

CÁPSULAS BLANDAS DE DISOLUCIÓN RÁPIDA

REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUD(ES) RELACIONADA(S)

[01] La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente provisional de Estadounidense No. 63/397,554 presentada el 12 de agosto de 2022, cuyo contenido completo se incorpora en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

[02] La presente divulgación se refiere a una cápsula blanda que incluye una película de cápsula blanda. La película de cápsula blanda incluye un polímero de base biológica sin gelatina. La cápsula blanda también incluye un material de relleno que contiene un agente activo.

ANTECEDENTES

[03] Las cápsulas blandas se utilizan comúnmente en las industrias farmacéutica y nutracéutica. La gelatina es el ingrediente más utilizado para una cubierta de cápsula blanda debido a sus ventajas, que incluyen alta solubilidad acuosa, flexibilidad y robustez mecánica. Hoy en día, existe una gran demanda de gelatina, lo que provoca una oferta deficitaria para satisfacer la creciente demanda. Para mitigar esa dependencia de la gelatina, se han desarrollado cápsulas blandas de origen vegetal que utilizan carragenina (extracto de algas marinas) en combinación con almidón.

[04] Para que un compuesto sirva como material de cubierta en aplicaciones de cápsulas blandas, debe satisfacer dos criterios importantes: (1) la cubierta debe ser lo suficientemente robusta para mantener el relleno y la forma, físicamente estable y (2) la cubierta debe ser soluble en medio acuoso (medio fisiológico) para liberar el principio activo farmacéutico tras su consumo. Para una forma de dosificación farmacéutica de liberación inmediata, se espera que al menos el 80 % del contenido se libere en 30 minutos.

[05] Se ha descubierto que tal liberación inmediata del fármaco es difícil de lograr con el almidón y la carragenina debido a su escasa solubilidad acuosa. Una desventaja de este enfoque es que el almidón tiene poca solubilidad en agua, lo que limita su uso en una forma farmacéutica de liberación inmediata.

[06] En consecuencia, existe la necesidad de formulaciones mejoradas de cápsulas blandas sin gelatina que tengan una solubilidad acuosa más alta que cumpla o supere los requisitos de disolución de la forma farmacéutica de liberación inmediata y que sean susceptibles de fabricación a alta velocidad como una alternativa confiable y comercialmente viable a las cápsulas blandas a base de gelatina.

BREVE RESUMEN

[07] De acuerdo con diversas realizaciones, en el presente documento se describe una película de cápsula blanda que comprende un polímero de base biológica sin gelatina. En ciertas realizaciones, la película se disuelve completamente en menos de 20 minutos cuando se somete a una disolución con un Aparato II de USP con paletas a 75 RPM en 900 ml de HCL 0,1 N y agua desionizada a 37 grados C.

[08] De acuerdo con realizaciones adicionales, se describe en el presente documento una cápsula blanda que comprende un material de relleno que comprende un agente activo que está encapsulado por una película que comprende un polímero de base biológica sin gelatina y los métodos de fabricación y tratamiento de la misma.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[09] La FIG. 1 es un perfil representativo de liberación de acetaminofeno en medio de disolución con SDS al 2% y fotografías correspondientes en cada etapa según el Ejemplo 1;

[010] La FIG. 2 es un perfil representativo de liberación de acetaminofeno líquido de 22MC-01 y cápsulas de gelatina según el Ejemplo 1;

[011] La FIG. 3 es un perfil representativo de liberación de ibuprofeno de las cápsulas de 22MC-40 según el Ejemplo 1;

[012] La FIG. 4 es un perfil representativo de liberación de ibuprofeno de 22MC-02, 22MC-46 y cápsulas de gelatina según el Ejemplo 2;

[013] La FIG. 5 es un perfil representativo de liberación de ibuprofeno de 21MC-96, 22MC-41 y cápsulas de gelatina según el Ejemplo 3;

[014] Las FIG. 6A-6C son un conjunto de datos compilados de propiedades físicas y rendimiento de disolución de 22MC-01 después del estudio de estabilidad T12M;

[015] Las FIG. 7A-7F son un conjunto de datos compilados de propiedades físicas y rendimiento de disolución de 22MC-02, 22MC-46 después del estudio de estabilidad T12M; y

[016] Las FIG. 8A-8F son un conjunto de datos compilados de propiedades físicas y rendimiento de disolución de 21MC-96 y 22MC-41 después del estudio de estabilidad T6M y T12M.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[017] En el presente documento se describen varias realizaciones de película de cápsulas blandas y formulaciones y métodos de preparación y uso de las mismas. Debe entenderse que la invención no se limita a los detalles de construcción o pasos del proceso expuestos en la siguiente descripción. La invención es susceptible de otras realizaciones y de ser practicada o llevada a cabo en una variedad de formas.

[018] La referencia a lo largo de esta especificación a "una realización", "ciertas realizaciones", "una o más realizaciones" o "una realización" significa que un elemento, estructura, material o característica particular descritos en relación con la realización está incluido en al menos una realización de la invención. Por lo tanto, las apariciones de frases tales como "en una o más realizaciones", "en ciertas realizaciones", "en una realización" o "en una realización" en varios lugares a lo largo de esta especificación no se refieren necesariamente a la misma realización de la invención. Además, los elementos, estructuras, materiales o características particulares pueden combinarse de cualquier manera adecuada en una o más realizaciones.

[019] Como se usa en este documento, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "una cápsula blanda" incluye tanto una sola cápsula blanda como dos o más cápsulas blandas.

[020] Como se usa en el presente, "libre o sustancialmente libre", se refiere a una composición que comprende menos de aproximadamente 1 % en peso, menos de aproximadamente 0,5 % en peso, menos de aproximadamente 0,25 % en peso, menos de aproximadamente 0,1 % en peso, menos de aproximadamente 0,05 % en peso, menos de aproximadamente 0,01 % en peso, o 0 % en peso de dicho componente.

[021] Como se usa en el presente documento, "aproximadamente" se refiere a cualquier valor que esté dentro de una variación de ± 10 %, de modo que "aproximadamente 10" incluiría de 9

a 11. Como se usa en el presente documento, "un", "una", o "el/la" se refiere a uno o más, a menos que se especifique lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un excipiente" incluye tanto un solo excipiente como una mezcla de dos o más excipientes diferentes, y similares.

[022] La enumeración de intervalos de valores en este documento tiene la intención de servir simplemente como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que se encuentra dentro del intervalo, a menos que se indique lo contrario en este documento, y cada valor separado se incorpora a la especificación como si fuera enumerado individualmente en el presente documento. Todos los métodos descritos en este documento se pueden ejecutar en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en este documento o que sea refutado claramente por el contexto.

[023] El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje ilustrativo (por ejemplo, "tal como") proporcionado en el presente documento, pretende simplemente aclarar ciertos materiales y métodos y no representa una aclaración sobre el alcance. Ningún lenguaje en la especificación debe interpretarse como una indicación de cualquier elemento no reivindicado como esencial para la práctica de los materiales y métodos divulgados.

[024] Como se usa en este documento, el término "película", "composición de película", "cubierta" o "composición de cubierta" se refiere a la cubierta de una cápsula blanda que encapsula un material de relleno.

[025] Aunque la divulgación en este documento se refiere a realizaciones particulares, debe entenderse que estas realizaciones son meramente ilustrativas de los principios y aplicaciones de la invención. Será evidente para los expertos en la técnica que se pueden realizar diversas modificaciones y variaciones en las composiciones y métodos sin apartarse del espíritu y alcance de la invención. De este modo, se pretende que la invención incluya modificaciones y variaciones que estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

[026] En el presente documento se divulga una película de cápsula blanda que comprende un polímero de base biológica sin gelatina. En ciertas realizaciones, la película se puede disolver completamente en menos de 30 minutos cuando se somete a una disolución con un Aparato II USP con paletas a 75 RPM en 900 ml de HCL 0,1N y agua desionizada a 37 grados. La película de cápsula blanda puede disolverse en menos de 25 minutos, menos de 20 minutos, menos de 15 minutos, menos de 10 minutos, o menos de 5 minutos.

[027] En ciertas realizaciones de la película de cápsula blanda, el polímero de base biológica sin gelatina incluye ácido esteárico, maltodextrina, pululano o una combinación de los mismos.

[028] En ciertas realizaciones de la película de cápsula blanda, el polímero de base biológica sin gelatina puede estar incluido en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 25% (p/p), aproximadamente 3% a aproximadamente 22% (p/p), aproximadamente 5% a aproximadamente 20% (p/p), aproximadamente 7,5% a aproximadamente 17,5% (p/p), o aproximadamente 10% a aproximadamente 15% (p/p), en base al peso total de la película, o cualquier intervalo, sub-intervalo o valor dentro del mismo.

[029] En ciertas realizaciones de la película, el polímero de base biológica sin gelatina puede ser pululano. En otras realizaciones de la película, el polímero de base biológica sin gelatina puede ser ácido esteárico. En otras realizaciones de la película, el polímero de base biológica sin gelatina puede ser maltodextrina.

[030] En ciertas realizaciones de la película, el pululano puede estar en la película en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, aproximadamente 2% a aproximadamente 18%, aproximadamente 4% a aproximadamente 16%, aproximadamente 5% a aproximadamente 15%, o aproximadamente 7,5% a aproximadamente 12,5% (p/p) de la película, o cualquier intervalo, sub-intervalo o valor dentro del mismo.

[031] En algunas realizaciones de la película, el ácido esteárico puede estar en la película en una cantidad de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5%, aproximadamente 1% a aproximadamente 4%, o aproximadamente 2% a aproximadamente 3% (p/p) de la película, o cualquier intervalo, sub-intervalo o valor dentro del mismo.

[032] En ciertas realizaciones de la película, el polímero de base biológica sin gelatina puede ser pululano y ácido esteárico en una cantidad de aproximadamente 1,5% a aproximadamente 25%, aproximadamente 2% a aproximadamente 20%, aproximadamente 3% a aproximadamente 18%, aproximadamente 5% a aproximadamente 15%, o aproximadamente 7,5% a aproximadamente 12% (p/p) de la película, o cualquier intervalo, sub-intervalo o valor dentro del mismo.

[033] En ciertas realizaciones, la película además puede incluir un polímero sintético. El polímero sintético puede incluir alcohol polivinílico, copolímero de injerto de alcohol polivinílico y polietilenglicol, polietilenglicol de alto peso molecular, povidona, un tensioactivo, un copolímero tribloque no iónico o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones,

el polímero sintético may be a copolímero tribloque no iónico. El copolímero tribloque no iónico puede incluir bloques de óxido de polietileno y óxido de polipropileno. En algunas realizaciones, el tensioactivo puede incluir lauril sulfato de sodio. En algunas realizaciones de la película, el polímero sintético puede estar en la película en una cantidad de aproximadamente 4% a aproximadamente 8%, o aproximadamente 5% (p/p) de la película.

[034] En ciertas realizaciones, la película además puede incluir un agente gelificante de origen no animal. El agente gelificante de origen no animal puede incluir carragenina, almidón, almidón pregelatinizado, goma xantana, agar, pectina, azúcar, alcohol derivado del azúcar, un derivado de la celulosa, un polímero celulósico, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina, atapulgita, bentonita, dextrina, alginato, caolín, lecitina, silicato de aluminio y magnesio, carbómero, carbopol, dióxido de silicio, curdlan, furcelleran, clara de huevo en polvo, lactoalbúmina, proteína de soja, quitosano o una combinación de los mismos.

[035] En ciertas realizaciones, el agente gelificante de origen no animal puede incluir carragenina, almidón, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la carragenina puede ser carragenina iota, carragenina kappa, carragenina lambda, o una combinación de los mismos.

[036] En algunas realizaciones, el almidón puede incluir almidón modificado, almidón de papa, almidón de maíz, almidón de tapioca, almidón hidroxipropilado, almidón hidroxialquilado, almidón tratado con ácido, dextrina o una combinación de los mismos.

[037] En ciertas realizaciones, la relación de carragenina y almidón puede ser aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:10, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:8, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5, o aproximadamente 1:2,5 a aproximadamente 1:4,5.

[038] En ciertas realizaciones, el agente gelificante no animal no incluye un almidón.

[039] En ciertas realizaciones, el agente gelificante no animal puede estar en una cantidad de aproximadamente 15% a aproximadamente 60% (p/p) de la película. En algunas realizaciones, el agente gelificante no animal puede estar incluido en una cantidad de aproximadamente 20% a aproximadamente 55%, aproximadamente 25% a aproximadamente 50%, aproximadamente 30% a aproximadamente 45%, o aproximadamente 35% a aproximadamente 55% (p/p) de la película. En algunas realizaciones, la película puede incluir carragenina en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 20%, aproximadamente 8% a aproximadamente 18%,

o aproximadamente 10% a aproximadamente 15% (p/p) de la película. En algunas realizaciones, la película puede incluir almidón en una cantidad de aproximadamente 0 a aproximadamente 45%, aproximadamente 5% a aproximadamente 40%, aproximadamente 10% a aproximadamente 35%, aproximadamente 15% a aproximadamente 30%, o aproximadamente 20% a aproximadamente 25% (p/p) de la película.

[040] En otras realizaciones, la película puede incluir menos del 10%, menos del 5% o menos del 1% (p/p) de una base de agente gelificante de origen animal. En ciertas realizaciones, la película de cápsula blanda no contiene un agente gelificante de origen animal.

[041] En ciertas realizaciones, la película de cápsula blanda también puede incluir un plastificante. En otras realizaciones, la película también puede incluir un agente tampón.

[042] En algunas realizaciones, el plastificante puede ser glicerol, glicerina, sorbitol, solución de sorbitol-sorbitán, triacetina, polisorbato o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el polisorbato puede incluir polisorbato 20 también conocido como Tween 20, polisorbato 80 también conocido como Tween 80, o una combinación de los mismos. En ciertas realizaciones de la película, el plastificante puede estar incluido en una cantidad de aproximadamente 15% a aproximadamente 40%, aproximadamente 20% a aproximadamente 35%, o aproximadamente 25% a aproximadamente 30% (p/p) de la película.

[043] En algunas realizaciones, el agente tampón may be fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico, bicarbonato de sodio, citrato de sodio, fosfato disódico, fosfato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, fosfato de potasio monobásico, fosfato de potasio dibásico o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones de la película, el agente tampón puede estar en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% (p/p) de la película. En otras realizaciones, el agente tampón puede estar incluido en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, aproximadamente 0,3% a aproximadamente 4,5%, aproximadamente 0,5% a aproximadamente 4%, aproximadamente 1% a aproximadamente 3,5%, o aproximadamente 1,5% a aproximadamente 3%, o cualquier valor o sub-intervalo en el mismo.

[044] En ciertas realizaciones, la película incluye una cantidad de gelatina, por ejemplo, menos de aproximadamente 50% p/p de la película, menos de aproximadamente 40% p/p de la película, menos de aproximadamente 25% p/p de la película, menos de aproximadamente 10% p/p de la

película, menos de aproximadamente 5% p/p de la película, menos de aproximadamente 3% p/p de la película o menos de aproximadamente 1% p/p de la película.

[045] En ciertas realizaciones también se divulga una formulación de cápsula blanda que comprende un material de relleno que comprende un agente activo, en donde el material de relleno es encapsulado por una composición de película como se describe en este documento.

[046] En ciertas realizaciones, una cápsula blanda incluye una composición de película que incluye un polímero de base biológica sin gelatina. El polímero de base biológica sin gelatina puede incluir maltodextrina, pululano, carragenina, o una combinación de los mismos.

[047] En ciertas realizaciones de la cápsula blanda, la composición de la película además puede incluir un polímero sintético. El polímero sintético puede ser alcohol polivinílico, copolímero de injerto de alcohol polivinílico y polietilenglicol, polietilenglicol de alto peso molecular, povidona, un tensioactivo, a copolímero tribloque no iónico, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el polímero sintético may be a copolímero tribloque no iónico. En algunas realizaciones, el copolímero tribloque no iónico puede incluir bloques de óxido de polietileno y óxido de polipropileno. En algunas realizaciones, el tensiactivo puede ser lauril sulfato de sodio.

[048] En ciertas realizaciones de la cápsula blanda, la composición de la película además puede incluir un agente gelificante de origen no animal. El agente gelificante de origen no animal puede incluir carragenina, almidón, goma xantana, agar, pectina, azúcar, alcohol derivado del azúcar, un derivado de la celulosa, un polímero celulósico, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina, atapulgita, bentonita, dextrina, alginato, caolín, lecitina, silicato de aluminio y magnesio, carbómero, carbopol, dióxido de silicio, curdlan, furcelleran, clara de huevo en polvo, lactoalbúmina, proteína de soja, quitosano o una combinación de los mismos.

[049] En ciertas realizaciones de la cápsula blanda, la película además puede incluir un plastificante. El plastificante may be glicerol, glicerina, sorbitol, solución de sorbitol-sorbitán, triacetina, polisorbato o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el polisorbato incluye Tween 20, Tween 80 o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el plastificante puede estar incluido en una cantidad de aproximadamente 15% a aproximadamente 40% (p/p) en base a la película. En algunas realizaciones, el plastificante puede ser solución de sorbitol-sorbitán.

[050] En ciertas realizaciones de la cápsula blanda, la película además puede incluir un agente tampón. El agente tampón may be fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico, bicarbonato de sodio, citrato de sodio, fosfato disódico, fosfato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, fosfato de potasio monobásico, fosfato de potasio dibásico y una combinación de los mismos.

[051] En ciertas realizaciones de la cápsula blanda, la película no incluye un agente gelificante de origen animal.

[052] En el presente documento también se divulga una cápsula blanda de liberación inmediata que incluye un material de relleno encapsulado por una composición de película, en donde la composición de la película incluye un polímero de base biológica sin gelatina, en donde la película se disuelve en menos de aproximadamente 20 minutos según una prueba de disolución utilizando el Aparato II USP con paletas a 75 rpm. En ciertas realizaciones, el material de relleno puede incluir un agente activo.

[053] En ciertas realizaciones, una cápsula blanda de liberación inmediata incluye un material de relleno encapsulado por una composición de película, en donde al menos 80% del material de relleno se libera en 30 minutos.

[054] La composición de la película como se divulga en el presente documento, también puede contener al menos uno de un agente tampón, un plastificante y agua. Las formulaciones de cápsulas blandas como se describen en este documento pueden ser vegetarianas y libres de materiales derivados de animales tales como gelatina. La cápsula blanda de liberación inmediata puede incluir una composición de película como se describe más arriba en la presente divulgación.

[055] En ciertas realizaciones, la película divulgada en el presente documento se disuelve completamente en menos de 25 minutos, menos de 20 minutos, menos de 15 minutos, menos de 10 minutos, o menos de 5 minutos cuando se somete a una disolución con un Aparato II USP con paletas a 75 RPM en 900 ml de HCL 0,1N y agua desionizada a 37 grados C.

[056] En ciertas realizaciones, la formulación de cápsula blanda contiene agua. El agua puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 30 % en peso a aproximadamente 60 % en peso, o aproximadamente 35 % en peso a aproximadamente 55 % en peso, o aproximadamente 40 % en peso a aproximadamente 50 % en peso, o aproximadamente 42 % en peso, o aproximadamente 43 % en peso, o aproximadamente 44 % en peso, o aproximadamente 45 % en

peso, o aproximadamente 45.5 % en peso, o aproximadamente 46 % en peso, o aproximadamente 47 % en peso, o aproximadamente 48 % en peso de la película.

[057] En una realización, la composición/película de cubierta de la cápsula blanda puede comprender opcionalmente agentes adicionales tales como agentes colorantes, saborizantes, edulcorantes, rellenos, antioxidantes, diluyentes, modificadores de pH u otros excipientes farmacéuticamente aceptables o aditivos tales como colorantes sintéticos y óxidos minerales.

[058] Los agentes colorantes adecuados ejemplares pueden incluir, pero sin limitarse a, colores tales como, por ejemplo, blanco, negro, amarillo, azul, verde, rosa, rojo, naranja, violeta, índigo y marrón. En realizaciones específicas, el color de la forma farmacéutica puede indicar el contenido (por ejemplo, uno o más ingredientes activos) contenido en la misma.

[059] Los agentes saborizantes adecuados ejemplares pueden incluir, pero sin limitarse a, "extracto de sabor" obtenido mediante la extracción de una parte de una materia prima, por ejemplo, material animal o vegetal, a menudo mediante el uso de un disolvente tal como etanol o agua; esencias naturales obtenidas mediante la extracción de aceites esenciales de las flores, frutos, raíces, etc., o de las plantas enteras.

[060] Los agentes saborizantes ejemplares adicionales que pueden estar en la forma farmacéutica pueden incluir, entre otros, compuestos refrescantes del aliento como mentol, menta verde y canela, granos de café, otros sabores o fragancias tales como sabores de frutas (por ejemplo, cereza, naranja, uva, etc.), especialmente los utilizados para la higiene bucal, así como activos utilizados en la limpieza dental y bucal tal como las bases de amonio cuaternario. El efecto de los sabores puede potenciarse utilizando potenciadores del sabor como ácido tartárico, ácido cítrico, vainillina o similares.

[061] Los ejemplos de agentes edulcorantes pueden incluir, entre otros, uno o más edulcorantes artificiales, uno o más edulcorantes naturales, o una combinación de los mismos. Los edulcorantes artificiales incluyen, por ejemplo, acesulfamo y sus diversas sales, tal como la sal de potasio (disponible como Sunett®), alitamo, aspartamo (disponible como NutraSweet® y Equal®), sal de aspartamo-acesulfamo (disponible como Twinsweet®), neohesperidina dihidrocalcona, naringina dihidrocalcona, compuestos de dihidrocalcona, neotamo, ciclamato de sodio, sacarina y sus diversas sales, tal como la sal de sodio (disponible como Sweet'N Low®), estevia, derivados del cloro de la sacarosa, tal como la sucralosa (disponible como Kaltame® y Splenda®) y mogrosidas. Los edulcorantes naturales incluyen, por ejemplo,

glucosa, dextrosa, azúcar invertido, fructosa, sacarosa, glicirricina; glicirricinato de monoamonio (vendido bajo el nombre comercial MagnaSweet®); Estevia rebaudiana (Stevioside), edulcorantes intensivos naturales, tal como Lo Han Kuo, polioles tal como sorbitol, manitol, xilitol, eritritol y similares.

[062] Las formulaciones de cápsulas de cubierta blanda como se describen en el presente documento, además, pueden incluir una composición de relleno. La composición de relleno puede contener al menos uno de aceite de colza, aceite de triglicéridos de cadena media, polietilenglicol y combinaciones de los mismos. Las composiciones de relleno lipófilas y/o hidrófilas y/o alcohólicas también se podrían encapsular con las formulaciones de cápsulas de cubierta blanda como se describe en el presente documento.

[063] Puede usarse cualquier ingrediente farmacéuticamente activo para los fines de la presente divulgación, incluidos tanto los que son solubles en agua como los que son poco solubles en agua. Los ingredientes farmacéuticamente activos adecuados incluyen, sin limitación, analgésicos y agentes antiinflamatorios, antiácidos, antihelmínticos, agentes antiarrítmicos, agentes antibacterianos, anticoagulantes, antidepresivos, antidiabéticos, antidiarreicos, antiepilépticos, agentes antifúngicos, agentes antigotosos, agentes antihipertensivos, antipalúdicos, agentes antimigrañosos, agentes antimuscarínicos, agentes antineoplásicos e inmunosupresores, agentes antiprotozoarios, antirreumáticos, agentes antitiroideos, antivirales, ansiolíticos, sedantes, hipnóticos y neurolépticos, bloqueadores beta, agentes inotrópicos cardíacos, corticosteroides, supresores de la tos, citotóxicos, descongestionantes, diuréticos, enzimas, agentes antiparkinsonianos, agentes gastrointestinales, antagonistas de los receptores de histamina, agentes reguladores de lípidos, anestésicos locales, agentes neuromusculares, nitratos y agentes antianginosos, agentes nutricionales, analgésicos opioides, vacunas orales, proteínas, péptidos y fármacos recombinantes, hormonas sexuales y anticonceptivos, espermicidas, estimulantes y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, la presente invención también se refiere a métodos de tratamiento que utilizan cualquiera de los principios activos descritos en el presente documento para tratar una enfermedad o afección que puede tratarse con el principio activo.

[064] En algunas realizaciones, el principio activo farmacéutico puede seleccionarse, sin limitaciones, del grupo que consiste en dabigatrán, dronedarona, ticagrelor, iloperidona, ivacaftor, midostaurina, asimadolina, beclometasona, apremilast, sapacitabina, linsitinib,

abiraterona, análogos de vitamina D (por ejemplo, calcifediol, calcitriol, paricalcitol, doxercalciferol), inhibidores de la COX-2 (por ejemplo, celecoxib, valdecoxib, rofecoxib), tacrolimus, testosterona, lubiprostona, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y combinaciones de los mismos.

[065] En algunas realizaciones, los lípidos en la forma farmacéutica se pueden seleccionar, sin limitaciones, del grupo que consiste en aceite de almendras, aceite de argán, aceite de aguacate, aceite de semilla de borraja, aceite de canola, aceite de castaña de cajú, aceite de ricino, aceite de ricino hidrogenado, manteca de cacao, aceite de coco, aceite de colza, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de semilla de uva, aceite de avellana, aceite de cáñamo, lecitina hidroxilada, lecitina, aceite de linaza, aceite de macadamia, mantequilla de mango, aceite de manila, aceite de nuez mongongo, aceite de oliva, aceite de almendra de palma, aceite de palma, aceite de maní, aceite de pecana, aceite de perilla, aceite de piñones, aceite de pistacho, aceite de semilla de amapola, aceite de semilla de calabaza, aceite de salvado de arroz, aceite de cártamo, aceite de sésamo, manteca de karité, aceite de soja, aceite de girasol, aceite vegetal hidrogenado, aceite de nuez, y aceite de semilla de sandía. Otros aceites y grasas pueden incluir, pero sin limitarse a, aceite de pescado (omega-3), aceite de krill, grasas animales o vegetales, por ejemplo, en su forma hidrogenada, ácidos grasos libres y mono, di y triglicéridos con ácidos grasos C8, C10, C12, C14, C16, C18, C20 y C22, y combinaciones de los mismos.

[066] De acuerdo con ciertas realizaciones, los agentes activos pueden incluir agentes hipolipemiantes que incluyen, pero sin limitarse a, estatinas (por ejemplo, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina), fibratos (por ejemplo, clofibrato, ciprofibrato, bezafibrato, fenofibrato y gemfibrozilo), niacina, secuestrantes de ácidos biliares, ezetimiba, lomitapida, fitoesteroles y sus sales, hidratos, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables, mezclas de cualquiera de los anteriores y similares.

[067] Los agentes activos nutracéuticos adecuados pueden incluir, pero sin limitarse a, 5-hidroxitriptófano, acetil L-carnitina, ácido alfa lipoico, alfa-cetoglutaratos, productos apícolas, clorhidrato de betaína, cartílago bovino, cafeína, miristoleato de cetilo, carbón vegetal, quitosano, colina, sulfato de condroitina, coenzima Q10, colágeno, calostro, creatina, cianocobalamina (vitamina B12), dimetilaminoetanol, ácido fumárico, selenio, productos glandulares, glucosamina HCl, sulfato de glucosamina, hidroximetilbutirato, inmunoglobulina, ácido láctico, L-carnitina, productos hepáticos, ácido málico, maltosa anhidra,

manosa (d-manosa), metil sulfonil metano, fitoesteres, ácido picolínico, piruvato, extracto de levadura roja, S-adenosilmetionina, levadura de selenio, cartílago de tiburón, teobromina, sulfato de vanadilo y levadura.

[068] Los agentes activos de suplementos nutricionales adecuados pueden incluir vitaminas, minerales, fibra, ácidos grasos, aminoácidos, suplementos de hierbas o una combinación de los mismos.

[069] Los agentes activos vitamínicos adecuados pueden incluir, entre otros, los siguientes: ácido ascórbico (vitamina C), vitaminas B, biotina, vitaminas liposolubles, ácido fólico, ácido hidroxycítrico, inositol, ascorbato minerales, tocoferoles mixtos, niacina (Vitamina B3), ácido orótico, ácido para-aminobenzoico, pantotenatos, ácido pantoténico (Vitamina B5), clorhidrato de piridoxina (Vitamina B6), riboflavina (Vitamina B2), vitaminas sintéticas, tiamina (Vitamina B1), tocotrienoles, vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina F, vitamina K, aceites vitamínicos y vitaminas solubles en aceite.

[070] Los agentes activos de suplementos herbales adecuados pueden incluir, entre otros, los siguientes: árnica, arándano, cohosh negro, uña de gato, manzanilla, equinácea, aceite de onagra, fenogreco, linaza, matricaria, ajo, raíz de jengibre, ginkgo biloba, ginseng, vara de oro, espino, kava-kava, regaliz, cardo mariano, psyllium, rauwolfia, sena, soja, hierba de San Juan, palma enana americana, cúrcuma, valeriana.

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

[072] Los ejemplos de otros posibles agentes activos incluyen, pero no se limitan a, antihistamínicos (por ejemplo, ranitidina, dimenhidrinato, difenhidramina, clorfeniramina y maleato de dexclorfeniramina), agentes antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, aspirina, celecoxib, inhibidores de Cox-2, diclofenaco, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, fluprofeno, ácido buclórico, indometacina, sulindac, zomepirac, tiopinac, zidometacina, acetmetacina, fentiazac, clidanac, oxpinac, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, aceclofenaco, aloxiprin, azapropazona, benorilato, bromfenaco,

carprofeno, salicilato de colina y magnesio, diflunisal, etodolaco, etoricoxib, faislamina, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, lornoxicam, loxoprofeno, meloxicam, ácido mefenámico, metamizol, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, nabumetona, naproxeno, nimesulida, oxifenbutazona, parecoxib, fenilbutazona, salicilato de salicilo, sulindac, sulfinpirazona, tenoxicam, ácido tiaprofénico, tolmetin, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos, acetaminofeno, antieméticos (por ejemplo, metoclopramida, metilnaltrexona), antiepilépticos (por ejemplo, feniloína, meprobmató y nitrazepam), vasodilatadores (por ejemplo, nifedipina, papaverina, diltiazem y nicardipina), agentes antitusivos y expectorantes (por ejemplo, fosfato de codeína), antiasmáticos (por ejemplo, teofilina), antiácidos, antiespasmódicos (por ejemplo, atropina, escopolamina), antidiabéticos (por ejemplo, insulina), diuréticos (por ejemplo, ácido etacrínico, bendroflutiazida), antihipotensivos (por ejemplo, propranolol, clonidina), antihipertensivos (por ejemplo, clonidina, metildopa), broncodilatadores (por ejemplo, albuterol), esteroides (por ejemplo, hidrocortisona, triamcinolona, prednisona), antibióticos (por ejemplo, tetraciclina), antihemorroidales, hipnóticos, psicotrópicos, antidiarreicos, mucolíticos, sedantes, descongestivos (por ejemplo, pseudoefedrina), laxantes, vitaminas, estimulantes (incluidos los supresores del apetito como la fenilpropanolamina) y cannabinoides, así como sales, hidratos, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[073] El agente activo que también puede ser una benzodiazepina, barbitúricos, estimulantes, o mezclas de los mismos. El término "benzodiazepinas" se refiere a una benzodiazepina y fármacos que son derivados de una benzodiazepina que pueden deprimir el sistema nervioso central. Las benzodiazepinas incluyen, pero no se limitan a, alprazolam, bromazepam, clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, halazepam, ketazolam, lorazepam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam, triazolam, metilfenidato, así como sales, hidratos, solvatos, profármacos farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos. Los antagonistas de benzodiazepinas que se pueden usar como agente activo incluyen, pero no se limitan a, flumazenil, así como sales, hidratos, solvatos farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos.

[074] El término "barbitúricos" se refiere a fármacos sedantes-hipnóticos derivados del ácido barbitúrico (2,4,6-trioxohexahidropirimidina). Los barbitúricos incluyen, pero no se limitan a, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, metohexital, mefobarbital, metarbital,

pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, así como sales, hidratos, solvatos, profármacos farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos. Los antagonistas de barbitúricos que se pueden usar como agente activo incluyen, pero no se limitan, anfetaminas, así como sales, hidratos, solvatos farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos.

[075] El término "estimulantes" incluye, pero no se limita a, anfetaminas tales como complejo de resina de dextroanfetamina, dextroanfetamina, metanfetamina, metilfenidato, así como sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos. Los antagonistas estimulantes que se pueden usar como agente activo incluyen, entre otros, benzodiazepinas, así como sales, hidratos, solvatos farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos.

[076] Las formas farmacéuticas de acuerdo con la divulgación incluyen varios agentes activos y sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato y similares; sales de ácidos orgánicos tales como formiato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato y similares; sulfonatos tales como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y similares; sales de aminoácidos tales como arginato, asparginato, glutamato y similares, y sales de metales tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio y similares; metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sales de amina orgánica tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina y similares.

[077] Los materiales de relleno adecuados comprenden al menos un principio activo y pueden fabricarse según métodos conocidos. Además del al menos un principio activo, los materiales de relleno adecuados pueden comprender componentes de relleno adicionales tales como agentes saborizantes, agentes edulcorantes, agentes colorantes y rellenos u otros excipientes farmacéuticamente aceptables o aditivos tales como colorantes sintéticos y óxidos minerales. Un experto en la materia puede determinar fácilmente las cantidades adecuadas del principio farmacéuticamente activo y excipientes farmacéuticamente aceptables.

[078] Las pruebas de disgregación divulgadas en este documento se realizaron a aproximadamente $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ a un volumen de fluido de 1000 ml. El fluido de prueba de disgregación 1 (también denominado en el presente documento como "jugo gástrico artificial") era una solución de cloruro de sodio-ácido clorhídrico 2 g/L que tenía un pH de 1,2. El fluido de prueba de disgregación 2 (también denominado en este documento como "fluido intestinal

artificial") era solución de dihidrógeno fosfato de potasio 0,2 mol/L - de hidróxido de sodio 0,2 mol/L con un pH de 6,8.

[079] La prueba de disgregación con el primer fluido se realizó durante aproximadamente 120 minutos colocando una unidad en cada uno de los seis tubos de la cesta, sumergiendo la cesta (y consecuentemente las unidades) en el primer fluido de prueba, y levantando la cesta del fluido para observar si las unidades se disgregaron. La disgregación se define como el estado en el que la unidad se rompe o la composición de la cubierta entérica se quiebra o se rompe. La prueba se cumple si ninguna de las seis unidades se disgrega. Se realiza una prueba similar con el segundo fluido de prueba de disgregación durante la duración seleccionada.

[080] En algunas realizaciones, la prueba de disgregación 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.

[081] En algunas realizaciones, la cápsula blanda puede tener una resistencia a la ruptura de aproximadamente 6 kg a aproximadamente 20 kg, 8 kg a aproximadamente 15 kg, aproximadamente 10 kg a aproximadamente 15 kg, aproximadamente 8 kg, aproximadamente 10 kg, aproximadamente 12 kg, o aproximadamente 15 kg a 1 mes, 3 meses, 6 meses o 12 meses a 40°C/75% HR.

[082] En algunas realizaciones, la cápsula blanda puede tener una resistencia a la ruptura de aproximadamente 6 kg a aproximadamente 20 kg, 8 kg a aproximadamente 15 kg, aproximadamente 10 kg a aproximadamente 15 kg, aproximadamente 8 kg, aproximadamente 10 kg, aproximadamente 12 kg, o aproximadamente 15 kg a 1 mes, 3 meses, 6 meses o 12 meses a 30°C/65% HR.

[083] En algunas realizaciones, la cápsula blanda puede liberar 80% del material de relleno después de aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 35 minutos, aproximadamente 40 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 50 minutos, o aproximadamente 55 minutos, por ejemplo, en una prueba de disolución en 900 ml de tampón fosfato (50 mM, pH 7.2), por ejemplo, a 37 grados, usando APP II USP con paleta a 75 RPM o disolución con Aparato II USP con paletas a 75 RPM en 900 ml de HCL 0,1N y agua desionizada, por ejemplo, a 37 grados. En ciertas realizaciones, los resultados anteriores también se pueden lograr para una

cápsula blanda en condiciones de estabilidad acelerada de 25°C/60% HR, 30°C/65% HR, o 40°C/75% HR a 1 mes, 3 meses, 6 meses, 12 meses, 18 meses, 22 meses, o 24 meses. En ciertas realizaciones, luego de cualquiera de las condiciones de almacenamiento acelerado descritas en este documento, la disolución no cambia del tiempo 0 en más del 20%, en más del 10% o en más del 5% a 1 hora, 4 horas o 8 horas.

[084] En algunas realizaciones de la cápsula blanda, la cápsula blanda puede tener una actividad en agua (Aw) puede ser aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1,0, aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,9, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,8, aproximadamente 0,3, aproximadamente 0,4, aproximadamente 0,5, aproximadamente 0,6, aproximadamente 0,7, aproximadamente 0,8, aproximadamente 0,9, o aproximadamente 1,0 a 1 mes, 3 meses, 6 meses, o 12 meses a 40°C/75% HR.

[085] En algunas realizaciones de la cápsula blanda, la cápsula blanda puede tener una actividad en agua (Aw) puede ser aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1,0, aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,9, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,8, aproximadamente 0,3 , aproximadamente 0,4, aproximadamente 0,5, aproximadamente 0,6, aproximadamente 0,7, aproximadamente 0,8, aproximadamente 0,9, o aproximadamente 1,0 a 1 mes, 3 meses, 6 meses, o 12 meses a 30°C/65% HR.

Métodos de preparación de la forma farmacéutica

[086] En el presente documento se divulgan métodos para preparar una película de cápsula blanda y la formulación de cápsulas como se describe en el presente documento. Los métodos incluyen combinar un polímero de base biológica sin gelatina y, opcionalmente, al menos uno de un polímero sintético, agente gelificante de origen no animal, agente tampón, un plastificante y agua para formar una combinación.

[087] El método también puede incluir transferir la combinación a un aparato de encapsulación. En ciertas realizaciones, el método puede incluir encapsular un material de relleno dentro de una cápsula blanda formada a partir de la combinación para formar una pluralidad de formas farmacéuticas de cápsula blanda. El método también puede incluir además secar la pluralidad de formas farmacéuticas de cápsula blanda en una secadora. Ciertas realizaciones incluyen además el envasado de la pluralidad de formas farmacéuticas de cápsula blanda.

[088] En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una o más de las siguientes listas de los puntos:

1. Una película de cápsula blanda que incluye:

un polímero de base biológica sin gelatina, en donde la película se disuelve en menos de 20 minutos según una prueba de disolución utilizando el Aparato II USP con paletas a 75 rpm.

2. La película de cápsula blanda del punto 1, en donde el polímero de base biológica sin gelatina comprende ácido esteárico, maltodextrina, pululano o una combinación de los mismos.

3. La película de cápsula blanda de los puntos 1 o 2, que además comprende un polímero sintético.

4. La cápsula blanda del punto 3, en donde el polímero sintético es alcohol polivinílico, copolímero de injerto de alcohol polivinílico y polietilenglicol, polietilenglicol de alto peso molecular, povidona, un tensioactivo, un copolímero tribloque no iónico o una combinación de los mismos.

5. La cápsula blanda de los puntos 3 o 4, en donde el polímero sintético es un copolímero tribloque no iónico.

6. La cápsula blanda de uno cualquiera de los puntos 3- 5, en donde el copolímero tribloque no iónico comprende bloques de óxido de polietileno y óxido de polipropileno.

7. La película de cápsula blanda de los puntos 3 o 4, en donde el tensiactivo es lauril sulfato de sodio.
8. La película de cápsula blanda de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende un agente gelificante de origen no animal.
9. La película de cápsula blanda del punto 8, en donde el agente gelificante de origen no animal comprende carragenina, almidón, almidón pregelatinizado, goma xantana, agar, pectina, azúcar, alcohol derivado del azúcar, un derivado de la celulosa, un polímero celulósico, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina, atapulgita, bentonita, dextrina, alginato, caolín, lecitina, silicato de aluminio y magnesio, carbómero, carbopol, dióxido de silicio, curdlan, furcelleran, clara de huevo en polvo, lactoalbúmina, proteína de soja, quitosano o una combinación de los mismos.
10. La película de cápsula blanda de uno cualquiera de los puntos anteriores, que además comprende un plastificante.
11. La película de cápsula blanda de uno cualquiera de los puntos anteriores, que además comprende un agente tampón.
12. La película de cápsula blanda de uno cualquiera de los puntos anteriores, en donde la película se disuelve en menos de 15 minutos, menos de 10 minutos, o menos de 5 minutos.

13. La película de cápsula blanda de uno cualquiera de los puntos anteriores, en donde el agente gelificante de origen no animal comprende carragenina, almidón, o una combinación de los mismos.
14. La película de cápsula blanda de uno cualquiera de los puntos anteriores, en donde la relación de carragenina y almidón es aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:10, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:8, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5 o aproximadamente 1:2,5 a aproximadamente 1:4,5.
15. La película de cápsula blanda del punto 13, en donde la carragenina comprende iota carragenina, kappa carragenina, lambda carragenina o una combinación de las mismas.
16. La película de cápsula blanda del punto 13, en donde el almidón comprende almidón modificado, almidón de papa, almidón de maíz, almidón de tapioca, almidón hidroxipropilado, almidón hidroxialquilado, almidón tratado con ácido, dextrina y una combinación de los mismos.
17. La película de cápsula blanda del punto 8, en donde el agente gelificante no animal no incluye un almidón.
18. La película de cápsula blanda del punto 8, en donde el agente gelificante no animal está en una cantidad de aproximadamente 15% a aproximadamente 60% (p/p) de la película.
19. La película de cápsula blanda del punto 13, en donde la carragenina está en una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 20% (p/p).

20. La película de cápsula blanda del punto 13, en donde el almidón está en una cantidad de aproximadamente 0 a aproximadamente 45% (p/p).
21. La película de cápsula blanda de cualquiera de los puntos anteriores, que comprende menos de 10%, menos de 5%, o menos de 1% de un agente gelificante de origen animal.
22. La película de cápsula blanda de cualquiera de los puntos anteriores, en donde la película no contiene un agente gelificante de origen animal.
23. La película de cápsula blanda del punto 10, en donde el plastificante comprende glicerol, glicerina, sorbitol, solución de sorbitol-sorbitán, triacetina, polisorbato o combinaciones de los mismos.
24. La película de cápsula blanda del punto 23, en donde el polisorbato comprende Tween 20, Tween 80 o una combinación de los mismos.
25. La película de cápsula blanda del punto 10, en donde el plastificante está en una cantidad de aproximadamente 15 a aproximadamente 40% (p/p) de la película.
26. La película de cápsula blanda del punto 11, en donde el agente tampón está en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5% (p/p) de la película.
27. La película de cápsula blanda del punto 11, en donde el agente tampón se selecciona de fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico, bicarbonato de sodio, citrato de sodio, fosfato disódico, fosfato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, fosfato de potasio monobásico, fosfato de potasio dibásico y una combinación de los mismos.

28. La película de cápsula blanda de cualquiera de los puntos anteriores, en donde el polímero está en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 25% (p/p), aproximadamente 3 a aproximadamente 22% (p/p), aproximadamente 5 a aproximadamente 20% (p/p), aproximadamente 7,5 a aproximadamente 17,5% (p/p), o aproximadamente 10 a aproximadamente 15% (p/p) de la película.

29. La película de cápsula blanda del punto 2, en donde el polímero es pululano.

30. La película de cápsula blanda del punto 29, en donde el pululano está en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 20% (p/p), aproximadamente 2 a aproximadamente 18% (p/p), aproximadamente 4 a aproximadamente 16% (p/p), aproximadamente 5 a aproximadamente 15% (p/p), o aproximadamente 7,5 a aproximadamente 12,5% (p/p) de la película.

31. La película de cápsula blanda del punto 2, en donde el polímero es ácido esteárico.

32. La película de cápsula blanda del punto 31, en donde ácido esteárico está en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5% (p/p), aproximadamente 1 a aproximadamente 4% (p/p), o aproximadamente 2 a aproximadamente 3% (p/p) de la película.

33. La película de cápsula blanda del punto 2, en donde el polímero es pululano y ácido esteárico.

34. La película de cápsula blanda del punto 33, en donde el polímero está en una cantidad de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 25% (p/p), aproximadamente 2 a aproximadamente 20% (p/p), aproximadamente 3 a aproximadamente 18% (p/p), aproximadamente 5 a aproximadamente 15% (p/p), o aproximadamente 7,5 a aproximadamente 12,5% (p/p) de la película.

35. La cápsula blanda del punto 3, en donde el polímero sintético está en una cantidad de aproximadamente 4 a aproximadamente 8% (p/p), o aproximadamente 5% (p/p) de la película.

36. Una cápsula blanda de liberación inmediata que comprende un material de relleno encapsulado por una composición de película, en donde la composición de la película comprende un polímero de base biológica sin gelatina, en donde la película se disuelve en menos de 20 minutos según una prueba de disolución utilizando el Aparato II USP con paletas a 75 rpm.

37. La cápsula blanda de liberación inmediata del punto 36, en donde el material de relleno comprende un agente activo.

38. Una cápsula blanda de liberación inmediata que comprende un material de relleno encapsulado por una composición de película, en donde la composición de la película comprende un polímero de base biológica sin gelatina, en donde al menos 80% del material de relleno se libera en 30 minutos.

39. La cápsula blanda de liberación inmediata del punto 38, en donde el material de relleno comprende un agente activo.

Ejemplos

Ejemplo 1: reemplazo parcial de almidón con Kolliphor P407 (poloxámero)

[089] El almidón se reemplazó parcialmente con Kolliphor P407, copolímero tribloque no iónico que consiste en bloques hidrofílicos (óxido de polietileno, PEO) e hidrofóbicos (óxido de polipropileno, PPO). Se seleccionó Kolliphor P407 debido a su excelente solubilidad acuosa y comportamiento de gelificación termorreversible. Las cápsulas blandas se fabricaron utilizando la masa de gel que se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Fórmula de masa de gel que contiene Kolliphor P407

Número de artículo	Descripción de artículo	% (en base al peso de la película)
00308270	Almidón modificado	10 - 42
00308305	Carragenina	5 - 18
00308274	Fosfato de sodio dibásico anhidro	0,4 - 2,0
N/A	Polietilen-polipropilenglicol (Kolliphor P407 Geismar)	4 - 8
00308197	Solución de sorbitol-sorbitán	18 - 32
00391173	Pululano	1 - 14

[090] Para la encapsulación se utilizó un relleno a base de aceite y un relleno a base de PEG de alto peso molecular. Se suspendió acetaminofeno (325 mg por cápsula blanda) en aceite de soja y la suspensión se usó para encapsular 900 mg de cápsula blanda (OET-10291399 Lote No. 22MC-01). Se disolvió ibuprofeno (200 mg por cápsula blanda) en una mezcla de PEG1000 y PEG600 en una relación de 9:1 y la mezcla se usó para encapsular 360 mg de cápsula blanda (OET - 10291399 Lote No. 22MC-40).

[091] Después de secar las cápsulas blandas, se lavaron y se colocaron en bolsas de plástico antes de la prueba.

[092] Se realizaron pruebas de disolución y medición de la resistencia a la ruptura utilizando sondas de fibra óptica para evaluar las propiedades físicas de la cápsula blanda y la cinética de liberación del fármaco, respectivamente. La configuración de disolución se preparó según los métodos de disolución de la FDA con ligeras modificaciones. Se añadió 2 % de dodecilsulfato de sodio (SDS) a 900 ml de agua para liberar el API atrapado dentro de los glóbulos de aceite para las cápsulas blandas de 22MC-01 y se usaron 900 ml de tampón de fosfato 50 mM a pH 7,2 como medio de disolución para las cápsulas blandas de 22MC-40 . El medio de disolución se agitó usando un aparato de paletas a 100 RPM a menos que se especifique lo contrario.

Ejemplo 2 – Reemplazo parcial de almidón con ácido esteárico

[093] El ácido esteárico es un ácido graso saturado con cadena de 18 carbonos. Se sabe que el ácido esteárico forma un complejo lípido-amilosa durante la gelatinización y, por lo tanto, retarda concomitantemente el proceso de recristalización/retrogradación del almidón durante el enfriamiento. Como la solubilidad acuosa del almidón depende en gran medida de su tasa de recristalización durante el enfriamiento, el almidón se reemplazó parcialmente con ácido esteárico. Las cápsulas blandas se fabricaron utilizando la masa de gel que se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Fórmula de masa de gel que contiene ácido esteárico

Número de artículo	Descripción de artículo	% (en base al peso de la película)
00308270	Almidón modificado	15 - 42
00308305	Carragenina	5 - 18
00391185	Fosfato de potasio dibásico anhidro	0,4 – 2,0
N/A	Ácido esteárico	0,5 – 5,0
00308197	Solución de sorbitol-sorbitán	14 - 36
00391173	Pululano	1 - 16

[094] Se encapsuló ibuprofeno (200 mg por cápsula) en cápsulas blandas de 360 mg (OET - 10291401 Lote No. 22MC-02 y Lote No. 22MC-46). Después de secar las cápsulas blandas,

se lavaron con solución de lavado de etanol-fosal 53 MCT y se almacenaron en bolsas de plástico antes de la prueba.

[095] Se realizaron mediciones de la resistencia a la ruptura y sondas de fibra óptica para evaluar las propiedades físicas de la cápsula blanda y la cinética de liberación del fármaco descritas en el presente documento, respectivamente. La configuración de disolución se preparó según el método de disolución de la FDA para cápsulas blandas de ibuprofeno con una ligera modificación. Se realizó una prueba de disolución en 900 ml de tampón fosfato (50 mM, pH 7,2) usando APP II USP con paletas a 75 RPM.

[096] Se inició la estabilidad informal y se recogieron datos de 1 mes (TIM) a 40 °C/75% de HR para las cápsulas de lote No. 22MC-02.

Ejemplo 3 – Reemplazo completo del almidón con maltodextrina y pululano

[097] La maltodextrina es almidón hidrolizado y muestra una mayor solubilidad en agua que el almidón hidroxipropilado. El pululano es un polisacárido de origen natural producido por la levadura. El almidón se reemplazó por completo con maltodextrina y pululano para lograr una cubierta robusta con una mayor solubilidad de la cubierta. Las cápsulas blandas se fabricaron utilizando la masa de gel que se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Fórmula de masa de gel que contiene maltodextrina y pululano

Número de artículo	Descripción de artículo	% (en base al peso de la película)
00391172	Maltodextrina M100	15 - 42
00391173	Pululano	1 - 15
00308305	Carragenina, NF	5 - 16
00391185	Fosfato de potasio dibásico anhidro	0,1 – 2,0
00308197	Solución de sorbitol-sorbitán	15 - 36

[098] El ibuprofeno (200 mg por cápsula) se encapsuló en cápsulas blandas de 360 mg (OET - 10291370 Lote No. 21MC-96 y Lote No. 22MC-41). Después de secar las cápsulas blandas, se lavaron con una mezcla de Etanol-Phosal y se colocaron en bolsas de plástico antes de la prueba.

Resumen de los resultados

Ejemplo 1 – Reemplazo parcial de almidón con Kolliphor P407

Relleno a base de aceite

[099] La Tabla 4 resume la resistencia a la ruptura de la cápsula blanda y la distancia de recorrido de las cápsulas de 22MC-01. Las cápsulas blandas secas de 22MC-01 demostraron una resistencia a la ruptura moderada de 15 kg.

Tabla 4. Resistencia a la ruptura de la cápsula blanda y distancia de recorrido de las cápsulas secas de 22MC-0

Parámetro	Datos
Resistencia a la ruptura (kg)	14,8 ± 1,60
Distancia de recorrido (mm)	3,61 ± 0,09

[0100] La liberación del relleno inicial se produjo después de 14 ± 2 minutos de exposición cuando se abrió la punta de la cápsula. La cubierta se disolvió simultáneamente cuando el relleno se liberó en el medio de disolución. Sin embargo, el fármaco se disolvió lentamente, como se representa en la Figura 1, independientemente de que la cubierta estuviera completamente abierta y expuesta al entorno. Como se muestra en la fotografía de la Figura 1, el fármaco quedó atrapado dentro de los glóbulos de aceite coagulado y, por lo tanto, retrasó la liberación en el medio de disolución. A pesar de que la mayoría de los glóbulos blancos de aceite coagulado se liberaron en el medio de disolución, tomó un promedio de 56 ± 8 minutos para alcanzar el 80 % de liberación del fármaco. Esto indicó que la liberación retardada no se debió a la solubilidad de la cubierta sino a la solubilidad del fármaco y la formulación del relleno.

[0101] Para eliminar el impacto de la formulación de relleno en la solubilidad del fármaco y evaluar únicamente la solubilidad de la cubierta, se llenaron las cápsulas de 22MC-01 con acetaminofeno líquido y se midió el perfil de liberación correspondiente. Las cápsulas blandas de gelatina de acetaminofeno líquido comercialmente disponibles se probaron en paralelo para

comparar 22MC-01 con cápsulas convencionales a base de gelatina. Los perfiles de liberación resultantes se muestran en la Figura 2.

[0102] Cuando se desacopla el efecto de solubilidad del fármaco, el perfil de liberación de 22MC-01 coincide con el de las cápsulas comerciales a base de gelatina.

[0103] La estabilidad informal está en curso, y los datos de 1 mes (Tl M) correspondientes se recopilan a 40 °C/75 % HR.

Relleno a base de PEG de alto peso molecular

[0104] El trabajo previo mostró poca compatibilidad entre PEG y el material de la cubierta, ya que todas las cápsulas tuvieron fugas durante el secado. Se observó que la cubierta era susceptible a la migración de PEG y que el agua de la cubierta facilitaba el transporte. Se esperaba que la incorporación de PEG1000 de mayor peso molecular mitigara la migración, pero no fue suficiente para detener completamente la migración al secarse. Aproximadamente el 40% de las cápsulas permanecieron intactas sin fugas.

[0105] Debido a la migración de PEG, se comprometió la integridad del sellado y la resistencia a la ruptura de la cápsula blanda resultante y la distancia de recorrido de las cápsulas se informan en la Tabla 5.

Tabla 5. Resistencia a la ruptura de las cápsulas blandas y distancia de recorrido de las cápsulas secas de 22MC-40

Parámetro	Datos
Resistencia a la ruptura (kg)	3,31± 1,08
Distancia de recorrido (mm)	3,03 ± 1,43

[0106] Las cápsulas intactas se envasaron para pruebas adicionales y los perfiles de liberación de ibuprofeno se recopilaron usando fibra óptica como se muestra en la Figura 3.

[0107] Inesperadamente, se produjo la liberación del relleno inicial después de 22 ± 4 minutos de exposición cuando se abrió la punta de la cápsula. La cubierta se disolvió simultáneamente cuando el relleno se liberó en el medio de disolución. Una vez que las cápsulas se abrieron, el

relleno se liberó en el medio de disolución y el 80 % del relleno se liberó a los 33 ± 4 minutos. De todos modos, el resultado fue mejor que el de las cápsulas comerciales actuales, que tardaron 34 ± 16 minutos en liberar inicialmente el fármaco y 44 ± 21 minutos en alcanzar el 80 % de liberación del relleno.

Ejemplo 2 – Reemplazo parcial de almidón con ácido esteárico

[0108] La Tabla 6 resume la resistencia a la ruptura de la cápsula blanda y la distancia de recorrido de cápsulas de las cápsulas del lote 22MC-02. Las cápsulas blandas secas de 22MC-02 mostraron una resistencia a la ruptura moderada de 14 kg.

Tabla 6. Resistencia a la ruptura de las cápsulas blandas y distancia de recorrido de las cápsulas secas de 22MC-02

Parámetro	Datos
Resistencia a la ruptura (kg)	$14,1 \pm 4,2$
Distancia de recorrido (mm)	$3,69 \pm 0,22$

[0109] El perfil de liberación de ibuprofeno se recolectó usando un aparato de disolución de fibra óptica usando App II USP a 75 rpm y se muestra en la Figura 4.

[0110] La figura 4 muestra el perfil de ruptura y disolución de las cápsulas de 22MC-02 y 22MC-46 cuando se exponen al medio de disolución. La cápsula de 22MC-02 tardó 21 ± 6 y la cápsula de 22MC-46 tardó 22 ± 1 minutos en liberar inicialmente el relleno. Este valor fue más rápido que los productos comerciales actuales, que tardaron 34 ± 16 minutos en liberar inicialmente el fármaco. A pesar de la demora, el 80% del fármaco se liberó en 35 ± 6 minutos y 33 ± 5 minutos para las cápsulas de 22MC-02 y 22MC-46, respectivamente. Esto fue más rápido que las cápsulas comerciales normales que tardaron 44 ± 21 minutos en liberar el 80 % del fármaco.

Ejemplo 3 – Reemplazo parcial de almidón con ácido esteárico

[0111] La Tabla 7 resume la resistencia a la ruptura de la cápsula blanda y la distancia de recorrido de las cápsulas de 21MC-96. La resistencia a la ruptura de la cápsula blanda es extremadamente baja de 5 kg; sin embargo, esa baja resistencia se atribuyó a la configuración incorrecta del troquel y la cuña durante la encapsulación.

Tabla 7. Resistencia a la ruptura de las capsulas blandas y distancia de recorrido de las cápsulas secas de 21MC-96

Parámetro	Datos
Resistencia a la ruptura (kg)	5,94± 2,35
Distancia de recorrido (mm)	4,47 ± 1,30

[0112] Se descubrió que las cápsulas tenían burbujas de aire atrapadas en el interior, lo que se debía a una cuña no asegurada que también podría haber comprometido la integridad del sello. Se produjo un nuevo lote de minicápsulas (22MC-41) sin burbujas de aire.

[0113] El perfil de liberación de ibuprofeno se recogió utilizando un aparato de disolución de fibra óptica a 75 RPM con el aparato USP II y se muestra en la Figura 5..

[0114] Las cápsulas de 21MC-96 comenzaron a disolverse instantáneamente cuando se expusieron al medio de disolución e inicialmente liberaron el relleno después de 11 ± 4 minutos. Este valor fue comparable a las cápsulas blandas a base de gelatina, que tardaron menos de 10 minutos en liberar inicialmente el fármaco. El 80 % del relleno se liberó en 28 ± 8 minutos, lo que fue más rápido que las cápsulas blandas existentes de origen no animal. A diferencia de las cápsulas a base de almidón que se volvieron opacas en el medio de disolución, las cápsulas de 21MC-96 sin almidón permanecieron transparentes y formaron hidrogel durante todo el proceso.

[0115] La repetición de 22MC-96 con una configuración de cuña adecuada (22MC-41) mostró una liberación de relleno retardada en comparación con 22MC-96, que se muestra en la Figura 5, que se debió a una mejor calidad del sellado. La liberación de relleno inicial ocurrió después de 16 ± 6 minutos y el 80% de la liberación del fármaco ocurrió a los 32 ± 5 minutos. Ambos valores fueron más rápidos que las cápsulas blandas de origen no animal.

Resultados de cálculo de similitud de disolución F_2 y distancia de Mahalanobis

[0116] Se realizó la prueba de similitud F_2 para evaluar la diferencia en los perfiles de liberación del fármaco entre las cápsulas blandas de la presente invención y las cápsulas blandas originales de origen no animal. Se recolectó la cantidad de fármaco disuelto (%D) en seis puntos de tiempo diferentes (5, 10, 20, 30, 45 y 60 minutos) y se calcularon los valores de f_2 usando la siguiente ecuación:

$$f_2 = 50 \log \left(\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum [R(t) - T(t)]^2}{n}}} \right)$$

$R(t)$ = %D de fármaco disuelto del producto de referencia en el punto de tiempo t

$T(t)$ = %D disuelto del producto de prueba en el punto de tiempo t

n = número de puntos de tiempo

[0117] La Tabla 8 resume los valores promedio de %D en cada momento y el valor f_2 de cada lote.

Tabla 8. %D en diferentes puntos de tiempo y valores f_2 correspondientes de cada cápsula blanda recién fabricada

	Cápsula blanda original	22MC-96	22MC-02	22MC-40	22MC-41	22MC-46
Punto de tiempo (min)	%D	%D	%D	%D	%D	%D
5	0,98	3,07	1,58	1,56	4,72	1.17
10	0,70	4,12	1,99	1,54	5,63	1.35
20	1,13	55,54	5,47	6,69	9,63	1.49
30	1,07	83,21	45,74	61,94	60,65	59.35
45	41,74	91,77	94,58	95,78	98,98	97.61
60	87,87	96,15	98,88	99,69	100,98	99.97
	F_2	15,28	25,41	21,88	21,44	22,11

[0118] En base al análisis de f_2 , las cápsulas blandas de la invención mostraron una disolución mucho más rápida en comparación con las cápsulas blandas originales de origen no animal y, por lo tanto, los valores de f_2 son <50 , lo que indica que la disolución de las nuevas cápsulas blandas no es similar a la existente y es más rápida y más consistente con menos variabilidad.

[0119] La distancia de Mahalanobis (MD) es una medida de la distancia entre el punto de muestra P y una distribución D. La distancia representa la distancia entre el punto de medición y la media de distribución especificando el número de desviaciones estándar.

[0120] En las etapas iniciales (5 y 10 minutos), no hubo diferencia significativa en el % de liberación entre el control y las nuevas cápsulas blandas, lo que indica ausencia de fármaco en el medio de disolución. Las diferencias aparecen a los 20 minutos y se vuelven más pronunciadas a los 30 minutos, donde el % de liberaciones está a unas pocas desviaciones estándar de las desviaciones de control promedio, lo que se indica con el color naranja. La diferencia entonces se vuelve menos significativa después de 45 minutos ya que en ese momento, las muestras de control comienzan a romperse y liberar el fármaco.

[0121] Los análisis MD respaldan además la disolución más rápida de las cápsulas blandas recientemente desarrolladas en comparación con las cápsulas blandas originales.

Perfil de liberación después de 1 mes (T1M) en condiciones de almacenamiento de 40°C/75% HR

[0122] Se inició un estudio de estabilidad informal para las cápsulas de 22MC-01, 22MC-02, 21MC-96, 22MC-41 y 22MC-46 en condiciones de 40 °C/75 % HR. Después de 1 mes, se recogieron los datos. No se detectaron fugas y los perfiles de disolución no cambiaron después del estudio de estabilidad acelerado de 1M para los tres lotes que completaron la estabilidad de 1M.

[0123] Los datos respaldan el uso de un polímero de base biológica sin gelatina (ácido esteárico, maltodextrina y pululano) y/o un polímero sintético (Kolliphor P407) para la disolución rápida de cápsulas blandas orales sin gelatina. En comparación con las cápsulas blandas actuales, todas las cápsulas blandas desarrolladas recientemente exhibieron un rendimiento relativamente superior con una liberación inicial del fármaco más rápida dentro de los 20 minutos de exposición. Para las cápsulas encapsuladas rellenas de aceite (22MC-01), se necesitaron 55 minutos para alcanzar el 80 % de liberación del fármaco; sin embargo, tal liberación lenta se

atribuyó a la mala solubilidad del fármaco y a la formulación del relleno en lugar de a la disolución de la cubierta. Esta conclusión se demostró aún más mediante la disolución de la solución de fármaco predisuelta (usando acetaminofeno como fármaco modelo) que se introdujo en las cápsulas de relleno de aire fabricadas (fórmula de cubierta del lote 22MC-01). Cuando se encapsuló PEG de mayor peso molecular (22MC-40), tardó más (22 minutos) en liberarse inicialmente; sin embargo, el 80% del relleno se liberó después de 33 minutos. Las cápsulas encapsuladas de ibuprofeno (22MC-01 y 21MC-96) mostraron un rendimiento de disolución superior al de las cápsulas blandas actuales. Las cápsulas recientemente desarrolladas exhibieron un rendimiento de liberación del fármaco más consistente en comparación con las cápsulas blandas actuales, como lo demuestra la barra de error más pequeña.

[0124] Sobre la base de este trabajo de desarrollo, la fórmula de la cubierta utilizada en el lote 21MC-96/22MC-41 se considerará para un mayor desarrollo del proceso y aumento de escala, ya que cumple con los criterios de disolución de no menos del 80 % de liberación del fármaco en los 30 minutos necesarios para formas farmacéuticas de dosificación de liberación inmediata. Aunque las cápsulas de ácido esteárico mostraron una disolución comparada, las cápsulas están turbias debido al ácido esteárico y, por lo tanto, no se considerarán para cápsulas de relleno de líquido transparente. Sin embargo, se ampliarían si fuera necesario para productos farmacéuticos recetados, así como VMS y productos cosméticos según sea necesario.

[0125] También se realizó un estudio de estabilidad informal durante 12 meses para determinar las propiedades físicas y el rendimiento de disolución después de T 12 meses. El estudio de estabilidad informal se inició para las cápsulas 21MC-96, 22MC-01, 22MC-02, 22MC-41 y 22MC-46 en condiciones de almacenamiento de 40 °C/75 % HR y 30 °C/65 % HR. Durante este estudio, los datos se recopilaron después de T3M, T6M y T12M. Las FIG. 6A-6C representan los resultados del estudio de estabilidad del lote 22MC-01. Las FIG. 7A-7F muestran una comparación del estudio de estabilidad para los lotes 22MC-02 y 22MC-46. Las FIG. 8A-8F muestran una comparación del estudio de estabilidad para los lotes 22MC-96 y 22MC-41. Se descubrió que ninguna de las cápsulas blandas en el estudio se detectó con fugas y las propiedades físicas y el rendimiento de disolución no se vieron afectados significativamente después de almacenarse en condiciones aceleradas. Además, todos los resultados de este estudio estuvieron dentro del intervalo de la barra de error y cumplieron con los criterios para la aplicación en formas farmacéuticas de dosificación de liberación inmediata.

[0126] La descripción anterior establece numerosos detalles específicos, tal como ejemplos de sistemas, componentes, métodos específicos, etc., para proporcionar una buena comprensión de varias realizaciones de la presente invención. Será evidente para un experto en la técnica, sin embargo, que al menos algunas realizaciones de la presente invención pueden practicarse sin estos detalles específicos. En otros casos, los componentes o métodos bien conocidos no se describen en detalle para evitar complicar innecesariamente la presente invención. Por lo tanto, los detalles específicos expuestos son ejemplares. Las realizaciones particulares pueden variar de estos detalles ejemplares y aún ser contemplados dentro del alcance de la presente invención.

[0127] Aunque las operaciones de los métodos en este documento se describen en un orden particular, el orden de las operaciones de cada método puede alterarse para que ciertas operaciones puedan realizarse en un orden inverso o para que ciertas operaciones puedan realizarse, al menos en parte, simultáneamente con otras operaciones. En otra realización, las instrucciones o suboperaciones de operaciones distintas pueden ser de manera intermitente y/o alterna.

[0128] Debe entenderse que la descripción anterior pretende ser ilustrativa y no restrictiva. Muchas otras realizaciones serán evidentes para los expertos en la técnica al leer y comprender la descripción anterior. Por lo tanto, el alcance de la invención debe determinarse con referencia a las reivindicaciones adjuntas, junto con el alcance completo de los equivalentes a los que tienen derecho dichas reivindicaciones.