilenediamina, 4-(p-toluenosulfamoil)difenilamina, N,N'-dimetil-N,N'-di-sec-butil-p-
 fenilenediamina, difenilamina, N-allildifenilamina, 4-isopropoxidifenilamina, N-fenil-
 1-naftilamina, N-(4-tert-octilfenil)-1-naftilamina, N-fenil-2-naftilamina, difenilamina
 octilada, incluyendo pero no limitado a, p,p'-di-tert-octildifenilamina, 4-n-
 25 butilaminofenol, 4-butilaminofenol, 4-nonanoilaminofenol, 4-dodecanoilaminofenol,
 4-octadecanoilaminofenol, bis(4-metoxifenil)amina 2,6-di-tert-butil-4-
 dimetilaminometilfenol, 2,4'-diaminodifenilmetano, 4,4'-diaminodifenilmetano,
 N,N,N',N'-tetrametil-4,4'-diaminodifenilmetano, 1,2-bis[(2-metilfenil)amino]etano,

1.2-bis(fenilamino)propano, (o-tolil)biguanida, bis[4-(1',3'-dimetilbutil)fenil]amina, N-fenil-1-naftilamina tert-octilada, una mezcla de mono- y tert-butil/tert-octildifenilaminas dialquiladas, una mezcla de nonildifenilaminas mono- y dialquiladas, una mezcla de dodecildifenilaminas mono- y dialquiladas, una mezcla de isopropil/isohexildifenilaminas mono- y dialquiladas, una mezcla de teak-butildifenilaminas mono- y dialquiladas, 2.3-dihidro-3,3-dimetil-4H-1,4-benzotiazina, fenotiazina, una mezcla de tert-butil/tert-octilfenotiazinas mono- y dialquiladas, una mezcla de tert-octil-fenotiazinas mono- y dialquiladas, N-allilfenotiazina, N,N,N',N'-tetrafenil-1,4-diaminobut-2-eno, y combinaciones de los anteriores.

10

Lubricantes/Agentes de Liberación

[0081] Los lubricantes/agentes de liberación para la forma de dosis pueden incluir, pero no se limitan a, ácidos grasos y sus sales, alcoholes grasos, ésteres grasos, acetatos de amina grasos y amidas grasas. Otros lubricantes adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, behenato de gliceril (Compritol™ 888), estearatos metálicos (por ejemplo, estearatos de magnesio, calcio y sodio), ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados (por ejemplo, Sterotex™), talco, ceras tales como cera de abejas y cera de carnauba, sílice, sílice pirógena, sílice coloidal, estearato de calcio, alcoholes grasos de cadena larga, ácido bórico, benzoato de sodio y acetato de sodio, cloruro de sodio, DL-Leucina, polietilenglicoles (por ejemplo, Carbowax™ 4000 y Carbowax™ 6000), oleato de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, sulfato de lauril de sodio, fumarato de estearilo de sodio (Pruv™), sulfato de lauril de magnesio, ácido esteárico, alcohol de estearilo, aceite mineral, parafina, celulosa microcristalina, glicerina, propilenglicol y combinaciones de éstos.

25

Extensores/Agentes Antibloqueo/Agentes Removedores de Pegamento

[0082] Los extensores/agentes antibloqueo/agentes removedores de pegamento adecuados para la forma de dosis pueden incluir, pero no se limitan a, almidones, almidones modificados, polivinilpirrolidona reticulada, celulosa reticulada, celulosa microcristalina, sílice, óxidos metálicos, carbonato de calcio, talco y mica.

Diluyentes

[0083] Los diluyentes adecuados útiles en las formas de dosis de acuerdo con la divulgación incluyen, pero no se limitan a, lactosa USP, lactosa USP (anhidra), lactosa USP (secada por rociado), almidón USP, almidón directamente compresible, manitol USP, sorbitol, monohidrato de dextrosa, celulosa microcristalina NF, dihidrato de fosfato de calcio dibásico NF, diluyentes a base de sacarosa, azúcar de repostería, monohidrato de sulfato de calcio monobásico, dihidrato de sulfato de calcio NF, trihidrato de lactato de calcio granular NF, dextratos NF (por ejemplo, Emdex™), dextrosa (por ejemplo, Cerelosa™), inositol, sólidos de cereal hidrolizado tales como Maltrons™ y Mor-Rex™, amilosa, celulosa en polvo (por ejemplo, Elcema™), carbonato de calcio, glicina, bentonita, polivinilpirrolidona, y similares.

Aceites/Grasas

[0084] Los aceites y grasas ejemplares que pueden estar en la forma de dosis pueden incluir, pero no se limitan a, aceite de almendra, aceite de argán, aceite de aguacate, aceite de canola, aceite de marañón, aceite de castor, manteca de cacao, aceite de coco, aceite de colza, aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de semilla de uva, aceite de avellana, aceite de cáñamo, lecitina hidroxilada, lecitina, aceite de linaza, aceite de macadamia, manteca de mango, aceite de manila, aceite de nuez de mongongo, aceite de oliva, aceite de palma, aceite de maní, aceite de pecana, aceite de perilla, aceite de nuez de pino, aceite de pistacho, aceite de semilla de

amapola, aceite de semilla de calabaza, aceite de salvado de arroz, aceite de cártamo, aceite de sésamo, manteca de karité, aceite de soya, aceite de girasol, aceite de nuez, y aceite de semilla de sandía. Otros aceites y grasas que pueden estar en el relleno de la cubierta PVA pueden incluir, pero no se limitan a, aceite de
5 pescado (omega-3), aceite de krill, grasas animales o vegetales, por ejemplo, en su forma hidrogenada, mono, di, y triglicéridos con ácidos grasos C12, C14, C16, C18, C20 y C22.

Modificadores de pH

10 **[0085]** Los modificadores de pH ejemplares que pueden estar en la forma de dosis pueden incluir, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de amonio, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y ácido nítrico.

15 Otros Excipientes

[0086] Otros excipientes ejemplares que pueden estar en la forma de dosis pueden incluir, pero no se limitan a, gelatina, proteínas vegetales tales como proteína de girasol, proteínas de soya, proteínas de algodón, proteínas de maní, proteínas de semilla de uva, proteínas de suero, aislados de proteína de suero,
20 proteínas sanguíneas, proteínas de huevo, proteínas acriladas, polisacáridos solubles en agua tales como alginatos, carrageninas, goma de guar, agar-agar, goma de xantano, goma de gellan, goma árabe y gomas relacionadas (goma ghatti, goma karaya, goma tragacanth), pectina, derivados solubles en agua de celulosa: alquilcelulosas hidroxialquilcelulosas e hidroxialquilalquilcelulosas, tales como
25 metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxibutilmetilcelulosa, ésteres de celulosa (acetilcelulosa), tales como hidroxibutilcelulosa, ésteres de celulosa de celulosa y hidroximetilcelulosa; carboxialquilcelulosas, carboxialquilalquilcelulosas,

ésteres de carboxialquilcelulosa tales como carboximetilcelulosa y sus sales de metales alcalinos; polímeros sintéticos solubles en agua tales como ácidos poliacrílicos, poliacrilamidas y ésteres de ácido poliacrílico, ácidos polimetacrílicos, polimetacrilamidas y ésteres de ácido polimetacrílico, acetatos de polivinilo, 5 alcoholes de polivinilo, acetatoftalatos de polivinilo (PVAP), poli(vinilpirrolidona y poli (PVP) de polivinilpirrolidona y ácidos acetato de vinilo (PVP); también son adecuados gelatina ftalatada, succinato de gelatina, gelatina reticulada, goma laca, derivados químicos solubles en agua del almidón, acrilatos y metacrilatos catiónicamente modificados que poseen, por ejemplo, un grupo amino terciario o 10 cuaternario, tal como el grupo dietilaminoetilo, que puede cuaternizarse si deseado; y otros polímeros similares; cargas inorgánicas, tales como óxidos de magnesio, aluminio, silicio, titanio, etc.

[0087] Otros excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden ser usados en la forma de dosis pueden incluir, sin limitaciones, un material hidrófobo, 15 incluyendo, pero no limitado a, hidrocarburos digestibles, de cadena larga (C₈-C₅₀, especialmente C₁₂-C₄₀), sustituidos o sin sustituir, tales como ceras naturales o sintéticas (tales como cera de abejas, glicowax, cera de castor y cera carnauba), alcoholes grasos (tales como alcohol de lauril, miristil, estearil, cetil o preferiblemente cetoestearil), ácidos grasos, incluyendo, pero no limitado a, mono- 20 diglicérido de ácidos grasos de cadena media (tal como caprílico, cáprico, caproico, láurico, oleico, linoleico), triglicéridos de cadena media, ésteres de ácido graso, glicéridos de ácido graso (mono, di, y triglicéridos), grasas hidrogenadas, hidrocarburos, ceras normales, ácido esteárico, alcohol estearílico y materiales hidrófobos e hidrófilos que tienen estructuras de hidrocarburo.

25 **[0088]** Excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales pueden además incluir alcoholes polivinílicos, pirrolidona de polivinilo, óxidos de polialquileno, ácido poliacrílico, celulosa, éteres de celulosa, esteres de celulosa, amidas de celulosa, acetatos de polivinilo, ácidos policarboxílicos y sales, ácido

acético, ácido caprílico, ácido oleico, poliaminoácidos o péptidos, poliamidas, poliacrilamida, copolímeros de ácidos maleico/acrílico, polisacáridos incluyendo almidón y gelatina, gomas naturales tales como xantano, y carrageninas. Por ejemplo, los polímeros se pueden seleccionar de poliacrilato y copolímeros de acrilato solubles en agua, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, dextrina, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, maltodextrina, polimetacrilatos, y combinaciones de éstos, o se seleccionan de alcoholes polivinílicos, copolímeros de alcohol polivinílico y hidroxipropil metil celulosa (HPMC), ácido metacrílico/metacrilato de metilo, ácido metacrílico/copolímeros de acrilato de etilo, ácido metacrílico/copolímeros de metacrilato de metilo, goma laca, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropil metilcelulosa, trimelitato de hidroxipropil metilcelulosa, ftalatos de acetato de celulosa, ftalatos de acetato de polivinilo, aceite de castor PEG-35, glicéridos de caprilocaproil polioxil-8, diestearato de gliceril, y combinaciones de éstos.

Tensoactivos con valor HLB mayor a 10

[0089] Los tensoactivos con HLB alto adecuados pueden incluir, sin limitaciones polisobrato80-monooleato de sorbitan de polioxietileno (20), aceite de castor hidrogenado polioxil 40, aceite de castor polioxil 35, glicéridos de macrogol de caprilocaproil, y combinaciones de éstos.

Tasa de Liberación

[0090] Las formas de dosis divulgadas acá pueden exhibir un perfil de liberación inmediata.

[0091] En ciertas modalidades, las formas de dosis divulgadas acá liberan por lo menos aproximadamente 80%, por lo menos aproximadamente 85%, por lo menos aproximadamente 90%, por lo menos aproximadamente 95%, o por lo menos aproximadamente 98% del agente activo dentro de 15 minutos medido por

disolución in vitro en un Aparato USP 1 (cesta de malla #40), en un Aparato USP 2 (paleta), o en un Aparato USP 3 (cilindro reciprocante) en medio acuoso (a un pH que varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 8) a aproximadamente 37°C.

[0092] En ciertas modalidades, las formas de dosis divulgadas acá liberan por lo menos aproximadamente 80%, por lo menos aproximadamente 85%, por lo menos aproximadamente 90%, por lo menos aproximadamente 95%, o por lo menos aproximadamente 98% del agente activo dentro de 30 minutos medido por disolución in vitro en un Aparato USP 1 (cesta de malla #40), en un Aparato USP 2 (paleta), o en un Aparato USP 3 (cilindro reciprocante) en medio acuoso (a un pH que varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 8) a 37°C.

[0093] En ciertas modalidades, las formas de dosis divulgadas acá liberan por lo menos aproximadamente 80%, por lo menos aproximadamente 85%, por lo menos aproximadamente 90%, por lo menos aproximadamente 95%, o por lo menos aproximadamente 98% del agente activo dentro de 45 minutos medido por disolución in vitro en un Aparato USP 1 (cesta de malla #40), en un Aparato USP 2 (paleta), o en un Aparato USP 3 (cilindro reciprocante) en un medio acuoso (a un pH que varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 8) a 37°C.

[0094] En ciertas modalidades, las formas de dosis divulgadas acá liberan por lo menos aproximadamente 80%, por lo menos aproximadamente 85%, por lo menos aproximadamente 90%, por lo menos aproximadamente 95%, o por lo menos aproximadamente 98% del agente activo dentro de 60 minutos medido por disolución in vitro en un Aparato USP 1 (cesta de malla #40), en un Aparato USP 2 (paleta), o en un Aparato USP 3 (cilindro reciprocante) en un medio acuoso (a un pH que varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 8) a temperatura ambiente.

[0095] Las formas de dosis divulgadas acá pueden exhibir un perfil de liberación extendida.

[0096] En ciertas modalidades, la forma de dosis divulgada acá puede liberar aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 30% en peso del agente activo en 1 hora, aproximadamente 25% en peso a aproximadamente 50% en peso del agente activo a 2 horas, aproximadamente 40% en peso a aproximadamente 80% en peso del agente activo a 4 horas, aproximadamente 65% en peso a aproximadamente 95% en peso del agente activo a 8 horas, de aproximadamente 80% en peso a aproximadamente 100% en peso a 12 horas, y mayor a 90% en peso del agente activo a 24 horas, en cada caso, medido por una disolución in vitro en un Aparato USP 1 (cesta) a 100 rpm, en un Aparato USP 2 (paleta) a 50 rpm, 75 rpm, o 100 rpm, o en un Aparato USP 3 (cilindro reciprocante) en medio acuoso (a un pH de 1-8) a 37°C.

[0097] En ciertas modalidades, la forma de dosis divulgada acá puede liberar aproximadamente 15% en peso a aproximadamente 25% en peso del agente activo en 1 hora, aproximadamente 30% en peso a aproximadamente 40% en peso del agente activo a 2 horas, aproximadamente 55% en peso a aproximadamente 75% en peso del agente activo a 4 horas, aproximadamente 75% en peso a aproximadamente 85% en peso del agente activo a 8 horas, de aproximadamente 90% en peso a aproximadamente 100% en peso a 12 horas, y mayor a 95% en peso del agente activo a 24 horas, en cada caso, medido por una disolución in vitro en un Aparato USP 1 (cesta) a 100 rpm, en un Aparato USP 2 (paleta) a 50 rpm, 75 rpm, o 100 rpm, o en un Aparato USP 3 (cilindro reciprocante) en medio acuoso (a un pH de 1-8) a 37°C.

[0098] En ciertas modalidades, el perfil de liberación del ingrediente farmacéutico activo de la forma de dosis después de un estudio de estabilidad acelerado es comparable a su perfil de liberación antes del estudio de estabilidad acelerado. En algunas modalidades, el perfil de liberación del ingrediente farmacéutico activo de la forma de dosis después de un estudio de estabilidad acelerado puede tener un factor de similitud (f_2) no menor a aproximadamente 50

(por ejemplo, de aproximadamente 50, aproximadamente 55, aproximadamente 60, aproximadamente 65, aproximadamente 70, o aproximadamente 75 a aproximadamente 80, aproximadamente 85, aproximadamente 90, aproximadamente 95, o aproximadamente 100), comparado con el perfil de liberación del ingrediente farmacéutico activo de la forma de dosis antes del estudio de estabilidad acelerado. Los términos “comparable” y “factor de similitud (f2)” pueden ser usados acá de forma intercambiable y significan que el perfil de liberación del ingrediente farmacéutico activo después de un estudio de estabilidad acelerado es considerado como similar o bioequivalente si el valor f2 es no menor a aproximadamente 50, en comparación con el perfil de liberación del ingrediente farmacéutico activo antes del estudio de estabilidad acelerado.

[0099] El factor de similitud (f2) puede ser usado cuando se comparan los perfiles de disolución de los productos de prueba y de referencia. El factor de similitud (f2) puede ser calculado con base en la siguiente ecuación:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \cdot 100 \right\}$$

donde n es el número de puntos de tiempo, R_t es el valor de disolución del lote de referencia en el tiempo t, y T_t es el valor de disolución del lote de prueba en el tiempo t, como es indicado en la Guía del FDA para la Industria emitido en diciembre de 2017 relacionado con estudios de bioequivalencia para formas de dosis orales sólidas (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/waiver-vivo-bioavailability-and-bioequivalence-studies-immediate-release-solid-oral-dosage-forms>, sección III, parte C, incorporada acá por referencia).

[0100] El estudio de estabilidad acelerado de acuerdo con las presentes modalidades puede ser realizado por aproximadamente 2 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 7 días, aproximadamente 14 días, aproximadamente 21 días, aproximadamente 28 días, aproximadamente 56 días, aproximadamente 84 días, aproximadamente 112 días, aproximadamente 140 días, aproximadamente

168 días, aproximadamente 365 días, aproximadamente 1 mes, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 12 meses, de aproximadamente 2 días a aproximadamente 12 meses, de aproximadamente 7 días a aproximadamente 12 meses, de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 12 meses, de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 6 meses, o de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 3 meses. En una modalidad, el estudio de estabilidad acelerado puede ser realizado por al menos aproximadamente un mes. En una modalidad, el estudio de estabilidad acelerado puede ser realizado por al menos aproximadamente dos meses. En una modalidad, el estudio de estabilidad acelerado puede ser realizado por al menos aproximadamente tres meses.

[0101] El estudio de estabilidad acelerado de acuerdo con las presentes modalidades puede ser realizado a una temperatura en el rango de aproximadamente 25°C a aproximadamente 40°C y a una humedad en el rango de aproximadamente 60% a aproximadamente 75%. En ciertas modalidades, el estudio de estabilidad acelerado puede ser realizado a una temperatura de aproximadamente 40°C y una humedad relativa de aproximadamente 75%.

[0102] En una modalidad, el factor de similitud (f_2) entre el perfil de liberación del API de una forma de dosis de acuerdo con una modalidad después de un estudio acelerado de estabilidad a 40°C y 75% de humedad relativa por aproximadamente un mes y su perfil de liberación antes del estudio acelerado de estabilidad varía de aproximadamente 50 a aproximadamente 70, de aproximadamente 55 a aproximadamente 65, o de aproximadamente 58 a aproximadamente 62.

[0103] En una modalidad, el factor de similitud (f_2) entre el perfil de liberación del API de una forma de dosis de acuerdo con una modalidad después de un estudio acelerado de estabilidad a 40°C y 75% de humedad relativa por aproximadamente dos meses y su perfil de liberación antes del estudio acelerado de estabilidad varía

de aproximadamente 50 a aproximadamente 70, de aproximadamente 53 a aproximadamente 68, o de aproximadamente 55 a aproximadamente 66.

[0104] En una modalidad, el factor de similitud (f2) entre el perfil de liberación del API de una forma de dosis de acuerdo con una modalidad después de un estudio
5 acelerado de estabilidad a 40°C y 75% de humedad relativa por aproximadamente tres meses y su perfil de liberación antes del estudio acelerado de estabilidad varía de aproximadamente 50 a aproximadamente 95, de aproximadamente 51 a aproximadamente 60, de aproximadamente 52 a aproximadamente 55, de aproximadamente 85 a aproximadamente 95, o de aproximadamente 88 a
10 aproximadamente 92.

[0105] El perfil de liberación/disolución de un ingrediente farmacéutico activo (API) de una forma de dosis puede ser medido de acuerdo con la guía del FDA de diciembre de 2017 ([https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/waiver-vivo-bioavailability-and-bioequivalent-studies-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/waiver-vivo-bioavailability-and-bioequivalent-studies-immediate-release-solid-oral-dosage-forms)

[immediate-release-solid-oral-dosage-forms](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/waiver-vivo-bioavailability-and-bioequivalent-studies-immediate-release-solid-oral-dosage-forms)), incorporado acá por referencia.
15 específicamente, el perfil de liberación/disolución de un API puede ser medido por una disolución in vitro en un Aparato USP (cesta) a 100 rpm, en un Aparato USP 2 (paleta) a 50 rpm, 75 rpm, o 100 rpm, o en un Aparato USP 3 (cilindro reciprocante) en medio acuoso (a un pH de 1-8) a 37°C usando 500 mL (o 900 mL con justificación
20 adecuada) del siguiente medio de disolución: (1) 0.1 N HCl o Fluido Gástrico Simulado (SGF) USP sin enzimas, (2) un amortiguador de pH 4.5, (3) un amortiguador de pH 6.8 o Fluido Intestinal Simulado USP sin enzimas.

[0106] Se debe entender que las formas de dosis divulgadas acá demuestran un perfil de liberación comparable (al perfil de liberación antes de un estudio
25 acelerado de estabilidad) después de un estudio de estabilidad realizado a por lo menos un valor de temperatura en el rango de aproximadamente 25°C a aproximadamente 40°C (por ejemplo, a aproximadamente 40°C) y a por lo menos un valor de humedad en el rango de aproximadamente 60% a aproximadamente

75% (por ejemplo, a aproximadamente 75% de humedad) y después de por lo menos un punto de tiempo de los puntos de tiempo T=1 mes, T= 2 meses, y T=3 meses. La forma de dosis puede, pero no necesariamente, demostrar un perfil de liberación comparable (al perfil de liberación antes de un estudio acelerado de estabilidad) después de un estudio de estabilidad realizado en cada temperatura, humedad, y valor de punto de tiempo dentro del rango definido. Así, una forma de dosis que mantiene un perfil de liberación después de un estudio acelerado de estabilidad a, por ejemplo, 30°C, a 70% de humedad, y a T=1 mes que es comparable con su perfil de liberación antes del estudio de estabilidad, cumpliría con la característica definida incluso si esa misma forma de dosis no mantiene un perfil de liberación comparable después de un estudio acelerado de liberación a, por ejemplo, 35°C, a una humedad de 85%, y a T=3 meses. De forma similar, una forma de dosis exhibe un factor de similitud (f2) mayor a 50 después de un estudio acelerado de estabilidad a, por ejemplo, 40°C, a 75% de humedad, y a T=1 mes, cumpliría con la característica definida incluso si esa misma forma de dosis no exhibe un factor de similitud (f2) mayor a 50 después de un estudio acelerado de estabilidad a, por ejemplo, 40°C, a una humedad de 75%, y a T=2 meses.

Métodos de Preparación, Estabilización, y Tratamiento

[0107] En algunas modalidades, la presente invención está dirigida a un método para estabilizar un perfil de liberación de una forma de dosis. El método puede comprender incorporar un tensoactivo y por lo menos un lípido sólido o semisólido en una forma de dosis que comprende un ingrediente farmacéutico activo y curar la forma de dosis. El tensoactivo puede tener un valor HLB de menos de 10. El perfil de liberación de un ingrediente farmacéutico activo de una forma de dosis estabilizada de acuerdo con este método después de un estudio acelerado de estabilidad puede ser comparable con su perfil de liberación antes de un estudio acelerado de estabilidad.

[0108] La incorporación de un tensoactivo con el por lo menos un lípido sólido o semisólido puede comprender formar una mezcla homogénea. La mezcla homogénea puede formar una matriz.

[0109] El curado de la forma de dosis puede ser realizado a una temperatura que varía de aproximadamente 10°C a aproximadamente 100°C, de aproximadamente 20°C a aproximadamente 80°C, o de aproximadamente 30°C a aproximadamente 60°C. La duración del curado puede variar de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 14 días, de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 10 días, o de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 7 días. En una modalidad, el curado de la forma de dosis puede ser realizado a una temperatura de 50°C por aproximadamente 7 días.

[0110] En algunas modalidades, el método para estabilizar el perfil de liberación del ingrediente farmacéutico activo de la forma de dosis puede además comprender disolver o suspender un ingrediente farmacéutico activo en la mezcla homogénea o en la matriz.

[0111] En ciertas modalidades, el método para estabilizar el perfil de liberación del ingrediente farmacéutico activo de la forma de dosis puede además comprender dosificar el ingrediente farmacéutico activo disuelto o suspendido en la mezcla homogénea o en la matriz dentro de cavidades preformadas usando una máquina de troquel giratorio. Las cavidades de ampolla dosificada pueden luego ser enfriadas y selladas. Este enfoque puede eliminar la necesidad de rellenos, maximizando de este modo la cantidad de materiales mejoradores de solubilidad y/o biodisponibilidad usados.

[0112] En otras modalidades, el método para estabilizar el perfil de liberación del ingrediente farmacéutico activo de la forma de dosis puede además comprender llenar el ingrediente farmacéutico activo disuelto o suspendido dentro de la mezcla homogénea o dentro de la matriz en una cápsula de cubierta suave o en una cápsula

de cubierta dura (por ejemplo, una cápsula de gelatina suave o una cápsula a base de almidón o carragenina).

[0113] En otras modalidades, el método para estabilizar el perfil de liberación del ingrediente farmacéutico activo de la forma de dosis puede además comprender

5 solidificar el ingrediente farmacéutico activo disuelto o suspendido dentro de la mezcla homogénea o dentro de la matriz y comprimir el ingrediente farmacéutico activo solidificado dentro de la mezcla homogénea o dentro de la matriz en una tableta. La solidificación del ingrediente farmacéutico activo disuelto o suspendido dentro de la mezcla homogénea o dentro de la matriz puede comprender secar en
10 túneles de secado, liofilizar, o enfriar el ingrediente farmacéutico activo disuelto o suspendido dentro de la mezcla homogénea o dentro de la matriz.

[0114] En modalidades adicionales, el método para estabilizar el perfil de liberación del ingrediente farmacéutico activo de la forma de dosis puede además comprender extruir el ingrediente farmacéutico activo disuelto o suspendido dentro
15 de la mezcla homogénea o dentro de la matriz.

[0115] En algunas modalidades, la presente invención está dirigida a un método para preparar una forma de dosis. Un método ejemplar puede comprender mezclar un ingrediente farmacéutico activo con un tensoactivo y con por lo menos un lípido sólido o semisólido para formar una mezcla. El método además puede
20 comprender calentar la mezcla para fundir el por lo menos un lípido sólido o semisólido para formar una mezcla fundida. El método además puede comprender formar la mezcla fundida en una forma de dosis y curar la forma de dosis.

[0116] En una modalidad, la formación de la mezcla fundida en una forma de dosis puede comprender dosificar la mezcla fundida en una cavidad de ampolla
25 preformada. En una modalidad, la formación de la mezcla fundida en una forma de dosis puede comprender encapsular la mezcla fundida en una cápsula de cubierta dura o una cápsula de cubierta suave.

[0117] Otro método ejemplar puede comprender mezclar un ingrediente farmacéutico activo con un tensoactivo con un valor HLB de menos de 10 y con por lo menos un lípido sólido o semisólido en un extrusor. El método además puede comprender extruir el ingrediente farmacéutico activo, el tensoactivo, y el por lo menos un lípido sólido o semisólido para formar una forma de dosis. El método puede además comprender curar la forma de dosis.

[0118] Otro método ejemplar puede comprender solubilizar/disolver un ingrediente farmacéutico activo, un tensoactivo con un valor HLB de menos de 10, y el por lo menos un lípido sólido o semisólido en un solvente. El método además puede comprender secar por rociado o congelar por rociado el ingrediente farmacéutico activo solubilizado/disuelto, el tensoactivo, y el por lo menos un lípido sólido o semisólido para formar un polvo. El método además puede comprender curar el polvo.

[0119] El perfil de liberación de un ingrediente farmacéutico activo de una forma de dosis preparada de acuerdo con estos métodos después de un estudio acelerado de estabilidad puede ser comparable con su perfil de liberación antes de un estudio acelerado de estabilidad.

[0120] El curado de la forma de dosis en los varios métodos de preparación descritos acá puede ser realizado a una temperatura en el rango de aproximadamente 10°C a aproximadamente 100°C, de aproximadamente 20°C a aproximadamente 80°C, o de aproximadamente 30°C a aproximadamente 60°C. La duración del curado puede variar de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 14 días, de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 10 días, o de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 7 días. En una modalidad, el curado de la forma de dosis puede ser realizado a una temperatura de 50°C por aproximadamente 7 días.

[0121] Cualquiera de los ingredientes farmacéuticos activos, tensoactivos, lípidos sólidos o semisólidos, solventes, y otros rellenos y/o excipientes divulgados

acá pueden ser incorporados en la forma de dosis en varios pasos en cualquiera de los métodos divulgados acá (por ejemplo, los varios componentes adicionales pueden ser mezclados, disueltos, suspendidos, calentados, enfriados, curados, extruidos, solidificados, secados, etc., con el lípido sólido o semisólido, el tensoactivo con valor HLB de menos de 10, y el ingrediente farmacéutico activo).

[0122] En algunas modalidades, la presente invención está dirigida a un método de tratamiento que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de las formas de dosis divulgadas acá.

EJEMPLOS ILUSTRATIVOS

[0123] Los siguientes ejemplos se definen para ayudar en el entendimiento de la divulgación y no se deben considerar como que limitan específicamente la divulgación descrita y reclamada acá. Dichas variaciones de la divulgación, incluyendo la sustitución de todos los equivalentes conocidos ahora o desarrollados después, los cuales estarían dentro de la competencia del experto en la materia, y cambios en formulación o cambios menores en diseño experimental, se deben considerar que caen dentro del alcance de la divulgación incorporada acá.

Ejemplo 1

[0124] El perfil de disolución/liberación de tres formulaciones (resumidas en la Tabla 1 a continuación) se ilustra en las Figuras 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, y 3B. Las Figuras 1A, 2A, y 3A ilustran el perfil de disolución/liberación de formulaciones sin curar. Las Figuras 1B, 2B, y 3B ilustran el perfil de disolución/liberación de formulaciones curadas. Las formulaciones de las Figuras 1B, 2B, y 3B fueron curadas a una temperatura de aproximadamente 50°C por aproximadamente 7 días. El perfil de disolución de cada formulación (curada y sin curar) fue probado en cuatro puntos de tiempo durante el estudio acelerador de estabilidad: 1) inmediatamente

después de la preparación (T=0), 2) después de un mes de almacenamiento (T=1 mes), 3) después de dos meses de almacenamiento (T=2 meses), y 4) después de tres meses de almacenamiento (T=3 meses). Las condiciones de almacenamiento del estudio acelerador de estabilidad fueron 40°C y 75% de humedad relativa. Todas las muestras fueron evaluadas en triplicado.

Tabla 1 – Resumen de Formulaciones

	Función	Muestra 1A (sin curar) y Muestra 1B (curada)	Muestra 2A (sin curar) y Muestra 2B (curada)	Muestra 3A (sin curar) y Muestra 3B (curada)
Glicéridos de caprilcaproil polioxil-8	Tensoactivo / solubilizante dispersable en agua no iónico	30% p/p	--	20% p/p
Diestearato de gliceril	Matriz de lípido para liberación extendida	45% p/p	10% p/p	45% p/p
Monoestearato de polietilenglicol	Tensoactivo / solubilizante dispersable en agua no iónico	--	55% p/p	--
Monoestearato de sorbitan	Tensoactivo de HLB bajo	--	10% p/p	10% p/p
Acetaminofén	Ingrediente farmacéutico activo	25% p/p	25% p/p	25% p/p

[0125] La Figura 1A ilustra el perfil de disolución/liberación de la Muestra 1A sin curar por 12 horas, probado a T=0, T=1 mes, T=2 meses, y T=3 meses. Cada

muestra fue evaluada en triplicado. Los valores numéricos promedio se resumen en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2 – Muestra 1A Sin Curar

Tiempo (min)	T=0	T=1 mes	T=2 meses	T=3 meses
	%API Liberado	%API Liberado	%API Liberado	%API Liberado
0	0.7177	-0.2775	-3.3362	-0.8461
30	9.7829	9.9446	10.3479	7.9582
60	15.1469	20.2993	21.2360	14.1973
120	23.9885	43.4703	42.3757	24.8543
150	28.0290	52.6619	51.8968	29.9244
180	31.7790	60.2128	60.4240	35.9146
210	35.7342	66.9556	68.2366	40.4056
240	39.9726	75.7525	76.6862	44.9129
270	44.0579	84.7167	84.1851	49.0879
300	48.0196	91.6549	91.0536	53.2342
330	51.7357	96.6436	94.7356	57.2340
360	55.8591	99.3410	100.3505	61.5327
375	57.8752	100.0963	101.3215	63.2950
420	65.7513	102.9264	104.9437	69.3258
450	72.4269	103.8718	106.4658	72.7830
480	81.1416	103.9400	107.3015	76.4571
510	89.7145	104.4924	108.0903	80.8960
540	96.7083	104.4126	108.5188	85.7389
570	101.3579	104.5505	108.8533	98.2156
600	103.4120	104.5820	109.2629	102.4643
660	104.7596	104.3206	109.3843	108.6344
720	105.0351	104.3879	109.2774	111.5776

5 **[0126]** La Figura 1B ilustra el perfil de disolución/liberación de la Muestra 1B curada por 12 horas, probada en T=0, T=1 mes, T=2 meses, y T=3 meses. Cada

muestra fue evaluada en triplicado. Los valores numéricos se resumen en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3 – Muestra 1BA Curada

Tiempo (min)	T=0	T=1 mes	T=2 meses	T=3 meses
	%API Liberado	%API Liberado	%API Liberado	%API Liberado
0	-0.3369	-1.5666	-0.9081	-0.3369
30	9.2047	10.7921	11.1492	9.2047
60	13.8437	18.4264	17.2328	13.8437
120	21.4863	29.9921	26.0494	21.4863
150	25.0108	34.6345	29.6538	25.0108
180	28.4535	38.8397	32.9692	28.4535
210	31.7202	42.6213	36.0571	31.7202
240	34.9273	46.1745	39.5997	34.9273
270	38.1016	49.3989	41.9430	38.1016
300	40.8347	52.4979	44.4505	40.8347
330	43.7217	56.3932	47.3237	43.7217
360	46.5432	60.5540	50.2931	46.5432
375	47.4758	61.6602	50.1127	47.4758
420	51.8884	66.8590	54.7888	51.8884
450	54.3841	69.5606	57.0688	54.3841
480	56.7620	72.7361	59.3102	56.7620
510	59.1285	75.8903	61.4698	59.1285
540	61.2732	78.3388	63.4705	61.2732
570	61.4111	80.0188	65.4147	63.4111
600	65.3453	80.1155	67.3376	65.3453
660	69.0058	86.8234	70.8911	69.0058
720	73.5278	89.7450	74.0413	73.5278

5 **[0127]** La Figura 2A ilustra el perfil de disolución/liberación de la Muestra 2A sin curar por 24 horas, probado a T=0, T=1 mes, T=2 meses, y T=3 meses. Cada

muestra fue evaluada en triplicado. Los valores numéricos promedio se resumen en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4 – Muestra 2A Sin Curar

Tiempo (horas)	T=0	T=1 mes	T=2 meses	T=3 meses
	%API Liberado	%API Liberado	%API Liberado	%API Liberado
0	-0.3069	-0.3679	-0.3492	-2.4271
1	18.8591	19.8497	17.1222	20.2608
2	38.8489	31.1439	26.0091	30.5319
3	34.7842	39.6389	32.6482	38.3630
4	40.8885	46.5522	38.0649	44.8454
5	47.0585	52.5228	42.6969	50.4537
6	53.3124	57.8028	46.6773	55.3972
7	59.6165	62.4938	50.1881	59.9694
8	66.3600	66.8798	53.3334	64.1287
9	72.6844	70.7342	56.2548	68.0665
10	76.7313	74.2168	59.0190	71.4978
11	79.9411	77.2682	62.1190	74.9427
12	82.8726	80.2988	65.3004	78.1970
13	84.9382	82.9110	68.5609	81.3610
14	88.6641	86.1824	72.7258	85.0306
15	90.5393	88.3449	75.5070	87.5209
16	92.1850	90.3059	78.0291	89.5447
17	94.1397	91.9317	80.8947	91.5410
18	95.5139	93.4544	83.4395	93.9073
19	96.3510	94.8128	85.4425	95.9321
20	97.2941	96.0568	87.6546	97.3829
21	97.9538	97.1574	89.3137	98.6499
22	98.3182	97.6276	90.8879	99.4952
23	98.8773	98.5599	92.2897	100.6380
24	99.0326	99.5414	93.1273	101.2612

[0128] La Figura 2B ilustra el perfil de disolución/liberación de la Muestra 2B curada por 24 horas, probado a T=0, T=1 mes, T=2 meses, y T=3 meses. Cada muestra fue evaluada en triplicado. Los valores numéricos promedio se resumen en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 5 – Muestra 2B Curada

Tiempo (horas)	T=0	T=1 mes	T=2 meses	T=3 meses
	%API Liberado	%API Liberado	%API Liberado	%API Liberado
0	1.8967	-0.5081	0.3888	-1.4102
1	27.0055	30.5650	31.8496	28.1964
2	37.9868	43.0656	44.4535	40.6087
3	46.5163	50.9476	53.2489	48.8300
4	53.7979	58.8969	60.1505	55.0469
5	60.1262	64.3684	65.8966	60.3081
6	65.8182	68.9087	70.8655	64.5786
7	71.0231	72.9265	74.5800	68.3854
8	75.8241	76.2842	78.1271	71.8019
9	80.2436	79.3073	81.0745	74.8340
10	84.3421	81.9757	83.2683	77.4714
11	87.8966	84.2873	85.7209	79.9011
12	91.0517	86.3350	87.7096	82.0626
13	94.0727	88.1965	90.0054	84.0902
14	97.3603	90.1192	92.3609	86.5283
15	99.3700	91.5466	93.6773	88.0414
16	101.2103	92.8651	95.1133	89.5684
17	102.7997	94.0665	96.5772	90.8437
18	104.0940	95.1637	97.8068	92.1748
19	105.2679	95.9852	99.5992	93.3561
20	106.0900	97.2495	101.0080	94.2816

21	106.9921	98.0713	102.2153	95.2003
22	107.8282	98.8892	103.3792	96.3435
23	108.3921	99.6720	104.6413	97.2337
24	108.7660	100.3064	105.3900	97.6465

[0129] La Figura 3A ilustra el perfil de disolución/liberación de la Muestra 3A sin curar por 24 horas, probado a T=0, T=1 mes, T=2 meses, y T=3 meses. Cada muestra fue evaluada en triplicado. Los valores numéricos promedio se resumen en

5 la Tabla 6 a continuación.

Tabla 6 – Muestra 3A Sin Curar

Tiempo (horas)	T=0	T=1 mes	T=2 meses	T=3 meses
	%API Liberado	%API Liberado	%API Liberado	%API Liberado
0	-1.7279	1.1294	-1.5557	-1.8819
1	9.1639	6.7655	11.1204	8.9651
2	15.5529	11.9097	18.9095	15.7764
3	20.9368	16.1016	25.4474	21.2228
4	25.7843	19.8232	31.3212	25.8728
5	30.1385	23.2196	36.4783	30.1168
6	34.2958	26.2887	41.2382	33.8716
7	38.2777	29.2279	45.6690	37.4609
8	42.0463	32.0056	49.8652	40.8827
9	45.7329	34.6794	53.8367	43.9100
10	49.3468	37.2270	57.5605	46.7757
11	52.8164	39.6440	61.0824	49.4439
12	56.2299	41.9755	64.4759	51.9624
13	59.5503	44.2100	67.8617	54.1958
14	62.8682	46.3467	70.8983	56.5211
15	66.0646	48.4249	73.8361	58.4972
16	69.1592	50.4087	76.6748	60.3713

17	72.1714	52.3199	79.3599	62.5202
18	74.9780	54.1783	82.0014	64.1224
19	77.6212	56.3268	84.4600	65.6152
20	80.1234	59.3911	86.9037	67.0474
21	82.4358	61.5538	89.1148	68.5034
22	84.6193	63.5987	91.3970	70.0018
23	86.6312	65.4621	93.6217	71.3014
24	88.4570	67.2231	95.6351	72.4307

[0130] La Figura 3B ilustra el perfil de disolución/liberación de la Muestra 3B curada por 24 horas, probado a T=0, T=1 mes, T=2 meses, y T=3 meses. Cada muestra fue evaluada en triplicado. Los valores numéricos promedio se resumen en la Tabla 7 a continuación.

Tabla 5 – Muestra 2B Curada

Tiempo (horas)	T=0	T=1 mes	T=2 meses	T=3 meses
	%API Liberado	%API Liberado	%API Liberado	%API Liberado
0	1.3848	-0.6321	-1.0943	-1.4966
1	7.5809	4.8413	4.1464	4.8258
2	11.9253	8.8234	7.9355	9.6205
3	15.4872	11.8975	11.0884	13.5661
4	18.6128	15.2779	13.8193	17.0945
5	21.4518	17.8362	16.3556	20.2457
6	24.0269	20.2424	18.5973	23.1479
7	26.5036	22.5118	20.7587	25.8840
8	28.8790	24.6480	22.8915	28.4024
9	31.0854	26.6283	24.7737	30.8152
10	33.2789	28.5875	26.6689	33.0806
11	35.3753	30.3075	28.4531	35.2772
12	37.3681	31.9739	30.2217	37.3637

13	39.3462	33.5903	31.8676	39.2911
14	41.2015	35.0671	33.5166	41.1702
15	42.9509	36.7680	34.9929	43.0371
16	44.6932	38.2068	36.4530	44.6270
17	46.3426	39.6737	37.9854	46.1673
18	48.0617	40.9453	39.3794	47.9686
19	49.5422	42.2158	40.7386	49.4405
20	51.1765	43.4917	42.0956	50.8117
21	52.6087	44.7072	43.3757	52.1906
22	54.0623	45.9654	44.5994	53.8634
23	55.4486	46.9631	45.7515	54.8963
24	56.8066	47.8915	46.7938	56.1283

[0131] Los factores de similitud de: a) T=1 mes en comparación con T=0, b) T=2 meses en comparación con T=0, y c) T=3 meses en comparación con T=0 para cada una de las muestras (muestra 1A, muestra 1B, muestra 2A, muestra 2B, muestra 3A, y muestra 3B) se resumen en la Tabla 8 a continuación.

Tabla 8 – Factor de Similitud (f2) %

Nombre de Muestra	T=1 mes	T=2 meses	T=3 meses
Muestra 1A Sin Curar	28. 14	27.60	65.00
Muestra 1B Curada	44.24	73.74	77.76
Muestra 2A Sin Curar	77.29	47.08	75.41
Muestra 2B Curada	59.59	65.71	53. 19
Muestra 3A Sin Curar	41.05	57.97	54.21
Muestra 3B Curada	61.50	56.86	91.18

[0132] Como se ve en la Tabla 8, la muestra 1A sin curar comparativa ilustra variación en su perfil de liberación de API después del estudio acelerado de estabilidad (a 40°C y 75% de humedad relativa) en T=1 mes y en T=2 meses, como se evidencia por el factor de similitud (f2) que es menor a 50. Con la exposición a

las condiciones del estudio acelerado de estabilidad (a 40°C y 75% de humedad relativa) por tres meses (T=3 meses), la muestra se somete a curado no intencional, lo cual se considera que lleva a la mejora en el factor de similitud (f_2 de aproximadamente 65).

5 **[0133]** La muestra comparativa 1B ilustra que el curado mejora la estabilidad del perfil de liberación de API de una forma de dosis con el tiempo, como se evidencia por el valor de f_2 mayor de 44.24 en T=1 mes de la muestra 1B curada en comparación con el valor f_2 de 28.14 en T=1 mes de la muestra 1B sin curar. Una mejora adicional en el valor f_2 para la muestra 1B curada se ve en T=2 meses
10 y T=3 meses dado que se considera que la muestra se somete a curado adicional no intencional. No obstante, sin considerarse como limitante, el curado por sí solo se considera que es insuficiente para suministrar un factor de similitud, f_2 , que es igual o mayor a 50 en todos los puntos de tiempo del estudio acelerado de estabilidad (T=1 mes, 2 meses, y 3 meses).

15 **[0134]** Las muestras 2A y 3A ilustran muestras en las cuales se introdujo un tensoactivo de HLB bajo, pero no fueron curadas. Sin considerarse como limitantes, un tensoactivo de HLB bajo por sí solo se considera que es insuficiente para suministrar un factor de similitud, f_2 , que es igual o mayor a 50 en todos los puntos de tiempo del estudio acelerado de estabilidad (T=1 mes, 2 meses, y 3 meses). Esto
20 se puede evidenciar por el valor de f_2 de 47.08 de la muestra 2A en el tiempo T=2 meses y por el valor de f_2 de 41.05 de la muestra 3A en el tiempo T=1 mes.

[0135] En contraste, las muestras 2B y 3B, en las cuales se introdujo un tensoactivo de HLB bajo y se sometieron a curado, consistentemente ilustra un factor de similitud, f_2 , igual o mayor a 50 en todos los puntos de tiempo del estudio
25 acelerado de estabilidad (T=1 mes, 2 meses, y 3 meses).

[0136] Como se ve en las figuras y en las Tablas, incorporar un tensoactivo de HLB bajo en una formulación y someter la formulación a curado mitiga los cambios en el perfil de liberación de API con el tiempo y estabiliza el perfil de

disolución/liberación de un ingrediente farmacéutico activo de una forma de dosis con el tiempo. Sin considerarse como limitante, se considera que el curado por sí solo sin la introducción de un tensoactivo de HLB bajo en la formulación puede ser insuficiente y que la introducción del tensoactivo de HLB bajo por sí solo sin curado de la forma de dosis puede también ser insuficiente.

[0137] Por simplicidad de explicación, las modalidades de los métodos de esta divulgación se ilustran y se describen como una serie de actos. Sin embargo, los actos de acuerdo con esta divulgación pueden ocurrir en varios órdenes y/o de forma concurrente, y con otros actos no presentados y descritos acá. además, no todos los actos ilustrados pueden ser requeridos para implementar los métodos de acuerdo con la materia objeto divulgada. Adicionalmente, los expertos en la materia entenderán y apreciarán que los métodos pueden alternativamente ser representados como una serie de estados interrelacionados por medio de un diagrama de estado o eventos.

[0138] En la anterior descripción, se definen numerosos detalles específicos, tal como materiales específicos, dimensiones, parámetros de procesos, etc., para suministrar un entendimiento completo de la presente invención. Las características, estructuras, o materiales particulares se pueden combinar en cualquier forma adecuada en una o más modalidades. Las palabras “ejemplo” o “ejemplar” son usadas acá para significar que sirven como un ejemplo, o ilustración. Cualquier aspecto o diseño descrito acá como “ejemplo” o “ejemplar” no necesariamente se considera como preferido o ventajoso sobre otros aspectos o diseños. Por el contrario, el uso de las palabras “ejemplo” o “ejemplar” pretende presentar conceptos en una forma concreta. Como se usa en esta solicitud, el término “o” pretende significar un “o” inclusivo en lugar de un “o” exclusivo. Esto es, a menos que se especifique lo contrario, o que se claro a partir del contexto, “X incluye A o B” pretende significar cualquiera de las permutaciones inclusivas naturales. Esto es, si X incluye A; X incluye B, o X incluye tanto A como B, entonces

“X incluye A o B” se satisface bajo cualquiera de los anteriores casos. Referencia a lo largo de esta descripción a “modalidad”, “ciertas modalidades”, o “una modalidad” significa que una característica o estructura particular descrita en conexión con la modalidad está incluida en por lo menos una modalidad. Así, las apariciones de la

5 frase “una modalidad”, “ciertas modalidades”, o “modalidad” en varios lugares a lo largo de esta descripción no necesariamente se refieren todas a la misma modalidad.

[0139] La presente invención ha sido descrita con referencia a modalidades ejemplares específicas de la misma. La descripción y las figuras, en consecuencia,

10 deben ser consideradas en un sentido ilustrativo en lugar de restrictivo. Varias modificaciones de la invención adicionales a las mostradas y descritas acá serán evidentes para los expertos en la materia y pretenden caer dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.