

**SISTEMA DE PRELLENADO PARA ELIMINAR BURBUJAS EN EL
INTERIOR DE LAS CÁPSULAS QUE TIENEN FORMA DOSIFICACIÓN
SÓLIDA**

Esta solicitud reivindica el beneficio prioritario según 35 USC sección 119 de la solicitud de patente provisional de EE. UU. n.º 63/162,080 titulada "Sistema de prellenado para eliminar burbujas dentro de cápsulas que tienen formas de dosificación sólidas dentro de dichas cápsulas" presentada el 17 de marzo de 2021, que se encuentra en su totalidad incorporada aquí como referencia.

CAMPO DE INVENCION

Esta invención se refiere a métodos y aparatos para la producción de cápsulas de gelatina blanda que contienen internamente otras formas de dosificación sólidas o cápsulas más pequeñas dentro de dichas cápsulas, cuyas cápsulas son de burbujas de aire. Las cápsulas de la invención están ahora bien establecidas como medio para proporcionar una variedad de productos líquidos tales como fármacos y suplementos dietéticos en una forma fácilmente ingerible, especialmente cuando dos fármacos no son compatibles entre sí.

Esta invención se refiere además a cápsulas blandas (o cápsulas de gelatina blanda) que contienen una o más cápsulas más pequeñas u otras formas sólidas dentro de dichas cápsulas y a un proceso y aparato para su fabricación en el que dichas cápsulas están libres de burbujas de aire. La presente invención también se refiere a una cápsula de gelatina del tipo blando y libre de burbujas de aire que contiene múltiples ingredientes activos o similares, y más particularmente a una nueva cápsula de gelatina capaz de contener múltiples medicamentos o suplementos dietéticos como contenidos separados unos de otros. y su método de fabricación y aparato de fabricación.

La presente invención también se refiere en general a un método y aparato para formar cápsulas dentro de cápsulas que están libres de burbujas de aire que contienen una cantidad medida de medicamentos no compatibles y más particularmente a un método y aparato para formar cápsulas que están libres de burbujas de aire.

El método y aparato de la presente invención son particularmente útiles en relación con la formación de cápsulas de gelatina blanda que tienen otras formas de dosificación sólidas y libres de burbujas de aire que contienen múltiples productos farmacéuticos, tales como por ejemplo medicamentos, vitaminas, complementos alimenticios y similares que no son compatibles con entre sí.

La presente invención se refiere además a máquinas de encapsulación y, más particularmente, a máquinas de encapsulación blanda que fabrican cápsulas de gelatina blanda libres de burbujas de aire que tienen otras cápsulas más pequeñas en su interior u otra forma de dosificación sólida.

La invención es particularmente útil para preparar formulaciones en las que dos ingredientes activos no son compatibles entre sí, pero es deseable administrarlos en la misma forma de dosificación, es decir, una cápsula dentro de una cápsula u otra forma de dosificación sólida dentro de una cápsula en la que dichas cápsulas están libres de burbujas de aire.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La técnica de la encapsulación se conoce desde hace muchos años, particularmente para la producción de formas farmacéuticas unitarias que contienen diversos productos farmacéuticos. Normalmente, dichas cápsulas farmacéuticas están compuestas de gelatina o alguna modificación de la misma, que se fabrica esencialmente en dos formas diferentes, a saber, la denominada cápsula de gelatina dura y la cápsula de gelatina blanda.

También se sabe que las cápsulas de gelatina blanda convencionales son una forma preferida de administración de medicamentos y productos similares; especialmente líquidos, pastas, sólidos dispersos en líquidos o sólidos secos. Las cápsulas de gelatina blanda también presentan ventajas especiales para sustancias que requieren una protección total contra el aire y la luz, ya que la gelatina está completamente sellada alrededor del contenido. Un ejemplo importante es el de la encapsulación de vitaminas, que ha dado como resultado un alto grado de estabilidad de las mismas.

Las cápsulas de gelatina dura también son conocidas en la técnica y generalmente están formadas por dos partes distintas, a saber, la "tapa" y el "cuerpo", encajando una dentro de la otra para formar la cápsula completa. El tapón y el cuerpo se fabrican mediante el mismo proceso que consiste en sumergir en una solución de gelatina el extremo de un mandril cuya forma corresponde al volumen interior del tapón o del cuerpo, luego retirar el mandril de la solución y dejar que la capa de La gelatina así se deposita seca, que luego se retira como un dedo de guante. Las cápsulas de cubierta dura así formadas tienen problemas de fugas y no proporcionan una protección adecuada contra el aire y la luz.

Las cápsulas de gelatina blanda, ahora más comúnmente conocidas como cápsulas blandas, son bien conocidas y utilizadas ampliamente durante muchos años. Las cápsulas blandas generalmente comprenden una cubierta exterior hecha principalmente de gelatina, un plastificante y agua, y un relleno contenido dentro de la cubierta. El relleno puede seleccionarse entre cualquiera de una amplia variedad de sustancias que sean compatibles con la cubierta de gelatina. Las cápsulas blandas se utilizan ampliamente en la industria farmacéutica como forma de dosificación oral que contiene muchos tipos diferentes de productos farmacéuticos y vitamínicos. Además de usarse como forma de dosificación oral para medicamentos y vitaminas, las cápsulas de gelatina o cápsulas blandas también están diseñadas para usarse como supositorios para uso rectal o vaginal. Otros usos son para preparaciones tópicas y oftálmicas y similares. La industria cosmética también utiliza cápsulas blandas como envase especializado para diversos tipos de perfumes, aceites, champús, cremas para la piel y similares. Las cápsulas blandas están disponibles en una gran variedad de tamaños y formas, incluidas formas redondas, ovaladas, oblongas, tubulares y otros tipos especiales de formas, como estrellas. Las cápsulas o cápsulas blandas terminadas se pueden fabricar en una variedad de colores. Además, se pueden agregar opacificantes al caparazón.

El proceso para fabricar cápsulas de gelatina blanda incluye la etapa en la que la cubierta de gelatina y el material de relleno se unen para formar cápsulas de gelatina blanda. Se lleva a cabo en un ambiente cerrado llamado

sala blanca donde la humedad relativa ronda el 20%. La cubierta de gelatina y el material de relleno se juntan simultáneamente en la máquina de encapsulación.

El proceso se realiza básicamente de la siguiente manera: una bomba entrega la gelatina tibia sobre dos tambores enfriados que están ubicados en ambos lados opuestos de la máquina, a través de una caja esparcidora que se encuentra sobre cada tambor. La gelatina líquida tibia fluye sobre los tambores y esto transforma la gelatina líquida en dos cintas sólidas de gel. Las cintas izquierda y derecha pasan sobre rodillos que las alimentan a través de dos rodillos troqueladores. Estos troqueles determinan la forma y el tamaño de las cápsulas blandas y cortan la cubierta de las cápsulas blandas a medida que giran.

Al mismo tiempo, una bomba de desplazamiento positivo sensible y de alta precisión entrega el material de relleno a una cuña calentada que se encuentra entre matrices rotativas. Esta cuña inyecta el material de relleno en las cavidades del troquel entre las cintas justo antes de que los rodillos corten las cintas y sellen las dos mitades. Las cápsulas blandas calientes recién formadas se deslizan suavemente a través de un conducto hacia una cinta transportadora que las lleva a la secadora donde se lleva a cabo el proceso de enfriamiento y secado.

En detalle más específico, las máquinas típicas de encapsulación blanda forman al menos dos láminas o cintas de gelatina flexible enfriando la gelatina fundida en tambores separados y luego lubricando y guiando las láminas para que comuniquen entre sí sobre matrices que actúan conjuntamente mientras dispensan simultáneamente una cantidad deseada de material de relleno. entre las láminas en sincronía con las cavidades en las superficies exteriores de los troqueles para producir cápsulas blandas. Las máquinas de encapsulación normalmente utilizan engranajes para controlar las rotaciones relativas de los diversos componentes y mecanismos de llenado para sincronizar el funcionamiento de estos diversos componentes. Sin embargo, la sincronización de estos diversos componentes puede variar dependiendo de una variedad de factores, tales como las matrices particulares utilizadas, el número de cavidades y el tamaño de las cavidades en las matrices, y el tipo de material utilizado para

formar las láminas. Para cambiar la sincronización de los distintos componentes, es necesario cambiar los engranajes mecánicos para obtener las relaciones y la sincronización deseadas de estos componentes. Sin embargo, el cambio de marcha requiere mucho tiempo. Además, el uso de engranajes mecánicos proporciona relaciones de transmisión finitas que limitan la sincronización de los distintos componentes con los engranajes mecánicos disponibles. Por tanto, sería ventajoso proporcionar una máquina de cápsulas en la que la sincronización y las velocidades a las que funcionan los diversos componentes puedan modificarse sin necesidad de cambiar de marcha. Además, sería ventajoso si la sincronización entre los distintos componentes pudiera ser infinita para permitir de este modo una sincronización más precisa entre los distintos componentes. También sería ventajoso permitir que varios componentes, tales como el mecanismo de llenado, se ajusten independientemente de los otros componentes mientras la máquina está en funcionamiento para permitir ajustes del tiempo del material de llenado insertado en cada una de las cápsulas blandas. También sería ventajoso eliminar el uso de tambores de fundición en la fabricación de cápsulas de gelatina blanda.

Durante el funcionamiento de la máquina para fabricar cápsulas, el operador de la máquina para fabricar cápsulas puede ajustar el contacto entre las matrices adyacentes. Normalmente, el operador puede acercar uno de los troqueles al otro de modo que se pueda ajustar la presión o fuerza ejercida sobre las hojas que pasan entre los troqueles adyacentes. Estos ajustes, normalmente, son ajustes mecánicos realizados mediante actuadores de fluido, tales como cilindros neumáticos. El operador puede ajustar la presión neumática alterando así la fuerza que las matrices ejercen entre sí y sobre las láminas. Esta capacidad de ajuste permite al operador personalizar la presión para garantizar que se produzcan cápsulas blandas de calidad. Sin embargo, los troqueles son susceptibles a fallos y/o desgastes prematuros cuando la presión o fuerza entre los dos troqueles es mayor que la requerida para producir cápsulas blandas aceptables. Por lo tanto, sería ventajoso controlar/registrar la presión aplicada a los troqueles de manera que se produzcan cápsulas de calidad sin inducir un desgaste excesivo o prematuro en los troqueles.

Se utiliza un mecanismo de llenado de material para suministrar el material de relleno que está encapsulado dentro de las cápsulas blandas. Cuando el material de relleno es un líquido, tal como un medicamento líquido o un troquel para una cápsula de bola de pintura, el mecanismo de llenado incluye una pluralidad de bombas de tipo émbolo de desplazamiento positivo que están dispuestas en una carcasa encima de los troqueles. Las bombas de tipo émbolo están colocadas sobre un yugo que se mueve linealmente en un movimiento alternativo para permitir que la bomba de tipo émbolo se llene con el material de relleno líquido en una carrera y posteriormente descargue el material de relleno líquido en la otra carrera. Se utiliza una disposición de válvulas entre bombas opuestas para controlar la descarga y el llenado de las bombas. La disposición de válvula incluye un miembro deslizante que se mueve linealmente hacia adelante y hacia atrás en una dirección generalmente perpendicular al movimiento lineal del yugo. La descarga del material de relleno líquido en las láminas a medida que pasan a través de los troqueles se coordina con el funcionamiento de los troqueles para asegurar que el tiempo de inyección del material de relleno líquido esté sincronizado con las cavidades de los troqueles. Normalmente, esta sincronización se ha realizado mediante el uso de engranajes mecánicos que vinculan la sincronización de la carrera con la rotación de las matrices. Por tanto, para ajustar la sincronización se requiere un cambio de marcha mecánico, lo que requiere mucho tiempo. Además, la sincronización está limitada a un número finito de relaciones de transmisión determinadas por las marchas disponibles.

El miembro deslizante del mecanismo de válvula requiere lubricación. Normalmente, la lubricación se realiza mediante una bomba de lubricación con su propio accionamiento independiente. Sin embargo, el uso de un accionamiento separado para operar la bomba lubricante añade complejidad y componentes adicionales a la máquina de cápsulas. Por lo tanto, sería ventajoso si se pudiera utilizar un movimiento del miembro deslizante y/o del yugo para accionar la bomba de lubricación.

Las bombas normalmente están contenidas dentro de una carcasa que está llena de un aceite lubricante que se usa para lubricar el miembro deslizante. Sin embargo, las bombas pueden tener fugas alrededor de sus sellos y

contaminar el aceite lubricante con el material de relleno que gotea. La contaminación del aceite requiere una limpieza que requiere mucho tiempo y posiblemente difícil y puede causar que el aceite lubricante no funcione según lo diseñado, aumentando así el desgaste de las superficies deslizantes y disminuyendo la vida útil de las superficies deslizantes. Por lo tanto, sería ventajoso capturar cualquier material de relleno que se escape de las bombas e impedir o evitar que el material de relleno líquido contamine el aceite lubricante dentro de la carcasa de la bomba.

Las bombas normalmente son accionadas por un mecanismo de accionamiento que también está ubicado dentro de la carcasa de la bomba. Debido a que el mecanismo de accionamiento está ubicado en la carcasa de la bomba, es posible que el material de relleno líquido que se escape de las bombas contamine no sólo el aceite lubricante sino también el mecanismo de accionamiento. Al cambiar de un material de relleno a otro, es necesario limpiar minuciosamente la bomba y todos los componentes de la carcasa de la bomba para eliminar toda la contaminación. La ubicación del mecanismo de accionamiento dentro de la carcasa de la bomba proporciona componentes adicionales que también deben limpiarse al cambiar el material de relleno. Por lo tanto, sería ventajoso separar el mecanismo de accionamiento de la carcasa de la bomba para reducir los componentes que deben limpiarse al cambiar el material de relleno.

Las cápsulas blandas producidas por la máquina de encapsulación se transportan desde la máquina de encapsulación a una secadora para secar adicionalmente las cápsulas blandas y darles su forma final. Las cápsulas blandas se transportan desde la máquina encapsuladora hasta la secadora mediante un transportador que se extiende a lo largo del frente de la máquina encapsuladora. El transportador puede resultar contaminado por el material de relleno durante el funcionamiento de la máquina de encapsulación. Cuando se desea cambiar el producto que se produce en la máquina de encapsulación, se debe retirar el transportador de la máquina de encapsulación y limpiarlo para eliminar cualquier contaminante que haya en el mismo. El transportador es impulsado por un motor que está conectado al transportador. Cuando es necesario retirar el transportador para su limpieza, el motor también debe

llevarse con el transportador, lo que dificulta el retiro y transporte del transportador y requiere tiempo adicional para desconectar el motor de la máquina encapsuladora. La presente invención proporciona una máquina de encapsulación que supera las desventajas descritas anteriormente de las máquinas de encapsulación típicas.

El solicitante conoce las siguientes publicaciones que se analizan brevemente a continuación. Patente de EE.UU. El número 1.970.396 presenta un método y una máquina para producir cápsulas de gelatina blanda en un proceso automatizado. El método implica la formación de dos láminas o películas de gelatina mediante el uso de una caja esparcidora alimentada por gravedad, enfriando la gelatina líquida en dos bandas separadas, luego lubricando y guiando las dos láminas para que comuniquen entre sí entre dos matrices que actúan conjuntamente mientras simultáneamente dispensar la cantidad adecuada de medicamento u otro material de relleno entre las hojas en correspondencia con las medias cavidades en la superficie exterior de los troqueles.

La patente de EE.UU. 5.761.886 describe un aparato para formar cápsulas que proporciona matrices rotativas que se pueden mover independientemente y la capacidad de variar la velocidad de las matrices durante la formación de una única cápsula. El dispositivo '886 también utiliza tambores de fundición controlados independientemente para reducir el tiempo de "preparación" y proporcionar un mejor control de calidad. Aunque la patente '886 describe una máquina de encapsulación muy sofisticada, todavía utiliza una caja esparcidora alimentada por gravedad para la formación de la cinta encapsulante.

Otras patentes relacionadas con técnicas de encapsulación que describen el uso de cajas esparcadoras para crear la película o cinta en un tambor de fundición incluyen las patentes estadounidenses números 2.288.327; 2.774.988; 5.246.638; 5.735.105; y 6.022.499.

Además, las combinaciones de dosis fijas son el enfoque preferido para simplificar el tratamiento de enfermedades crónicas (p. ej., VIH, asma, diabetes, regulación de lípidos, hipertensión) al reducir el número de dosis ingeridas y

mejorar la eficacia a través del efecto sinérgico de los mecanismos del compuesto activo. de acción (ver M. Sadia, A. Isreb, I. Abbadi, M. Isreb, D. Aziz, A. Selo, P. Timmins, MA Alhnan, De 'combinaciones de dosis fijas' a 'un combinador de dosis dinámicas': 3D comprimidos antihipertensivos bicapa impresos, Eur. J. Pharm. Sci. 123 (2018) 484-494, JM Castellano, G. Sanz, JL Penalvo, S. Bansilal, A. Fernandez-Ortiz, L. Alvarez, L. Guzman , JC Linares, F. García, F. D'Aniello, JA Arnáiz, S. Varea, F. Martínez, A. Lorenzatti, I. Imaz, LM Sánchez-Gómez, MC Roncaglioni, M. Baviera, SC Smith, K Taubert, S. Pocock, C. Brotons, ME Farko, V. Fuster, Una estrategia de policomprimidos para mejorar la adherencia, J. Am. Coll. Cardiol. 64 (2014) 2071-2082 y C. Laurent, C. Kouanfack, PS Koulla-Shiro, N. Nkoue, A. Bourgeois, A. Calmy, B. Lactuock, V. Nzeusseu, R. Mougnotou, G. Peytavin, F. Liegeois, E. Nerrienet, M. Tardy, M. Peeters, I. Andrieux -Meyer, L. Zekeng, PM Kazatchkine, E. Mpoudi-Ngole, PE Delaporte, Efectividad y seguridad de una combinación genérica de dosis fija de nevirapina, estavudina y lamivudina en adultos infectados por VIH-1 en Camerún: abierto ensayo multicéntrico, Lancet. 364 (2004) 29-34).

Por el contrario, las combinaciones de dosis fijas pueden ofrecer una opción terapéutica más rentable que la monoterapia al reducir los costos de fabricación, envasado y distribución y pueden servir como una estrategia viable para la gestión del ciclo de vida de las patentes (ver D. Desai, J. Wang, H. Wen, X. Li, P. Timmins, Diseño de formulación, desafíos y consideraciones de desarrollo para una combinación de dosis fija (FDC) de formas farmacéuticas sólidas orales, Pharm. Dev. Technol. 18 (2013) 1265-1276). Aunque existen algunos enfoques para el diseño y fabricación de combinaciones de dosis fija, las tabletas multicapa son el diseño de dosificación más común para administrar compuestos farmacéuticos incompatibles en una dosis única debido a la flexibilidad inherente en términos de perfiles de liberación y modos de disolución que se pueden incorporar en las capas de la tableta (ver P. Shende, C. Shrawne, RS Gaud, Tableta multicapa: escenario actual y avances recientes, Int. J. Drug Deliv. 4 (2012) 418-426). Sin embargo, la fabricación de tabletas multicapa presenta varios desafíos que deben considerarse para lograr una fabricación óptima a escala industrial. Separación de capas debido a una integridad de adhesión insuficiente (ver N. Kottala, A. Abebe, O. Sprocket, I. Akseli, F. Nikfar,

AM Cuitino, Influencia de las propiedades de compactación y topografía interfacial en el rendimiento de tabletas bicapa, *Int. J. Pharm.* 436 (2012) 171-178) es un claro ejemplo de este tipo de problemas que pueden ocurrir durante diferentes etapas de la cadena de valor. Generalmente es causado por taponamiento o deslaminación en la interfaz de las dos capas (ver CY Wu, JPK Sevilla, Un estudio comparativo de propiedades de compactación de tabletas binarias y bicapa, *Powder Technol.* 189 (2009) 285-294). Dependiendo del diseño de la formulación y del control del proceso, se forman planos interfaciales débiles durante la compresión de la tableta que pueden conducir a un aumento en la susceptibilidad a la fractura en condiciones de tensión mecánica específicas de la tableta durante la fabricación, el envasado o el transporte (ver F. Podczek, Investigaciones teóricas y experimentales). en las tendencias de delaminación de tabletas bicapa, *Int. J. Pharm.* 408 (2011) 102-112 e I. Akseli, A. Abebe, O. Sprocket, AM Cuitino, Caracterización mecánica de formulaciones de tabletas bicapa, *Powder Technol.* 236 (2013)) 30-36). Las retiradas de productos podrían provocar pérdidas financieras a las empresas farmacéuticas, y los defectos de los productos también podrían tener un efecto significativo en la adherencia de los pacientes a la medicación. Además, las tecnologías de proceso actuales para la fabricación de tabletas multicapa exigen controles adicionales (control independiente de peso y fuerza, defectos de calidad) para garantizar un producto final de alta calidad, mientras que los rendimientos finales se acercan al 85% en contraste con las tabletas de última generación. prensa equipos donde las eficiencias reportadas son superiores al 99% para tabletas convencionales de una sola capa (ver M. Behrens, J. Calvin, D. Kirsch, Tabletts multicapa: A piece of cake, *Pharm. Technol. Eur.* 24 (2012), M Bundenthal, Optimizing Yields on Modern Tablet Presses, *Pharm. Technol.* 41 (2017) y SR Vaithiyalingam, VA Sayeed, Factores críticos en la fabricación de tabletas multicapa: evaluación de los atributos del material, controles durante el proceso, proceso de fabricación y rendimiento del producto, *Int. (J. Pharm.* 398 (2010) 9-13).

Debido a los problemas antes mencionados relacionados con la fabricación de comprimidos multicapa, en el estado de la técnica se han informado varios intentos de incorporar múltiples compuestos activos en otros

tipos de dosis orales. Las cápsulas de gelatina blanda permiten la dosificación segura y precisa de formulaciones líquidas de ingredientes activos en una envoltura de gelatina. Esta dosis oral es una alternativa promisorio que la mayoría de los clientes prefieren debido a su palatabilidad, estabilidad química y apariencia comercializable. Los intentos de fabricar combinaciones de dosis líquidas de API incompatibles en cápsulas de gelatina blanda se han descrito previamente mediante la introducción de capas de gelatina intermedias en cámaras separadas donde se encuentran los diferentes compuestos activos. Si bien parecen una alternativa adecuada, no todos los compuestos activos se pueden disolver en un volumen de líquido adecuado, y las grandes diferencias entre las dosificaciones de volumen de líquido de los API podrían ser problemáticas para el diseño de la cápsula.

Otras soluciones propuestas incluyen incorporar tabletas y cápsulas blandas más pequeñas en cápsulas de gelatina blanda más grandes. La patente US9844512 B2 describe un aparato para fabricar dichas cápsulas. Incluye los medios para deformar una película de gelatina en una máquina encapsuladora tradicional para generar una cavidad donde caen los comprimidos provenientes de un rodillo guía dosificador y son transportados en dichas cavidades debido al avance de la película de gelatina por el sistema. Si bien esto parece una solución técnica promisorio, se requiere una deformación constante de la cinta de gelatina para que las tabletas puedan entrar en las cavidades de dicha cinta hasta la cuña de la máquina de encapsulación. La constante deformación de la cinta de gelatina genera pequeños espacios de volumen de aire encerrados y transportados al interior del espacio de formación de la cápsula de gelatina blanda, generando así burbujas de aire excesivamente grandes en su interior. Alimentar las tabletas fuera de la cuña de la máquina generará burbujas de aire arrastradas. Un problema similar se presenta en el aparato divulgado en las patentes US8967989 B2, US9433584B2 y US10383826B2, en el que se utiliza un mecanismo diferente para realizar la alimentación de la tableta interna o cápsula blanda fuera de la cuña de la máquina. El aparato descrito en estas patentes incluye un sistema de alimentación compuesto por dos tolvas, dos guías y múltiples garras de agarre para entregar de manera sincronizada las tabletas o cápsulas dentro de los bolsillos generados por vacío en la cinta de gelatina. Al

igual que en el caso mencionado anteriormente, el aire arrastrado fuera de la cuña de la máquina y la ausencia de medios para extraer dicho aire arrastrado provocarán un problema importante de burbujas dentro de las cápsulas producidas. Un problema similar se presenta en el aparato divulgado en el documento WO2012017325A2, donde las micropartículas llenaban cápsulas de líquido, generando dichos espacios de aire al introducir dichas micropartículas fuera de la cuña de la máquina. El inconveniente de tener grandes burbujas de aire dentro de las combinaciones de dosis en las cápsulas blandas se puede observar de dos maneras. Primero, la aceptación por parte del cliente de la apariencia de la cápsula, y segundo, debido a algunos compuestos activos formulados en fase líquida que son susceptibles a la degradación por oxígeno, la presencia de burbujas de aire podría generar productos de degradación en la forma farmacéutica sólida resultante, teniendo un efecto significativo sobre la seguridad y eficacia de dicha cápsula blanda entregada. Como es el caso de los ácidos grasos insaturados como omega-9, omega-6 y omega-3, o de las vitaminas liposolubles como la vitamina A, D y E, que son muy susceptibles a la oxidación, cuando los ácidos grasos insaturados se oxidan forman una variedad de productos oxidativos como peróxidos de ácidos grasos y alcoholes, que pueden afectar la vida útil del producto (ver Ahmed, M., J. Pickova, T. Ahmad, M. Liaquat, A. Farid, M. Jahangir. 2016. Oxidación de lípidos en alimentos (Sarhad Journal of Agriculture, 32(3): 230-238).

La presente invención da a conocer un dispositivo con mecanismos especiales ubicado dentro de la cuña de la máquina configurada para fabricar cápsulas de gelatina blanda multidosis (plataforma Unigel®), que garantiza la eliminación de las burbujas de aire en las formas farmacéuticas sólidas obtenidas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es una vista frontal del aparato completo de la invención que muestra todos los elementos del aparato.

La figura 2 es también una vista frontal del aparato de la figura 1 sin las cajas esparcidoras ni los tambores de fundición.

La figura 3 es una vista frontal del mecanismo para llenar las cápsulas con otras cápsulas.

La Figura 4 es también una vista frontal de cómo se dispensan las cápsulas más pequeñas en la cápsula más grande.

La Figura 5 muestra la tolva de cápsulas más pequeña que tiene cápsulas que se alimentan a través de canales guía hacia la cápsula más grande.

La Figura 6 muestra un producto final representativo de la invención que contiene dos cápsulas dentro de otra cápsula.

La Figura 7 son ejemplos representativos de productos contemplados por la invención.

La figura 8 es un diagrama de los componentes del sistema de precarga.

La figura 9 muestra la placa distribuidora y el sistema de segmentos del aparato de la invención.

La Figura 10 ilustra el efecto de la formación de una cámara de aire en el proceso Unigel de la invención.

La figura 11 es un diagrama del efecto de desplazamiento del aire.

La Figura 12 muestra una comparación entre productos que tienen combinaciones de dosis de cápsulas blandas antes y después de usar el aparato de la presente invención.

SUMARIO DE LA INVENCION

La invención proporciona una placa distribuidora y un segmento de cuña de llenado para una máquina para fabricar cápsulas de gel blando que incorpora otra forma sólida dentro de dicha cápsula y en donde dicha cápsula de gel blando está libre de burbujas de aire y se fabrica mediante el proceso de matriz rotatoria, comprendiendo dicho segmento de cuña de llenado dos cuñas cóncavas. superficies; una entrada de llenado de medicamento; una salida de llenado de medicamentos; una salida de sólidos y medicamentos precargados; un canal de

alimentación de sólidos y medicamento precargado; una entrada de medicamento de precarga y una entrada de sólidos.

La invención también se refiere a un proceso de moldeo rotatorio para fabricar cápsulas de gel blando que incorpora otra forma sólida dentro de dicha cápsula y en el que dicha cápsula de gel blando está libre de burbujas de aire, en el que al menos dos tiras de material se juntan por medio de rodillos formadores que corren en contra y formados en cápsulas, introduciéndose un material de relleno líquido y sólido a través de un segmento de cuña de llenado que comprende dos superficies de cuña cóncavas; una entrada de llenado de medicamento; una salida de llenado de medicamentos; una salida de sólidos y medicamentos precargados; un canal de alimentación de sólidos y medicamento precargado; una entrada de medicamento de precarga y una entrada de sólidos.

La invención también está dirigida a una cápsula de gelatina blanda libre de burbujas de aire que tiene incorporada dentro de dicha cápsula una segunda forma sólida, siendo dicha segunda forma sólida la forma de una tableta, en donde dicho producto de cápsula de gelatina blanda incorpora dicha segunda forma sólida en forma de una tableta. , se selecciona del grupo que consiste en: (a) una estatina en forma sólida incorporada en una cápsula de gelatina blanda que contiene un aceite omega; (b) una cápsula de gelatina blanda contiene un antiinflamatorio no esteroideo y la forma sólida incorporada en la cápsula de gelatina blanda que contiene el antiinflamatorio no esteroideo contiene un antihistamínico; y (c) una cápsula de gelatina blanda contiene un aceite omega y la forma sólida incorporada en la cápsula de gelatina blanda que contiene el aceite omega contiene un salicilato.

La presente invención responde específicamente a la necesidad sentida desde hace mucho tiempo no satisfecha por la técnica anterior, y especialmente con miras a superar las insuficiencias inherentes de la combinación de productos farmacéuticos que no son compatibles para la administración oral a mamíferos. La composición es una combinación farmacéutica, es decir, una cápsula u otra forma sólida dentro de una cápsula que está libre de burbujas de aire y que proporciona la conveniencia y confiabilidad de la administración oral, al tiempo que proporciona una administración casi simultánea in vivo de sustancias

incompatibles. La composición es estable en almacenamiento cuando se formula.

Lo anterior y otras ventajas de la presente invención se materializan en un aspecto de esta en una composición farmacéutica oral que es una combinación de ingredientes activos incompatibles. La composición comprende una cápsula blanda doble que incluye un producto farmacéutico en una primera cápsula que está encerrada en una segunda cápsula blanda que también contiene un segundo ingrediente activo. Las cápsulas blandas están hechas preferentemente de gelatina y están exentas de burbujas de aire. Los ingredientes activos se pueden combinar con vehículos de calidad aceptable.

En otro aspecto, la invención es un método para administrar simultáneamente compuestos incompatibles a mamíferos in vivo. Tal administración se logra administrando por vía oral a un mamífero una cápsula blanda doble que contiene una primera sustancia en una primera cápsula, que está encerrada con una segunda sustancia, incompatible con la primera sustancia, en una segunda cápsula blanda más grande que está libre de burbujas de aire.

En otra realización, esta invención proporciona un método para preparar composiciones estables en almacenamiento de sustancias incompatibles, que incluye el uso de múltiples cápsulas de composición variable. Tal método se logra manualmente o mediante el aparato de la invención que se describe con más detalle a continuación.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "incompatible" pretende referirse a sustancias que reaccionan perjudicialmente entre sí cuando se combinan en niveles o concentraciones deseadas.

La invención también proporciona un aparato para fabricar cápsulas de gel blando libres de burbujas de aire que tienen incorporadas en ellas otras formas de dosificación sólidas seleccionadas del grupo que consiste en gránulos, cápsulas más pequeñas, tabletas más pequeñas, formas de dosificación sólidas de liberación sostenida, formas de dosificación sólidas de liberación inmediata, formas de dosificación sólidas de liberación prolongada. formas de dosificación

y formas de dosificación sólidas de liberación de orden cero, comprendiendo dicho aparato: (a) dos cajas esparcidoras; (b) dos tambores de fundición; (c) un par de matrices rotativas que tienen medios de succión; (d) un sistema de llenado de líquido; (e) una cuña para calentar cintas de gelatina y alimentar dicho relleno; y (f) dos dispositivos dispensadores laterales, incluyendo dichos dispositivos dispensadores laterales tolvas que tienen dichas formas farmacéuticas sólidas, guías de canales para transportar dichas formas farmacéuticas sólidas y una garra de agarre para dispensar dicha forma farmacéutica sólida en el bolsillo de gel blando formado en el dispositivo giratorio.

La invención proporciona además un dispositivo dispensador para dispensar y alimentar formas de dosificación sólidas en una cápsula de gel blando que está libre de burbujas de aire, incluyendo dicho dispositivo de dispensación y alimentación una tolva que tiene dichas formas de dosificación sólidas, guías de canales para transportar dichas formas de dosificación sólidas y una garra de agarre para dispensar dicha forma de dosificación sólida.

La presente invención también proporciona un método para fabricar cápsulas de gel blando que están libres de burbujas de aire habiendo incorporado en ellas otras formas de dosificación sólidas, comprendiendo dicho método: moldear una composición formadora de gel para hacer películas; (b) pasar dichas películas a través de un par de troqueles giratorios que tienen medios de vacío para formar bolsas; (c) alimentar formas de dosificación sólidas más pequeñas en dichos bolsillos que utilizan un sistema de alimentación y dispensación lateral que utiliza una garra de agarre; (d) llenar dichos bolsillos con una formulación de medicamento en forma líquida a través de un segmento de cuña; y (e) formar dicha cápsula sellando las bolsas entre sí.

La invención también es un proceso para fabricar una cápsula de gel blando libre de burbujas de aire habiendo incorporado en ella otra cápsula, comprendiendo dicho proceso: (a) alimentar láminas de película entre un primer rodillo de matriz y un segundo rodillo de matriz en el que cada uno de los rodillos de matriz tiene cavidades para cápsulas. en una pluralidad de filas y dichas bolsas de cápsulas tienen al menos un orificio para aplicación de succión; (b) aplicar succión mientras dicha película está colocada en los bolsillos de las

cápsulas; (c) alimentar a través de canales guía a través de un dispositivo dispensador lateral que tiene una tolva y una garra de agarre, cápsulas más pequeñas preformadas sobre las láminas de película que recubren los rodillos troqueladores en posiciones que tienen las cavidades para cápsulas; (d) llenar dichas bolsas de cápsulas también mediante un segmento de cuña con una formulación médica líquida; y (e) cortar las láminas de película alrededor de los bolsillos de las cápsulas para formar dichas cápsulas de gel blando que tienen cápsulas en combinación con una combinación farmacéutica líquida adecuada.

La invención proporciona además cápsulas de gel blando incorporadas en una cápsula de gel blando exterior libre de burbujas de aire, tabletas incorporadas en una cápsula de gel blando exterior libre de burbujas de aire, microgránulos incorporados en una cápsula de gel blando exterior libre de burbujas de aire y cualquier combinación entre cápsulas blandas, comprimidos y/o o microgránulos incorporados en una cápsula exterior de gelatina blanda libre de burbujas de aire.

La presente invención también proporciona una cápsula de gelatina blanda libre de burbujas de aire que tiene incorporada otra forma de dosificación sólida seleccionada del grupo que consiste: (a) una cápsula contiene un aceite omega y la otra forma de dosificación sólida es una cápsula que tiene una estatina; (b) una cápsula contiene un antiinflamatorio no esteroideo y la otra forma farmacéutica sólida contiene un antihistamínico; y (c) una cápsula contiene aceite omega y la otra dosis sólida contiene un salicilato.

Se obtendrán otras ventajas y una apreciación más completa de las adaptaciones específicas, variaciones de composición y atributos físicos y químicos de la presente invención al examinar la siguiente descripción detallada de la invención, tomada junto con los dibujos y las reivindicaciones adjuntas.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Haciendo referencia en detalle al aparato mostrado en la figura 1, el número de referencia 1 ilustra una tolva de medicamento que tiene una cubierta 2 y un alimentador de medicamento 3 conectado con una abrazadera. El aparato incluye además un sistema distribuidor de medicamentos 4, una bomba 5 para

bombear medicamentos y además incluye un émbolo 6. El aparato también incluye una conexión distribuidora de accesorios 7, tubos/mangueras de medicamentos 8, una conexión de acoplamiento de segmentos 9, un segmento de soporte 10 y una cuña. segmento 11.

El aparato tiene tolvas laterales 12 y 13 que contienen cápsulas más pequeñas u otras formas de dosificación sólidas que están destinadas a ser encapsuladas por los geles blandos que se forman en los troqueles giratorios. El sistema de dispensación de tolva lateral incluye sujetadores de perilla 14 de acrílico u otro material y un sustrato acrílico 15 que tiene canales/pistas de guía 16 para las cápsulas más pequeñas u otras formas de dosificación sólidas más pequeñas tales como gránulos o minitabletas, etc. El sistema de dispensación lateral de la invención incluye un dispositivo de agarre garra 17 para dispensar las cápsulas más pequeñas que llegan a través del canal s/pista 16. El aparato incluye además los aspectos convencionales de fabricación de cápsulas de gel blando que incluyen una película de gelatina 18, rodillos guía 19, tensor 20, molde giratorio 21, un sistema de vacío 22, cápsula salida 23 después de que se forma la cápsula, un brazo de soporte de yugo 24, carcasa 25, cajas dispensadoras de gel esparcidor y tambor de fundición 27.

La Figura 2 ilustra el aparato de la Figura 1 sin las cajas dispensadoras de gel esparcidor ni los recipientes de fundición. Los números de referencia en la figura 2 son idénticos a los de la figura 1.

Los materiales formadores de película de la invención comprenden al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en gelatina, almidón, carragenanos, gomas o materiales sintéticos tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), otras celulosas hidroxialquiladas y similares. El material formador de película tiene típicamente una base acuosa y se considera ingerible. Como se usa en el presente documento, el término "ingestible" se usa para indicar un material formador de película que se disuelve en condiciones que simulan el tracto digestivo humano o el agua.

La Figura 3 muestra la dispensación y alimentación de formas farmacéuticas sólidas o cápsulas que provienen de las tolvas 12 y 13 (no

mostradas; ver figuras 1 y 2) controladas por la garra de agarre 17 con capacidad de volumen para una dosificación precisa fijada dentro de la cápsula. La forma de dosificación más pequeña o las cápsulas más pequeñas se alimentan a través de canales guía 16 y se depositan dentro de un medio bolsillo a medida que se forma la cápsula de gel blando en el troquel giratorio 21. La garra de agarre 17 libera cada cápsula dentro de cada paquete a medida que se mueve el troquel giratorio. La cápsula final también se llena con activos farmacéuticos adicionales en forma líquida mediante un tubo de inyección 8. Después del llenado, la cápsula formada 23 cae a una cinta transportadora y luego se transporta para su secado.

La Figura 4 ilustra además con más detalle la alimentación de formas de dosificación sólidas o cápsulas en el proceso de moldeo rotatorio para fabricar cápsulas de gelatina blanda que contienen naturalmente otras formas de dosificación tales como cápsulas más pequeñas, gránulos, tabletas pequeñas, etc. La alimentación de la cápsula interna se realiza mediante un dispensador independiente que tiene canales guía 16 de modo que cuando las cápsulas se depositan en el bolsillo del troquel/molde giratorio 21, el segmento de cuña 11 se usa para dispensar simultáneamente un producto medicinal líquido para llenar la cápsula. Como es bien conocido, se utiliza una película de gelatina 18 para formar la bolsa de gel blando en el troquel/molde giratorio 21.

La figura 5 muestra una de las tolvas laterales que tiene formas de dosificación sólidas más pequeñas o más pequeñas cápsulas para llenar dentro de otra cápsula de gelatina blanda. La tolva 12 que tiene las cápsulas 13, se liberan de la tolva y se depositan y guían a través de canales guía 16 que a su vez conducen a la cavidad en el molde giratorio que está en posición tangencial.

La Figura 6 ilustra una cápsula terminada de la invención. Una o más cápsulas más pequeñas pueden encapsularse de cualquier forma dentro de otra sumergida en un líquido o solución que contenga un ingrediente activo farmacéutico.

La Figura 7 muestra varias versiones de los productos de la inversión en donde el número de referencia 54 indica una forma farmacéutica sólida de

liberación inmediata y el número de referencia 55 indica una forma farmacéutica de liberación prolongada, mientras que los números de referencia 56 y 57 son formas farmacéuticas sólidas de dos fármacos diferentes que presentan una presentación prolongada. liberar.

SISTEMA PARA PREVENIR BURBUJAS DE AIRE

El sistema y aparato de la invención está diseñado para ser utilizado como un componente adicional de la plataforma Unigel®, y cuyo propósito es eliminar la burbuja de aire que se acumula en el interior de las cápsulas blandas durante el proceso de formación. Esta burbuja de aire es inherente a la producción de esta forma de dosificación oral.

El término Unigel dentro del contexto de la presente invención se refiere a cápsulas de gelatina blanda que tienen otras formas de dosificación sólidas dentro de dichas cápsulas como se describe y ejemplifica adicionalmente en nuestras patentes de EE.UU. números 9.433.584; y 10,383,826 cuyo contenido se incorpora como referencia en su totalidad.

Para lograr el desplazamiento del aire dentro de las cápsulas, se diseñó, fabricó y puso en funcionamiento un subsistema de la plataforma Unigel, el cual se adapta en el mismo sistema Uni gel original y en la misma máquina encapsuladora convencional, sin afectar sus diseños estructurales ni sus principios de funcionamiento. .

La invención consigue el desplazamiento de la burbuja de aire dentro de una cápsula blanda Unigel, pero su alcance incluye el desplazamiento de cualquier sustancia o mezcla en estado gaseoso o líquido, dentro de una cápsula blanda Unigel o dentro de una cápsula blanda.

El esquema conceptual del sistema se ilustra esquemáticamente en la figura 8. Con referencia a la figura 8 que describe el sistema de prellenado para llevar a cabo la invención, el número de referencia 28 es una tolva que contiene un medicamento que comprende un activo farmacéutico y el número de referencia 29 representa una bomba dosificadora. La bomba dosificadora incluye un sistema de precarga de salida 31, un sistema de precarga de salida 32 y una

manguera de alimentación 30 que proporciona medicamento al dispensador de medicamento de precarga 52. El sistema incluye además bombas de precarga 33, mangueras de dosificación 34 y una placa distribuidora. y segmento 35.

La tolva de medicamento 28 y la bomba dosificadora 29 son bombas dosificadoras y tolvas de medicamento convencionales que se utilizan en la fabricación de cápsulas de gelatina blanda. En general se utilizan bombas de pistón mediante las cuales se dosifica el llenado total de la cápsula en función del diámetro y de la carrera de los pistones. Sin embargo, dentro del alcance de la invención se puede utilizar cualquier tipo de sistema de bombeo que se utilice para llenar las cápsulas.

La manguera de suministro 30 es una manguera de alimentación para la cantidad de medicamento de precarga requerida para el número total de muestras de cápsulas que tendrá el molde de la máquina encapsuladora que se requiere dosificar. La manguera 30 conduce el medicamento precargado desde la bomba dosificadora hasta el dispensador 52 de medicamento precargado.

El dispensador de medicamento precargado 52 es un dispositivo que consta de una cámara que, a través de una única entrada, recibe el medicamento precargado enviado por la bomba dosificadora 29 a través de la manguera de alimentación 30. A través de un diseño de canales internos, este dispositivo distribuye el medicamento recibido de forma homogénea y equitativa, y lo dosifica a través de varias salidas, cada una de las cuales alimentará unas bombas de precarga 33. El número de salidas dependerá del molde y del producto a encapsular.

Las bombas de precarga 33 son un conjunto de bombas de alta precisión, que reciben el medicamento desde el dispensador de medicamento de precarga 52. Son las encargadas de enviar la precarga a través de las mangueras dosificadoras 34, hacia el sistema de placa distribuidora del segmento 35. En general se utilizan bombas de pistones rotativos, especiales para pequeñas dosis. Sin embargo, dentro del alcance de la invención, este sistema incluye cualquier tipo de sistema de bombeo que se utilice para el prellenado de las cápsulas.

Las mangueras dosificadoras 34 reciben el medicamento precargado entregado por el sistema de bomba de precarga 33 y lo transportan a la placa distribuidora y al sistema de segmentos 35. Cada manguera alimentará un canal de la placa distribuidora.

La placa distribuidora y el sistema de segmentos 35 tienen como objetivo suministrar calor para que las películas de gelatina alcancen la temperatura de transición vítrea para sellar las cápsulas, así como suministrar el líquido dentro de las cápsulas blandas. En el caso del sistema de precarga 31 para desplazamiento de las burbujas, este sistema cumple la función adicional de suministrar los sólidos al interior de las cápsulas blandas, al mismo tiempo que suministra, por un lado, la dosis de precarga que desplazará la burbuja de aire, y por otro lado, el contenido restante que debe llevar cada cápsula, hasta completar el 100% de la dosis teórica nominal del producto a encapsular. El sistema está diseñado con canales de alimentación internos además del diseño convencional, que son pasantes y permiten la dosificación del medicamento precargado, el medicamento de relleno y el paso de sólidos a las cápsulas blandas de Unigel. La Figura 9 ilustra este componente.

Como se muestra en la figura 9, la placa distribuidora y el sistema de segmento incluyen una entrada de llenado de medicamento 36, una salida de llenado de medicamento 37, una salida de sólidos y medicamento de precarga 38, un canal de alimentación de sólidos y medicamento de precarga 39, una entrada de medicamento de llenado 40 y una entrada de sólidos 41.

ETAPAS DEL PROCESO

(A) El sistema de precarga 31 y 52 se alimenta con el mismo medicamento contenido en la tolva de medicamento de la máquina encapsuladora, y que será el mismo que se utilizará para la dosificación de las cápsulas de Unigel. En la puesta en marcha del proceso se establece el porcentaje de la dosis total del medicamento que se suministrará a través del sistema de precarga. Esta cantidad depende del tipo de producto a encapsular y del tamaño del sólido que irá dentro del Unigel. La diferencia entre el total de la dosis teórica nominal del producto, menos lo definido para ser alimentado por el sistema de precarga, será

la cantidad que quedará parametrizada para dosificar mediante el proceso convencional de inyección de cápsulas blandas. La cantidad alimentada por la bomba dosificadora al sistema de inyección convencional de la máquina, sumada a la cantidad alimentada al sistema de precarga, constituye el 100% de la dosificación teórica nominal del producto. Los parámetros de funcionamiento del sistema, así como los porcentajes de medicamento a dispensar a través de los canales de precarga y del sistema de inyección de la máquina, se definen según el producto, el tamaño de la cápsula de Unigel y el tamaño de la cápsula interna. sólido.

(B) El producto total suministrado por la bomba dosificadora 29 al sistema de precarga 31 y 52, viaja a través de la manguera de suministro 30, hasta el dispensador de medicamento de precarga 52. Este dispositivo recibe el medicamento y, a través de un diseño de canal interno, lo distribuye uniformemente sobre el número de muestras en el molde. Cada uno de los canales de salida del distribuidor alimentará una bomba de precarga 33. El número de canales de salida en el dispensador 52 y las bombas de precarga 33 dependerá del molde y del producto a encapsular. Las bombas de precarga 33 dosifican de forma exacta y precisa la dosis de medicamento de precarga para cada cápsula, y la dispensan en el segmento, a través de las mangueras dosificadoras 34. Esta cantidad depende del tipo de molde, del tipo de producto a encapsular, y el tamaño del sólido que se incluirá en el Unigel.

(C) El conjunto de placa distribuidora y segmento 35 recibe, a través de cada uno de sus canales de entrada, el medicamento dosificado por las bombas de precarga 33. A través de un sistema de canales internos, la placa distribuidora recibe la dosis de precarga a través de una entrada lateral 40, y el sólido Unigel a través de una entrada superior 41. Ambos (prellenado y medicamento sólido) corren por el conducto de alimentación 39. Cuando el sólido sale del canal de alimentación 38 y hace contacto con la película de gelatina, se produce una deformación de la película de gelatina. se genera, lo que a su vez genera cámaras de aire. Este efecto se ilustra en la Figura 10.

En la Figura 10, se ilustra el efecto de la formación de una cámara de aire en el proceso de la invención (proceso Unigel) donde el número de referencia 42

ilustra un canal de alimentación, mientras que el número de referencia 43 muestra la película gelatinosa. El número de referencia 44 ilustra las cámaras de aire y el número de referencia 45 muestra la deformación de la película. Las formas sólidas de la invención se muestran como el número de referencia 46 y el segmento (no mostrado completamente) como el número de referencia 53.

(D) El sistema se sincroniza para que, en el mismo momento, inyecte la dosis de pre-llenado en las cámaras formadas en la película de gelatina y para que, por efecto de la gravedad, desplace el aire alojado en dichas cámaras. La misma sincronización del sistema permite que el aire desalojado por el medicamento precargado salga al exterior, a través del mismo canal de alimentación de sólidos. La ventilación se produce justo antes de que, debido a la rotación del molde, la película de gelatina cierre el canal de alimentación. Esto evita que el aire quede atrapado dentro de la cápsula. Ver figura 11.

En la Figura 11, el diagrama ilustra el efecto de desplazamiento de aire donde el número de referencia 47 muestra la salida y ventilación de aire, y el número de referencia 48 muestra la entrada de sólidos. La entrada de medicamento precargado se ilustra con el número de referencia 49, mientras que el número de referencia 50 designa una película de gelatina y el número de referencia 51 muestra la deformación de la película. El segmento (no mostrado) se ilustra con el número de referencia 53.

(E) Con la rotación del molde, tanto el sólido como el medicamento precargado se mueven hasta el punto de formar la cápsula contenida en la cara del segmento. Al llegar al vértice del segmento, el proceso de formación de la cápsula ocurre de manera convencional, comenzando con el sellado inferior. Luego se aplicará la inyección del medicamento de relleno que, en este caso, agregado con el medicamento de precarga, completa el 100% de la dosis teórica nominal del producto. Posteriormente se forma el sello superior de la cápsula, y al quedar el contenido sólido en su interior se obtiene el Unigel sin burbuja en su interior.

Los productos resultantes de la invención incluyen cápsulas de gelatina blanda libres de burbujas de aire que tienen incorporada otra forma de

dosificación sólida seleccionada del grupo que consiste: (a) una cápsula contiene un aceite omega y la otra forma de dosificación sólida es una cápsula que tiene una estatina; (b) una cápsula contiene un antiinflamatorio no esteroideo y la otra forma farmacéutica sólida contiene un antihistamínico; y (c) una cápsula contiene aceite omega y la otra forma farmacéutica sólida contiene un salicilato.

Normalmente, el aceite omega es un aceite omega-3 y la estatina se selecciona del grupo que consiste en mevastatina, lovastatina, pravastatina, fluvastatina, simvastatina, rosuvastatina, cerivastatina y atorvastatina y derivados y análogos de los mismos.

El ácido antiinflamatorio no esteroideo se selecciona del grupo que consiste en: ibuprofeno, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, fenbufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, mioprofeno, tioxaprofeno, suprofeno, alminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno. , ácido buclórico, indometacina, sulindac, tolmetina, zomepirac, diclofenaco, fenclofenaco, alclofenaco, ibufenaco, isoxepac, furofenaco, tiopinac, zidometacina, acetmetacina, fentiazac, clidanac, oxpinac, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico, diflunisal, flufenisal y piroxicam.

El antihistamínico se selecciona del grupo que consiste en: difenhidramina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, hidroxizina, ciproheptadina, clorfenamina, clemastina y desloratadina.

El salicilato suele ser ácido acetilsalicílico.

La presente invención proporciona sistemas de administración que se combinan en una fabricación altamente confiable, fácil de usar y asequible que brinda a la forma de dosificación resultante características únicas para administrar API únicos o múltiples independientemente de la compatibilidad físico-química y/o las labilidades de estabilidad. El sistema de administración de gelatina blanda se puede llenar con medios hidrófilos o lipófilos para suspender diversas formas de dosificación IR y/o MR en soluciones de fármacos o fases líquidas simples.

El sistema de administración de la invención es una alternativa viable a la fabricación de combinaciones de IR más MR en tabletas y cápsulas de gelatina dura al mismo tiempo que mejora la precisión de la dosificación y supera las barreras de disolución y los problemas de recubrimiento. También resuelve problemas de compatibilidad y estabilidad de multivitaminas, remedios para el resfriado, nutracéuticos y muchos otros medicamentos de venta libre. La invención también permite la formulación de productos combinados, muy necesarios para asegurar el cumplimiento del paciente y permitir efectos clínicos sinérgicos en una forma de dosificación segura y estable.

La invención también permite una fácil identificación codificando por colores la cubierta, el relleno y/o el contenido, minimizando los riesgos de falsificación.

La presente invención también proporciona sistemas de administración que se combinan en una fabricación altamente confiable, fácil de usar y asequible que brinda a la forma de dosificación resultante características únicas para administrar API únicos o múltiples independientemente de la compatibilidad físico-química y/o las labilidades de estabilidad. El sistema de administración de gelatina blanda se puede llenar con medios hidrófilos o lipófilos para suspender diversas formas de dosificación IR y/o ER en soluciones de fármacos o fases líquidas simples.

El sistema de administración de la invención es una alternativa viable a la fabricación de combinaciones de IR más ER en tabletas y cápsulas de gelatina dura, al tiempo que mejora la precisión de la dosificación y evita las barreras de disolución y los problemas de recubrimiento. También resuelve problemas de compatibilidad y estabilidad de multivitaminas, remedios para el resfriado, nutracéuticos y muchos otros medicamentos de venta libre. La invención también permite la formulación de productos combinados, muy necesarios para asegurar el cumplimiento del paciente y permitir efectos clínicos sinérgicos en una forma de dosificación segura y estable.

La invención también permite una fácil identificación codificando por colores la cubierta, el relleno y/o el contenido, minimizando los riesgos de falsificación.

Los fármacos de la Tabla 1 siguiente se pueden fabricar según el método de la invención en muchos perfiles de liberación diferentes, solos o en combinación.

Tabla 1.

Alendronato	aciclovir	aciclovir
Sulfato de albuterol	Alfuzosina-HCl	alitretinoína
alopurinol	Alprazolam	altretamina
Amiodarona	Amitriptilina	Amlodipino/Valsartán
Besilato de amlodipino	Amlodipino/Valsartán	Bupropión-HCl
Bupropión-HCl	bupirona	Calcitonina-Salmón
calcitriol	Acetato de calcio	Candesartán
Cilexetil-	Hidroclorotiazida	Candesartán
cilexetil	captopril	Carbamazepina
Carbidopa/Levo	Sr.	Carbidopa/Levo
carvedilol	Cetirizina-HCl	Donepezilo-HCl
Dorzolamida-HCl	doxazosina	mesilato
doxepina	enalapril	maleato
EnalaprilMaleato-	Hidroclorotiazida	Epinefrina
eplerenona	escitalopram	oxalato
esomeprazol	estradiol	estropiparse
eszopiclona	EtodolacoAmlodipino/Benazepril	amoxapina
Anastrozol	Combinaciones antihipertensivas	Aspirina
atenolol	Atenolol/clortalidona	Atorvastatina
Calcio	Cevimelina-HCl	Clordiazepóxido
Clorpromazina-HCl	clortalidona	colestiramina
Cilostazol	Citalopram	Clindamicina-fosfato
Clonidina-HCl	Bisulfato de clopidogrel	Coletipol-HCl
decitabina	Dexmetilfenidato-HCl	Sulfato de dextroanfetamina
Dextroanfetamina- Anfetamina	Dextroanfetamina-	Anfetamina
diazepam	diclofenaco	diciclomina

dicloclomina	digoxina	diltiazem
Diltiazem-HCl	Difenoxilato/Atropina	Divalproex-Hidroxizina
Pamoato-Mometasona-Furoato	Montelukast-Sodio	Micofenolato-mofetil-nabumetona
Etodolaco-famotidina	felodipino	fenofibrato
Ácido fenofibrico	Sulfato de hierro	finasterida
Flecainida-acetato	fluoxetina	Maleato de fluvoxamina
Ácido fólico	furosemida	Gabapentina
gemfibrozilo	Glimepirida	glipizida
Gliburida	Gliburida/metformina	Guanfacina
Haloperidol-hidralazina	Hidroclorotiazida	hidrocortisona
Hidroxiclороquina	Hidroxiurea	Ibuprofeno
Quinapril-HCl	Quinapril/HCTZ	rabeprazol
Sodio	Raloxifeno	Aumentado
Betametasona	dipropionato	clonazepam
fluconazol	azatioprina	Azelastina
Azelastina-Spray	baclofeno	Belladona
Alcaloides con fenobarbital	Benazepril-HCTZ	benazepril
benzonatato	benzonatato	Benzotropina
betanecol	Bicalutamida	Bisoprolol/Hctz
brimonidina	tartrato	bromocriptina
Budesonida	Bupropión	HCl
Hidroxizina	HCl	imatinib
indapamida	Irbesartán	Irbesartán-HCTZ
isoniazida	isosorbida	mononitrato
ketotifeno	fumarato	Labetalol
HCl	lamotrigina	Lansoprazol
letrozol	Levalbuterol	HCl
levetiracetam	Levocetirizina	HCl
levotiroxina	liotironina	Sodio
lisinopril	Lisinopril/HCTZ	Carbonato de Litio
loperamida	loratadina	Lorazepam
Losartán	Potasio	Loxapina
Magnesio	Óxido	Meclizina-HCl
Acetato de medroxiprogesterona A	meloxicam	Memantina-HCl
metformina	metformina	metimazol
metocarbamol	metotrexato	Metilfenidato-HCl
Metoclopramida-HCl	naproxeno	niacina

nifedipina	nilutamida	nitroglicerina
noretindrona	Noretindrona/Etinilo	estradiol
Nortriptilina	HCl	Nistatina
olanzapina	Omega 3	Éster etílico
omeprazol	ondansetrón	oxandrolona
oxibutinina	pantoprazol	Sodio
Paroxetina-HCl	pentoxifilina	perfenazina
Fenoxibenzamina	Fenitoína-Sódica	Pioglitazona-HCl
Cloruro de potasio	Yoduro de potasio	Pramipexol-HCl
pravastatina	prazosina	prednisona
Primidona	Proclorperazina	Progesterona
Propafenona-HCl	ramipril	ranolazina
repaglinida	Risedronato	Sodio
risperidona	Rivastigmina	tartrato
ropinirol	clorhidrato	Rosuvastatina
Calcio	Sertralina-HCl	Sildenafil
Citrato	Simvastatina	Espironolactona/HCTZ
Sprinter-sucralfato	Sulfametoxazol/Trimet	hoprim
Sulfasalazina	Sulfasalazina	Sumatriptán
succinato	tacrolímús	Tamsulosina-HCl
Telmisartán	temazepam	Terazosina
Testosterona	cipionato	tizanidina
tolterodina	tartrato	topiramato
Tramadol-HCl/Acetaminofén	Tramadol-Trandolapril	tranilcipromina
trazodona	lovastatina	fenobarbital
hiosciamina	Sulfato	Atropina
Sulfato	Escopolamina-HBr	Citrato de tamoxifeno
metolazona	metoprolol	/HCTZ
Tartrato de metoprolol	Gliburida micronizada	Midodrina-HCl
minociclina	Minociclina-HCl	mirtazapina
Ácido valproico	Valsartán-clorhidrato	Valsartán/HCTZ
Propranolol-HCl	propiltiouracilo	piridostigmina
Bromuro	quetiapina	fumarato
Vitamina D3	Vitamina D3	Warfarina-Sódica
Zafirlukast	Zaleplón	Zidovudina
zolpidem	Tri-Previfem	Tri-Sprintec
triamtereno	Triamtereno/HCTZ	Trifluoperazina HCl
Venlafaxina	Cloruro de trospio	Valaciclovir-HCl

Verapamilo-HCl	Complejo de vitamina B	Vitamina B-6
----------------	------------------------	--------------

En realizaciones adicionales de la invención, el solicitante ha descubierto que las cápsulas de gelatina blanda de la invención pueden incluir varias combinaciones de dosis fijas FDC (es decir, 2 o más API) y liberación bifásica (1 API en liberación inmediata y prolongada). Las formas de dosificación fija se pueden preparar en los siguientes modos de perfil de liberación:

1. Liberación inmediata en el contenido líquido + liberación prolongada en la tableta
2. Liberación prolongada en el contenido líquido + liberación prolongada en la tableta
3. Liberación prolongada en el contenido líquido + liberación inmediata en la tableta

El polímero en la cubierta de la cápsula podría ser gelatina porcina o bovina (tipo A o tipo B) o un polímero no animal como almidones modificados, carragenanos o alginatos.

Cuando se utilizan tabletas para incorporación al producto en cápsula de la invención, se recubrieron para evitar la migración desde el contenido de relleno de la cápsula al núcleo de la tableta y viceversa para garantizar la estabilidad física y química de los API. El recubrimiento que se aplica a la tableta consta de dos o más polímeros en un rango de aumento de peso de (2-10 % para cada polímero). Los perfiles de disolución de los comprimidos resultantes se prueban según las condiciones de disolución de la USP correspondientes a cada monografía. La cápsula blanda se fija al agitador mediante un dispositivo para evitar que la cubierta de gelatina cubra la tableta una vez que se ablanda. La disolución de liberación inmediata ya sea en el contenido de relleno o en el comprimido recubierto, cumple con los criterios de disolución de la monografía de la USP correspondiente ($Q \pm 5\%$ a 30 o 45 min). Los perfiles de disolución para liberación prolongada en la tableta varían de 6 a 24 horas.

Con respecto a las realizaciones 1, 2 y 3 anteriores, se ilustran más a continuación con respecto a su contenido:

1. La cápsula de gelatina blanda incluye una liberación inmediata en el contenido líquido de la cápsula y una liberación prolongada en la tableta que se incorpora dentro de la cápsula. La cápsula de gelatina blanda contiene API BCS clase I, II, IP, IV para liberación inmediata en el contenido de relleno líquido y liberación prolongada en la tableta recubierta. El contenido líquido de relleno es una formulación a base de aceite o polietilenglicol (PEG), ya sea como solución, suspensión, emulsión o semisólido. El comprimido contiene como matriz de liberación prolongada un polímero hidrófilo con diferentes viscosidades (1000 a 100.000 cP, preferiblemente viscosidad 2-150.000 mPa.s (2 % en agua, a 20 °C)) y polímero molecular, así como otros excipientes como cargas, desintegrantes y lubricantes. La tableta se obtiene mediante cualquiera de los siguientes procesos: granulación húmeda, granulación seca, secado por aspersión, compresión, compresión directa, granulación por fusión o extrusión por fusión en caliente. La tableta está recubierta para evitar la migración del contenido de relleno al núcleo de la tableta y viceversa para garantizar la estabilidad física y química de los API. El recubrimiento de la tableta consiste en dos o más polímeros en un rango de aumento de peso de (2-10% para cada polímero). Los perfiles de disolución se prueban en las condiciones de disolución USP correspondientes a cada monografía. La cápsula blanda se fija al agitador mediante un dispositivo para evitar que la cubierta de gelatina cubra la tableta una vez que se ablanda. Los perfiles de disolución para liberación prolongada en la tableta varían de 6 a 24 horas.

La Figura 1 muestra los perfiles de disolución extendida de núcleos de tabletas de diclofenaco usando un polímero hidrófilo a diferentes viscosidades del polímero para obtener una matriz de liberación prolongada. Se aprecia que la velocidad de disolución se puede modificar usando polímeros que tienen diferentes viscosidades. En la Figura 2 se muestra un ejemplo del perfil de disolución de una forma farmacéutica de la invención que tiene una liberación bifásica a partir de un contenido de relleno de liberación inmediata y una tableta recubierta de liberación prolongada que libera el diclofenaco hasta 10 horas.

2. Liberación prolongada en el contenido líquido + liberación prolongada en la tableta.

La cápsula de gelatina blanda contiene API BCS clase I, II, IP, IV para una liberación prolongada tanto en el contenido de relleno líquido como en la tableta recubierta. El contenido de relleno líquido es una formulación basada en aceite o PEG, ya sea como solución, suspensión, emulsión o semisólido. La matriz contiene una fase continua y un espesante con diferentes viscosidades y pesos moleculares. A medida que aumenta la concentración de espesante, la viscosidad de la matriz gelificada aumenta y modifica la velocidad de disolución del API a través de la matriz. La Figura 3 muestra el efecto de la concentración de espesante sobre el % de API BCS clase II disuelto.

La tableta contiene como matriz para liberación prolongada un polímero hidrófilo con diferentes viscosidades (de 1000 a 100 000 cP, preferiblemente viscosidad de 2 a 150 000 mPa.s (2% en agua, a 20 °C)) y pesos moleculares del polímero, así como algunos otros excipientes tales como rellenos, desintegrantes y lubricantes. La tableta se obtiene mediante cualquiera de los siguientes procesos: granulación húmeda, granulación seca, secado por pulverización, compresión, compresión directa, granulación por fusión o extrusión por fusión en caliente.

EJEMPLO

La Figura 12 muestra una comparación de cápsulas blandas combinadas de formas farmacéuticas usando el aparato descrito en las patentes US8967989 B2, US9433584B2 y US10383826B2 (cápsulas producidas con el aparato anterior) y cápsulas blandas producidas con el aparato de la presente invención. La formulación de llenado de líquido, el rodillo del troquel y los tamaños de tabletas son los mismos en ambos casos; la principal diferencia entre estas cápsulas es el uso del aparato de la presente invención. Como se puede ver en las imágenes, el aparato de la técnica anterior genera burbujas dentro de la cápsula producida, lo que podría resultar problemático para algunos compuestos activos susceptibles a la degradación del oxígeno.

Todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones citadas en esta solicitud, incluidas todas las referencias citadas en esas solicitudes y publicaciones, se incorporan por la presente como referencia en su totalidad para todos los fines en la misma medida que si cada patente, solicitud de patente o publicación individual se denominara de forma individual.

Si bien las muchas realizaciones de la invención se han descrito anteriormente e incluyen realizaciones actualmente preferidas, son posibles muchas otras realizaciones y variaciones dentro del alcance de la presente divulgación y en las reivindicaciones adjuntas que siguen. En consecuencia, los detalles de las realizaciones preferidas y los ejemplos proporcionados no deben considerarse limitativos.

Debe entenderse que los términos utilizados en el presente documento son meramente descriptivos y no limitativos y que se pueden realizar diversos cambios y numerosos equivalentes sin apartarse del espíritu o alcance de la invención reivindicada.