

CÁPSULA BLANDA DE GELATINA ENTÉRICA DE BISACODILO

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica la prioridad sobre la solicitud de patente provisional de los EE. UU. n.º 63/351,761 presentada el 13 de junio de 2022, cuyo contenido completo se incorpora en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

[0002] La presente invención se refiere a una cápsula blanda de gelatina entérica, donde la cápsula blanda incluye una composición de cubierta y una composición de relleno. Específicamente, la cápsula blanda de gelatina entérica incluye bisacodilo en la composición de relleno. También se describen métodos de preparación de dichas formas farmacéuticas y métodos de uso de estas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0003] Las formas farmacéuticas en cápsula se usan habitualmente para la administración oral de una o más de una serie de productos farmacéuticos. Las cápsulas pueden ser, por ejemplo, de cubierta blanda de gelatina o de cubierta dura (variedad animal o vegetal). Las cápsulas blandas de gelatina proporcionan numerosas ventajas, que incluyen disolución rápida, enmascaramiento del sabor, facilidad para tragar, menos excipientes en comparación con los comprimidos, entrega de una matriz líquida que solubiliza y mejora la biodisponibilidad oral de un compuesto ligeramente hidrofílico, entrega de dosis bajas y ultra bajas de un compuesto, entrega de compuestos de baja temperatura de fusión y minimización de la generación de polvo durante la fabricación y, por lo tanto, mayor seguridad para el personal de producción.

[0004] Las cápsulas blandas, en particular, las cápsulas blandas de gelatina (o cápsulas blandas), proveen una forma farmacéutica que es más rápidamente aceptada por los pacientes, ya que las cápsulas son fáciles de tragar y no necesitan ser saborizadas para enmascarar algún sabor desagradable del principio activo. La encapsulación de la cápsula blanda de los fármacos da a conocer además el potencial de mejorar la biodisponibilidad de los agentes

farmacéuticos. Por ejemplo, los principios activos pueden liberarse de forma rápida en forma líquida en el momento en el que se rompe la cubierta.

SUMARIO DE LA INVENCION

[0005] En algunas realizaciones, una cápsula blanda incluye un material de relleno y una composición de cubierta, donde el material de relleno comprende bisacodilo o una sal farmacéuticamente aceptable de este y donde la composición de cubierta comprende un material que forma una película y un polímero entérico.

[0006] En algunas realizaciones, el material que forma una película comprende un polímero de origen animal o un polímero de origen no animal. En determinadas realizaciones, el polímero de origen animal comprende gelatina. En otras realizaciones, el polímero de origen no animal comprende pectina.

[0007] En algunas realizaciones, la composición de cubierta comprende, además, dextrosa. En algunas realizaciones, la composición de cubierta además comprende un plastificante.

[0008] En algunas realizaciones, el polímero entérico es la pectina. En determinadas realizaciones, la pectina es una pectina amidada, una pectina no amidada o combinaciones de estas. En algunas realizaciones, la composición de cubierta comprende desde aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 20% en peso de pectina. En algunas realizaciones, la composición de cubierta comprende pectina no amidada.

[0009] En algunas realizaciones, la composición de cubierta de la cápsula blanda comprende desde aproximadamente el 30% en peso a aproximadamente el 80% en peso de una gelatina. En algunas realizaciones, la composición de cubierta de la cápsula blanda comprende aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 20% en peso de pectina. En algunas realizaciones, la composición de cubierta de la cápsula blanda comprende aproximadamente del 0,01% en peso a aproximadamente el 4% en peso de dextrosa. En algunas realizaciones, la composición de cubierta comprende aproximadamente del 2% en peso a aproximadamente el 40% en peso de un plastificante.

[0010] En determinadas realizaciones, el material que forma la película incluye gelatina, donde la gelatina comprende gelatina de tipo A, gelatina de tipo B y mezclas de estas. En algunas realizaciones, la gelatina comprende gelatina de pescado, gelatina de piel, gelatina de hueso y mezclas de estas.

[0011] En algunas realizaciones, la composición de cubierta incluye además un plastificante, donde el plastificante comprende glicerol, glicerina, sorbitol y solución de sorbitol y sorbitán y combinaciones de estos.

[0012] En algunas realizaciones, la composición de cubierta de la cápsula blanda comprende, además, agua. En algunas realizaciones, la composición de cubierta comprende desde aproximadamente 8% en peso a aproximadamente 20% en peso de agua.

[0013] En algunas realizaciones, la composición de cubierta de la cápsula blanda comprende, además, un agente gelificante. En algunas realizaciones, la composición de cubierta comprende desde aproximadamente 0,1% en peso hasta aproximadamente 2% en peso del agente gelificante. En determinadas realizaciones, el agente gelificante es una goma gellan.

[0014] En algunas realizaciones, el material de relleno comprende, además, un antioxidante. En determinadas realizaciones, el material de relleno comprende, además, hidroxitolueno butilado (BHT). En determinadas realizaciones, el material de relleno comprende, además, hidroxianisol butilado (BHA). En algunas realizaciones, el material de relleno comprende de aproximadamente 0,001 partes en peso a aproximadamente 2 partes en peso de antioxidante según 100 partes en peso del material de relleno. En algunas realizaciones, el material de relleno comprende de aproximadamente 0,001 partes en peso a aproximadamente 0,5 partes en peso de BHT según 100 partes en peso del material de relleno. En algunas realizaciones, el material de relleno comprende de aproximadamente 0,1 partes en peso a aproximadamente 2 partes en peso de BHA según 100 partes en peso del material de relleno.

[0015] En algunas realizaciones, el material de relleno comprende, además, un lípido. En algunas realizaciones, el lípido es aceite de soja. En algunas

realizaciones, el material de relleno comprende desde aproximadamente el 90% en peso hasta aproximadamente el 95% en peso de lípido según la composición total del material de relleno. En algunas realizaciones, el material de relleno puede incluir además un agente de suspensión, donde el agente de suspensión es aceite vegetal hidrogenado.

[0016] En algunas realizaciones, el material de relleno comprende de aproximadamente 5 partes en peso a aproximadamente 10 partes en peso de bisacodilo según 100 partes en peso del material de relleno.

[0017] En algunas realizaciones, la composición de cubierta también comprende un copolímero metacrílico.

[0018] En algunas realizaciones, la cápsula blanda puede desintegrarse en tampón de pH 6,8 en aproximadamente 60 minutos o menos, en aproximadamente 45 minutos o menos, en aproximadamente 30 minutos o menos, en aproximadamente 20 minutos o menos, en aproximadamente 10 minutos o menos, o en aproximadamente 5 minutos o menos cuando se prueba a 25 °C/60% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.

[0019] En algunas realizaciones, la cápsula blanda puede permanecer intacta durante al menos aproximadamente 15 minutos, al menos aproximadamente 30 minutos, al menos aproximadamente 1 hora, al menos aproximadamente 2 horas, al menos aproximadamente 3 horas, al menos aproximadamente 4 horas o al menos aproximadamente 5 horas en un medio de pH 1,2 y puede desintegrarse en un tampón de pH 6,8 en aproximadamente 60 minutos o menos, en aproximadamente 45 minutos o menos, en aproximadamente 30 minutos o menos, en aproximadamente 20 minutos o menos, en aproximadamente 10 minutos o menos o en aproximadamente 5 minutos o menos cuando se prueba a 25 °C/60% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.

[0020] En algunas realizaciones, la cápsula blanda puede desintegrarse en tampón de pH 6,8 en aproximadamente 60 minutos o menos, en aproximadamente 45 minutos o menos, en aproximadamente 30 minutos o

menos, en aproximadamente 20 minutos o menos, en aproximadamente 10 minutos o menos, o en aproximadamente 5 minutos o menos cuando se prueba a 30 °C/65% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.

[0021] En algunas realizaciones, la cápsula blanda puede permanecer intacta durante al menos aproximadamente 15 minutos, al menos aproximadamente 30 minutos, al menos aproximadamente 1 hora, al menos aproximadamente 2 horas, al menos aproximadamente 3 horas, al menos aproximadamente 4 horas o al menos aproximadamente 5 horas en un medio de pH 1,2 y puede desintegrarse en un tampón de pH 6,8 en aproximadamente 60 minutos o menos, en aproximadamente 45 minutos o menos, en aproximadamente 30 minutos o menos, en aproximadamente 20 minutos o menos, en aproximadamente 10 minutos o menos o en aproximadamente 5 minutos o menos cuando se prueba a 30 °C/65% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.

[0022] En algunas realizaciones, la cápsula blanda puede desintegrarse en tampón de pH 6,8 en aproximadamente 60 minutos o menos, en aproximadamente 45 minutos o menos, en aproximadamente 30 minutos o menos, en aproximadamente 20 minutos o menos, en aproximadamente 10 minutos o menos, o en aproximadamente 5 minutos o menos cuando se prueba a 49 °C/75% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.

[0023] En algunas realizaciones, la cápsula blanda puede permanecer intacta durante al menos aproximadamente 15 minutos, al menos aproximadamente 30 minutos, al menos aproximadamente 1 hora, al menos aproximadamente 2 horas, al menos aproximadamente 3 horas, al menos aproximadamente 4 horas o al menos aproximadamente 5 horas en un medio de pH 1,2 y puede desintegrarse en un tampón de pH 6,8 en aproximadamente 60 minutos o menos, en aproximadamente 45 minutos o menos, en aproximadamente 30 minutos o menos, en aproximadamente 20 minutos o menos, en aproximadamente 10 minutos o menos o en aproximadamente 5 minutos o

menos cuando se prueba a 40 °C/75% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.

[0024] En algunas realizaciones, la cápsula blanda puede tener una estabilidad de ensayo de al menos aproximadamente 90% cuando se prueba a 25 °C/60% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.

[0025] En algunas realizaciones, la cápsula blanda puede tener una estabilidad de ensayo de al menos aproximadamente 92% cuando se prueba a 25 °C/60% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.

[0026] En algunas realizaciones, la cápsula blanda puede tener una estabilidad de ensayo de al menos aproximadamente 94% cuando se prueba a 25 °C/60% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.

[0027] En algunas realizaciones, la cápsula blanda puede tener una estabilidad de ensayo de al menos aproximadamente 96% cuando se prueba a 25 °C/60% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.

[0028] En algunas realizaciones, la cápsula blanda puede tener una estabilidad de ensayo de al menos aproximadamente 98% cuando se prueba a 25 °C/60% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.

[0029] En algunas realizaciones, la cápsula blanda puede tener una estabilidad de ensayo de al menos aproximadamente 99% cuando se prueba a 25 °C/60% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.

[0030] En algunas realizaciones, la cápsula blanda puede tener una estabilidad de ensayo de al menos aproximadamente 90% cuando se prueba a 30 °C/65% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.

[0031] En algunas realizaciones, la cápsula blanda puede tener una estabilidad de ensayo de al menos aproximadamente 92% cuando se prueba a 30 °C/65% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.

[0032] En algunas realizaciones, la cápsula blanda puede tener una estabilidad de ensayo de al menos aproximadamente 94% cuando se prueba a 30 °C/65% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.

[0033] En algunas realizaciones, la cápsula blanda puede tener una estabilidad de ensayo de al menos aproximadamente 96% cuando se prueba a 30 °C/65% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.

[0034] En algunas realizaciones, la cápsula blanda puede tener una estabilidad de ensayo de al menos aproximadamente 98% cuando se prueba a 30 °C/65% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.

[0035] En algunas realizaciones, la cápsula blanda puede tener una estabilidad de ensayo de al menos aproximadamente 99% cuando se prueba a 30 °C/65% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.

[0036] En algunas realizaciones, la cápsula blanda puede tener una estabilidad de ensayo de al menos aproximadamente 90% cuando se prueba a 40 °C/75% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.

[0037] En algunas realizaciones, la cápsula blanda puede tener una estabilidad de ensayo de al menos aproximadamente 92% cuando se prueba a 40 °C/75% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.

[0038] En algunas realizaciones, la cápsula blanda puede tener una estabilidad de ensayo de al menos aproximadamente 94% cuando se prueba a 40 °C/75% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.

[0039] En algunas realizaciones, la cápsula blanda puede tener una estabilidad de ensayo de al menos aproximadamente 96% cuando se prueba a 40 °C/75% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.

[0040] En algunas realizaciones, la cápsula blanda puede tener una estabilidad de ensayo de al menos aproximadamente 98% cuando se prueba a 40 °C/75% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.

[0041] En algunas realizaciones, la cápsula blanda puede tener una estabilidad de ensayo de al menos aproximadamente 99% cuando se prueba a 40 °C/75% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.

[0042] En algunas realizaciones, la cápsula blanda puede permanecer intacta durante al menos 15 minutos, al menos aproximadamente 30 minutos, al menos aproximadamente 1 hora, al menos aproximadamente 2 horas, al menos

aproximadamente 3 horas, al menos aproximadamente 4 horas o al menos aproximadamente 5 horas en un medio ácido, donde se realiza una prueba de disolución en un USP Apparatus II con paletas a una velocidad de 50 rpm en un medio de pH 1.2.

[0043] En algunas realizaciones, la cápsula blanda puede permanecer intacta durante al menos 15 minutos, al menos aproximadamente 30 minutos, al menos aproximadamente 1 hora, al menos aproximadamente 2 horas, al menos aproximadamente 3 horas, al menos aproximadamente 4 horas o al menos aproximadamente 5 horas, donde se realiza una prueba de desintegración en un USP Apparatus II con paletas a una velocidad de 50 rpm en un medio de pH 1.2.

[0044] En algunas realizaciones, la cápsula blanda puede desintegrarse en tampón de pH 6,8 en aproximadamente 60 minutos o menos, en aproximadamente 45 minutos o menos, en aproximadamente 30 minutos o menos, en aproximadamente 20 minutos o menos, en aproximadamente 10 minutos o menos, o en aproximadamente 5 minutos o menos.

[0045] En algunas realizaciones, la cápsula blanda puede permanecer intacta durante al menos aproximadamente 15 minutos, al menos aproximadamente 30 minutos, al menos aproximadamente 1 hora, al menos aproximadamente 2 horas, al menos aproximadamente 3 horas, al menos aproximadamente 4 horas o al menos aproximadamente 5 horas en un medio de pH 1,2 y puede desintegrarse en un tampón de pH 6,8 en aproximadamente 60 minutos o menos, en aproximadamente 45 minutos o menos, en aproximadamente 30 minutos o menos, en aproximadamente 20 minutos o menos, en aproximadamente 10 minutos o menos o en aproximadamente 5 minutos o menos.

[0046] En algunas realizaciones, la impureza total no excede aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,4%, aproximadamente 0,3%, aproximadamente 0,2%, aproximadamente 0,1% o aproximadamente 0,01%, donde la impureza total se mide según el método de prueba actual de USP Monograph.

[0047] En algunas realizaciones, la impureza total no supera aproximadamente el 0,3%.

[0048] En otra realización, un proceso para producir una cápsula blanda que incluye un material de relleno y una composición de cubierta, donde el material de relleno incluye bisacodilo y la composición de cubierta incluye un material formador de película y un polímero entérico incluye encapsular la composición de relleno en la composición de cubierta para formar la cápsula blanda y el secado de la cápsula blanda. En otra realización, el proceso comprende, además,, antes de la encapsulación, producir una conversión de gel para la composición de cubierta.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0049] La presente invención avanza el estado actual de la técnica mediante el desarrollo de formas farmacéuticas orales de liberación retardada, en particular, cápsulas blandas de liberación retardada, que incluyen un polímero entérico. Las cápsulas blandas de liberación retardada de la presente invención no se disuelven en un entorno gástrico del estómago, sino que se disuelven en los intestinos. Este mecanismo es beneficioso para la administración de principios activos que pueden causar irritación estomacal o son sensibles al entorno ácido del estómago.

[0050] Como se usa en el presente documento, “principio farmacéuticamente activo” se refiere a un fármaco o compuesto que se puede usar en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de una afección. 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.

[0051] Como se usa en el presente documento, el término “principio activo” se refiere 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. Este término con respecto a un agente específico incluye el agente farmacéutico activo y todas las sales

aceptables farmacéuticamente, solvatos y formas cristalinas de estas, donde las sales, los solvatos y las formas cristalinas son activas farmacéuticamente.

[0052] Como se usa en el presente documento, los términos “terapéuticamente eficaz” y “cantidad eficaz” se refiere a la cantidad de agente activo o al ritmo al cual se administra, que es necesaria para producir un resultado terapéutico deseado.

[0053] Como se usa en el presente documento, la “cubierta” o “composición de cubierta” se refiere a la cubierta de la cápsula blanda que encapsula el material de relleno.

[0054] Todas las referencias a % en peso a lo largo de las especificaciones y las reivindicaciones se refieren al peso del componente en referencia al peso de toda la composición y puede designarse también como p/p.

[0055] Como se usa en el presente documento, “material de relleno” o “llenado” se refiere a la composición que es encapsulada por la cubierta de la cápsula y que contiene al menos un principio farmacéuticamente activo.

[0056] Como se usa en el presente documento, “aproximadamente” se refiere a cualquier valor que esté dentro de la variación de $\pm 10\%$, para que “aproximadamente 10” incluya de 9 a 11. Como se usa en el presente documento, “un” o “el” se refiere a uno o más, a menos que se especifique lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a “un excipiente” incluye un solo excipiente y también una mezcla de dos o más excipientes diferentes y similar.

[0057] La enumeración de márgenes de valores en el presente documento tiene la mera intención de servir como método abreviado de referencia individual para cada valor individual comprendido dentro del margen, 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 de forma individual en el presente documento. Todos los métodos descritos en el presente documento pueden llevarse a cabo en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en el presente documento que el contexto lo contradiga claramente de algún otro modo.

[0058] El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o de lenguaje ejemplar (p. ej., “tal como”) proporcionados en el presente documento, tiene la mera intención de 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.

[0059] En algunas realizaciones, el principio farmacéutico activo puede ser bisacodilo o sales de este.

[0060] Según una realización, una cápsula blanda puede incluir un material de relleno y una composición de cubierta, donde el material de relleno puede incluir bisacodilo o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde la composición de cubierta incluye un material formador de película y un polímero entérico. En algunas realizaciones, el polímero entérico puede ser amidado, no amidado o una combinación de estos.

[0061] En algunas realizaciones, el material de relleno puede incluir bisacodilo o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un lípido. En otras realizaciones, el material de relleno puede incluir otros componentes de relleno tales como agentes de suspensión, agentes saborizantes, agentes edulcorantes, agentes colorantes y rellenos, un antioxidante u otros excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables tales como tintes sintéticos y óxidos minerales. En algunas realizaciones, el agente de suspensión puede ser un aceite vegetal hidrogenado.

[0062] En algunas realizaciones, los lípidos en la forma farmacéutica pueden seleccionarse, entre otros, del grupo que consiste en aceite de almendras, aceite de argán, aceite de palta, aceite de semilla de borraja, aceite de canola, aceite de castañas, aceite de ricino, aceite de ricino hidrogenado, manteca de cacao, aceite de coco, aceite de colza, aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de semilla de uva, aceite de avellanas, aceite de cáñamo, lecitina hidroxilada, lecitina, aceite de linaza, aceite de macadamia, manteca de mango, aceite de manila, aceite de mongongo, aceite de oliva, aceite de palmiste, aceite de palma,

aceite de maní, aceite de pecan, aceite de perilla, aceite de pino, aceite de pistacho, aceite de amapola, aceite de semillas de calabaza, aceite de salvado de arroz, aceite de cártamo, aceite de sésamo, manteca de karité, aceite de soja, aceite de girasol, aceite vegetal hidrogenado, aceite de nuez y aceite de semilla de sandía. Otros aceites y grasas pueden incluir, a mero título enunciativo, aceite de pescado (omega 3), aceite de krill, grasas animales o vegetales, p. ej., en su forma hidrogenada, aceite de coco fraccionado, triglicéridos de cadena media, ácidos libres de grasas y mono, di y triglicéridos con ácidos grasos C8, C10, C12, C14, C16, C18, C20 y C22 y combinaciones de estos.

[0063] En algunas realizaciones, el antioxidante puede ser hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA) o una combinación de estos.

[0064] En algunas realizaciones, el material de relleno puede incluir de aproximadamente 1 mg por cápsula a aproximadamente 25 mg por cápsula, o de aproximadamente 2 mg por cápsula a aproximadamente 20 mg por cápsula de bisacodilo, o de aproximadamente 5 mg por cápsula a aproximadamente 15 mg por cápsula, o de aproximadamente 5 mg por cápsula a aproximadamente 10 mg por cápsula, o de aproximadamente 7,5 mg por cápsula a aproximadamente 10 mg por cápsula de bisacodilo. En una realización, el bisacodilo se puede incluir en una cantidad de aproximadamente 5 partes en peso a aproximadamente 10 partes en peso según 100 partes en peso del material de relleno.

[0065] En algunas realizaciones, el lípido se puede incluir en una cantidad de aproximadamente 85 partes en peso, aproximadamente 90 partes en peso o aproximadamente 95 partes en peso según 100 partes en peso según el material de relleno.

[0066] En algunas realizaciones, se puede incluir un antioxidante en la material de relleno. El antioxidante se puede incluir en una cantidad de aproximadamente 0,001 partes en peso a aproximadamente 2 partes en peso según 100 partes en peso según la material de relleno.

[0067] En una realización, la gelatina en la composición de cubierta puede incluir gelatina tipo A, gelatina tipo B, una gelatina de cueros o de piel y/o una gelatina de huesos utilizada sola o en combinación. En una realización, la gelatina puede ser una gelatina de piel de cerdo o una gelatina de tipo B. En otra realización, solo puede haber un tipo de gelatina. En otra realización más, la gelatina puede ser una combinación de al menos dos tipos de gelatinas. En una realización, la cantidad de gelatina en la composición de cubierta puede ser de aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 80% en peso, o de aproximadamente 30% en peso a aproximadamente 60% en peso, o de aproximadamente 35% en peso a aproximadamente 55% en peso.

[0068] En una realización, la composición de cubierta incluye dextrosa. En una realización, la cantidad de dextrosa en la composición de cubierta es de aproximadamente 0,005% en peso a aproximadamente 5% en peso, o de aproximadamente 0,01% en peso a aproximadamente 4% en peso, o de aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 3,5% en peso, o de aproximadamente 0,15% en peso a aproximadamente 3% en peso, o de aproximadamente 0,15% en peso a aproximadamente 2,5% en peso o de aproximadamente 0,2% en peso a aproximadamente 2% en peso, o de aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 1,5% en peso, o de aproximadamente 0,2% en peso a aproximadamente 1% en peso. La dextrosa se puede agregar a la cubierta de la cápsula para mitigar la posible reducción de la fuerza del gel. La concentración de dextrosa en la composición de la cubierta puede estar en una cantidad eficaz para mejorar la fuerza del gel, pero no tan alta como para interferir con el sellado.

[0069] En algunas realizaciones, la composición de cubierta puede incluir pectina. En algunas realizaciones, la pectina puede ser una pectina de bajo metoxi. En algunas realizaciones, la pectina puede ser una pectina amidada, una pectina no amidada o una combinación de estas. En una realización, la pectina es una pectina de bajo metoxilo (LM) con un grado de esterificación inferior a 50. En algunas realizaciones, la pectina es LMS-318, SPL-12, LM-102 AS-Z y/o LM-

12 CG-Z. En otras realizaciones, la pectina de bajo metoxi (LM) puede ser pectina LM (P-25), pectina LM (445C), pectina LM (100C) o una combinación de estas. Un exceso de pectina en la forma farmacéutica puede reducir la fuerza de gel de la cápsula blanda, lo que a su vez puede afectar negativamente a la capacidad de sellado de la cápsula blanda. Por lo tanto, se puede añadir pectina a la forma farmacéutica a una concentración que sea suficientemente alta para formar una forma farmacéutica de liberación retardada y al mismo tiempo suficientemente baja para mitigar la reducción de la fuerza del gel. En una realización, la cantidad de pectina en la composición de cubierta es de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 20% en peso, de aproximadamente 3% en peso a aproximadamente 15% en peso, de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 12% en peso, de aproximadamente 3% en peso hasta aproximadamente el 5,5% en peso, y de aproximadamente el 5% en peso hasta aproximadamente el 10% en peso.

[0070] En una realización, la composición de cubierta también puede incluir un plastificante. En algunas realizaciones, el plastificante en la composición de cubierta puede incluir glicerol, glicerina, sorbitol y solución de sorbitol y sorbitán y combinaciones de estos. Otros plastificantes adecuados pueden incluir, a mero título enunciativo, plastificante de alcohol azucarado tales como isomalt, maltitol, xilitol, eritritol, adonitol, dulcitol, pentaeritritol o manitol; o plastificantes de polioles tales como diglicerina, dipropilenglicol, un glicol de polietileno hasta 10.000 MW, neopentilglicol, propilenglicol, 1,3-propanediol, 2-metil-1,3-propanediol, trimetilolpropano, un poliol de poliéter, 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, lactato de sorbitol, lactato de etilo, lactato de butilo, glicolato de etilo, sebacato de dibutilo, acetiltributylcitrate, citrato de trietilo, monoestearato de glicerilo, polisorbato 80, citrato de trietilo acetilado, citrato de tributilo y glicolato de alilo y mezclas de estos.

[0071] En una realización, la cantidad de plastificante en la composición de cubierta es de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 40% en peso, o de aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 35% en peso, o de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 30% en peso, o de aproximadamente 15% en peso a aproximadamente 25% en peso.

[0072] En una realización, la composición de cubierta también puede incluir un agente gelificante. En algunas realizaciones, el agente gelificante puede ser una goma gellan, agar, alginato, goma guar o goma locus de algarrobo. Por ejemplo, la goma gellan puede ser una goma gellan Kelcogel CG-LA.

[0073] La composición de cubierta también puede incluir agua. En algunas realizaciones, el agua se puede incluir en la composición de la cubierta en una cantidad de 5% en peso a aproximadamente 60% en peso, de 10% en peso a aproximadamente 50% en peso, o de aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 40% en peso, o de aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 25% en peso, o de aproximadamente 8% en peso a aproximadamente 20% en peso, o de aproximadamente 30% en peso a aproximadamente 45% en peso según la composición total de la cubierta.

[0074] En una realización, la composición de cubierta puede comprender opcionalmente otros agentes, tales como agentes colorantes, agentes saborizantes, agentes endulzantes, rellenos, antioxidantes, diluyentes, modificadores de pH u otros excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como tinturas sintéticas y óxidos minerales.

[0075] Los agentes colorantes ejemplares 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 en estos.

[0076] Los agentes saborizantes adecuados de ejemplo pueden incluir, a mero título enunciativo, “extracto de sabor” obtenido al extraer una parte de la materia prima, p. ej., material animal o planta, por lo general utilizando un solvente, tal como etanol o agua; esencias naturales obtenidas al extraer los aceites naturales de las flores, frutas, raíces, etc., o de las plantas enteras.

[0077] Los demás agentes aromáticos ejemplares 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 se puede mejorar mediante potenciadores de saborizantes como ácido tartárico, ácido cítrico, vainillina, o lo similar.

[0078] Los agentes endulzantes ejemplares pueden incluir, a mero título enunciativo, uno o más endulzantes artificiales, uno o más endulzantes 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 el nombre comercial MagnaSweet®); Stevia rebaudiana (Stevioside), edulcorantes intensivos naturales, tales como Lo Han Kuo, polioles tales como sorbitol y sorbitán y sorbitol, manitol, xilitol, eritritol, y similares.

[0079] En algunas realizaciones, se puede incluir un copolímero metacrílico en la composición de cubierta. En una realización, la composición de cubierta puede incluir un copolímero metacrílico en una cantidad de aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 5% en peso, o de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 4% en peso, o de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 3% en peso según el peso total de la composición de cubierta. En algunas realizaciones, el copolímero metacrílico puede ser Kollicoat MAE 100P. Sin limitarse a una teoría, los inventores creen que el copolímero metacrílico mejora la propiedad entérica de la composición de cubierta.

[0080] En algunas realizaciones, la composición de cubierta y/o la cápsula blanda pueden probarse en una prueba de disolución realizada en un USP Apparatus II con paletas a una velocidad de 50 rpm en un medio de pH 1,2 o fluido gástrico simulado. La cápsula blanda según esta realización puede permanecer intacta durante al menos aproximadamente 15 minutos, al menos aproximadamente 30 minutos, al menos aproximadamente una hora, al menos aproximadamente dos horas, al menos aproximadamente tres horas, al menos aproximadamente cuatro horas o al menos aproximadamente cinco horas, en un medio ácido y puede desintegrarse en tampón de pH 6,8 o fluido intestinal simulado en aproximadamente 30 minutos o menos, en aproximadamente 20 minutos o menos, en aproximadamente 10 minutos o menos o en aproximadamente 5 minutos o menos.

[0081] En algunas realizaciones, la composición de cubierta y/o la cápsula blanda pueden probarse en una prueba de desintegración realizada en un USP/EP Disintegration Apparatus en un medio de pH 1,2 o fluido gástrico simulado. La cápsula blanda según esta realización puede permanecer intacta durante al menos aproximadamente 15 minutos, al menos aproximadamente 30 minutos, al menos aproximadamente una hora, al menos aproximadamente dos horas, al menos aproximadamente tres horas, al menos aproximadamente cuatro horas o al menos aproximadamente cinco horas, en un medio ácido y puede desintegrarse en tampón de pH 6,8 o fluido intestinal simulado en

aproximadamente 30 minutos o menos, en aproximadamente 20 minutos o menos, en aproximadamente 10 minutos o menos o en aproximadamente 5 minutos o menos.

[0082] En algunas realizaciones, la composición de la cubierta y/o la cápsula blanda pueden probarse en una prueba de disolución de dos fases realizada en un USP Apparatus II con paletas a una velocidad de 50 rpm en 750 mL de medio HCl 0,1 N pH 1,2 o fluido gástrico simulado mantenido a 37 °C. La cápsula blanda según esta realización puede permanecer intacta durante al menos aproximadamente 15 minutos, al menos aproximadamente 30 minutos, al menos aproximadamente una hora, al menos aproximadamente dos horas, al menos aproximadamente tres horas, al menos aproximadamente cuatro horas o al menos aproximadamente cinco horas, en medio ácido y puede desintegrarse en 1000 mL de tampón de pH 6,8 o fluido intestinal simulado en aproximadamente 60 minutos o menos, 45 minutos o menos, 30 minutos o menos, en aproximadamente 20 minutos o menos, en aproximadamente 10 minutos o menos, o en aproximadamente 5 minutos o menos.

[0083] En algunas realizaciones, la composición de cubierta y/o la cápsula blanda pueden probarse en una prueba de desintegración de dos fases realizada en un USP/EP Disintegration Apparatus en medio de HCl 0,1 N de pH 1,2 o fluido gástrico simulado mantenido a 37 °C. La cápsula blanda según esta realización puede permanecer intacta durante al menos aproximadamente 15 minutos, al menos aproximadamente 30 minutos, al menos aproximadamente una hora, al menos aproximadamente dos horas, al menos aproximadamente tres horas, al menos aproximadamente cuatro horas o al menos aproximadamente cinco horas, en medio ácido y puede desintegrarse en un tampón de pH 6,8 o fluido intestinal simulado en aproximadamente 60 minutos o menos, 45 minutos o menos, 30 minutos o menos, en aproximadamente 20 minutos o menos, en aproximadamente 10 minutos o menos, o en aproximadamente 5 minutos o menos.

[0084] En algunas realizaciones, la prueba de desintegración se puede realizar durante aproximadamente 150 minutos, aproximadamente 120 minutos, aproximadamente 105 minutos, aproximadamente 90 minutos, aproximadamente 75 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 10 minutos o aproximadamente 5 minutos.

[0085] En algunas realizaciones, la cápsula blanda puede tener una estabilidad de ensayo de al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 91%, al menos aproximadamente 92%, al menos aproximadamente 93%, al menos aproximadamente 94%, al menos aproximadamente 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos aproximadamente 98% o al menos 99% cuando se prueba a 25 °C/60% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses. En algunas realizaciones, la cápsula blanda puede tener una estabilidad de ensayo de al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 91%, al menos aproximadamente 92%, al menos aproximadamente 93%, al menos aproximadamente 94%, al menos aproximadamente 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos aproximadamente 98% o al menos 99% cuando se prueba a 30 °C/65% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses o 12 meses. En algunas realizaciones, la cápsula blanda puede tener una estabilidad de ensayo de al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 91%, al menos aproximadamente 92%, al menos aproximadamente 93%, al menos aproximadamente 94%, al menos aproximadamente 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos aproximadamente 98% o al menos 99% cuando se prueba a 40 °C/75% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses o 12 meses. Como se usa en el presente documento, la estabilidad de ensayo se mide como la cantidad de bisacodilo que queda después de un periodo acelerado almacenado a una temperatura y humedad relativa especificadas.

[0086] La cantidad de impureza también se puede medir y analizar, p. ej., después de un periodo de tiempo acelerado de aproximadamente 1 mes, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 6 meses o aproximadamente 12 meses. En algunas realizaciones, la cápsula blanda puede tener menos de aproximadamente 2,0%, o menos de aproximadamente 1,75%, o menos de aproximadamente 1,5%, o menos de aproximadamente 1,25%, o menos de aproximadamente 1%, o menos de aproximadamente 0,75%, o menos de aproximadamente 0,5%, o menos de aproximadamente 0,25%, o 0% de impurezas totales. En determinadas realizaciones, las cápsulas blanda pueden tener menos de aproximadamente 0,1%, menos de aproximadamente 0,075%, menos de aproximadamente 0,05%, menos de aproximadamente 0,025% o 0% de impureza RRT 0,822. En determinadas realizaciones, la cápsula blanda puede tener menos de aproximadamente el 0,1%, o menos de aproximadamente el 0,075%, o menos de aproximadamente el 0,05%, o menos de aproximadamente el 0,025% o el 0% de impureza RRT 0,935.

[0087] La encapsulación del material de relleno puede lograrse de cualquier manera convencional. Como ejemplo, se puede utilizar una máquina de encapsulación de troquelado rotativo. En algunas realizaciones, se puede usar la conversión en gel para colorear la masa de gel para encapsular la composición de relleno. En algunas realizaciones, la conversión de gel incluye la composición de cubierta, un opacificante y un colorante. El opacificante puede ser dióxido de titanio. Los opacificantes también pueden ser óxidos de hierro. El colorante puede incluir FD&C amarillo n.º 6. La conversión de gel también puede incluir agua y plastificante. En algunas realizaciones, el colorante se puede incluir en una cantidad de aproximadamente 0,5 g a aproximadamente 2,5 g por kilogramo de la composición de cubierta. En algunas realizaciones, el opacificante se puede incluir en una cantidad de aproximadamente 2 g a aproximadamente 5 g por kilogramo de la composición de cubierta. En otras realizaciones, el agua se

puede incluir en una cantidad de aproximadamente 40 gramos a aproximadamente 60 gramos por kilogramo de la composición de cubierta.

[0088] Según una realización, la cápsula blanda se prepara (a) mediante la preparación de la composición de relleno, que incluye un principio farmacéuticamente activo, y (b) mediante el encapsulado de la composición de relleno en una composición de cubierta. El proceso de encapsulado también puede incluir una subfase de preparación de la composición de cubierta, por ejemplo, al mezclar gelatina, dextrosa, una pectina, un plastificante y, opcionalmente, una goma o polímero sintético. La composición de cubierta puede experimentar además una conversión de gel antes del encapsulado.

LISTA DE PUNTOS

1. Una cápsula blanda que comprende:

(a) un material de relleno; y

(b) una composición de cubierta,

donde el material de relleno comprende bisacodilo o una sal farmacéuticamente aceptable y

donde la composición de cubierta comprende un material formador de película y un polímero entérico.

2. La cápsula blanda del punto 1, donde el material que forma la película comprende un polímero de origen animal o un polímero de origen no animal.

3. La cápsula blanda del punto 2, donde el polímero de origen animal comprende gelatina.

4. La cápsula blanda del punto 2, donde el polímero de origen animal comprende goma gellan.

5. La cápsula blanda de uno cualquiera de los puntos anteriores, donde la composición de cubierta comprende, además, dextrosa.

6. La cápsula blanda de uno cualquiera de los puntos anteriores, donde la composición de cubierta comprende, además, un plastificante.

7. La cápsula blanda de uno cualquiera de los puntos anteriores, donde el polímero entérico es pectina.

8. La cápsula blanda de uno cualquiera de los puntos 1 a 6, donde el polímero entérico es un copolímero de ácido metilacrílico.
9. La cápsula blanda del punto 7, donde la pectina es una pectina amidada, una pectina no amidada o combinaciones de estas.
10. La cápsula blanda del punto 3, donde la composición de cubierta comprende de aproximadamente 30% en peso a aproximadamente 80% en peso de gelatina.
11. La cápsula blanda del punto 7, donde la composición de cubierta comprende de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 20% en peso de pectina.
12. La cápsula blanda del punto 8, donde la composición de la cubierta comprende de aproximadamente un 2% en peso a aproximadamente un 16% en peso de copolímero de ácido metilacrílico.
13. La cápsula blanda del punto 5, donde la composición de cubierta comprende aproximadamente del 0,01% en peso a aproximadamente el 4% en peso de dextrosa.
14. La cápsula blanda del punto 6, donde la composición de cubierta comprende aproximadamente del 2% en peso a aproximadamente el 40% en peso de un plastificante.
15. La cápsula blanda del punto 3, donde la gelatina comprende gelatina tipo A, gelatina tipo B y mezclas de estas.
16. La cápsula blanda del punto 3, donde la gelatina comprende gelatina de pescado, gelatina de piel, gelatina de hueso y mezclas de estas.
17. La cápsula blanda del punto 6, donde el plastificante comprende glicerol, glicerina, sorbitol, solución de sorbitol y sorbitán y combinaciones de estos.
18. La cápsula blanda de uno cualquiera de los puntos 1 a 17, donde la composición de cubierta comprende, además, agua.
19. La cápsula blanda del punto 18, donde la composición de cubierta comprende de aproximadamente 8% en peso a aproximadamente 20% en peso de agua.
20. La cápsula blanda de uno cualquiera de los puntos 1 a 19, donde la composición de cubierta comprende, además, un agente gelificante.

21. La cápsula blanda del punto 7, donde la composición de cubierta comprende de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 12% en peso de pectina.
22. La cápsula blanda del punto 20, donde la composición de cubierta comprende desde aproximadamente 0,1% en peso hasta aproximadamente 2% en peso del agente gelificante.
23. La cápsula blanda del punto 18 o 22, donde el agente gelificante es una goma gellan.
24. La cápsula blanda de una cualquiera de los puntos anteriores, donde el material de relleno comprende, además, un antioxidante.
25. La cápsula blanda del punto 24, donde el material de relleno comprende, además, hidroxitolueno butilado (BHT).
26. La cápsula blanda de los puntos 24 o 25, donde el material de relleno comprende, además, hidroxianisol butilado (BHA).
27. La cápsula blanda de uno cualquiera de los puntos 1 a 26, donde el material de llenado comprende, además, un lípido.
28. La cápsula blanda del punto 27, donde el lípido es aceite de soja.
29. La cápsula blanda de uno cualquiera de los puntos 1 a 28, donde el material de relleno comprende, además, un agente de suspensión.
30. La cápsula blanda del punto 29, donde el agente de suspensión es aceite vegetal hidrogenado.
31. La cápsula blanda del punto 27, donde el material de relleno comprende desde aproximadamente el 90% en peso hasta aproximadamente el 95% en peso de lípido según la composición total del material de relleno.
32. La cápsula blanda de uno cualquiera de los puntos anteriores, donde el material de relleno comprende de aproximadamente 5 partes en peso a aproximadamente 10 partes en peso de bisacodilo según 100 partes en peso del material de relleno.
33. La cápsula blanda del punto 24, donde el material de relleno comprende de aproximadamente 0,001 partes en peso a aproximadamente 2 partes en peso de antioxidante según 100 partes en peso del material de relleno.

34. La cápsula blanda del punto 25, donde el material de relleno comprende de aproximadamente 0,001 partes en peso a aproximadamente 0,5 partes en peso de BHT según 100 partes en peso del material de relleno.
35. La cápsula blanda del punto 26, donde el material de relleno comprende de aproximadamente 0,1 partes en peso a aproximadamente 2 partes en peso de BHA según 100 partes en peso del material de relleno.
36. La cápsula blanda del punto 9, donde la composición de cubierta comprende pectina no amidada.
37. La cápsula blanda de uno cualquiera de los puntos anteriores, donde la cápsula blanda se desintegra en pH 6,8 en aproximadamente 60 minutos o menos, en aproximadamente 45 minutos o menos, en aproximadamente 30 minutos o menos, en aproximadamente 20 minutos o menos, en aproximadamente 10 minutos o menos, o en aproximadamente 5 minutos o menos cuando se prueba a 25 °C/60% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.
38. La cápsula blanda de uno cualquiera de los puntos anteriores, donde la cápsula blanda permanece intacta durante al menos aproximadamente 15 minutos, al menos aproximadamente 30 minutos, al menos aproximadamente 1 hora, al menos aproximadamente 2 horas, al menos aproximadamente 3 horas, al menos aproximadamente 4 horas o al menos aproximadamente 5 horas en un medio de pH 1,2 y se desintegra en un tampón de pH 6,8 en aproximadamente 60 minutos o menos, en aproximadamente 45 minutos o menos, en aproximadamente 30 minutos o menos, en aproximadamente 20 minutos o menos, en aproximadamente 10 minutos o menos o en aproximadamente 5 minutos o menos cuando se prueba a 25 °C/60% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.
39. La cápsula blanda de uno cualquiera de los puntos anteriores, donde la cápsula blanda se desintegra en tampón de pH 6,8 en aproximadamente 60 minutos o menos, en aproximadamente 45 minutos o menos, en aproximadamente 30 minutos o menos, en aproximadamente 20 minutos o

menos, en aproximadamente 10 minutos o menos, o en aproximadamente 5 minutos o menos cuando se prueba a 30 °C/65% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.

40. La cápsula blanda de uno cualquiera de los puntos anteriores, donde la cápsula blanda permanece intacta durante al menos aproximadamente 15 minutos, al menos aproximadamente 30 minutos, al menos aproximadamente 1 hora, al menos aproximadamente 2 horas, al menos aproximadamente 3 horas, al menos aproximadamente 4 horas o al menos aproximadamente 5 horas en un medio de pH 1,2 y se desintegra en un tampón de pH 6,8 en aproximadamente 60 minutos o menos, en aproximadamente 45 minutos o menos, en aproximadamente 30 minutos o menos, en aproximadamente 20 minutos o menos, en aproximadamente 10 minutos o menos o en aproximadamente 5 minutos o menos cuando se prueba a 30 °C/65% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.

41. La cápsula blanda de uno cualquiera de los puntos anteriores, donde la cápsula blanda se desintegra en pH 6,8 en aproximadamente 60 minutos o menos, en aproximadamente 45 minutos o menos, en aproximadamente 30 minutos o menos, en aproximadamente 20 minutos o menos, en aproximadamente 10 minutos o menos, o en aproximadamente 5 minutos o menos cuando se prueba a 49 °C/75% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.

42. La cápsula blanda de uno cualquiera de los puntos anteriores, donde la cápsula blanda permanece intacta durante al menos aproximadamente 15 minutos, al menos aproximadamente 30 minutos, al menos aproximadamente 1 hora, al menos aproximadamente 2 horas, al menos aproximadamente 3 horas, al menos aproximadamente 4 horas o al menos aproximadamente 5 horas en un medio de pH 1,2 y se desintegra en un tampón de pH 6,8 en aproximadamente 60 minutos o menos, en aproximadamente 45 minutos o menos, en aproximadamente 30 minutos o menos, en aproximadamente 20 minutos o menos, en aproximadamente 10 minutos o menos o en aproximadamente 5

minutos o menos cuando se prueba a 40 °C/75% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.

43. La cápsula blanda de uno cualquiera de los puntos 37 a 42, donde el polímero entérico es pectina amidada.

44. La cápsula blanda de uno cualquiera de los puntos anteriores, donde la cápsula blanda tiene una estabilidad de ensayo de al menos aproximadamente 90% cuando se prueba a 25 °C/60% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.

45. La cápsula blanda de uno cualquiera de los puntos anteriores, donde la cápsula blanda tiene una estabilidad de ensayo de al menos aproximadamente 92% cuando se prueba a 25 °C/60% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.

46. La cápsula blanda de uno cualquiera de los puntos anteriores, donde la cápsula blanda tiene una estabilidad de ensayo de al menos aproximadamente 94% cuando se prueba a 25 °C/60% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.

47. La cápsula blanda de uno cualquiera de los puntos anteriores, donde la cápsula blanda tiene una estabilidad de ensayo de al menos aproximadamente 96% cuando se prueba a 25 °C/60% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.

48. La cápsula blanda de uno cualquiera de los puntos anteriores, donde la cápsula blanda tiene una estabilidad de ensayo de al menos aproximadamente 98% cuando se prueba a 25 °C/60% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.

49. La cápsula blanda de uno cualquiera de los puntos anteriores, donde la cápsula blanda tiene una estabilidad de ensayo de al menos aproximadamente 99% cuando se prueba a 25 °C/60% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.

50. La cápsula blanda de uno cualquiera de los puntos anteriores, donde la cápsula blanda tiene una estabilidad de ensayo de al menos aproximadamente

90% cuando se prueba a 30 °C/65% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.

51. La cápsula blanda de uno cualquiera de los puntos anteriores, donde la cápsula blanda tiene una estabilidad de ensayo de al menos aproximadamente 92% cuando se prueba a 30 °C/65% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.

52. La cápsula blanda de uno cualquiera de los puntos anteriores, donde la cápsula blanda tiene una estabilidad de ensayo de al menos aproximadamente 94% cuando se prueba a 30 °C/65% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.

53. La cápsula blanda de uno cualquiera de los puntos anteriores, donde la cápsula blanda tiene una estabilidad de ensayo de al menos aproximadamente 96% cuando se prueba a 30 °C/65% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.

54. La cápsula blanda de uno cualquiera de los puntos anteriores, donde la cápsula blanda tiene una estabilidad de ensayo de al menos aproximadamente 98% cuando se prueba a 30 °C/65% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.

55. La cápsula blanda de uno cualquiera de los puntos anteriores, donde la cápsula blanda tiene una estabilidad de ensayo de al menos aproximadamente 99% cuando se prueba a 30 °C/65% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.

56. La cápsula blanda de uno cualquiera de los puntos anteriores, donde la cápsula blanda tiene una estabilidad de ensayo de al menos aproximadamente 90% cuando se prueba a 40 °C/75% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.

57. La cápsula blanda de uno cualquiera de los puntos anteriores, donde la cápsula blanda tiene una estabilidad de ensayo de al menos aproximadamente 92% cuando se prueba a 40 °C/75% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.

58. La cápsula blanda de uno cualquiera de los puntos anteriores, donde la cápsula blanda tiene una estabilidad de ensayo de al menos aproximadamente 94% cuando se prueba a 40 °C/75% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.
59. La cápsula blanda de uno cualquiera de los puntos anteriores, donde la cápsula blanda tiene una estabilidad de ensayo de al menos aproximadamente 96% cuando se prueba a 40 °C/75% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.
60. La cápsula blanda de uno cualquiera de los puntos anteriores, donde la cápsula blanda tiene una estabilidad de ensayo de al menos aproximadamente 98% cuando se prueba a 40 °C/75% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.
61. La cápsula blanda de uno cualquiera de los puntos anteriores, donde la cápsula blanda tiene una estabilidad de ensayo de al menos aproximadamente 99% cuando se prueba a 40 °C/75% de RH a 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 12 meses o 24 meses.
62. La cápsula blanda de uno cualquiera de los puntos anteriores, donde la cápsula blanda permanece intacta durante al menos aproximadamente 15 minutos, al menos aproximadamente 30 minutos, al menos aproximadamente 1 hora, al menos aproximadamente 2 horas, al menos aproximadamente 3 horas, al menos aproximadamente 4 horas o al menos unas 5 horas en medio ácido, donde se realiza una prueba de disolución en un USP Apparatus II con paletas a una velocidad de 50 rpm en un medio de pH 1,2.
63. La cápsula blanda de uno cualquiera de los puntos anteriores, donde la cápsula blanda permanece intacta durante al menos aproximadamente 15 minutos, al menos aproximadamente 30 minutos, al menos aproximadamente 1 hora, al menos aproximadamente 2 horas, al menos aproximadamente 3 horas, al menos aproximadamente 4 horas o al menos aproximadamente 5 horas, donde se realiza una prueba de desintegración en un USP Apparatus II con paletas a una velocidad de 50 rpm en un medio de pH 1,2.

64. La cápsula blanda de uno cualquiera de los puntos anteriores, donde la cápsula blanda se desintegra en un tampón de pH 6,8 en aproximadamente 60 minutos o menos, en aproximadamente 45 minutos o menos, en aproximadamente 30 minutos o menos, en aproximadamente 20 minutos o menos, en aproximadamente 10 minutos o menos o en aproximadamente 5 minutos o menos.

65. La cápsula blanda de una cualquiera de los puntos anteriores, donde la cápsula blanda permanece intacta durante al menos aproximadamente 15 minutos, al menos aproximadamente 30 minutos, al menos aproximadamente 1 hora, al menos aproximadamente 2 horas, al menos aproximadamente 3 horas, al menos aproximadamente 4 horas o al menos aproximadamente 5 horas en un medio de pH 1,2 y se desintegra en un tampón de pH 6,8 en aproximadamente 60 minutos o menos, en aproximadamente 45 minutos o menos, en aproximadamente 30 minutos o menos, en aproximadamente 20 minutos o menos, en aproximadamente 10 minutos o menos o en aproximadamente 5 minutos o menos.

66. La cápsula blanda de una cualquiera de los puntos anteriores, donde la impureza total no supera aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,4%, aproximadamente 0,3%, aproximadamente 0,2%, aproximadamente 0,1% o aproximadamente 0,01%, donde la impureza total se mide según el método de prueba de USP Monograph.

67. La cápsula blanda de una cualquiera de los puntos anteriores, donde la impureza total no supera aproximadamente 0,3%.

68. Un proceso para producir la cápsula blanda de uno cualquiera de los puntos 1 a 67, que comprende encapsular la composición de relleno en la composición de cubierta para formar la cápsula blanda y secar la cápsula blanda.

69. El proceso del punto 68, donde antes de encapsular se produce una conversión de gel para la composición de cubierta.

EJEMPLOS

[0089] Las realizaciones específicas de la invención ahora se demostrarán con referencia a los ejemplos siguientes. Debe entenderse que estos ejemplos se divulgan únicamente a modo de ilustración de la invención y no deben tomarse de ningún modo como limitantes del alcance de la presente invención.

[0090] Se desarrollaron composiciones de cubierta con diferentes polímeros entéricos. Las composiciones de cubierta se muestran en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1 Composición de cubierta que incluye pectina amidada

Ingredientes	%
Glicerol	4,0 – 30,0
Solución de sorbitol y sorbitán	2,0 – 35,00
Pectina	3,0 – 16
Goma gellan	0,2 – 2,0
Dextrosa	0,01 – 2,0
Agua purificada	8,0 – 20,0
Gelatina	30 – 48
Total	100,0

Tabla 2 Composición de cubierta que incluye pectina no amidada

Ingredientes	%
Gelatina de piel de cerdo	20,0 – 55,0
Glicerol	2,0 – 36,0
Solución de sorbitol y sorbitán	2,0 – 40,0
Pectina	3,0 – 18,0
Copolímero de ácido metilacrílico	2,0 – 16,0
Goma gellan	0,2 – 2,5

Dextrosa	0,01-2,0
Agua purificada	8,0 – 16,0
Total	100,0

[0091] La conversión de gel de la composición de la cubierta se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Ingredientes para la conversión de gel.

Descripción del elemento	g/kg de masa de gel
Composición de cubierta	-
FD&C Amarillo 6	0,04 – 2,4
Dióxido de titanio	0,3 – 5,0
Agua purificada	20,0 – 50,0

También se desarrollaron y encapsularon dos composiciones de relleno usando las composiciones de cubierta de las Tablas 1 y 2. Las composiciones de relleno se presentan en las Tablas 4 y 5.

Tabla 4 Composición de relleno sin antioxidantes

Ingredientes	%
Bisacodilo	1,0 – 10,0
Aceite de soja	70,0-90.0
Aceite de soja totalmente hidrogenado	2,0-8.0
Total	100,0

Tabla 5 Composición de relleno con antioxidantes

Ingredientes	%
Bisacodilo	1,0-10.0
Aceite de soja	70,0-90.0
Aceite de soja totalmente hidrogenado	2,0-8.0
Butilhidroxitolueno (BHT)	0,1-1.2
Butilhidroxianisol (BHA)	0,05-1.4
Total	100,0

[0092] Las masas de gel se prepararon usando un fundidor. Los colorantes se añadieron directamente al fundidor durante la preparación de la masa de gel. Los materiales de relleno se mezclaron usando un recipiente mezclador. Se prepararon dos lotes de llenado y se dividieron en cuatro (4) sublotes/lotos de producto terminado. Se realizó la encapsulación de los cuatro (4) sublotes/lotos de producto terminado. El tamaño de lote teórico fue de 5000 cápsulas blandas para los cuatro lotes. Los resultados de la verificación del espesor del sello en proceso se resumen en la Tabla 6 a continuación.

Tabla 6. Espesor del sello en proceso

Número de lote	Sello principal (pulgadas)	Sello trasero (pulgadas)
1	0,025	0,016
2	0,021	0,015
3	0,023	0,018
4	0,025	0,019

[0093] El secado se llevó a cabo utilizando un armario de secado. Después de 24 horas, la dureza de las cápsulas de los 4 lotes alcanzó el requisito de finalización del secado. Después de completar el secado, se inspeccionaron las cápsulas blandas de 5 mg de bisacodilo para detectar defectos, se lavaron con una solución de lecitina/etanol y se envasaron en bolsas de plástico selladas.

[0094] Los cuatro lotes de productos terminados se envasaron en botellas de HDPE de 100 cc (100 cápsulas blandas por botella), se sellaron por inducción y se sometieron a un estudio de estabilidad en varias condiciones de estabilidad, 25 °C/60% de RH, 30 °C/65% de RH y 40 °C/75% de RH, respectivamente. Los cuatro lotes se resumen en la Tabla 7

Tabla 7. Resumen de diseño por lotes

Número de lote	N.º de lote	Composición de cubierta	Composición de relleno
----------------	-------------	-------------------------	------------------------

1	20MC-126A	Composición de la Tabla 1 (pectina amidada)	Composición de la Tabla 4. (Sin antioxidante)
2	20MC-128A	Composición de la Tabla 1. (Pectina amidada)	Composición de la Tabla 5. (Con Antioxidante)
3	20MC-126B	Composición de la Tabla 2. (Pectina no amidada)	Composición de la Tabla 4. (Sin antioxidante)
4	20MC-128B	Composición de la Tabla 2. (Pectina no amidada)	Composición de la Tabla 5. (Con Antioxidante)

Prueba de disolución en 2 fases

[0095] La Tabla 8 resume los resultados de la prueba de disolución en 2 fases para cápsulas blandas de 5 mg de bisacodilo entérico en T0. Los lotes 1 y 2 cumplieron con el requisito de la USP para la disolución en 1 fase en el punto temporal T0. Ambos lotes se encapsularon utilizando la masa de gel preparada con pectina amidada como se describe en la Tabla 1. Se descubrió que la cápsula hecha con pectina no amidada, es decir, los lotes 3 y 4, necesita un proceso de curado adicional para aumentar la interacción entre la gelatina y la pectina para cumplir con el requisito de disolución de la USP. Los lotes 3 y 4 también cumplieron con el requisito de la USP para la disolución en dos fases en el punto temporal T0.

Tabla 8. Resultados de la prueba de disolución en dos fases para muestras T0

<u>Muestra</u>	<u>Condiciones</u>	<u>Velocidad de paleta</u>	<u>Resultados de desintegración</u>	
Lote 1	T = 0	50 RPM	Fase ácida (pH = 1,2)	Intacto por 120 min
			Fase de tampón (pH = 6,8)	7 min
Lote 2			Fase ácida (pH = 1,2)	Intacto por 120 min

			Fase de tampón (pH = 6,8)	3 min
Lote 3 (Curado en 10 días a 40 °C)			Fase ácida (pH = 1,2)	Intacto por 120 min
			Fase de tampón (pH = 6,8)	7 min
Lote 4 (Curado en 10 días a 40 °C)			Fase ácida (pH = 1,2)	Intacto por 120 min
			Fase de tampón (pH = 6,8)	4 min

Condición de prueba: USP APP II con paletas a 50 RPM y 750 mL de medio HCl 0,1 N a 37 °C

[0096] Los resultados de las pruebas de T12 meses se presentan en la Tabla 9. La prueba de disolución visual de dos fases incluye la inspección visual de las cápsulas para ver si las cápsulas se abrieron y liberaron algo de relleno en la fase ácida o en la fase de tampón y si liberaron completamente el contenido en la fase de tampón.

Tabla 9. Resultados de la prueba de disolución visual en dos fases para muestras T0

Muestra	Condiciones	Velocidad de paleta	Resultados de desintegración	
Lote 1	T = 0	50 RPM	Fase ácida (pH = 1,2)	Intacto por 120 min
			Fase de tampón (pH = 6,8)	2 min
Lote 2			Fase ácida (pH = 1,2)	Intacto por 120 min

			Fase de tampón (pH = 6,8)	5 min
Lote 3 (Curado en 10 días a 40 °C)			Fase ácida (pH = 1,2)	Intacto por 120 min
			Fase de tampón (pH = 6,8)	6 min
Lote 4 (Curado en 10 días a 40 °C)			Fase ácida (pH = 1,2)	Intacto por 120 min
			Fase de tampón (pH = 6,8)	4 min

Condición de prueba: USP APP II con paletas a 50 RPM y 750 mL de medio HCl 0,1 N y tampón de fosfato de pH 6,8 a 37 °C

Prueba de desintegración

[0097] También se realizó una prueba de desintegración en los lotes. La Tabla 10 resume los resultados de la prueba de desintegración para cápsulas blandas de 5 mg de bisacodilo entérico en los puntos temporales de estabilidad T0, T1 y T2. Se encontró que el Lote 1 cumplió con el requisito de USP para la desintegración en T0 y T1, y el requisito de EP en T2. El lote 2 cumplió con el requisito de EP para la prueba de desintegración en todos los puntos de prueba, T0, T1 y T2. Ambos lotes se encapsularon usando la composición de cubierta que tenía pectina amidada. Los lotes 3 y 4 fallaron en las pruebas de desintegración en todos los puntos de tiempo de estabilidad. Sin limitarse a una teoría, los inventores creen que esto se debió al uso de pectina no amidada para la composición de la cubierta. Los resultados de las otras pruebas se presentan en las Tablas 11 a 15.

Tabla 10. Resultados de la prueba de desintegración EP de 2 horas para muestras T0, T1 y T2

Muestra	Condiciones	Resultados de desintegración	
Lote 1	T = 0	Fase ácida (pH = 1,2)	64 min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	NA
Lote 2		Fase ácida (pH = 1,2)	Intacto por 120 min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	9 min
Lote 3		Fase ácida (pH = 1,2)	33 min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	NA
Lote 4		Fase ácida (pH = 1,2)	26 min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	NA
Lote 1	T = 1M 40 °C/75% de RH	Fase ácida (pH = 1,2)	76 min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	NA
Lote 2		Fase ácida (pH = 1,2)	Intacto por 120 min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	8 min
Lote 1	T = 2M 40 °C/75% de RH	Fase ácida (pH = 1,2)	Intacto por 120 min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	9 min
Lote 2		Fase ácida (pH = 1,2)	Intacto por 120 min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	10 min
Lote 3		Fase ácida (pH = 1,2)	41 min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	NA
Lote 4		Fase ácida (pH = 1,2)	36 min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	NA
EP 5.9.2		Aparato A; Fase ácida de 2 horas (850 mL de HCl 0,1 N, pH = 1,2;	

	Fase de tampón de fosfato de sodio de 1 hora 850 mL, pH = 6,8)
--	---

Tabla 11. Resultados de la prueba de desintegración EP de 2 horas para muestras T3

Muestra	Condición de estabilidad	Resultados de desintegración	
Lote 1	3 meses 40 °C/75% de RH	Fase ácida (pH = 1,2)	Intacto por 120 min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	12 min
Lote 2		Fase ácida (pH = 1,2)	Intacto por 120 min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	9 min
Lote 3		Fase ácida (pH = 1,2)	46 min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	NA NA
Lote 4		Fase ácida (pH = 1,2)	36 min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	NA
Lote 1	3 meses 25 °C/60% de RH	Fase ácida (pH = 1,2)	90 min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	NA
Lote 2		Fase ácida (pH = 1,2)	Intacto por 120 min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	10 min
Lote 3		Fase ácida (pH = 1,2)	38 mL/min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	NA NA
Lote 4		Fase ácida (pH = 1,2)	38 mL/min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	NA
EP 5.9.2	Aparato A; Fase ácida de 2 horas (850 mL de HCl 0,1 N, pH = 1,2; Fase de tampón de fosfato de sodio de 1 hora 850 mL, pH = 6,8)		

La **Tabla 12** resume los resultados de las pruebas de desintegración de USP de 1 hora en el punto temporal T3.

Tabla 12. Resultados de la prueba de desintegración de USP de 1 hora para muestras T3

Muestra	Condición de estabilidad	Resultados de desintegración	
Lote 1	3 meses 40 °C/75% RH	Fase ácida (pH = 1,2)	Intacto por 60 min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	12 min
Lote 2	3 meses 25 °C/60% RH	Fase ácida (pH = 1,2)	Intacto por 60 min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	9 min

La **Tabla 13** resume los resultados de las pruebas de desintegración de EP de 2 hora en el punto temporal de estabilidad T6. El lote 1 cumplió con el requisito de EP para la desintegración en el punto temporal T6. Los lotes 2 a 4 siguieron fallando la prueba de desintegración en el punto temporal T6.

Tabla 13. Resultados de la prueba de desintegración EP de 2 horas para muestras T6

Muestra	Condición de estabilidad	Resultados de desintegración	
Lote 1	6 meses 40 °C/75% de RH	Fase ácida (pH = 1,2)	Intacto por 120 min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	16 min
Lote 2		Fase ácida (pH = 1,2)	Intacto por 120 min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	11 min
Lote 3		Fase ácida (pH = 1,2)	60 min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	NA NA
Lote 4		Fase ácida (pH = 1,2)	79 min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	NA
20MC-126A	6 meses 25 °C/60% de RH	Fase ácida (pH = 1,2)	73 min
20MC-128A		Fase de tampón (pH = 6,8)	NA
		Fase ácida (pH = 1,2)	Intacto por 120 min
20MC-126B		Fase de tampón (pH = 6,8)	10 min
		Fase ácida (pH = 1,2)	40 min
20MC-128B		Fase de tampón (pH = 6,8)	NA NA
		Fase ácida (pH = 1,2)	31 min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	NA
	EP 5.9.2		Aparato A; Fase ácida de 2 horas (850 mL de HCl 0,1 N, pH = 1,2; Fase de tampón de fosfato de sodio de 1 hora 850 mL, pH = 6,8)

La **Tabla 14** resume los resultados de las pruebas de desintegración de EP de 2 hora en el punto temporal de estabilidad T12. El lote 2 cumplió con el requisito de EP para la desintegración en el punto temporal T12. Los lotes 1, 3 y 4 siguieron fallando la prueba de desintegración en el punto temporal T12.

Tabla 14. Resultados de la prueba de desintegración EP de 2 horas para muestras T12

Muestra	Condición de estabilidad	Resultados de desintegración	
Lote 1	12 meses 30 °C/75% de RH	Fase ácida (pH = 1,2)	96 min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	22 min
Lote 2		Fase ácida (pH = 1,2)	Intacto por 120 min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	16 min
Lote 3		Fase ácida (pH = 1,2)	41 min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	25 min
Lote 4		Fase ácida (pH = 1,2)	45 min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	23 min
Lote 1	12 meses 25 °C/60% de RH	Fase ácida (pH = 1,2)	Intacto por 120 min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	26 min
Lote 2		Fase ácida (pH = 1,2)	Intacto por 120 min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	19 min
Lote 3		Fase ácida (pH = 1,2)	45 min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	26 min
Lote 4		Fase ácida (pH = 1,2)	45 min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	24 min
EP 5.9.2	Aparato A; Fase ácida de 2 horas (850 mL de HCl 0,1 N, pH = 1,2; Fase de tampón de fosfato de sodio de 1 hora 850 mL, pH = 6,8)		

La **Tabla 15** resume los resultados de las pruebas de desintegración de USP de 1 hora en el punto temporal de estabilidad T12.

Tabla 15. Resultados de la prueba de desintegración de USP de 1 hora para muestras T12

Muestra	Condición de estabilidad	Resultados de desintegración	
Lote 1	12 meses 30 °C/75% de RH	Fase ácida (pH = 1,2)	Intacto por 60 min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	3 mg/mL
Lote 2		Fase ácida (pH = 1,2)	Intacto por 60 min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	17 mL/min
Lote 3		Fase ácida (pH = 1,2)	42 min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	NA
Lote 4		Fase ácida (pH = 1,2)	40 min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	NA
Lote 1	12 meses 25 °C/60% de RH	Fase ácida (pH = 1,2)	Intacto por 60 min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	14 min
Lote 2		Fase ácida (pH = 1,2)	Intacto por 60 min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	28 min
Lote 3		Fase ácida (pH = 1,2)	Hubo filtraciones en 4 de 6 cápsulas

		Fase de tampón (pH = 6,8)	4 min
Lote 4		Fase ácida (pH = 1,2)	45 min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	NA
USP <2040>	Aparato A; Fase ácida de 1 horas (850 mL de HCl 0,1 N, pH = 1,2). Las cápsulas se transfieren de un medio ácido a una fase de tampón de fosfato de sodio de 1 hora (850 mL, pH = 6,8)		

[0098] Como se puede ver en los resultados anteriores, los lotes 1 y 2 cumplieron con el requisito de la USP para la desintegración en el punto temporal T12. Los lotes 3 y 4 siguieron fallando la prueba de desintegración en el punto temporal T12. La diferencia en estos lotes fue el tipo de pectina utilizada. Tal y como se señaló anteriormente, los lotes 1 y 2 se prepararon con pectina amidada, mientras que los lotes 3 y 4 se prepararon con pectina no amidada.

[0099] La Tabla 16 resume los resultados de las pruebas de desintegración de EP de 2 hora en el punto temporal de estabilidad T24. El lote 1 y el lote 2 cumplieron con el requisito de EP para la desintegración en el punto temporal T24.

Tabla 16. Resultados de la prueba de desintegración EP de 2 horas para muestras T24

Muestra	Condición de estabilidad	Resultados de desintegración	
Lote 1	24 meses 25 °C/60% de RH	Fase ácida (pH = 1,2)	Intacto por 120 min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	26 min
Lote 2		Fase ácida (pH = 1,2)	Intacto por 120 min

		Fase de tampón (pH = 6,8)	19 min
Lote 3		Fase ácida (pH = 1,2)	45 min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	26 min
Lote 4		Fase ácida (pH = 1,2)	45 min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	24 min
EP 5.9.2	Aparato A; Fase ácida de 2 horas (850 mL de HCl 0,1 N, pH = 1,2; Fase de tampón de fosfato de sodio de 1 hora 850 mL, pH = 6,8)		

[00100] La Tabla 17 resume los resultados de las pruebas de desintegración de USP de 1 hora en el punto temporal de estabilidad T24. El lote 1 y el lote 2 cumplieron con el requisito de USP para la desintegración en el punto temporal T24.

Tabla 17. Resultados de la prueba de desintegración de USP de 1 hora para muestras T24

Muestra	Condición de estabilidad	Resultados de desintegración	
Lote 1	24 meses 25 °C/60% de RH	Fase ácida (pH = 1,2)	Intacto por 60 min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	14 min
Lote 2		Fase ácida (pH = 1,2)	Intacto por 60 min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	28 min
Lote 3		Fase ácida (pH = 1,2)	Hubo filtraciones en 4 de 6 cápsulas

		Fase de tampón (pH = 6,8)	4 min
Lote 4		Fase ácida (pH = 1,2)	45 min
		Fase de tampón (pH = 6,8)	NA
USP <2040>	Aparato A; Fase ácida de 1 horas (850 mL de HCl 0,1 N, pH = 1,2). Las cápsulas se transfieren de un medio ácido a una fase de tampón de fosfato de sodio de 1 hora (850 mL, pH = 6,8)		

Pruebas de estabilidad química

También se realizaron pruebas de estabilidad de los lotes 1 a 4.

[00101] Las Tablas 18 a 21 resumen los datos de estabilidad química para muestras en T = 0, 6, 12, 18 y 24 meses en puntos temporales bajo varias condiciones de estabilidad. Para los análisis, LOQ = 0,05% y LOD = 0,03%. Según las pautas de ICH, la especificación del grado de impureza individual desconocido propuesto es 0,15%; la Especificación de grado de impurezas totales propuesto es 2,0%.

Tabla 18. Resultados de pruebas analíticas para puntos temporales de estabilidad T = 0, 6, 12, 18 y 24M para el lote 1 (20MC-126A)

N.º de lote	Condición de estabilidad	Punto temporal (mes)	RRT 0,42	(PRI RRT 0,67) Impureza B	(PRI RRT 0,97) Impureza E	(PRI RRT 1,40)	% de impurezas totales	% LC (Ensayo)
20	Ambiente*	0	ND	0,10	0,05	0,05	0,20	97,0
MC	25 °C/60% de RH*	6	ND	0,11	<LOQ	0,05	0,16	93,7
12	40 °C/75% de RH*		0,08	0,18	<LOQ	0,05	0,31	94,2
6A								

N.º de lote	Condición de estabilidad	Punto temporal (mes)	RRT 0,42	(PRI 0,67) RRT Impureza B	(PRI 0,97) RRT Impureza E	(PRI 1,40) RRT	% de impurezas totales	% LC (Ensayo)
	25 °C/60% de RH	12	ND	0,06	<LOQ	<LOQ	0,06	97,9
	30 °C/65% de RH		ND	0,07	<LOQ	0,06	0,13	94,1
	25 °C/60% de RH	18	ND	0,11	<LOQ	0,05	0,16	95,3
	30 °C/65% de RH		ND	0,11	<LOQ	<LOQ	0,11	92,4
	25 °C/60% de RH	24	ND	0,06	<LOQ	<LOQ	0,06	97,9
	30 °C/65% de RH		0,06	0,11	<LOQ	0,05	0,22	97,5

Tabla 19. Resultados de pruebas analíticas para puntos temporales de estabilidad T = 12, 18 y 24M para el lote 2 (20MC-126B)

N.º de lote	Condición de estabilidad	Punto temporal (mes)	(PRI 0,67) RRT Impureza B	(PRI 0,97) RRT Impureza E	(PRI 1,40) RRT	% de impurezas totales	% LC (Ensayo)
20MC-126B	25 °C/60% de RH	12	0,05	<LOQ	0,05	0,10	87,8
	30 °C/65% de RH		0,06	<LOQ	0,06	0,11	92,8

N.º de lote	Condición de estabilidad	Punto temporal (mes)	(PRI RRT 0,67) Impureza B	(PRI RRT 0,97) Impureza E	(PRI RRT 1,40)	% de impurezas totales	% LC (Ensayo)
	25 °C/60% de RH	18	0,13	0,07	0,05	0,25	88,6
	30 °C/65% de RH		0,10	<LOQ	0,06	0,16	89,5
	25 °C/60% de RH	24	0,07	<LOQ	0,05	0,12	96,6
	30 °C/65% de RH		0,09	<LOQ	<LOQ	0,09	94,0

Tabla 20. Resultados de pruebas analíticas para puntos temporales de estabilidad T = 0, 6, 12, 18 y 24M para el lote 3 (20MC-128A)

N.º de lote	Condición de estabilidad	Punto temporal (mes)	(PRI RRT 0,47)	(PRI RRT 0,67) Impureza B	(PRI RRT 0,97) Impureza E	(PRI RRT 1,40)	(PRI RRT 1,46)	% de impurezas totales	% LC (Ensayo)
20MC-128A	Ambiente*	0	ND	0,07	<LOQ	0,05	ND	0,12	95,5
	25 °C/60% de RH*	6	ND	0,08	0,05	<LOQ	ND	0,13	95,3
	40 °C/75% de RH*		ND	0,14	<LOQ	<LOQ	0,89	1,03	95,2
	25 °C/60% de RH	12	ND	<LOQ	<LOQ	<LOQ	ND	0,00	96,3
	30 °C/65% de RH		ND	0,06	<LOQ	<LOQ	ND	0,06	93,7
	25 °C/60% de RH	18	ND	0,09	<LOQ	<LOQ	ND	0,09	93,0
	30 °C/65% de RH		ND	0,13	0,07	<LOQ	ND	0,20	88,6
	A granel ambiental	24	ND	<LOQ	<LOQ	<LOQ	ND	0,00	97,8

N.º de lote	Condición de estabilidad	Punto de tiempo al (mes)	RRT 0,47	(PRI RRT 0,67) Impureza B	(PRI RRT 0,97) Impureza E	(PRI RRT 1,40)	RRT 1,46	% de impurezas totales	% LC (Ensayo)
	25 °C/60% de RH		ND	0,05	<LOQ	0,08	ND	0,13	91,1
	30 °C/65% de RH		0,08	0,07	<LOQ	0,05	ND	0,20	93,7

Tabla 21. Resultados de pruebas analíticas para puntos temporales de estabilidad T = 12, 18 y 24M para el lote 4 (20MC-128B)

N.º de lote	Condición de estabilidad	Punto de tiempo al (mes)	(PRI RRT 0,67) Impureza B	(PRI RRT 0,97) Impureza E	(PRI RRT 1,40)	% de impurezas totales	% LC (Ensayo)
20MC-128B	25 °C/60% de RH	12	0,06	<LOQ	0,05	0,11	92,8
	30 °C/65% de RH		0,06	<LOQ	<LOQ	0,06	98,7
	25 °C/60% de RH	18	0,10	<LOQ	0,06	0,16	92,7
	30 °C/65% de RH		0,12	<LOQ	<LOQ	0,12	93,2
	25 °C/60% de RH	24	0,06	<LOQ	0,06	0,12	97,6
	30 °C/65% de RH		0,09	<LOQ	0,05	0,14	97,5

[00102] En todas las condiciones de estabilidad (40 °C/75% de RH, 30 °C/65% de RH y 25 °C/60% de RH), los cuatro lotes de bisacodilo entérico de 5 mg de

cápsulas blandas con o sin antioxidantes son químicamente estables con una ligera aumento de impurezas a 40 °C/75% de RH como se esperaba.

[00103] A partir de estos resultados, se descubrió que un producto de cápsula blanda de bisacodilo entérico era tanto física como químicamente estable. Todos los lotes de productos de cápsulas blandas de bisacodilo con o sin antioxidantes son químicamente estables. Los productos de gel blando encapsulados con pectina amidada cumplieron con el requisito de desintegración de la USP o el requisito de desintegración de la EP. Los productos de gelatina blanda encapsulados con pectina no amidada cumplieron con los requisitos de la prueba de disolución visual de dos fases.