

FOSFOLÍPIDOS COMO AGENTES QUELANTES DE ANIONES EN FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUD(ES) RELACIONADA(S)

[0001] Esta solicitud reivindica la prioridad sobre la solicitud provisional de patente de los EE. UU. n.º 63/169,330 presentada el 1 de abril de 2021, cuyo contenido completo se incorpora como referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA DIVULGACIÓN

[0002] La presente divulgación se refiere al campo de las composiciones farmacéuticas que comprende un principio activo farmacéutico básico o ácido y un anión libre. La presente invención también se refiere a métodos de preparación y métodos de uso de tales composiciones farmacéuticas.

ANTECEDENTES DE LA DIVULGACIÓN

[0003] La administración oral es una de las vías más preferida para la administración del fármaco. Una cantidad suficientemente alta del fármaco debe disolverse en el tubo digestivo (GI), absorberse y distribuirse a través del torrente sanguíneo para llegar al sitio objetivo. Más del 40% de las entidades químicas recién descubiertas son poco solubles (BSC clase II), poco permeables (BSC clase III) o ambas (BCS clase IV). Debido a su escasa solubilidad, estos fármacos tienen una disolución baja y una absorción limitada. Mejorar la disolución del fármaco en el tubo digestivo es un desafío en el descubrimiento de fármacos. Un compuesto con baja solubilidad, menos de 100 µg/mL en solución acuosa, generalmente se considera de disolución limitada. Se han utilizado múltiples técnicas en un esfuerzo por aumentar la solubilidad acuosa de un fármaco. Entre estas técnicas, la formación de sales del API es un enfoque muy utilizado en el descubrimiento de fármacos, en particular en lo que se refiere a compuestos básicos.

[0004] A menudo se forman sales específicas de los principios activos farmacéuticos (API) para lograr propiedades de formulación deseables. Según los grupos funcionales presentes en el API, se puede seleccionar un contraión potencial para crear la forma de sal. La formación de la sal se puede utilizar para

API con baja temperatura de fusión (por lo general, un líquido en forma de base libre) para aumentar la temperatura de fusión y mantener el estado cristalino estable. La formación de la sal también es una técnica bien conocida para aumentar la solubilidad acuosa o la lipofilicidad de una molécula del fármaco, según el vehículo de administración y el propósito del fármaco (Gupta D., Bhatia D., Dave V., Sutariya V., Gupta S.V. "Salts of Therapeutic Agents: Chemical, Physicochemical and Biological Considerations." *Molecules* 23: 1719-1734 (2018), en adelante "Gupta *et. al.*, 2018"). En la elaboración de las sales de fármacos ácidos se ha usado por lo general el sodio (Na⁺) como contraión, mientras que el cloruro (del ácido clorhídrico) es un contraión común para los fármacos básicos (Vioglio P.C., Chierotti M.R., Gobetto R. "Pharmaceutical aspects of salt and cocrystal forms of APIs and characterization challenges." *Advanced Drug Delivery Reviews*. 117: 86-110 (2017), en adelante "Vioglio *et. al.*, 2017").

[0005] Los contraiones ácidos o básicos en el API forma de sal pueden alterar el pH del microambiente en formas farmacéuticas líquidas. La reactividad entre el API y los excipientes puede verse influida por los cambios en el pH, hecho que puede provocar la degradación del API y generar impurezas significativas en los medicamentos. Los cambios de pH con iones libres también pueden afectar la integridad del vehículo, tal como la cubierta de gelatina de un medicamento. El uso de un agente quelante para estabilizar productos químicos y fármacos en solución es una estrategia común. El agente quelante puede unir los contraiones/iones libres y estabilizar las propiedades físicas y químicas de la formulación.

[0006] Más frecuentemente, la complejación de iones se centra en la quelación de metales pesados en formulaciones farmacéuticas con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y su sal, que son quelantes eficaces de iones metálicos. Sin embargo, los quelantes que más habitualmente se usan en aplicaciones farmacéuticas son los quelantes de cationes. En la actualidad,

existen opciones muy limitadas de quelantes aniónicos para productos farmacéuticos que han demostrado ser seguros y eficaces.

[0007] Existe la necesidad de quelantes aniónicos seguros y eficaces que se puedan usar para formular composiciones farmacéuticas de API básicos o ácidos con aniones libres mientras se mantiene la estabilidad de la composición durante un periodo prolongado.

OBJETOS Y SUMARIO DE LA DIVULGACIÓN

[0008] Es un objeto de determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionar una forma farmacéutica que comprende un API básico y un anión libre, donde la forma farmacéutica es estable durante un periodo prolongado.

[0009] Es un objeto de determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionar una forma farmacéutica que comprende un API ácido y un anión libre, donde la forma farmacéutica es estable durante un periodo prolongado.

[0010] Es otro objeto de determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionar un método para estabilizar una forma farmacéutica que comprende un API básico y un anión libre durante un periodo prolongado.

[0011] Es otro objeto de determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionar un método para estabilizar una forma farmacéutica que comprende un API ácido y un anión libre durante un periodo prolongado.

[0012] Es otro objeto más de determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionar un método para preparar una forma farmacéutica que comprende un API básico y un anión libre, donde la forma farmacéutica es estable durante un periodo prolongado.

[0013] Es otro objeto más de determinadas realizaciones de la presente divulgación proporcionar un método para preparar una forma farmacéutica que comprende un API ácido y un anión libre, donde la forma farmacéutica es estable durante un periodo prolongado.

[0014] Es otro objeto más de determinadas realizaciones de la presente divulgación preparar una forma farmacéutica que maximice la cantidad de API

básico o ácido en la forma farmacéutica y minimice la cantidad de excipientes que no agregan valor en la forma farmacéutica.

[0015] Los objetos anteriores de la presente divulgación y otros se pueden lograr mediante la presente divulgación que está dirigida a una cápsula con un material de relleno encapsulado en una composición de la cubierta, donde el material de relleno incluye un agente quelante aniónico que comprende lecitina con una forma de sal de un API básico o ácido y un anión libre en una relación molar entre la lecitina y el anión libre de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3. En determinadas realizaciones, el anión libre es al menos uno de: cloruro, bromuro, fluoruro, sulfato, fosfato, formiato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato, metanosulfonato, bencenosulfonato, nitrato o una combinación de estos. En determinadas realizaciones, la lecitina incluye de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 95% en peso de componentes de fosfolípidos con grupos funcionales con carga positiva (p. ej., fosfatidilcolina (PC), fosfatidiletanolamina (PE), o una mezcla de estas), según el peso total de la lecitina.

[0016] En determinadas realizaciones, la presente divulgación está dirigida a una cápsula con un material de relleno encapsulado en una composición de la cubierta, donde el material de relleno incluye un agente quelante aniónico que comprende lecitina que tiene de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 95% en peso componentes de fosfolípidos con grupos funcionales con carga positiva (p. ej., fosfatidilcolina (PC), fosfatidiletanolamina (PE), o una mezcla de estas), según el peso total de la lecitina, una forma de sal de un API básico o ácido y un anión libre.

[0017] En determinadas realizaciones, las cápsulas de la presente divulgación mantienen su integridad a 40 °C durante tres semanas, donde la integridad de la cápsula se mide según la pérdida de material de relleno de la composición de la cubierta.

[0018] En algunas realizaciones, la presente divulgación está dirigida a un método para estabilizar una cápsula. En determinadas realizaciones, el método

incluye combinar una forma de sal de un principio activo farmacéutico básico o ácido (API) y un anión libre con un agente quelante aniónico que comprende lecitina en una relación molar entre la lecitina y un anión libre de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 para preparar un material de relleno; y encapsular el material de relleno en una composición de la cubierta. En determinadas realizaciones, la cápsula estabilizada mantiene su integridad a 40 °C durante tres semanas, donde la integridad de la cápsula se mide según la pérdida de material de relleno de la composición de la cubierta.

[0019] En algunas realizaciones, la presente divulgación está dirigida a un método para preparar una forma farmacéutica (p. ej., una cápsula dura o una cápsula blanda). En determinadas realizaciones, el método puede comprender preparar cualquiera de los materiales de relleno descritos en el presente documento, que incluyen una forma de sal de un API básico o ácido, un anión libre y un agente quelante aniónico, y encapsular el material de relleno in una composición de la cubierta.

[0020] En algunas realizaciones, la presente divulgación está dirigida a un método de tratamiento que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una cualquiera de las formas farmacéuticas divulgadas en el presente documento.

DEFINICIONES

[0021] Tal como se utilizan en el presente documento, las formas singulares “un”, “una”, y “el/la” incluyen referencias plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a “un principio activo farmacéutico” incluye un solo principio activo farmacéutico, así como una mezcla de dos o más ingredientes farmacéuticos activos diferentes, y la referencia a un “excipiente” incluye un solo excipiente, así como una mezcla de dos o más excipientes diferentes, y similares.

[0022] Tal como se utiliza en el presente documento, el término “aproximadamente” en relación con una cantidad medida, hace referencia a las variaciones normales en esa cantidad medida, tal como esperaría una persona

con capacidades en la técnica al realizar la medición y ejercer un grado de atención proporcional al objetivo de la medición y a la precisión del equipo de medición. En determinadas realizaciones, el término “aproximadamente” incluye el número listado $\pm 10\%$, de manera que “aproximadamente 10” incluiría de 9 a 11.

[0023] Tal como se utiliza en el presente documento, los términos “agente activo”, “principio activo”, “principio activo farmacéutico” y “fármaco” se refieren a cualquier material destinado a producir un efecto terapéutico, profiláctico, u otro previsto, independientemente de que esté aprobado o no por una agencia gubernamental para ese propósito. Estos términos con respecto a agentes específicos incluyen todos los agentes farmacéuticamente activos, todas las sales farmacéuticamente aceptables de estos, complejos, estereoisómeros, formas cristalinas, cocristales, éter, ésteres, hidratos, solvatos, y mezclas de estos, donde la forma es farmacéuticamente activa.

[0024] Tal como se utiliza en el presente documento, el término “estereoisómeros” es un término general para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren únicamente en la orientación de sus átomos en el espacio. Esto incluye enantiómeros e isómeros de compuestos con uno o más centros quirales que no son imágenes especulares entre sí (diastereómeros).

[0025] El término “enantiómero” o “enantiomérico” se refiere a una molécula que no es superponible en su imagen especular y, por ende, ópticamente activa, en donde el enantiómero gira el plano de la luz polarizada en una dirección en un cierto grado, y su imagen especular gira el plano de la luz polarizada en el mismo grado, pero en dirección contraria.

[0026] El término “centro quiral” se refiere a un átomo de carbono al cual se unen cuatro grupos diferentes.

[0027] 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 de tratamiento, que se trata preventivamente o profilácticamente por una afección, o al que se le diagnosticó una afección por

tratar. El término “sujeto” es inclusivo de la definición del término “paciente” y no excluye individuos que de cualquier otra manera son sanos.

[0028] La mera enumeración de la relación de intervalos de valores en el presente documento es servir como método abreviado de referencia individual para cada valor individual comprendido dentro del intervalo, a menos que se indique lo contrario en el presente documento, y cada valor individual se incorpora en la memoria descriptiva como si se los listara individualmente en el presente documento. Todos los métodos descritos en el presente documento pueden llevarse a cabo en cualquier orden apropiado a menos que se indique lo contrario en el presente documento que el contexto lo contradiga claramente de algún otro modo. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o de lenguaje ejemplar (p. ej., “tal como”) proporcionados en el presente documento, es simplemente para facilitar la comprensión de ciertos materiales y métodos, y no plantea una limitación del alcance. Ningún lenguaje de la memoria debe interpretarse como indicación de que algún elemento no reivindicado es esencial para la práctica de los materiales y métodos divulgados.

[0029] El término “afección” o “afecciones” se refiere a las enfermedades que pueden tratarse o prevenirse mediante la administración a un sujeto de una cantidad eficaz de un agente activo.

[0030] Los términos “tratamiento de” y “tratar” incluyen la disminución de la severidad o el cese de una afección o la disminución de la severidad o el cese de los síntomas de una afección.

[0031] Los términos “prevención de” y “prevenir” incluyen la evitación de la aparición de una afección.

[0032] “Cantidad terapéuticamente eficaz” significa incluir una cantidad de un agente activo o una cantidad de la combinación de agentes activos, p. ej., para tratar o prevenir la afección, o para tratar los síntomas de la afección, en un sujeto.

[0033] La frase “farmacéuticamente aceptable” se refiere a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance

del buen criterio médico, adecuados para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, o respuesta alérgica excesivas, u otros problemas o complicaciones proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable.

[0034] El término “liberación controlada” se refiere a un agente activo que se libera durante un periodo, p. ej., para proporcionar una forma farmacéutica una vez al día o dos veces al día.

[0035] El término “liberación inmediata” se refiere a una forma farmacéutica que permite que el fármaco se disuelva en el tubo digestivo, sin intención de retrasar o prolongar la disolución o absorción del fármaco. Por ejemplo, a la liberación de al menos el 85%, al menos el 90% o al menos el 95% de un agente activo en aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 45 minutos o aproximadamente 60 minutos, medido por disolución *in vitro* en un Aparato 1 de la USP (canasta de malla n.º 40), en un Aparato 2 de la USP (paleta) o en un Aparato 3 de la USP (cilindro alternativo) en medio acuoso (pH 1 a 8) a temperatura ambiente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0036] Las anteriores y otras características de la presente divulgación, su naturaleza y diversas ventajas se harán más evidentes al considerar la siguiente descripción detallada, tomada en conjunto con los dibujos adjuntos, en los que:

[0037] La Figura 1 muestra las capacidades quelantes del anión de cloruro libre de diferentes concentraciones de fosfatidilcolina (PC) en varios grados de lecitina.

[0038] La Figura 2A muestra una formulación de cápsula blanda sin lecitina antes de un estudio de estabilidad acelerado y después del estudio de estabilidad acelerado.

[0039] La Figura 2B muestra una formulación de cápsula blanda con lecitina antes de un estudio de estabilidad acelerado y después del estudio de estabilidad acelerado.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Formas farmacéuticas

[0040] Según varias realizaciones, la presente divulgación se refiere a una forma farmacéutica que incluye un material de relleno encapsulado en una composición de la cubierta. En determinadas realizaciones, la forma farmacéutica puede ser una cápsula, tal como, a mero título enunciativo, una cápsula dura o una cápsula blanda (p. ej., una cápsula blanda).

[0041] En determinadas realizaciones, el material de relleno incluye una forma de sal de un principio activo farmacéutico básico o ácido (API) y un anión libre. En determinadas realizaciones, el anión libre es cloruro, bromuro, fluoruro, sulfato, fosfato, formiato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato, metanosulfonato, bencenosulfonato, nitrato o una combinación de estos. El término “forma de sal” del API básico o ácido se refiere a un compuesto que contiene un contraión con carga negativa (anión), tal como un cloruro (p. ej., en el ácido clorhídrico). En determinadas realizaciones, el anión libre puede derivar de una sal farmacéuticamente aceptable que puede incluir, a mero título enunciativo, sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato y similares; sales de aminoácidos tales como arginato, asparginato, glutamato y similares, y sales de metales tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio y similares; metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sales de aminas orgánicas tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina y similares. En determinadas realizaciones, el anión libre puede derivar de sal farmacéuticamente aceptables que incluyen sales de amina orgánica tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina y similares.

[0042] En una realización, la forma de sal del API básico o ácido es la forma de sal de HCl del API y el anión libre es cloruro. En una realización, la forma de sal del API básico o ácido es la forma de sal de HBr del API y el anión libre es

bromuro. En una realización, la forma de sal del API básico o ácido es la forma de sal de Hf del API y el anión libre es fluoruro. En una realización, la forma de sal del API básico o ácido es la forma de ácido sulfúrico (H_2SO_4) del API y el anión libre es sulfato de hidrógeno (HSO_4^-) o sulfato (SO_4^{2-}). En una realización, la forma de sal del API básico o ácido es la forma de ácido fosfórico del API y el anión libre es un fosfato. En una realización, la forma de sal del API básico o ácido es la forma de sal de ácido fórmico del API y el anión libre es formiato. En una realización, la forma de sal del API básico o ácido es la forma de sal del ácido acético del API y el anión libre es acetato. En una realización, la forma de sal del API básico o ácido es la forma de sal del ácido trifluoroacético del API y el anión libre es trifluoroacetato. En una realización, la forma de sal del API básico o ácido es la forma de sal del ácido maleico del API y el anión libre es maleato. En una realización, la forma de sal del API básico o ácido es la forma de sal del ácido tartárico del API y el anión libre es tartrato. En una realización, la forma de sal del API básico o ácido es la forma de sal del ácido metanosulfónico del API y el anión libre es metanosulfonato. En una realización, la forma de sal del API básico o ácido es la forma de sal del ácido bencenosulfónico del API y el anión libre es bencenosulfonato. En una realización, la forma de sal del API básico o ácido es la forma de sal del ácido nítrico del API y el anión libre es nitrato.

[0043] El API básico o ácido puede estar presente en el material de relleno en 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%, según el peso total del material de relleno. En determinadas realizaciones, las formas

farmacéuticas descritas en el presente documento permiten incluir una mayor concentración del API básico o ácido en relación con formas farmacéuticas comparativas que no incluyen un agente quelante de aniones en el material de relleno. Esto se puede deber a que es posible las formas farmacéuticas comparativas que no incluyen un agente quelante de aniones en el material de relleno no sean química o físicamente estables debido a la presencia de una elevada concentración del anión libre que proviene de la forma de sal del API básico o ácido. Por el contrario, el agente quelante aniónico en el material de relleno de las formas farmacéuticas descritas en el presente documento puede reducir la concentración del anión libre que surge de la forma de sal del API básico o ácido formando un complejo con él. Esto puede permitir la inclusión de API más básicos o ácidos en el material de relleno mientras se mantiene la estabilidad química y física de la forma farmacéutica a lo largo del tiempo.

[0044] Las formas farmacéuticas con una concentración más elevada del API que la concentración disponible en el mercado en la actualidad puede ser beneficiosa dado que puede contribuir a reducir el número de unidades de formas farmacéuticas administradas a un paciente o la cantidad de veces que un paciente toma la forma farmacéutica (por ejemplo, si una forma farmacéutica que está en el mercado en la actualidad comprende aproximadamente 4 mg del API para su administración dos veces por día, una forma farmacéutica según la presente divulgación puede comprender aproximadamente 8 mg del API para su administración una vez por día).

[0045] API adecuados incluyen, a mero título enunciativo, analgésicos y agentes antiinflamatorios, antiácidos, antihelmínticos, agentes antiarrítmicos, agentes antibacterianos, anticoagulantes, antidepresivos, antidiabéticos, antidiarreicos, antiepilépticos, agentes antifúngicos, agentes contra la gota, antihipertensivos, antipalúdicos, antimigrañosos, antimuscarínicos, antineoplásicos e inmunosupresores, antiprotozoarios, antirreumáticos, antitiroideos, antivirales, ansiolíticos, sedantes, hipnóticos y neurolépticos, betabloqueantes, agentes inotrópicos cardíacos, corticoides, supresores de la tos, citotóxicos,

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

[0046] En determinadas realizaciones, API adecuados incluyen, a mero título enunciativo, ibuprofeno, diclofenaco, dextrometorfano, colina, combinaciones de estos, y similares.

[0047] En determinadas realizaciones, el material de relleno incluye además un agente quelante aniónico. Determinados fosfolípidos (p. ej., fosfatidilcolina) pueden ser candidatos como quelantes API en forma de sal aniónica (como la sal de HCl). Todos los lípidos que contienen fósforo se denominan fosfolípidos. Los fosfolípidos son moléculas anfifílicas con actividad de superficie, que comprenden un grupo de cabeza polar y una cola lipófila. La estructura de la molécula fosfolípida incluye una cadena principal de glicerol, que está esterificada en las posiciones 1 y 2 con ácidos grasos y fosfato en la posición 3. Fosfolípidos de ejemplo incluyen fosfatidilcolina (PC), fosfatidiletanolamina (PE), fosfatidilinositol (PI) y fosfatidilserina (PS). PC y PE son ion polar y tiene carga neutra con un pH de 7.

[0048] Una mezcla de fosfátidos, tal como, PC, PE, PSy PI, combinados con varias cantidades de otras sustancias tal como triglicéridos, ácidos grasos y carbohidratos, separados de la fuente de aceite vegetal crudo, y que contengan no menos del 50% de materia insoluble en acetona, se definen como Lecitina según la definición de la United States Pharmacopoeia (USP) (Hoogevest P. and Wendel A. "The use of natural and synthetic phospholipids as pharmaceutical excipients." *European Journal of Lipid Science and Technology*. 116[9]: 1088-1107 (2014), en adelante "van Hoogevest *et. al*, 2014").

[0049] En determinadas realizaciones, los componentes fosfolípidos de la lícitina, tal como fosfatidilcolina (PC) y fosfatidiletanolamina (PE), pueden actuar

como agentes quelantes aniónicos. La carga positiva en la amina terciaria y cuaternaria se puede unir al anión libre producida por la forma de sal del API básico o ácido (tal como aniones de cloruro) y minimizar el impacto del anión libre en la estabilidad del material de relleno y de la composición de la cubierta (que encapsula el material de relleno).

[0050] En determinadas realizaciones, el material de relleno incluye el anión libre (de la forma de sal del API básico o ácido) y lecitina (u otra fuente de agente quelante aniónico) en una cantidad que permite una relación molar entre el agente quelante aniónico y el anión libre de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3. En determinadas realizaciones, la relación molar entre el agente quelante aniónico y el anión libre varía de cualquiera de aproximadamente 0,5, aproximadamente 0,8, aproximadamente 1,0, aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,5 o aproximadamente 1,8 a cualquiera de aproximadamente 2,0, aproximadamente 2,2, aproximadamente 2,4, aproximadamente 2,6 o aproximadamente 2,8, o cualquier intervalo o valor de estos.

[0051] En determinadas realizaciones, el material de relleno incluye el API y fosfatidilcolina (u otra fuente de agente quelante aniónico) en una cantidad que permite una relación molar entre el agente quelante aniónico (p. ej., fosfatidilcolina) y el API de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:50, aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:45, aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:40, aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:35, aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:30 o aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:25 o cualquier subintervalo o valor individual de estos. En determinadas realizaciones, la lecitina incluye componentes fosfolípidos de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 95% en peso con un grupo funcional de carga positiva (p. ej., fosfatidilcolina [PC] y fosfatidiletanolamina [PE]), según el peso total de la lecitina. En una realización, la lecitina incluye fosfátidos de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 95% en peso

que comprenden uno o más de fosfatidilcolina (PC), fosfatidiletanolamina (PE), fosfatidilinositol (PI) y fosfatidilserina (PS), según el peso total de la lecitina.

[0052] En una realización, la lecitina incluye fosfatidilcolina (PC), fosfatidiletanolamina (PE), o una mezcla de estas (p. ej., aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 95% en peso, según el peso total de la lecitina). En una realización, la lecitina incluye fosfatidilcolina (PC) (p. ej., aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 95% en peso, según el peso total de la lecitina).

[0053] En determinadas realizaciones, la concentración de componentes fosfolípidos, o componentes fosfolípidos con un grupo funcional de carga positiva, o uno o más de PC, PE, PS, o PI puede oscilar de cualquiera de aproximadamente 10% en peso, aproximadamente 15% en peso, aproximadamente 20% en peso, aproximadamente 25% en peso, aproximadamente 30% en peso, aproximadamente 35% en peso, aproximadamente 40% en peso, o aproximadamente 45% en peso a cualquiera de aproximadamente 50% en peso, aproximadamente 55% en peso, aproximadamente 60% en peso, aproximadamente 65% en peso, aproximadamente 70% en peso, aproximadamente 75% en peso, aproximadamente 80% en peso, aproximadamente 85% en peso, o aproximadamente 90% en peso, o cualquier intervalo o valor de estos, según el peso total de la lecitina.

[0054] En determinadas realizaciones, la concentración del agente quelante aniónico en el material de relleno puede oscilar de cualquiera de aproximadamente 1% en peso, aproximadamente 3% en peso, aproximadamente 5% en peso, aproximadamente 8% en peso, aproximadamente 10% en peso, aproximadamente 12% en peso, aproximadamente 15% en peso, aproximadamente 18% en peso, aproximadamente 20% en peso, o aproximadamente 25% en peso a uno cualquier de aproximadamente 28% en peso, aproximadamente 30% en peso, aproximadamente 33% en peso, aproximadamente 35% en peso,

aproximadamente 38% en peso, aproximadamente 40% en peso, aproximadamente 45% en peso, o aproximadamente 50% en peso, o cualquier valor o intervalo de estos, según el peso total del material de relleno.

[0055] Se cree, sin atribuirle a esta teoría un carácter limitativo, que el agente quelante aniónico se une al anión libre producido por la forma de sal del API básico o ácido, hecho que a su vez minimiza el impacto del anión libre en la estabilidad química del material de relleno y la estabilidad física de la composición de la cubierta. Por consiguiente, en determinadas realizaciones, las formas farmacéuticas descritas en el presente documento son química y físicamente estables durante un periodo prolongado. Las formas farmacéuticas se pueden almacenar en condiciones de temperaturas elevadas y/o humedad elevada y aun así seguir manteniendo la estabilidad química y física a lo largo del tiempo. En determinadas realizaciones, las formas farmacéuticas descritas en el presente documento (p. ej., las cápsulas descritas en el presente documento) mantienen su integridad a 40 °C y por tres semanas de almacenamiento. En término “integridad” con referencia a una cápsula se mide según la pérdida de material de relleno de la composición de la cubierta de la cápsula. Una cápsula mantiene su integridad cuando no hay pérdida de material de relleno de la composición de la cubierta.

[0056] En determinadas realizaciones, una composición de la cubierta encapsula el material de relleno. El material de relleno puede tener una forma líquida o semisólida y la composición de la cubierta se puede usar para administrar el material de relleno. En una realización, la cápsula es una cápsula blanda y la composición de la cubierta incluye gelatina, tal como, a mero título enunciativo, gelatina Tipo A (derivada de un proceso de hidrólisis ácida), gelatina Tipo B (derivada de un proceso de hidrólisis alcalina), o una combinación de estos. En determinadas realizaciones, la cápsula es una cápsula dura y la composición de la cubierta incluye carragenano.

[0057] Además de gelatina y/o carragenano, la composición de la cubierta puede incluir también al menos uno de un plastificante, agua, almidón, colorante o una

combinación de estos. Por ejemplo, en una realización, la forma farmacéutica es una cápsula blanda con una composición de cubierta que incluye gelatina, plastificante, agua y colorante(s). En otra realización, la forma farmacéutica es una cápsula dura con una composición de cubierta que incluye carragenano, plastificante, almidón, agua y colorante(s).

[0058] La forma farmacéutica puede ser una forma adecuada para la administración por vía oral, sublingual, bucal, vaginal o rectal. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica final puede tener una forma seleccionada, a mero título enunciativo, del grupo que consiste en las formas redonda, ovalada, oblonga, capsular, tubular y de gota. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica final tiene un solo compartimiento. En otras realizaciones, la forma farmacéutica final tiene varios compartimientos (también denominados cámaras). Por ejemplo, la forma farmacéutica final puede tener dos, tres, cuatro o más cámaras.

[0059] En determinadas realizaciones, el material de relleno puede incluir más excipientes y/o rellenos. Por ejemplo, el material de relleno puede incluir además una matriz basada en lípidos que comprende uno o más de glicéridos, triglicéridos, glicéridos de ésteres semisintéticos, ácidos grasos, alcoholes, ésteres de ácidos grasos, tensioactivos lipófilos, tensioactivos hidrófilos, carbohidratos y codisolventes, y combinaciones de estos.

[0060] En determinadas realizaciones, el material de relleno incluye una matriz basada en lípidos que incluye aceites vegetales. Los aceites vegetales puede estar presente en el material de relleno en una concentración que varía de cualquiera de aproximadamente 10% en peso, aproximadamente 15% en peso, aproximadamente 20% en peso, aproximadamente 25% en peso, aproximadamente 30% en peso, aproximadamente 35% en peso, aproximadamente 40% en peso, o aproximadamente 45% en peso a cualquiera de aproximadamente 50% en peso, aproximadamente 55% en peso, aproximadamente 60% en peso, aproximadamente 65% en peso, aproximadamente 70% en peso, aproximadamente 75% en peso,

aproximadamente 80% en peso, aproximadamente 85% en peso, o aproximadamente 90% en peso, o cualquier intervalo o valor de estos, según el peso total del material de relleno. En determinadas realizaciones, los aceites vegetales puede incluir glicéridos de ácidos grasos poliinsaturados de cualquiera de aproximadamente 55% en peso, aproximadamente 60% en peso, aproximadamente 65% en peso, aproximadamente 70% en peso, o aproximadamente 75% en peso a cualquiera de aproximadamente 80% en peso, aproximadamente 85% en peso, aproximadamente 90% en peso, o aproximadamente 95% en peso, según el peso total de los aceites vegetales. Los aceites vegetales adecuados de ejemplo incluyen, a mero título enunciativo, uno o más de aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de cártamo, aceite de soja, o una combinación de estos.

[0061] En determinadas realizaciones, el material de relleno incluye una matriz basada en lípidos que incluye ácidos grasos con la formulación $R-C(=O)-OH$, donde R es C_4-C_{20} , y donde los ácidos grasos están totalmente saturados o contienen uno o más sitios de insaturación. Los ácidos grasos pueden estar presente en el material de relleno en una concentración que varía de cualquiera de aproximadamente 10% en peso, aproximadamente 15% en peso, aproximadamente 20% en peso, aproximadamente 25% en peso, aproximadamente 30% en peso, aproximadamente 35% en peso, aproximadamente 40% en peso, o aproximadamente 45% en peso a cualquiera de aproximadamente 50% en peso, aproximadamente 55% en peso, aproximadamente 60% en peso, aproximadamente 65% en peso, aproximadamente 70% en peso, aproximadamente 75% en peso, aproximadamente 80% en peso, aproximadamente 85% en peso, o aproximadamente 90% en peso, o cualquier intervalo o valor de estos, según el peso total del material de relleno. Los ácidos grasos adecuados de ejemplo incluyen, a mero título enunciativo, uno o más de ácido oleico, ácido linoleico, ácido mirístico, ácido esteárico, ácido láurico, ácido palmítico, o una combinación de estos.

[0062] En determinadas realizaciones, el material de relleno incluye una matriz basada en lípidos que incluye uno o más de alcoholes, ésteres de ácidos grasos, o una combinación de estos.

[0063] Los alcoholes pueden estar presente en el material de relleno en una concentración que varía de cualquiera de aproximadamente 0,5% en peso, aproximadamente 1% en peso, aproximadamente 5% en peso, aproximadamente 10% en peso, aproximadamente 15% en peso, aproximadamente 20% en peso, aproximadamente 25% en peso, aproximadamente 30% en peso, aproximadamente 35% en peso, aproximadamente 40% en peso, o aproximadamente 45% en peso a cualquiera de aproximadamente 50% en peso, aproximadamente 55% en peso, aproximadamente 60% en peso, aproximadamente 65% en peso, aproximadamente 70% en peso, aproximadamente 75% en peso, aproximadamente 80% en peso, aproximadamente 85% en peso, o aproximadamente 90% en peso, o cualquier intervalo o valor de estos, según el peso total del material de relleno. Los alcoholes adecuados de ejemplo incluyen, a mero título enunciativo, uno o más de etanol, isopropanol, isobutanol, glicerol, propilenglicol, o una combinación de estos.

[0064] Los ésteres de ácidos grasos adecuados de ejemplo incluyen, a mero título enunciativo, uno o más de mono-, di-, tri-ésteres de tensioactivos de ácidos grasos de cadena media o cadena larga y/o codisolventes, o una combinación de estos. Los tensioactivos y/o cosolventes adecuados de ejemplo incluyen, a mero título enunciativo, uno o más de aceite de ricino polioxil 35, aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, polietilenglicol, polisorbato 80, span 80, labrafil M2125, labrasol, gelucire 44/14, o una combinación de estos.

[0065] Los tensioactivos adecuados con un valor HLB menor que 10 se pueden seleccionar, a mero título enunciativo, del grupo que consiste en copolímeros de óxido de etileno/óxido de propileno (EO/PO), monocaprato de glicerol, monocaprato de glicerol, caprilato/caprato de glicerol, monooleato de glicerol, monoestearato de glicerol, laurato de glicerol, monolinoleato de glicerol,

behenato de glicerol, palmitostearato de glicerol, alcoholes de petróleo y lanolina, éteres alquílicos de polioxietileno (p. ej., polioxil 4 lauril éter, polioxil 2 cetil éter, polioxil 2 estearil éter, polioxil 2 oleil éter), sorbitán ésteres de ácidos grasos (p. ej., sorbitán monoisoestearato, sorbitán monolaurato, sorbitán monopalmitato, sorbitán monoestearato, sorbitán sesquisoestearato, sesquioleato de sorbitán, sesquistearato de sorbitán, diisoestearato de sorbitán, dioleato de sorbitán, triisoestearato de sorbitán, trioleato de sorbitán, triestearato de sorbitán), ésteres de sacarosa, poli(etilenglicol)-bloque-poli(propilenglicol)-bloque-poli(etilenglicol) (plurónico copolímeros), lecitina, fosfolípidos, esteareth-2, oleth-2, ceteth-2, PEG-30 dipolihidroxiestearato, monocaprilato de propilenglicol, dilaurato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, monoestearato de propilenglicol, isoestearato de propilenglicol, alfa tocoferol, tocoferoles mixtos, tricaprilina, ceras emulsionantes no iónicas, ceras emulsionantes aniónicas, monooleato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, triestearato de sorbitán, trioleato de sorbitán,, y combinaciones de estos.

[0066] Los plastificantes adecuados de ejemplo que se pueden usar en el material de relleno y/o en la composición de la cubierta incluyen, a mero título enunciativo, plastificante de alcohol tal como isomalta, maltitol, sorbitol, xilitol, eritritol, adonitol, dulcitol, pentaeritritol, o manitol; o plastificante de poliol tal como glicerina, diglicerina, etilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, dipropilenglicol, un polietilenglicol hasta 10.000 MW, neopentilglicol, propilenglicol, 1,3-propanodiol, 2-metil-1,3 -propanodiol, trimetilolpropano, un poliéter poliol, etanolaminas y mezclas de estos. Otros plastificantes de ejemplo pueden incluir, a mero título enunciativo, polímeros de peso molecular bajo, oligómeros, copolímeros, aceites, moléculas orgánicas pequeñas, polioles de peso molecular bajo con hidroxilos alifáticos, plastificantes de tipo éster, ésteres de glicol, poli(propilenglicol), polímeros de bloque múltiple, polímeros de bloque simple, plastificantes de ésteres de citrato y triacetina. Tales plastificantes pueden incluir 1,2-butilenglicol, 2,3-butilenglicol, estirenglicol, monopropilenglicol

monoisopropil éter, propilenglicol monoetil éter, etilenglicol monoetil éter, dietilenglicol monoetil éter, sorbitol lactato, lactato de etilo, lactato de butilo, etil glicolato, dibutil sebacato, acetiltributilditrato, trietil citrato, gliceril monoestearato, polisorbato 80, acetil trietil citrato, tributil citrato y alil glicolato y mezclas de estos.

[0067] También se puede hacer referencia a los colorantes en el presente documento como “tinte o pigmento” o como un “agente colorante”. Los colorantes se refieren a una sustancia que imparte coloración y/o apariencia estética a la forma farmacéutica. Un tinte es una sustancia coloreada que tiene afinidad con el sustrato al que se aplica. El tinte se puede aplicar en una solución acuosa y necesita un mordiente para mejorar la firmeza del tinte sobre el sustrato. Un pigmento es un material que cambia el color de la luz reflejada o transmitida como resultado de la absorción selectiva de longitud de onda. Este proceso físico difiere de la fluorescencia, la fosforescencia y otras formas de luminiscencia, en las que un material emite luz. Tanto los tintes como los pigmentos parecen estar coloreados porque absorben algunas longitudes de onda de luz más que otras. A diferencia de un tinte, un pigmento generalmente es insoluble y carece de afinidad por el sustrato.

[0068] Los colorante de ejemplo que puede estar presentes en la forma farmacéutica pueden incluir, a mero título enunciativo, colores tales como p. ej., blanco, negro, amarillo, azul, verde, rosa, rojo, naranja, violeta, índigo y marrón. En realizaciones específicas, el color de la forma farmacéutica puede indicar los contenidos (p. ej., uno o más principios activos) contenidos allí.

[0069] En determinadas realizaciones, las formas farmacéuticas descritas en el presente documento pueden incluir rellenos farmacéuticamente aceptables y/o excipientes adicionales, tal como, a mero título enunciativo, grasas con punto de fusión elevado(p. ej., triglicéridos con un punto de fusión mayor que 25 °C), ceras, aceites con un punto de fusión bajo (p. ej., triglicéridos con un punto de fusión menor que 25 °C), lípidos líquidos, tensioactivos con valores HLB mayores que 10, solventes, cosolventes, polietilenglicol sólido de elevado peso molecular, polietilenglicol líquido, lubricantes, formadores de poros, agentes dispersantes,

gelatina, gomas, polímeros hidrosolubles, agua, glicerina, sorbitol, ciclodextrinas, agentes aromatizantes, desintegrantes y combinaciones de estos. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica puede comprender excipientes adicionales tales como potenciadores de la solubilidad, solubilizantes (p. ej., caprilcaproil polioxil-8 glicéridos y monoestearato de polietilenglicol), potenciadores de la biodisponibilidad, plastificantes, colorantes, agentes opacificantes, fragancias, enzimas, edulcorantes, especias, vitaminas, conservantes, estabilizantes, antioxidantes, agentes de liberación (p. ej., matriz lipídica de liberación prolongada tal como diestearato de glicerilo), extensores, agentes reticulantes, agentes antibloqueantes, agentes antiadherentes, diluyentes, antiespumantes, agentes amortiguadores, agentes de expansión, agentes de carga, adyuvantes, aceleradores de flujo, desmoldeantes, agentes de granulación, aglutinantes, aceites/grasas, modificadores de pH, absorbentes, deslizantes (p. ej., dióxido de silicio), adhesivos, antiadherentes (p. ej., talco, almidón de maíz, dióxido de silicona coloidal (Cab-O-Sil™) , DL-Leucina, lauril sulfato sódico y estearatos metálicos), acidulantes, suavizantes, resinas, demulcentes, emulsionantes, agentes osmóticos, elastómeros, blanqueadores (p. ej., metabisulfito de sodio, bisulfito de sodio u otros), agentes aversivos tal como amargos (p. ej., sales de denatonio tales como benzoato de denatonio, sacárido de denatonio y cloruro de denatonio; octaacetato de sacarosa; quinina; flavonoides tal como quercetina y naringeno; y cuasinoides tal como cuasina y brucina) y picantes (p. ej., capsaicina, piperina, isotiocianato de alilo y resinferatoxina), combinaciones de estos, y otros ingredientes funcionales, en cantidades adecuadas para los fines previstos. Los excipientes adecuados pueden estar en una forma líquida, semisólida y/o sólida.

[0070] Los rellenos y/o excipientes pueden estar presentes de manera independiente o acumulativa en la forma farmacéutica con una concentración de aproximadamente 50% en peso o menos, aproximadamente 40% en peso o menos, aproximadamente 30% en peso o menos, aproximadamente 20% en peso o menos, aproximadamente 15% en peso o menos, aproximadamente 10%

en peso o menos, aproximadamente 5% en peso o menos, aproximadamente 4% en peso o menos, aproximadamente 3% en peso o menos, aproximadamente 2% en peso o menos, aproximadamente 1% en peso o menos, aproximadamente 0,5% en peso o menos, aproximadamente 0,1% en peso o menos, según el peso total de la forma farmacéutica. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica puede carecer de rellenos (p. ej., 0% en peso). En algunas realizaciones, la forma farmacéutica puede carecer de excipientes (p. ej., 0% en peso). En algunas realizaciones, la forma farmacéutica puede comprender rellenos y/o excipientes en una cantidad que varía, p. ej., de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 50% en peso, de aproximadamente 6% en peso a aproximadamente 40% en peso, de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 30% en peso, de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 40% en peso, de aproximadamente 15% en peso a aproximadamente 35% en peso, de aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 30% en peso, de aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 25% en peso, o de aproximadamente 15% en peso a aproximadamente 25% en peso, individual o colectivamente, según el peso total de la forma farmacéutica.

Agentes saborizante

[0071] El término “agentes saborizante” se refiere a una sustancia capaz de aportar un sabor. Además de proporcionar un factor apetecible y placentero para el usuario, el agente saborizante también puede enmascarar sabores indeseables presentes en la forma farmacéutica. El agente saborizante puede incluir agentes saborizantes naturales (p. ej., extractos).

[0072] El término “extracto de sabor” se refiere a un agente saborizante obtenido al extraer una parte de una materia prima, p. ej., material animal o vegetal, a menudo mediante el uso de un solvente tal como etanol o agua. La mayoría de las esencias naturales se obtienen extrayendo el aceite esencial de flores, frutos, raíces, etc., o de plantas enteras, mediante cuatro técnicas: expresión (cuando el aceite es muy abundante y fácil de obtener, como en la piel de limón),

absorción (generalmente lograda remojando en alcohol, como vainas de vainilla), maceración (usada para crear trozos más pequeños del conjunto, como al hacer extracto de menta, etc.) y destilación (usada con maceración, pero en muchos casos, se necesita conocimiento químico experto y la construcción de costosos alambiques).

[0073] Los agentes aromáticos de ejemplo que pueden estar en la forma farmacéutica pueden incluir, a mero título enunciativo, compuestos refrescantes del aliento como mentol, menta verde, y canela, granos de café, otros saborizantes o fragancias tales como saborizantes frutales (p. ej., cereza, naranja, uva, etc.), especialmente los usados para la higiene bucal, así como activos usados en la limpieza dental y bucal tales como bases de amonio cuaternario. El efecto de saborizantes puede mejorarse mediante mejoradores de saborizantes como ácido tartárico, ácido cítrico, vainillina, o lo similar.

Fragancias

[0074] Las fragancias de ejemplo que pueden estar en la forma farmacéutica incluyen, a mero título enunciativo, materias primas de fragancias naturales y/o sintéticas. Por ejemplo, aceites de perfume solubles en aceite, que pueden o no mezclarse con aceites de perfume solubles en agua. Los materiales de perfume solubles en aceite son naturales, o aceites esenciales idénticos a los naturales, como aceite de naranja, aceite de lavanda, aceite de pino, aceite de eucalipto, aceite de limón, hoja de clavo, aceite de menta, aceite de madera de cedro, aceite de romero, aceite de bergamota, aceite de lavanda, 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 se conocen en la técnica. Se elaboran fermentando ciertas hierbas que luego se procesan hasta obtener el producto final. Los ingredientes de fragancias sintéticas son, por ejemplo, aceites esenciales sintéticos tal como compuestos de componentes individuales tales como linalol, terpineol, nerol, citronelal, benzaldehído, aldehído

de canela, vainillina, etilvainillina o metilacetofenona. Los materiales de fragancia también pueden ser aceites de perfume solubles en aceite sintético seleccionados del grupo habitual que consiste en hidrocarburos aromáticos, alcoholes, cetonas, aldehídos, éteres, ésteres, derivados de polieno. Otras fragancias que pueden ser utilizadas están catalogadas y descritas en referencias y bases de datos tal como S. Arctander, *Perfume and Flavor Chemicals*, Volumes I and II (1960, 1969; reprint 2000); *Allured's Flavor and Fragrance Materials* (2005); and database maintained by the Research Institute for Fragrance Materials at www.rifm.or

Edulcorantes

[0075] El término “edulcorante” se refiere a una sustancia capaz de proporcionar un factor agradable y agradable al usuario, y/o capaz de enmascarar sabores indeseables presentes en la forma farmacéutica. Ejemplos de edulcorantes que pueden ser en la forma farmacéutica pueden incluir, a mero título enunciativo, uno o más edulcorantes artificiales, uno o más edulcorantes naturales, o una combinación de estos. Los edulcorantes artificiales incluyen, p. ej., acesulfamo y sus diversas sales tales como la sal potásica (disponible como Sunett®), alitamo, aspartamo (disponible como NutraSweet® y Equal®), sal de aspartamo-acesulfamo (disponible como Twinsweet®), neohesperidin dihidrochalcona, naringina dihidrochalcona, compuestos de dihidrochalcona, neotamo, ciclamato sódico, sacarina y sus diversas sales tales como la sal sódica (disponible como Sweet'N Low®), estevia, derivados clorados de sacarosa tales como sucralosa (disponible como Kaltame® y Splenda®), y mogrósidos. Los edulcorantes naturales incluyen, p. ej., glucosa, dextrosa, azúcar invertido, fructosa, sacarosa, glicirricina; glicirricinato de monoamonio (vendido con la designación comercial MagnaSweet®); Stevia rebaudiana (Stevioside), edulcorantes intensivos naturales, tales como Lo Han Kuo, polioles tales como sorbitol, manitol, xilitol, eritritol, y lo similar.

Vitaminas

[0076] Tal como se usa en el presente documento, el término “vitamina” se refiere a un compuesto orgánico que un organismo necesita como nutriente vital en cantidades limitadas. Un compuesto químico orgánico (o conjunto relacionado de compuestos) se denomina vitamina cuando no puede ser sintetizado en cantidades suficientes por un organismo y debe obtenerse de la dieta. Así, el término está condicionado tanto a las circunstancias como al organismo particular. Por ejemplo, el ácido ascórbico (vitamina C) es una vitamina para los humanos, no así para la mayoría de los demás animales, y la biotina y la vitamina D solo se necesitan en la dieta humana en ciertas circunstancias.

[0077] Ejemplos de vitaminas humanas que pueden estar en la forma farmacéutica pueden incluir, a mero título enunciativo, vitamina A (p. ej., retinol, retinal y cuatro carotenoides, incluido el betacaroteno), vitamina B1 (tiamina), vitamina B2 (riboflavina), vitamina B3 (p. ej., niacina y niacinamida), vitamina B5 (ácido pantoténico), vitamina B6 (p. ej., piridoxina, piridoxamina y piridoxal), vitamina B7 (biotina), vitamina B9 (p. ej., piridoxina, piridoxamina y piridoxal), vitamina B12 (p. ej., cianocobalamina, hidroxocobalamina y metilcobalamina), vitamina C (ácido ascórbico), vitamina D (colecalfiferol), vitamina E (p. ej., tocoferoles y tocotrienoles), y vitamina K (p. ej., filoquinona, fitonadiona y menaquinonas).

Conservantes

[0078] El término “conservante”, como se usa en el presente documento, se refiere a un agente que extiende la vida útil de almacenamiento de la forma farmacéutica al retardar o prevenir el deterioro del sabor, olor, color, textura, apariencia, valor terapéutico o seguridad. No es necesario que un conservante proporcione una acción letal e irreversible que dé como resultado la destrucción o incapacitación parcial o completa de las células microbianas. Esterilizantes, sanitizantes, desinfectantes, esporicidas, viricidas y agentes tuberculicidas proporcionan un modo de acción irreversible, a veces denominado acción “bactericida”. Por el contrario, un conservante puede proporcionar una acción inhibitoria o bacteriostática que es reversible, dado que los microbios objetivo

pueden reanudar la multiplicación si se elimina el conservante. Las principales diferencias entre un conservante y un desinfectante implican principalmente el modo de acción (un conservante previene el crecimiento en lugar de matar los microorganismos) y el tiempo de exposición (un conservante tiene días o meses para actuar, mientras que un desinfectante tiene como máximo unos minutos para actuar).

Antioxidantes

[0079] Los antioxidantes de ejemplo que pueden estar en in la forma farmacéutica pueden incluir, a mero título enunciativo, fenoles estéricamente impedidos, arilaminas, tioureas, tiocarbamatos, fosfitos, tioéter ésteres y combinaciones de estos. Otros ejemplos adecuados de antioxidantes incluyen, a mero título enunciativo, monofenoles alquilados, incluidos, a mero título enunciativo, 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-triciclohexilfenol, 2,6-di-*tert*-butil-4-metoximetilfenol, nonilfenols que son lineales o ramificados en 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'-metiltridac-1-il)fenol y mezclas de estos, alquiltiometilfenoles, que incluyen, a mero título enunciativo, 2,4-dioctiltiornetil-6-*tert*-butilfenol, 2,4-dioctiltiometil-6-metilfenol, 2,4-dioetiltiometil-6-etilfenol, 2,6-di-dodeciltiornetil-4-nonilfenol, hidroquinonas e hidroquinonas alquiladas, que incluyen, a mero título enunciativo, 2,6-di-*tert*-hutil-4-metoxifenol, 2,5-di-*tert*-butilhidroquinona, 2,5-di-*tort*-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, estearato de 3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxifenilo, bis(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxifenil) adipato, tocoferoles, que incluyen, a mero título enunciativo, α -tocoferol, β -tocoferol, γ -tocoferol, δ -tocoferol y mezclas de estos (vitamina E), éteres de tiodifenilo hidroxilado, que incluyen, a mero título enunciativo, 2,2'-tiobis(6-*tert*-butil-4-metilfenol), 2,2'-tiobis(4-oetilfenol), 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, alquilidanobisfenoles, que incluyen, a mero título enunciativo, 2, 2'-metilenobis(6-*tert*-butil-4-metilfenol), 2,2'-metilenobis(6-*tert*-butil-4-etilfenol), 2,2'-metilenobis[4-metil-6-(α -metilciclohexil)-fenol], 2,2'-metilenobis(4-metil-6-ciclohexilfenol), 2,2'-metilenobis(6-nonil-4-metilfenol), 2,2'-metilenobis(4,6-di-*tert*-butilfenol), 2,2'-etilidanobis(4,6-di-*tert*-butilfenol), 2,2'-etilidanebis(6-*tert*-butil-4-isobutilfenol), 2,2'-metilenobis[6-(α -metilbencil)-4-nonilfenol], 2,2'-metilenobis[6-(α,α -dimetilbencil)-4-nonilfenol], 4,4'-metilenobis(2,6-di-*tert*-butilfenol), 4,4'-metilenobis(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-metilfenil)-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]tereftalate, 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, O-, compuestos de N- y S-bencilo, que incluyen, a mero título enunciativo, 3,5,3',5'-tetra-*tert*-butil.-4,4'-dihidroxidibencil éter, octadecil-4-hidroxi-3,5-dimetilbencilmercaptoacetato, tridacil-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-hidroxibencil)sulfuro, isooctil-3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxibencilmercaptoacetate, malonatos hidroxibencilados, que incluyen, a mero título enunciativo, 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)malonate, compuestos de hidroxibencilo aromático, que incluyen, a mero título enunciativo, 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, que incluyen, a mero título enunciativo, 2,4-bis(octilmercapto)-6-(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxianilino)-1,3,5-triazina, 2-octilmercapto-4,6-bis(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxianilino)-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-hidroxifeniletíl)-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, que incluyen, a mero título enunciativo, dimetil-2,5-di-*tert*-butil-4-hidroxibencilfosfonato, dietil-3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxibencilfosfonato, dioctadecil3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxibencilfosfonato, dioctadecil-5-*tert*-butil-4-hidroxi-3-metilbencilfosfonato, la sal de calcio del éter monoetilo del ácido 3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxibencilfosfónico, acilaminofenoles, que incluyen, a mero título enunciativo, 4-hidroxi lauranilida, 4-hidroxistearanilida, carbamato de octilo N-(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxifenil), ésteres del ácido β -(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxifenil)propiónico con alcoholes mono- o polihídricos, p. ej. con metanol, etanol n-octanol, i-octanol, octadecanol, 1,6-hexanodiol, 1,9-nonanodiol, etilenglicol, 1,2-propanodiol, neopentilglicol, tiodietilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, pentaeritritol, tris(hidroxietil)isocianurato, N,N'-bis(hidroxietil)oxamida, 3-tiaundecanol, 3-tiapentadecanol, trimetilhexanodiol, trimetilolpropano, 4-hidroximetil-1-fosfa-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octano, ésteres del ácido de β -(5-*tert*-butil-4-hidroxi-3-metilfenil)propiónico con alcoholes mono- o polihídricos, p. ej. con metanol, etanol, n-octanol, i-octanol, octadecanol, 1,6-hexanodiol, 1,9-nonanodiol, etilenglicol, 1,2-propanodiol, neopentilglicol, tiodietilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, pentaeritritol, tris(hidroxietil)isocianurato, N,N'-bis-(hidroxietil)oxamida, 3-tiaundecanol, 3-tiapentadecanol, trimetilhexanodiol, trimetilolpropano, 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 del ácido 6-(3,5-diciclohexil-4-hidroxifenil)propiónico con alcoholes mono- o polihídricos, p. ej. con metanol, etanol, octanol, octadecanol, 1,6-hexanodiol, 1,9-nonanodiol, etilenglicol, 1,2-propanodiol, neopentilglicol, tiodietilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, pentaeritritol, tris(hidroxietyl)isocianurato, N,N'-bis(hidroxietyl)oxamida, 3-tiaundecanol, 3-tiapentadecanol, trimetilhexanodiol, trimetilolpropano, 4-hidroximetil-1-fosfa-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octano, ésteres del ácido 3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxifenil acético con alcoholes mono- o polihídricos, p. ej. con metanol, etanol, octanol, octadecanol, 1,6-hexanodiol, 1,9-nonanodiol, etilenglicol, 1,2-propanodiol, neopentilglicol, tiodietilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, pentaeritritol, tris(hidroxietyl)isocianurato, N,N'-bis(hidroxietyl)oxamida, 3-tiaundecanol, 3-tiapentadecanol, trimetilhexanodiol, trimetilolpropano, 4-hidroximetil-1-fosfa-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octano, amidas del ácido 6-(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxifenil)propiónico p. ej. N,N'-bis(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxifenilpropionil)hexametilenediamida, N,N'-bis(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxifenilpropionil)trimetilenediamida, N,N'-bis(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxifenilpropionil)hidracida, N,N'-bis[2-(3-(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxifenil)propioniloxi)etil]oxamida (Naugard®XL-1, suministrada por Uniroial), ácido ascórbico (vitamina C), antioxidantes amínicos, que incluyen, a mero título enunciativo, N,N'-di-isopropil-p-fenilenediamina, N,N'-di-sec-butyl-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'-diciclohexil-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-fenilenediamina, N-(1-metilheptil)-N'-fenil-p-fenilenediamina, N-ciclohexil-N'-fenil-p-fenilenediamina, 4-(p-toluenesulfamoil)difenilamina, N,N'-dimetil-N,N'-di-sec-butyl-p-fenilenediamina, difenilamina, N-allildifenilamina, 4-isopropoxidifenilamina, N-fenil-1-naftilamina, N-(4-*tert*-octilfenil)-1-naftilamina, N-fenil-2-naftilamina, octilated difenilamina, que incluyen, a mero título enunciativo,

p,p'-di-*tert*-octildifenilamina, 4-n-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*-octilatada, una mezcla de *tert*-butil/*tert*-octildifenilaminas mono- y dialquilatadas, una mezcla de nonildifenilaminas mono- y dialquilatadas, una mezcla de dodecildifenilaminas mono- y dialquilatada, una mezcla de isopropil/isohehexildifenilaminas mono- y dialquilatada, una mezcla de *tert*-butildifenilaminas mono- y dialquilatada, 2,3-dihidro-3,3-dimetil-4H-1,4-benzotiacina, fenotiacina, una mezcla de *tert*-butil/*tert*-octilfenotiazinas mono- y dialquilatada, una mezcla de *tert*-octil-fenotiacinas mono- y dialquilatada, N-allilfenotiazina, N,N,N',N'-tetrafenil-1,4-diaminobut-2-eno, y combinaciones de estos.

Lubricantes/agentes de liberación

[0080] Los lubricantes/agentes de liberación adecuados para la forma farmacéutica pueden incluir, a mero título enunciativo, ácidos grasos y sus sales, alcoholes grasos, ésteres grasos, aminas grasas, acetatos de aminas grasas y amidas grasas. Otros lubricantes adecuados pueden incluir, a mero título enunciativo, behenato de glicerilo (Compritol™ 888), estearatos metálicos (p. ej., estearatos de magnesio, calcio y sodio), ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados (p. ej., Sterotex™), talco, ceras tal como cera de abeja y cera de carnauba, sílice, sílice pirogénica, 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 (p. ej., Carbowax™ 4000 y Carbowax™ 6000), sodio oleato de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, lauril sulfato sódico, estearilfumarato de sodio (Pruv™), laurilsulfato de magnesio, ácido esteárico, alcohol estearílico, aceite mineral, parafina, celulosa microcristalina, glicerina, propilenglicol y combinaciones de estos.

Extensores/agentes antibloqueantes/agentes antiadherentes

[0081] Los Extensores/agentes antibloqueantes/agentes antiadherentes adecuados para la forma farmacéutica pueden incluir, a mero título enunciativo, almidones, almidones modificados, polivinilpirrolidona reticulada, celulosa reticulada, celulosa microcristalina, sílice, óxidos metálicos, carbonato de calcio, talco y mica.

Diluyentes

[0082] Los diluyentes útiles en la forma farmacéutica según la divulgación incluyen, a mero título enunciativo, lactosa USP, lactosa USP (anhidra), lactosa USP (secada por aspersión), almidón USP, almidón directamente comprimible, manitol USP, sorbitol, dextrosa monohidrato, celulosa microcristalina NF, fosfato de calcio dibásico dihidrato NF, diluyentes a base de sacarosa, azúcar glas, monobásico sulfato de calcio monohidratado, sulfato de calcio dihidratado NF, lactato de calcio trihidratado granular NF, dextratos NF (p. ej., Emdex™), dextrosa (p. ej., Cerelose™), inositol, sólidos de cereales hidrolizados tal como Maltrons™ y Mor -Rex™, amilosa, celulosa en polvo (p. ej., Elcema™), carbonato de calcio, glicina, bentonita, polivinilpirrolidona, y similares.

Aceites/grasas

[0083] Los aceites y grasas que pueden estar en la forma farmacéutica pueden incluir, a mero título enunciativo, aceite de almendras, aceite de argán, aceite de aguacate, aceite de canola, aceite de anacardo, aceite de ricino, manteca de cacao, aceite de coco, aceite de colza, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de semilla de uva, aceite de avellana, aceite de cáñamo, lecitina hidroxilada, lecitina, aceite de linaza , aceite de macadamia, mantequilla de mango, aceite de manila, aceite de mongongo, aceite de oliva, aceite de palmiste, aceite de palma, aceite de maní, aceite de nuez, aceite de perilla, aceite de piñón, aceite de pistacho, aceite de semilla de amapola, aceite de semilla de calabaza, salvado de arroz aceite, aceite de cártamo, aceite de sésamo, manteca de karité, aceite de soja, 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 de

PVA pueden incluir, a mero título enunciativo, aceite de pescado (omega-3), aceite de pescado, grasas animales o vegetales, p. ej., en su forma hidrogenada, mono, di y triglicéridos con ácidos grasos C₁₂-, C₁₄-, C₁₆-, C₁₈-, C₂₀- y C₂₂-.

Modificadores de pH

[0084] Los modificadores de pH que pueden estar en la forma farmacéutica pueden incluir, a mero título enunciativo, ácido clorhídrico, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de amonio, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico.

Otros excipientes

[0085] Otros excipientes de ejemplo que pueden estar en la forma farmacéutica pueden incluir, a mero título enunciativo, gelatina, proteínas vegetales como proteína de girasol, proteínas de soja, proteínas de semilla de algodón, proteínas de maní, proteínas de semilla de uva, proteínas de suero, proteínas de suero aisladas, proteínas de la sangre, proteínas de huevo, proteínas acriladas, polisacáridos solubles en agua como alginatos, carragenanos, guar goma, agar-agar, goma xantana, goma gellan, goma arábica y gomas afines (goma ghatti, goma karaya, goma tragacanto), pectina, derivados hidrosolubles de la celulosa: alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas e hidroxialquilalquilcelulosas, tal como metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxibutilmetilcelulosa, ésteres de celulosa y ésteres de hidroxialquilcelulosa tal como ftalato de acetato de celulosa (CAP), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); 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, polivinilacetatos, polivinilalcoholes, polivinilacetateftalatos (PVAP), polivinilpirrolidona (PVP), PVY/copolímero de acetato de vinilo y ácidos policrotónicos; también son adecuados la gelatina ftalada, el succinato de gelatina, la gelatina reticulada, la

goma laca, los derivados químicos hidrosolubles del almidón, los acrilatos y metacrilatos modificados catiónicamente que poseen, por ejemplo, un grupo amino terciario o cuaternario, tal como el grupo dietilaminoetilo, que puede ser cuaternizado si deseado; y otros polímeros similares; cargas inorgánicas, tal como los óxidos de magnesio aluminio, silicio, titanio, etc.

[0086] Otros excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden estar en la forma farmacéutica pueden incluir, a mero título enunciativo, un material hidrófobo, que incluye, a mero título enunciativo, hidrocarburos digeribles de cadena larga (C₈-C₅₀, especialmente C₁₂-C₄₀), hidrocarburos sustituidos o no sustituidos, ceras naturales o sintéticas (tal como cera de abejas, cera glicosilada, cera de ricino y cera de carnauba), alcoholes grasos (tal como lauril, miristilo, estearilo, cetílico o preferentemente alcohol cetoestearílico), ácidos grasos, que incluyen, a mero título enunciativo, monodiglicéridos de ácidos grasos de cadena media (tal como caprílico, cáprico, caproico, láurico, oleico, linoleico), triglicéridos de cadena media, ésteres de ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos (mono-, di- y triglicéridos), grasas hidrogenadas, hidrocarburos, ceras normales, ácido esteárico, alcohol estearílico y materiales hidrófobos e hidrofílicos con cadena principal hidrocarbonada.

[0087] Los excipientes adicionales farmacéuticamente aceptables pueden incluir además alcoholes polivinílicos, polivinilpirrolidona, óxidos de polialquileno, ácido poliacrílico, celulosa, éteres de celulosa, ésteres de celulosa, amidas de celulosa, acetatos de polivinilo, ácidos y sales policarboxílicos, ácido acético, ácido caprílico, ácido oleico, poliaminoácidos o péptidos, poliamidas, poliacrilamida, copolímeros de ácidos maleico/acrílico, polisacáridos que incluyen almidón y gelatina, gomas naturales tal como xantano y carragenanos. Por ejemplo, los polímeros se pueden seleccionar de poliacrilatos y copolímeros de acrilato hidrosolubles, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, dextrina, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, maltodextrina, polimetacrilatos, y combinaciones de estos, o seleccionados de alcoholes polivinílicos, copolímeros de alcohol polivinílico e hidroxipropilmetilcelulosa

(HPMC), metacrílicos ácido metacrílico/metacrilato de metilo, copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de etilo, copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de metilo/metacrilato de metilo, goma laca, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalatos de acetato de celulosa, ftalatos de acetato de polivinilo, PEG-35 aceite de ricino, caprilocaproil polioxil-8 glicéridos, diestearato de glicerilo y combinaciones de estos.

Velocidad de liberación

[0088] Las formas farmacéuticas divulgadas en el presente documento pueden exhibir un perfil de liberación inmediata.

[0089] En determinadas realizaciones, las formas farmacéuticas divulgadas en el presente documento liberan al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, o al menos aproximadamente 98% del agente activo dentro de los 15 minutos según la medición por disolución *in vitro* en un Aparato 1 de la USP (canasta de malla n.º 40), en un Aparato 2 de la USP (paleta), o en un Aparato 3 de la USP (cilindro alternativo) en medio acuoso (con un pH que varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 8) a aproximadamente 37 °C.

[0090] En determinadas realizaciones, las formas farmacéuticas divulgadas en el presente documento libera al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, o al menos aproximadamente 98% del agente activo dentro de los 30 minutos según la medición por disolución *in vitro* en un Aparato USP 1 (canasta de malla n.º 40), en un Aparato 2 de la USP (paleta), o en un Aparato 3 de la USP (cilindro alternativo) en medio acuoso (con un pH que varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 8) a 37 °C.

[0091] En determinadas realizaciones, las formas farmacéuticas divulgadas en el presente documento libera al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, o al menos aproximadamente 98% del agente activo

dentro de los 45 minutos según la medición por disolución *in vitro* en un Aparato USP 1 (canasta de malla n.º 40), en un Aparato 2 de la USP (paleta), o en un Aparato 3 de la USP (cilindro alternativo) en medio acuoso (con un pH que varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 8) a 37 °C.

[0092] En determinadas realizaciones, las formas farmacéuticas divulgadas en el presente documento liberan al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, o al menos aproximadamente 98% del agente activo dentro de los 60 minutos según la medición por disolución *in vitro* en un Aparato 1 de la USP (canasta de malla n.º 40), en un Aparato 2 de la USP (paleta), o en un Aparato 3 de la USP (cilindro alternativo) en medio acuoso (con un pH que varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 8) a temperatura ambiente.

[0093] Las formas farmacéuticas divulgadas en el presente documento pueden exhibir un perfil de liberación prolongada.

[0094] En determinadas realizaciones, la forma farmacéutica divulgada en el presente documento puede liberar aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 30% en peso de agente activo en 1 hora, aproximadamente 25% en peso a aproximadamente 50% en peso de agente activo en 2 horas, aproximadamente 40% en peso a aproximadamente 80% en peso de agente activo en 4 horas, aproximadamente 65% en peso a aproximadamente 95% en peso de agente activo en 8 horas, de aproximadamente 80% en peso a aproximadamente 100% en peso en 12 horas, y más del 90% en peso de agente activo en 24 horas, en cada caso, según la medición por disolución *in vitro* en un Aparato 1 de la USP (canasta) a 100 rpm, en un Aparato 2 de la USP (paleta) a 50 rpm, 75 rpm o 100 rpm, o en un Aparato 3 de la USP (cilindro alternativo) en medio acuoso (con un pH 1 a 8) a 37 °C.

[0095] En determinadas realizaciones, la forma farmacéutica divulgada en el presente documento puede liberar aproximadamente 15% en peso a aproximadamente 25% en peso de un agente activo en 1 hora, aproximadamente 30% en peso a aproximadamente 40% en peso de un agente activo en 2 horas,

aproximadamente 55% en peso a aproximadamente 75% en peso de un agente activo en 4 horas, aproximadamente 75% en peso a aproximadamente 85% en peso de un agente activo en 8 horas, de aproximadamente 90% en peso a aproximadamente 100% en peso en 12 horas, y más del 95% en peso de un agente activo en 24 horas, en cada caso, según la medición por disolución *in vitro* en un Aparato 1 de la USP (canasta) a 100 rpm, en un Aparato 2 de la USP (paleta) a 50 rpm, 75 rpm o 100 rpm, o en un Aparato 3 de la USP (cilindro alternativo) en medio acuoso (con un pH 1 a 8) a 37 °C.

Métodos de preparación, estabilización y tratamiento

[0096] En algunas realizaciones, la presente invención está dirigida a un método para estabilizar y/o preparar cualquiera de las formas farmacéuticas descritas en el presente documento. El método comprende combinar una forma de sal de un API básico o ácido y un anión libre con un agente quelante aniónico. El agente quelante aniónico puede incluir lecitina u otra fuente de un componente fosfolípido con grupos funcionales de carga positiva (tal como PC o PE). En determinadas realizaciones, la relación molar entre el agente quelante aniónico y el anión libre (proporcionado por el API básico o ácido) puede variar de cualquiera de aproximadamente 0,5, aproximadamente 0,8, aproximadamente 1,0, aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,5, o aproximadamente 1,8 a cualquiera de aproximadamente 2,0, aproximadamente 2,2, aproximadamente 2,4, aproximadamente 2,6, aproximadamente 2,8, o aproximadamente 3,0 o cualquier intervalo o valor de estos. En una realización, la relación molar entre el agente quelante aniónico y el anión libre puede variar de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0.

[0097] En determinadas realizaciones, la relación molar entre el agente quelante aniónico (p. ej., PC) y el API puede variar de cualquiera de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:50, aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:45, aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:40, aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:35, aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:30, o

aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:25, o cualquier subintervalo o valor de estos.

[0098] En determinadas realizaciones, el método para estabilizar y/o preparar cualquiera de las formas farmacéuticas descritas en el presente documento puede incluir además encapsular cualquiera de los materiales de relleno descritos en el presente documento en una de las composiciones de cubierta descritas en el presente documento.

[0099] En determinadas realizaciones, el métodos de preparación y/o estabilización descrito en el presente documento contribuye a la formación de formas farmacéuticas que son química y físicamente estables durante un periodo prolongado. En determinadas realizaciones, las formas farmacéuticas preparadas y/o estabilizadas por los métodos descritos en el presente documento se pueden almacenar a temperaturas elevadas (p. ej., 40 °C) y/o humedad elevada (p. ej., humedad relativa de aproximadamente 75%) y aun así seguir manteniendo la estabilidad química y física (p. ej., integridad) con el transcurso del tiempo(p. ej., aproximadamente tres semanas).

[0100] En determinadas realizaciones, los métodos de preparación y/o estabilización descritos en el presente documento pueden formar una forma farmacéutica, tal como una cápsula, que mantiene su integridad incluso en condiciones de estudio de estabilidad acelerada (p. ej., temperatura y/o humedad elevadas) durante un periodo prolongado que varía de cualquiera de aproximadamente 1 día, aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días, o aproximadamente 7 días a cualquiera de aproximadamente 8 días, aproximadamente 9 días, aproximadamente 10 días, aproximadamente 11 días, aproximadamente 12 días, aproximadamente 13 días, aproximadamente 14 días, aproximadamente 15 días, aproximadamente 16 días, aproximadamente 17 días, aproximadamente 18 días, aproximadamente 19 días, aproximadamente 20 días, o aproximadamente 21 días.

[0101] El estudio de estabilidad acelerada según realizaciones en el presente documento puede realizarse a una temperatura que varían de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 40 °C y a una humedad que varía desde, p. ej., aproximadamente 60% a aproximadamente 75%. En determinadas realizaciones, el estudio de estabilidad acelerada se puede realizar a una temperatura de aproximadamente 40 °C y una humedad relativa de aproximadamente 75%.

[0102] En algunas realizaciones, el método para estabilizar y/o preparar cualquiera de las formas farmacéuticas descritas en el presente documento puede comprender además disolver o suspender un API básico o ácido en una mezcla homogénea en una matriz que incluye uno o más de los componentes del material de relleno.

[0103] En determinadas realizaciones, el método para estabilizar y/o preparar cualquiera de las formas farmacéuticas descritas en el presente documento puede comprender además dosificar el API básico o ácido disuelto o suspendido en la mezcla homogénea o en la matriz mediante una máquina de troquel rotativo. A continuación, se pueden enfriar y sellar las cavidades de blíster dosificadas. Este enfoque puede eliminar la necesidad de rellenos, maximizando así la cantidad de material utilizado que mejora la solubilidad y/o la biodisponibilidad.

[0104] En otras realizaciones, el método para estabilizar y/o preparar cualquiera de las formas farmacéuticas descritas en el presente documento puede comprender además rellenar el API básico o ácido disuelto o suspendido en la mezcla homogénea o en la matriz en una cápsula blanda o en una cápsula dura (p. ej., una cápsula de gelatina blanda o una cápsula basada en almidón o carragenano).

[0105] En algunas realizaciones, la presente invención está dirigida a un método para preparar una forma farmacéutica que incluye mezclar una API básico o ácido, un anión libre, un agente quelante aniónico, y al menos un lípido sólido o semisólido para formar una mezcla. El método puede comprender además

calentar la mezcla para fundir el al menos un lípido sólido o semisólido para formar una mezcla fundida. El método puede comprender además formar la mezcla fundida en una forma farmacéutica y curar la forma farmacéutica. En una realización, formar la mezcla fundida en una forma farmacéutica puede comprender dosificar la mezcla fundida en un cavidad de blíster preformada. En una realización, formar la mezcla fundida una forma farmacéutica puede comprender encapsular el mezcla fundida en una cápsula dura o en una cápsula de cubierta blanda.

[0106] En algunas realizaciones, la presente invención está dirigida a un método de tratamiento que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una cualquiera de las formas farmacéuticas divulgadas en el presente documento.

EJEMPLOS ILUSTRATIVOS

[0107] Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar al entendimiento de la divulgación y no deben interpretarse como específicamente limitantes de la divulgación descrita y reivindicada en el presente documento. Tales variaciones de la divulgación, incluida la sustitución de todos los equivalentes ahora conocidos o desarrollados más adelante, que estarían dentro de la competencia del experto en la técnica, así como los cambios en formulación o los cambios menores en el diseño experimental, se consideran comprendidos dentro del alcance de la divulgación incorporada en el presente documento.

Ejemplo 1: capacidad de quelación de la lecitina

[0108] Se evaluó la capacidad quelante de aniones, en particular para las capacidades quelantes de aniones de cloruro libres en diferentes concentraciones de fosfatidilcolina (PC) en varios grados de lecitina. Aumentar la cantidad de PC en la formulación puede unir potencialmente más iones de cloruro libres (Cl-) y minimizar la migración de los iones de cloruro a la cubierta de gelatina. Se varió la cantidad de lecitina usando la misma formulación base para evaluar el efecto de aumentar la concentración de PC. Se evaluaron

además tres grados distintos de lecitina: Lecitina líquida (PC al 13%), Lipoid S45 NF (PC al 45%) y Phospholipon 90G (PC al 90%).

[0109] Se usó una sonda de electrodo específica para el ion cloruro para medir la actividad del ion cloruro libre mientras se ajustaba la cantidad de lecitina en la formulación. A medida que aumentaba el porcentaje de lecitina, descendía el porcentaje de ion cloruro libre en las formulaciones ensayadas.

[0110] La Figura 1 representa las capacidades quelantes del anión cloruro libre de diferentes concentraciones de PC en varios grados de lecitina. Como se muestra en la Figura 1, utilizando el grado de lecitina líquida con aproximadamente 13% de PC, el ion cloruro libre se redujo aproximadamente 19% en comparación con el 20% inicial. Como se muestra además en la Figura 1, utilizando Lipoid S45, que contenía al menos 45% de PC, el ion cloruro libre se redujo aproximadamente un 16% en comparación con el 20% inicial. La Figura 1 demostró además que usando Phospholipon 90G, que contenía 90% de PC, el ion de cloruro libre se redujo aproximadamente un 18% en comparación con el 20% inicial. Como se muestra en la Figura 1, lecitina (PC al 13%) y Lipoid S45 (PC al 45%) ilustraron una reducción continua en el % de anión cloruro libre con el aumento de la concentración del excipiente/agente quelante correspondiente. Por el contrario, Phospholipon 90G (PC al 90%) pareció alcanzar una meseta después de la adición del 5% del excipiente. Las muestras evaluadas en el Ejemplo 1 tenían una relación molar de PC/API de entre 1:5 y 1:25.

Ejemplo 2: estabilidad de formulaciones con lecitina y sin ella

[0111] El material de relleno con lecitina y sin ella se encapsuló en cápsulas blandas que contenían cloruro de colina. Las cápsulas se sometieron a condiciones de estudio de estabilidad acelerada durante un periodo prolongado a una temperatura de aproximadamente 40 °C.

[0112] La Figura 2A muestra la formulación de cápsula blanda sin lecitina antes de un estudio de estabilidad acelerado y después del estudio de estabilidad acelerado. La Figura 2B muestra una formulación de cápsula blanda con lecitina

antes de un estudio de estabilidad acelerado y después del estudio de estabilidad acelerado.

[0113] Dentro de los tres días, la formulación de prueba sin lecitina (Figura 2A) disolvió la cubierta de gelatina, hecho que dio como resultado la pérdida de material de relleno en condiciones de estabilidad acelerada (40 °C). Las cápsulas que contenía la formulación con mantuvieron la integridad de la gelatina en las condiciones del estudio de estabilidad acelerada (40 °C) después de 3 semanas de almacenamiento. No se detectó pérdida de la formulación que contenía lecitina (Figura 2B).

[0114] Para simplificar la explicación, las realizaciones de los métodos para esta divulgación se representan y se describen como una serie de actos. Sin embargo, los actos de conformidad con esta divulgación pueden producirse en diversos órdenes y/o simultáneamente, así como con otros actos no presentados ni descritos en el presente documento. Además, no todos los actos ni eventos ilustrados son necesarios para implementar los métodos de conformidad con las características descritas con el objeto divulgado. Además, el experto en la técnica entenderá y apreciará que los métodos podrían representarse alternativamente como una serie de estados interrelacionados por medio de un diagrama de estado o eventos.

[0115] En la descripción anterior se exponen numerosos detalles específicos, tales como materiales, dimensiones, parámetros de procesos específicos, etc., para proporcionar un completo entendimiento de la presente invención. Los rasgos, estructuras, materiales, o características particulares pueden combinarse en cualquier manera adecuada en una o más realizaciones. Las palabras “ejemplo” o “ejemplar” se usan en el presente documento para significar que sirven como ejemplo, instancia, o ilustración. Cualquier aspecto o diseño descrito en el presente documento como “ejemplo” o “ejemplar” no debe interpretarse necesariamente como preferido o ventajoso sobre otros aspectos o diseños. Más bien, el uso de las palabras “ejemplo” o “ejemplar” presenta los conceptos de un modo concreto. Como se usa en esta solicitud, el término “o”

significa un “o” inclusivo en lugar de un “o” exclusivo. Es decir, a menos que se especifique de cualquier otra manera, o que sea evidente a partir el contexto, “X incluye A o B” significa cualquiera de las permutaciones inclusivas naturales. Es decir, si X incluye A; X incluye B; o X incluye tanto A como B, entonces “X incluye A o B” se satisface según cualquiera de los casos anteriores. La referencia a lo largo de esta memoria a “una realización”, “ciertas realizaciones”, o “una sola realización” significa que un rasgo, estructura, o característica particular descritos en conexión con la realización se incluyen en por lo menos una sola realización. Por lo tanto, no todas las apariciones de las frases “una realización”, “ciertas realizaciones”, o “una sola realización” en diversos lugares a lo largo de esta memoria se refieren necesariamente a la misma realización.

[0116] La presente invención se ha descrito con referencia a realizaciones ejemplares específicas de esta. En consecuencia, la memoria y las figuras deben considerarse en un sentido ilustrativo en lugar de restrictivo. Diversas modificaciones de la invención, además de las mostradas y descritas en el presente documento, serán evidentes para el experto en la técnica y quedarán comprendidas dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

CLARKE MODET & CÍA (ARGENTINA) S.A. - 30540437455

Digitally signed by PORTALTRAMITES - INPI

Date: 2022.04.01 13:05:37 -03:00

Reason: Firmado Digitalmente por el INPI

Location: Buenos Aires, Argentina