

CÁPSULAS FARMACÉUTICAS OSMÓTICAS

REFERENCIA CRUZADA A LAS SOLICITUDES RELACIONADAS

[001] La presente solicitud reivindica la prioridad sobre la Solicitud de Patente Provisional Estadounidense No. 63/443,142 presentada el 3 de febrero de 2023, los contenidos completos de la cual se incorporan en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

[002] La presente invención se refiere a cápsulas (por ejemplo, geles blandos) que incluyen un material de relleno líquido que comprende un osmógeno y un agente activo; y una composición de cubierta semi-permeable resistente a la desintegración.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[003] Las cápsulas, en particular las cápsulas de gelatina dura o blanda (o cápsulas de gel blando), proporcionan una forma de dosificación la cual es más fácilmente aceptada por los pacientes, puesto que las cápsulas son fáciles de tragar y no necesitan saborizantes para enmascarar el sabor desagradable del agente activo. La encapsulación de gel blando de los fármacos proporciona además el potencial de mejorar la biodisponibilidad de los agentes fármacos. Por ejemplo, los agentes activos pueden liberarse rápidamente en forma líquida en cuanto se rompe la cubierta de gelatina.

[004] Existe un número de sistemas de suministro osmótico que funcionan según el principio de la presión osmótica a través de una membrana semipermeable, forzando la salida del agente activo del dispositivo a través de poros u orificios colocados específicamente. Estos sistemas de suministro osmótico pueden proporcionar beneficios clínicos tales como la liberación controlada del agente activo, minimización de las fluctuaciones entre el pico y el valle, reducción de la dosis, reducción de la frecuencia de dosificación, reducción de los efectos secundarios y cumplimiento del paciente mejorado.

[005] Existe una necesidad en la técnica de un sistema de suministro de fármacos que combine los beneficios de tanto las cápsulas llenas de líquido como los sistemas de suministro osmóticos.

OBJETIVOS Y RESUMEN DE LA INVENCION

[006] Es un objetivo de ciertas modalidades de la presente invención proporcionar una cápsula osmótica capaz de suministrar una carga útil líquida.

[007] Es un objetivo de modalidades adicionales de la invención proporcionar métodos

para preparar las cápsulas osmóticas como se describe en este documento.

[008] Es un objetivo de modalidades adicionales de la invención proporcionar métodos para tratar una enfermedad o condición que comprende administrar oralmente a un paciente en necesidad del mismo una cápsula osmótica como se describe en este documento.

[009] Es un objetivo de modalidades adicionales de la invención proporcionar un dispositivo capaz de perforar las cápsulas osmóticas como se describe en este documento antes de la ingestión por un paciente.

[010] Uno o más de los objetivos anteriores y otros, se logran mediante la presente invención, que, en ciertas modalidades, se dirige a una cápsula que comprende un material de relleno líquido que comprende un osmógeno y un agente activo; y una composición de cubierta semi-permeable resistente a la desintegración. En ciertas modalidades, la cápsula presenta un orificio a través de la cubierta, que se forma durante la manufactura o por el paciente o el cuidador antes de la administración.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[011] La Figura 1 muestra la progresión de una cápsula llena de líquido en una modalidad de la presente invención, que es perforada por un estilete y luego retirada, con la cápsula perforada colocada en agua.

[012] La Figura 2 muestra una pluralidad de cápsulas en un dispositivo de suministro de fármacos mediante perforación en una configuración de carrusel.

[013] Las Figuras 3A-3C muestran una sección transversal de una cápsula de conformidad con una variedad de modalidades de la presente descripción.

[014] La Figura 4 muestra una preparación de una cápsula llena de líquido de conformidad con otra modalidad de la presente invención.

[015] La Figura 5 muestra el impacto del nivel de reticulación y el tamaño del orificio en relación con el perfil de liberación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[016] La presente invención avanza en el estado de la técnica al desarrollar una forma de dosificación osmótica capaz de suministrar una carga líquida. Combina la comodidad de las cápsulas farmacéuticas (por ejemplo, geles blandos) con los beneficios clínicos de las formas de dosificación osmóticas. En ciertas modalidades, la cubierta de la cápsula es semipermeable para proporcionar la entrada de agua debido a la presencia del osmógeno en el relleno líquido, de este modo el gradiente de presión resultante hace que el fármaco salga de la cápsula a través de un orificio y/o a través de poros formados en la cubierta y/o

mediante la ruptura controlada de la cápsula.

[017] Ciertas modalidades de la presente invención abordan el problema potencial de fugas del material de relleno del orificio durante el transporte y/o almacenamiento de la cápsula post-manufacturación. En ciertas modalidades, el orificio es creado por el paciente o el cuidador justo antes de la administración (por ejemplo, con un estilete o por un dispositivo que perfora la cápsula al accionarla). En otras modalidades, el orificio se manufactura en el momento de la fabricación, taponado o recubierto con un material que se erosiona después de la administración para exponer el orificio al entorno líquido del tracto gastro-intestinal. En algunas modalidades, el orificio puede ser creado perforando la cápsula utilizando un láser, un estilete o una perforadora. El orificio de la cápsula puede sellarse luego utilizando un pulverizador piezoeléctrico, que a su vez puede taponar el orificio. En algunas modalidades, la cápsula puede ser sellada utilizando cualquier método adecuado para sellarla. La cápsula puede entonces recubrirse con un recubrimiento soluble. En algunas modalidades, el orificio puede ser creado perforando y luego puede además ser recubierta con un recubrimiento soluble. En otras modalidades, el orificio puede ser creado mediante perforación y no está sellado ni recubierto.

[018] En ciertas modalidades, la cubierta de la cápsula es insoluble en el entorno gástrico e intestinal o, al menos, resistente a la desintegración durante la duración de tiempo requerida para suministrar la dosis propuesta de agente activo. La cubierta por lo tanto en ciertas modalidades, comprende materiales insolubles o resistentes a la desintegración, o podría estar recubierta con una sustancia que proporcione este desempeño. La cubierta resistente a la desintegración también puede comprender gelatina reticulada u otros polímeros tales como alginato o carragenina. Tales procesos de reticulación pueden realizarse, por ejemplo, después de llenar el líquido lleno en la cápsula, o añadiendo aditivos de reticulación a la masa de gel antes de la formación de las cápsulas, de esta manera, el agente de reticulación debe tener un tiempo de reacción suficiente para permitir la encapsulación antes de que se produzca una reticulación excesiva que de otro modo podría proporcionar que la masa de gel sea inmecanizable. En ciertas modalidades, el mezclado en línea del agente de reticulación con la masa de gel justo antes del moldeo en el tambor es una forma de preparar las cápsulas descritas en este documento. En ciertas modalidades, el material insoluble o resistente a la desintegración puede incluir un polímero resistente básico.

[019] La velocidad de liberación del agente activo puede controlarse mediante la composición del relleno, la composición de la cubierta, el tamaño del orificio o una combinación de cualquiera de estos factores. En ciertas modalidades, el material de relleno

es hipoosmótico, lo que causa la migración de agua hacia la cápsula, desplazando de este modo el contenido de la cápsula a través del orificio, lo que resulta en un periodo de liberación relativamente constante del agente activo, que disminuye gradualmente a medida que el contenido de la cápsula se llega a diluir.

[020] En ciertas modalidades, los materiales de relleno que no son hipoosmóticos, tales como los aceites, pueden ser capaz de modificarse mediante la suspensión de sales compatibles o la inclusión de materiales expandibles en agua. En tal modalidad, el material de relleno inmiscible no se diluirá cuando el agua migra al interior de la cápsula.

[021] En ciertas modalidades la presente invención está dirigida a una cápsula que comprende un material de relleno líquido que comprende un osmógeno y un agente activo; y una composición de cubierta resistente a la desintegración semi-permeable.

[022] En ciertas modalidades, la cubierta comprende una sustancia formadora de película y un material resistente a la desintegración. En ciertas modalidades, la cubierta comprende una sustancia formadora de película, un material resistente a la desintegración o una combinación de los mismos. En ciertas modalidades, una sustancia formadora de película y un material resistente a la desintegración pueden incluir el mismo componente.

[023] En ciertas modalidades, la sustancia formadora de película y el material resistente a la desintegración están dispersos entre sí.

[024] En ciertas modalidades, la cubierta comprende una capa interna que comprende la sustancia formadora de película y una capa externa que comprende el material resistente a la desintegración. En algunas modalidades, la capa interna se entiende por ser una capa soluble y la externa, se entiende por ser una capa insoluble.

[025] En algunas modalidades, el material resistente a la desintegración puede incluir gomas, éteres de celulosa, resinas acrílicas, materiales derivados de proteínas, ceras, goma laca y aceites tales como el aceite de ricino hidrogenado y el aceite vegetal hidrogenado. Otros polímeros incluyen alquilcelulosas tales como etilcelulosa, polímeros y copolímeros de ácido acrílico y metacrílico; y éteres de celulosa, tales como las hidroxialquilcelulosas (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa) y carboxialquilcelulosas. Otros polímeros y copolímeros de ácido acrílico y metacrílico incluyen metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, acrilato de etilo, metacrilato de trimetilamonioetilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de ácido metacrílico y alquilamina, poli(metilmetacrilato), poli(ácido metacrílico) (anhídrido), polimetacrilato, poli(acrilamida), poli(anhídrido de ácido metacrílico), copolímeros de metacrilato de glicidilo y combinaciones de los mismo. Los polímeros acrílicos útiles como materiales resistentes a la desintegración

incluyen resinas acrílicas que comprenden copolímeros sintetizados a partir de ésteres de ácido acrílico y metacrílico (por ejemplo, el copolímero de éster de alquilo inferior de ácido acrílico y éster de alquilo inferior de ácido metacrílico) que contiene aproximadamente de 0,02 a 0,03 moles de un grupo tri(alquilo inferior)amonio por mol de los monómeros acrílicos y metacrílicos utilizados. Un ejemplo de una resina acrílica adecuada es un polímero manufacturado por Rohm Pharma GmbH y vendido bajo la marca registrada Eudragit® RS. Se puede utilizar Eudragit RS30D. Eudragit® RS es un copolímero insoluble en agua de acrilato de etilo (EA), metacrilato de metilo (MM) y cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo (TAM) en el que la relación molar de TAM a los componentes restantes (EA y MM) es de 1:40. Las resinas acrílicas tales como Eudragit® RS se pueden utilizar en forma de una suspensión acuosa.

[026] En algunas modalidades, el material resistente a la desintegración puede incluir un polímero de celulosa seleccionado a partir del grupo que consiste de etilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa (de peso molecular bajo, medio o alto), acetato propionato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato ftalato de celulosa y triacetato de celulosa. Un ejemplo de etilcelulosa es aquella que tiene un contenido de etoxi de 44 al 55%. La etilcelulosa puede utilizarse en forma de una solución alcohólica. En ciertas otras modalidades, el material hidrofóbico comprende ácido poliláctico, ácido poliglicólico o un copolímero de los ácidos poliláctico y poliglicólico.

[027] En ciertas modalidades, el material resistente a la desintegración puede incluir un polímero de celulosa seleccionado a partir del grupo que consiste de éter de celulosa, éster de celulosa, éter de éster de celulosa y celulosa. Los polímeros de celulosa pueden tener un grado de sustitución, D.S., en la unidad de anhidroglucosa, de mayor que cero y hasta 3 inclusive. Los materiales representativos incluyen un polímero seleccionado a partir del grupo que consiste de acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, alcanilatos de mono, di y tricelulosa, aroilatos de mono, di y tricelulosa, y alquenilatos de mono, di y tricelulosa. Los polímeros ejemplares incluyen acetato de celulosa que tiene un D.S. y un contenido de acetilo de hasta 21%; acetato de celulosa que tiene un contenido de acetilo de hasta 32 a 39,8%; acetato de celulosa que tiene un D.S. de 1 a 2 y un contenido de acetilo de 21 al 35%; acetato de celulosa que tiene un D.S. de 2 a 3 y un contenido de acetilo de 35 a 44,8%.

[028] Otros polímeros celulósicos incluyen propionato de celulosa que tiene un D.S. de 1,8 y un contenido de propilo de 39,2 a 45 y un contenido de hidroxilo de 2,8 a 5,4%; butirato de acetato de celulosa que tiene un D.S. de 1,8, un contenido de acetilo de 13 a 15% y un contenido de butirilo de 34 a 39%; butirato de acetato de celulosa con un contenido de acetilo

de 2 a 29%, un contenido de butirilo de 17 a 53% y un contenido de hidroxilo de 0,5 a 4,7%; triacilato de celulosa que tiene un D.S. de 2,9 a 3, tal como triacetato de celulosa, trivalerato de celulosa, trilaurato de celulosa, tripalmitato de celulosa, trisuccinato de celulosa y trioctanoato de celulosa; diacilatos de celulosa que tienen un D.S. de 2,2 a 2,6 tales como disuccinato de celulosa, dipalmitato de celulosa, dioctanoato de celulosa, dipentanoato de celulosa y coésteres de celulosa tales como acetato butirato de celulosa, acetato octanoato butirato de celulosa y acetato propionato de celulosa.

[029] Polímeros de celulosa adicionales útiles como materiales resistentes a la desintegración incluyen acetato de dimetilcelulosa de acetaldehído, etilcarbamato de acetato de celulosa, metilcarbamato de acetato de celulosa y acetato de celulosa y acetato de dimetilaminocelulosa.

[030] En algunas modalidades, el material resistente a la desintegración y/o el material formador de película pueden incluir un polímero osmótico. Ejemplos de polímeros osmóticos incluyen, pero no se limitan a, poli(metacrilato de hidroxialquilo) que tiene un peso molecular desde 30,000 hasta 5,000,000; polivinilpirrolidona (PVP) que tiene un peso molecular desde 10,000 hasta 360,000; hidrogeles aniónicos y catiónicos; polielectrolitos complejos; alcohol polivinílico que tiene bajo contenido residual de acetato, reticulado con glicolal, formaldehído, o glutaraldehído y que tiene un grado de polimerización desde 200 hasta 30,000; una mezcla de metilcelulosa, agar reticulado y carboximetilcelulosa; una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio; una mezcla de hidroxipropiletilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio; carboximetilcelulosa de sodio; carboximetilcelulosa de potasio; un copolímero insoluble en agua, hinchable en agua formado a partir de una dispersión de copolímero finamente dividido de anhídrido maleico con estireno, etileno, propileno, butileno o isobutileno reticulado con desde 0,001 hasta aproximadamente 0,5 moles de agente de reticulación saturado por mol de anhídrido maleico por copolímero; polímeros hinchables en agua de N-vinil lactamas; gel de polioxietileno-polioxipropileno; gel de copolímero de bloque de polioxibutileno-polietileno; goma de algarrobo; gel poliacrílico; gel de poliéster; gel de poliuria; gel de poliéter; gel de poliamida; geles de polipéptidos; geles de poliaminoácidos; gel de polixelulosa; gel de poligoma; e hidrogeles inicialmente secos que embeben y absorben agua que penetra en el hidrogel vítreo y reduce su temperatura vítrea.

[031] Otros ejemplos de polímeros osmóticos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: polímeros que forman hidrogeles tales como CARBOPOL® (Noveon, Inc., Cleveland Ohio), carboxipolímero ácido, un polímero de acrílico y reticulado con una sacarosa de polialilo, también conocido como polímero de carboxipolimetileno y carboxivinilo que tiene un peso

molecular de 250,000 a 4,000,000; poliacrilamidas cinaméricas; polímeros de anhídrido indeno-maleico reticulados hinchables en agua; ácido poliacrílico GOOD-RITE® (Noveon, Inc., Cleveland Ohio) que tiene un peso molecular de 80,000 a 200,000; polímero de óxido de polietileno POLYOX® (Union Carbide Chemicals & Plastics Technology Corporation, Danbury Conn.) que tiene un peso molecular de 100,000 a 5,000,000 y superior; copolímeros de injerto de almidón; polisacáridos de polímero de acrilato compuestos de unidades de glucosa condensada tales como poliglurano reticulado con diéster; y similares.

[032] El osmógeno puede incluir un soluto osmótico efectivo. El soluto osmótico efectivo puede incluir compuestos inorgánicos y orgánicos que pueden exhibir un gradiente de presión osmótica a través de la membrana semi-permeable cuando el sistema de suministro osmótico se coloca en un entorno fluido. Los solutos osmóticos efectivos u osmoagentes (es decir, las especies no volátiles que son solubles en agua que crean el gradiente osmótico que impulsa la entrada osmótica de agua) útiles en la formulación del agente osmótico incluyen, pero no se limitan a, sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro de sodio, sulfato de potasio, sulfato de sodio, sulfato de litio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, d-manitol, urea, inositol, succinato de magnesio, ácido tartárico, carbohidratos y varios monosacáridos, oligosacáridos y polisacáridos tales como sacarosa, glucosa, lactosa, fructuosa, rafinosa y dextrano, así como también mezclas de cualquiera de estas varias especies.

[033] Los agentes osmóticos, tales como el cloruro de sodio (NaCl), con excipientes apropiados (lubricantes y aglutinantes; por ejemplo, aglutinantes celulósicos y de povidona) y agentes modificadores de la viscosidad, tales como la carboximetilcelulosa de sodio o el poliacrilato de sodio, son ejemplos de agentes osmóticos preferidos. Otros agentes osmóticos útiles como agentes hinchables en agua incluyen osmopolímeros y osmoagentes, y se describen, por ejemplo, en la Patente Estadounidense No. 5,413,572.

[034] En ciertas modalidades, la composición de cubierta incluye un material resistente a la degradación en una cantidad desde aproximadamente 1%, aproximadamente 5%, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, o hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 85%, aproximadamente 80%, aproximadamente 75%, aproximadamente 70%, aproximadamente 65%, aproximadamente 60%, aproximadamente 55%, aproximadamente 50%, aproximadamente 45%, aproximadamente 40%, aproximadamente

35%, aproximadamente 30%, aproximadamente 25%, aproximadamente 20%, aproximadamente 15%, o aproximadamente 10%, o cualquier rango o sub-valor en este.

[035] En ciertas modalidades, la composición de cubierta incluye un material formador de película en una cantidad desde aproximadamente 1%, aproximadamente 5%, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, o hasta aproximadamente 90%, aproximadamente 85%, aproximadamente 80%, aproximadamente 75%, aproximadamente 70%, aproximadamente 65%, aproximadamente 60%, aproximadamente 55%, aproximadamente 50%, aproximadamente 45%, aproximadamente 40%, aproximadamente 35%, aproximadamente 30%, aproximadamente 25%, aproximadamente 20%, aproximadamente 15%, o aproximadamente 10%, o cualquier rango o sub-valor en este.

[036] En ciertas modalidades, la cápsula es una cápsula dura, por ejemplo, una cápsula de dos piezas.

[037] En ciertas modalidades, la cápsula es una cápsula de gel blando.

[038] En ciertas modalidades, la composición de cubierta semi-permeable es permeable al pasaje del agua e impermeable al pasaje del agente activo.

[039] En ciertas modalidades, la composición de cubierta semi-permeable comprende al menos un orificio. En ciertas modalidades, la composición de cubierta semi-permeable comprende un orificio, dos orificios, tres orificios, cuatro orificios, o cinco orificios, o más.

[040] En ciertas modalidades, al introducir un fluido, tal como agua, a través de la composición de cubierta en la cápsula, se crea un gradiente de presión que causa la expulsión del agente activo por el orificio. El agente activo se expulsa del orificio a través de la composición de relleno de la cápsula a un ritmo lento y constante. En ciertas modalidades, si el agua atraviesa la composición de cubierta para liberar la composición de relleno, entonces la composición de relleno se vuelve a diluir a medida que el agente activo se libera de la cápsula. En ciertas modalidades, el gradiente de presión y la velocidad de liberación de la composición de relleno pueden controlarse mediante el tamaño del orificio y la cantidad de orificios presentes en la composición de cubierta. En ciertas modalidades, el tamaño del orificio puede ser aproximadamente 600 μm hasta aproximadamente 1 mm, aproximadamente 625 μm hasta aproximadamente 975 μm , aproximadamente 650 μm hasta aproximadamente 950 μm , aproximadamente 675 μm hasta aproximadamente 925 μm , aproximadamente 700 μm hasta aproximadamente 900 μm , aproximadamente 725 μm

hasta aproximadamente 875 μm , aproximadamente 750 μm hasta aproximadamente 850 μm , o aproximadamente 775 μm hasta aproximadamente 825 μm .

[041] En ciertas modalidades, la cápsula comprende además un tapón soluble que rellena o cubre el orificio. El tapón soluble de relleno puede estar hecho de un material que es soluble en agua y se disolverá cuando entre en contacto con el agua.

[042] En ciertas modalidades, la cápsula comprende además un recubrimiento soluble adicional que recubre la composición de cubierta y el orificio. Este recubrimiento soluble adicional puede estar hecho de un material que es soluble en agua y se disolverá cuando entre en contacto con el agua.

[043] En ciertas modalidades, la cápsula comprende además un componente expansivo en la cápsula adyacente al material de relleno.

[044] En ciertas modalidades, la cápsula comprende además un componente expansivo dispuesto en capas alrededor del material de relleno.

[045] En ciertas modalidades, el material de relleno está adyacente a un orificio.

[046] En ciertas modalidades, un gradiente osmótico causa que el agua se absorba a través de la composición de cubierta para hacer que el componente en expansión se expanda y desplace el agente activo a través del orificio.

[047] En ciertas modalidades, la composición de cubierta comprende además un formador de poros. El formador de poros puede ser orgánico o inorgánico, e incluye materiales que pueden disolverse, extraerse o filtrarse de la cubierta en el entorno de uso. Los formadores de poros pueden comprender un material celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa; un polialquilenglicol, por ejemplo, polietilenglicol; povidona; o una combinación de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, el formador de poros puede incluir una sal de metal alcalino, tal como cloruro de sodio, bromuro de sodio, cloruro de potasio, sulfato de potasio o fosfato de potasio, un metal alcalinotérreo, tal como cloruro de calcio o nitrato de calcio; un carbohidrato, tal como sacarosa, glucosa, fructuosa, manosa, lactosa, sorbitol o manitol, y dioles o polioles, tales como alcoholes polihídricos, polietilenglicol o polivinilpirrolidona.

[048] En ciertas modalidades, el formador de poros es soluble a un pH seleccionado del sistema gastrointestinal.

[049] En ciertas modalidades, un gradiente osmótico hace que el agua se absorba a través de la composición de cubierta para hacer que el componente en expansión se expanda y desplace el agente activo a través de los poros formados por la disolución del formador de poros.

[050] En ciertas modalidades, la sustancia formadora de película comprende gelatina.

[051] En ciertas modalidades, la gelatina es reticulada.

[052] En ciertas modalidades, el grado de reticulación controla la velocidad de liberación del agente activo de la cápsula.

[053] En ciertas modalidades, la gelatina se reticula con un aldehído, por ejemplo, un aldehído bifuncional, un azúcar reductor o iones divalentes. En ciertas modalidades, la gelatina se reticula con iones divalentes, sin la presencia de un aldehído. En ciertas modalidades, la gelatina se reticula con un azúcar reductor sin el uso de un aldehído. En algunas modalidades, cuando la gelatina se reticula con un azúcar reductor, entonces el azúcar reductor puede formar un aldehído. En ciertas modalidades, el aldehído es formaldehído.

[054] En ciertas modalidades, la reticulación se incorpora a la composición de cubierta durante la manufacturación de la cápsula. Por ejemplo, cuando la cápsula se prepara utilizando una máquina de encapsulación, el agente de reticulación, tal como un azúcar reductor, puede incorporarse a la máquina de encapsulación para mezclarlo con la composición de cubierta.

[055] En ciertas modalidades, la reticulación se incorpora a la composición posterior a la manufacturación de la cápsula.

[056] En ciertas modalidades, el aldehído bifuncional es formaldehído.

[057] En ciertas modalidades, la sustancia formadora de película puede ser un polímero. En algunas modalidades, la sustancia formadora de película puede ser un polímero derivado de animal, un polímero derivado no de animal, o una combinación de los mismos. En algunas modalidades, el derivado animal puede incluir gelatina. La gelatina puede incluir, pero no se limita a, gelatina de Tipo A, gelatina de Tipo B, gelatina de piel de burro, gelatina de pescado, gelatina porcina y/o gelatina de hueso, utilizadas solas o en combinación. En algunas modalidades, la gelatina puede ser gelatina de Tipo A con un Bloom medio a alto. En algunas modalidades, la gelatina puede ser gelatina de Tipo B con un Bloom medio a alto. El Bloom medio es cuando el bloom es desde aproximadamente 70 gramos hasta aproximadamente 160 gramos. El bloom alto es cuando el bloom es aproximadamente 175 gramos o por arriba, o desde aproximadamente 175 gramos hasta aproximadamente 300 gramos. En algunas modalidades, la gelatina puede ser una gelatina de bloom 250. En otra modalidad, existe un tipo de gelatina. En aún otra modalidad, existe una combinación de al menos dos tipos de gelatinas. El polímero no derivado de animal puede incluir carragenina.

[058] En algunas modalidades, el material resistente a la desintegración puede ser el mismo que la sustancia formadora de película. En algunas modalidades, el material resistente a la desintegración puede ser diferente de la sustancia formadora de película. En

ciertas modalidades, el material resistente a la desintegración puede incluir una gelatina reticulada, como se describe en este documento.

[059] En ciertas modalidades, el osmógeno comprende óxido de polialquileno, por ejemplo, óxido de polietileno; una sal osmótica, por ejemplo, cloruro de sodio o cloruro de potasio; o un alcohol de azúcar, tal como xilitol o sorbitol; o una combinación de cualquiera de los anteriores. En ciertas modalidades, el agente activo puede actuar como osmógeno. En algunas modalidades, el osmógeno puede incluir sales inorgánicas, carbohidratos, una sal osmótica, un óxido de polialquileno o una combinación de estos. En algunas modalidades, el osmógeno puede incluir óxido de polietileno, cloruro de sodio, fructuosa 3, cloruro de potasio, sacarosa, xilitol, sorbitol, dextrosa, ácido cítrico, ácido tartárico, manitol, sulfato de potasio, lactosa, ácido fumárico, ácido adípico, lactosa-fructuosa, dextrosa-fructuosa, sacarosa-fructuosa, manitol-fructuosa, cloruro de sodio, fructuosa, lactosa-sacarosa, cloruro de potasio, lactosa-dextrosa, manitol-dextrosa, dextrosa-sacarosa, manitol-sacarosa, sacarosa, manitol-lactosa, dextrosa, sulfato de potasio, manitol, fosfato de sodio tribásico-12H₂O, fosfato de sodio dibásico-12H₂O, fosfato de sodio dibásico-7H₂O, fosfato de sodio monobásico-H₂O, fosfato de sodio anhidro dibásico, o una combinación de los mismos.

[060] En ciertas modalidades, el agente activo es un analgésico, un antihistamínico, un descongestionante, un supresor de la tos o un anti-epiléptico.

[061] En ciertas modalidades, el agente activo es acetaminofeno o dronabinol.

[062] En ciertas modalidades, las cápsulas descritas en este documento están contenidas en un dispositivo capaz de perforar un orificio en la cápsula.

[063] En ciertas modalidades, la cápsula proporciona una liberación del agente activo por al menos 6 horas, al menos 8 horas al menos 12 horas o al menos 24 horas después de la administración oral.

[064] En ciertas modalidades, la invención está dirigida a un dispositivo de dosificación que contiene una pluralidad de cápsulas como se describe en este documento y un elemento de perforación capaz de perforar un orificio en una cápsula.

[065] En ciertas modalidades, las cápsulas están contenidas en un dispositivo en configuración de carrusel. En ciertas modalidades, el dispositivo incluye una pluralidad de cápsulas. En algunas modalidades, el dispositivo puede incluir al menos 2 cápsulas, al menos 4 cápsulas, al menos 6 cápsulas, o al menos 8 cápsulas. En algunas modalidades, el dispositivo puede incluir 2 hasta 20 cápsulas, 4 hasta 18 cápsulas, 6 hasta 16 cápsulas, 8 hasta 14 cápsulas, o 10 hasta 12 cápsulas. En algunas modalidades, el dispositivo puede incluir 2 cápsulas, 4 cápsulas, 6 cápsulas, 8 cápsulas, 10 cápsulas, 12 cápsulas, 14

cápsulas, o más.

[066] En ciertas modalidades, el dispositivo de dosificación como se describe en este documento comprende un actuador que, después del accionamiento, mueve el elemento de perforación desde una primera posición no acoplada con respecto a una cápsula a una segunda posición acoplada con la cápsula para crear un orificio. En algunas modalidades, el elemento de perforación puede incluir un estilete, una perforadora o una aguja. El elemento de perforación puede incluir varios tamaños dependiendo del gradiente de presión deseado y/o la velocidad de liberación para la composición de relleno líquida.

[067] En ciertas modalidades, después del accionamiento, se expulsa una cápsula perforada del dispositivo para su administración.

[068] En ciertas modalidades, después del accionamiento, se avanza una cápsula proximal a una primera posición no acoplada después de perforar la cápsula anterior.

[069] En ciertas modalidades, después del accionamiento, una cápsula avanza a la primera posición no acoplada y subsecuentemente se mueve a la segunda posición acoplada.

[070] En ciertas modalidades, la presente invención está dirigida a un método para tratar una enfermedad o condición (por ejemplo, dolor, fiebre o epilepsia) que comprende la formación de un orificio en una cápsula como se describe en este documento y la administración de la forma de dosificación a un paciente en necesidad del mismo.

[071] En ciertas modalidades, la cápsula se administra por vía oral dentro de los 30 minutos, dentro de los 15 minutos, dentro de los 5 minutos, dentro de 1 minuto, dentro de los 30 segundos o inmediatamente después de formar el orificio.

[072] En ciertas modalidades, la presente invención está dirigida a un método para tratar una enfermedad o condición que comprende la administración de una cápsula como se describe en este documento a un paciente en necesidad de la misma.

[073] En ciertas modalidades, la presente invención está dirigida a un método de preparación de una cápsula que comprende la perforación con láser de un orificio en una cápsula como se describe en este documento.

[074] En ciertas modalidades, el método de preparación de una cápsula incluye perforar un agujero u orificio en una cápsula utilizando un estilete o aguja.

[075] La cápsula que tiene un orificio o agujero puede sellarse adicionalmente para taponar el orificio o agujero. El sellado puede realizarse aplicando un pulverizador piezoeléctrico a la cápsula. En algunas modalidades, el sellado puede realizarse utilizando otros métodos adecuados para taponar el agujero u orificio. Durante este proceso, el agujero u orificio se taponan con un tapón soluble. El tapón soluble puede incluir un material que es soluble en

agua. De este modo, la cápsula puede almacenarse y no es necesario administrarla inmediatamente a un paciente en necesidad de la misma.

[076] El método de preparación puede incluir además el recubrimiento de la cápsula con un recubrimiento soluble. El recubrimiento soluble puede estar hecho de un material que es soluble en agua.

[077] El término "condición" o "condiciones" se refiere a aquellas condiciones médicas que pueden tratarse o prevenirse mediante la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de un agente activo.

[078] Como se usa en el presente documento, el término "ingrediente activo" se refiere a cualquier material que está propuesto para producir un efecto terapéutico, profiláctico u otro efecto propuesto, esté o no aprobado por una agencia gubernamental para tal propósito. Este término, con respecto a un agente específico, incluye el agente farmacéuticamente activo y todas las sales, solvatos y formas cristalinas farmacéuticamente aceptables de los mismos, siempre que tales sales, solvatos y formas cristalinas sean farmacéuticamente activas.

[079] Se puede utilizar cualquier ingrediente farmacéuticamente activo para los propósitos de la presente invención, incluidos tanto aquellos que son solubles en agua como aquellos que son poco solubles en agua. Los ingredientes farmacéuticamente activos adecuados incluyen, sin limitación, analgésicos y agentes anti-inflamatorios, anti-ácidos, anti-helmínticos, agentes anti-arritmicos, agentes anti-bacterianos, anti-coagulantes, anti-depresivos, anti-diabéticos, anti-diarreicos, anti-epilépticos, agentes anti-fúngicos, agentes anti-gotosos, agentes anti-hipertensivos, anti-palúdicos, agentes anti-migrañosos, agentes anti-muscarínicos, agentes anti-neoplásicos e inmunosupresores, agentes anti-protozoarios, anti-reumáticos, agentes anti-tiroideos, anti-virales, ansiolíticos, sedantes, hipnóticos y neurolépticos, betabloqueantes, agentes inotrópicos cardíacos, corticosteroides, supresores de la tos, citotóxicos, descongestionantes, diuréticos, enzimas, agentes anti-parkinsonianos, agentes gastrointestinales, antagonistas del receptor de histamina, agentes reguladores de lípidos, anestésicos locales, agentes neuromusculares, nitratos y agentes anti-anginosos, agentes nutricionales, analgésicos opioides, vacunas orales, proteínas, péptidos y fármacos recombinantes, hormonas sexuales y anti-conceptivos, espermicidas, estimulantes y combinaciones de los mismos.

[080] En algunas modalidades, el ingrediente farmacéutico activo puede seleccionarse, sin limitaciones, del grupo que consiste de acetaminofén, dronabinol, dabigatrán, dronedarona, ticagrelor, iloperidona, ivacaftor, midostaurina, asimadolina, beclometasona, apremilast, sapacitabina, linsitinib, abiraterona, análogos de la 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.

[081] De conformidad con ciertas modalidades, los agentes activos pueden incluir agentes reductores de lípidos que incluyen, pero no se limitan a, estatinas (por ejemplo, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina), fibratos (por ejemplo, clofibrato, ciprofibrato, bezafibrato, fenofibrato y gemfibrozil), niacina, secuestradores de ácidos biliares, ezetimiba, lomitapida, fitoesteroles y las sales, hidratos, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, mezclas de cualquiera de los anteriores y similares.

[082] Los agentes activos nutracéuticos adecuados pueden incluir, pero no se limitan 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, germanio, productos glandulares, clorhidrato de glucosamina, sulfato de glucosamina, hidroximetilbutirato, inmunoglobulina, ácido láctico, L-carnitina, productos hepáticos, ácido málico, maltosa anhidra, manosa (d-manosa), metilsulfonilmetano, fitoesteroles, ácido picolínico, piruvato, extracto de levadura roja, S-adenosilmetionina, levadura de selenio, cartílago de tiburón, teobromina, sulfato de vanadilo y levadura.

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

[084] Los agentes activos vitamínicos adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, los siguientes: ácido ascórbico (vitamina C), vitaminas B, biotina, vitaminas liposolubles, ácido fólico, ácido hidroxicátrico, inositol, ascorbatos 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 liposolubles.

[085] Los agentes activos adecuados de los suplementos herbales pueden incluir, pero no se limitan a, los siguientes: árnica, arándano, cimicífuga, 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, sen, soya, hipérico, saw palmetto, cúrcuma, valeriana.

[086] Ejemplos de otros posibles agentes activos incluyen, pero no se limitan a, anti-histamínicos (por ejemplo, ranitidina, dimenhidrinato, difenhidramina, clorfeniramina y maleato de dexclorfeniramina), agentes anti-inflamatorios no esteroideos (por ejemplo, aspirina, celecoxib, inhibidores de la Cox-2, diclofenaco, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, fluprofeno, ácido buclórico, indometacina, sulindaco, zomepiraco, tiopinaco, zidometacina, acemetacina, fentiazaco, clidanaco, oxpinaco, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, aceclofenaco, aloxiprina, 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, sulindaco, sulfipirazona, tenoxicam, ácido tiaprofénico, tolmetina. sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos) y acetaminofén, anti-eméticos (por ejemplo, metoclopramida, metilnaltrexona), anti-epilépticos (por ejemplo, feniloína, meprobtato y nitrazepam), vasodilatadores (por ejemplo, nifedipino, papaverina, diltiazem y nicardipino), agentes anti-tusivos y expectorantes (por ejemplo, fosfato de codeína), anti-asmáticos (por ejemplo, teofilina), anti-ácidos, anti-espasmódicos (por ejemplo, atropina, escopolamina), anti-diabéticos (por ejemplo, insulina), diuréticos (por ejemplo, ácido etacrínico, bendroflutiazida), anti-hipotensivos (por ejemplo, propranolol, clonidina), anti-hipertensivos (por ejemplo, clonidina, metildopa), broncodilatadores (por ejemplo, albuterol), esteroides (por ejemplo, hidrocortisona, triamcinolona, prednisona), anti-bióticos (por ejemplo, tetraciclina), anti-hemorroidales, hipnóticos, psicotrópicos, anti-diarreicos, mucolíticos, sedantes, descongestionantes (por ejemplo, pseudoefedrina), laxantes, vitaminas, estimulantes (incluidos supresores del apetito como fenilpropanolamina) y cannabinoides, así como sales, hidratos, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[087] El agente activo también puede ser una benzodiazepina, un barbitúrico, estimulantes o mezclas de los mismos. El término "benzodiazepinas" se refiere a una benzodiazepina y fármacos que son derivados de una benzodiazepina que son capaces de deprimir el sistema nervioso central. Las benzodiazepinas incluyen, pero no se limitan a, alprazolam, bromazepam, clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, halazepam, ketazolam, lorazepam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam,

triazolam, metilfenidato, así como sus sales, hidratos, solvatos, profármacos y mezclas farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los antagonistas de las benzodiazepinas que pueden utilizarse como agente activo incluyen, pero no se limitan a, flumazenil, así como sales, hidratos, solvatos y mezclas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[088] 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 y secobarbital, así como sus sales, hidratos, solvatos, profármacos y mezclas farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los antagonistas barbitúricos que pueden utilizarse como agente activo incluyen, pero no se limitan a, anfetaminas, así como sus sales, hidratos, solvatos y mezclas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

[090] Las formas de dosificación de conformidad con la descripción incluyen varios agentes activos y sus sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. 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 metálicas tales como sodio, potasio y cesio, y similares; metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio, y similares; sales de aminas orgánicas tales como trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, y similares.

[091] Como se utiliza en este documento, los términos "terapéuticamente eficaz" y "cantidad eficaz" se refieren a la cantidad de agente activo o la velocidad a la que se administra que es necesaria para producir un resultado terapéutico deseado.

[092] Como se utiliza en este documento, "cubierta" o "composición de cubierta" se refieren a la cubierta de una cápsula de gelatina blanda que encapsula un material de relleno.

[093] Todas las referencias a % en peso a través de la especificación y las reivindicaciones se refieren al peso del componente en referencia al peso de la composición completa y

también pueden designarse como p/p.

[094] Como se utiliza en este documento, “material de relleno” o “relleno” se refiere a la composición que está encapsulada por la cubierta de la cápsula y contiene al menos un ingrediente farmacéuticamente activo.

[095] Como se utiliza en este documento, “aproximadamente” se refiere a cualquier valor que está dentro de una variación de $\pm 10\%$, de modo que “aproximadamente 10” podría incluir desde 9 hasta 11. Como se utiliza en este documento, “un”, “una” o “el/la” se refieren a uno o más, a menos que se especifique lo contrario. De este modo, por ejemplo, la referencia a “un excipiente” incluye tanto un solo excipiente como una mezcla de dos o más excipientes diferentes, y similares.

[096] La mención de rangos de valores aquí descritos está solamente propuesta para servir como método abreviado para referirse individualmente a cada valor que cae dentro del rango, a menos que se indique lo contrario, y cada valor separado se incorpora a la especificación como si se mencionara individualmente. Todos los métodos descritos en este documento pueden ejecutarse en cualquier orden adecuado, a menos que se indique lo contrario o el contexto lo contradiga claramente.

[097] El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o expresiones ejemplares (por ejemplo, “tales como”) que se proporcionan en este documento, está propuesto para ilustrar ciertos materiales y métodos y no limita su alcance. Ningún lenguaje en la especificación debe ser construido como una indicación de que algún elemento no reivindicado sea esencial para la práctica de los materiales y métodos descritos.

[098] Además del osmógeno, otros materiales de relleno adecuados incluyen agentes saborizantes, agentes endulzantes, agentes colorantes y rellenos, u otros excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como tintes sintéticos y óxidos minerales. Las cantidades adecuadas de ingrediente activo y excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser determinadas fácilmente por uno de habilidad ordinaria en la técnica.

[099] En una modalidad, la gelatina en la composición de cubierta puede incluir gelatina de Tipo A, gelatina de Tipo B, gelatina de piel de burro y/o gelatina de hueso, utilizadas solas o en combinación. En una modalidad, la gelatina es una gelatina de bloom 250 (una gelatina de alto peso molecular para formar más reticulaciones; el bloom no se correlaciona necesariamente con el peso molecular). En otra modalidad, solo hay un tipo de gelatina. En aún otra modalidad, la gelatina es una combinación de al menos dos tipos de gelatina. En una modalidad, la cantidad de gelatina en la composición de cubierta es aproximadamente 40% en peso hasta aproximadamente 80% en peso, más preferiblemente desde aproximadamente 45% en peso hasta aproximadamente 75% en peso, y muy

preferiblemente desde aproximadamente 50% en peso hasta aproximadamente 70% en peso.

[100] En una modalidad, la composición de cubierta de la cápsula comprende hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC"). En una modalidad, la cantidad de derivado de celulosa (por ejemplo, metilcelulosa o HPMC) en la composición de cubierta de la cápsula es aproximadamente 0,15% en peso hasta aproximadamente 4,0% en peso, más preferiblemente desde aproximadamente 0,20% en peso hasta aproximadamente 2,0% en peso, y muy preferiblemente desde aproximadamente 0,25% en peso hasta aproximadamente 1,4% en peso. En algunas modalidades, la composición de cubierta de la cápsula puede comprender HPMC, metilcelulosa (MC), hidroxipropilcelulosa (HPC) o combinaciones de las mismas. El derivado de celulosa puede añadirse a la cubierta de la cápsula para mitigar la posible reducción de la resistencia del gel. La concentración de derivado de celulosa en la composición de cubierta puede ser una cantidad eficaz para mejorar la resistencia del gel, pero no tan alta que podría interferir con el sellado.

[101] En algunas modalidades, la composición de cubierta puede comprender pectina, por ejemplo, una pectina de bajo metoxi. En una modalidad, la pectina de bajo metoxi puede ser pectina LM (P-25), pectina LM (445C), pectina LM (100C) o una combinación de las mismas. La adición de pectina contribuye a la naturaleza de la forma de dosificación. Sin embargo, un exceso de pectina en la forma de dosificación puede reducir la resistencia del gel de la cápsula de gelatina blanda, lo que a su vez puede afectar negativamente su sellabilidad. Por lo tanto, se puede añadir pectina a la forma de dosificación en una concentración que es suficientemente alta para formar una forma de dosificación y, al mismo tiempo, es suficientemente baja para mitigar la reducción de la resistencia del gel. En una modalidad, una cantidad de pectina de metoxi bajo en la composición de cubierta es aproximadamente 2% en peso hasta aproximadamente 20% en peso, desde aproximadamente 3% en peso hasta aproximadamente 15% en peso, desde aproximadamente 3% en peso hasta aproximadamente 5,5% en peso, y desde aproximadamente 5% en peso hasta aproximadamente 10% en peso. El grado de esterificación en la pectina incorporada en la composición de cubierta puede ser inferior de aproximadamente 50%, o puede variar desde aproximadamente 10% hasta aproximadamente 50%, desde aproximadamente 20% hasta aproximadamente 40%, o desde aproximadamente 25% hasta aproximadamente 35%. En ciertas modalidades, la pectina puede estar presente en combinación con un polímero acrílico (por ejemplo, de aproximadamente 10% hasta aproximadamente 30%), tal como metacrilato de N,N-dimetilaminoetilo con metacrilato de metilo y metacrilato de butilo (Eudragit EPO®). En tal

modalidad, la pectina previene la solubilidad bajo condiciones ácidas y el polímero acrílico previene la solubilidad en condiciones básicas.

[102] En una modalidad, el plastificante en la composición de cubierta puede incluir glicerol, glicerina, sorbitol y combinaciones de los mismos. Otros plastificantes adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, plastificantes de alcohol de azúcar tales como isomalta, maltitol, xilitol, eritritol, adonitol, dulcitol, pentaeritritol o manitol; o plastificantes de poliol tales como diglicerina, etilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, dipropilenglicol, un polietilenglicol de hasta 10,000 PM, neopentilglicol, propilenglicol, 1,3-propanodiol, 2-metil-1,3-propanodiol, trimetilolpropano, un poliéter poliol, etanolaminas; y mezclas de los mismos. Otros plastificantes ejemplares también pueden incluir, sin limitaciones, polímeros de bajo peso molecular, oligómeros, copolímeros, aceites, moléculas orgánicas pequeñas, polioles de bajo peso molecular que tienen hidroxilos alifáticos, plastificantes de tipo éster, éteres de glicol, poli(propilenglicol), polímeros multibloque, polímeros de bloque único, plastificantes de tipo éster de citrato y triacetina. Tales plastificantes pueden incluir 1,2-butilenglicol, 2,3-butilenglicol, estirenglicol, éter monoisopropílico de monopropilenglicol, éter monoetílico de propilenglicol, éter monoetílico de etilenglicol, éter monoetílico de dietilenglicol, lactato de sorbitol, lactato de etilo, lactato de butilo, glicolato de etilo, sebacato de dibutilo, citrato de acetiltributilo, citrato de trietilo, monoestearato de glicerilo, polisorbato 80, citrato de acetiltriethyl, citrato de tributilo y glicolato de alilo, y mezclas de los mismos.

[103] En una modalidad, la cantidad de plastificante en la composición de cubierta es aproximadamente 15% en peso hasta aproximadamente 40% en peso, más preferiblemente desde aproximadamente 20% en peso hasta aproximadamente 35% en peso, y muy preferiblemente desde aproximadamente 25% en peso hasta aproximadamente 30% en peso.

[104] En algunas modalidades, la composición de cubierta puede incluir una capa soluble en combinación con un recubrimiento insoluble. En algunas modalidades, la composición de cubierta incluye una capa insoluble. En algunas modalidades, la composición de cubierta puede incluir una capa soluble en contacto con el material de relleno, o una capa insoluble puede estar en contacto con el material de relleno. En algunas modalidades, la capa soluble puede incluir un polímero soluble y excipientes adicionales, como se describe en este documento. En algunas modalidades, la capa insoluble puede incluir un material resistente a la desintegración, un material resistente básico o una combinación de estos, y un excipiente adicional, como se describe en este documento.

[105] En algunas modalidades, la cápsula descrita en este documento puede incluir un orificio en la composición de cubierta con una capa insoluble, o un orificio en la composición

de cubierta con una capa soluble en combinación con un recubrimiento insoluble. A continuación, la cápsula se expone al agua, de modo que esta pueda penetrar la composición de cubierta y generar una presión osmótica que libere el material de relleno a través del orificio. En algunas modalidades, el agua puede mezclarse con el material de relleno para diluirlo en la cápsula, ya que el agente activo, incluido el osmógeno, se libera lentamente a través del orificio. Cabe destacar que, dependiendo del agente activo, puede ser indeseable que el agua se mezcle con el material de relleno. Por lo tanto, para evitar la mezcla con el material de relleno, puede haber una capa de osmógeno separada en la cápsula que actúe como un pistón para impulsar el material de relleno a través del orificio, como se ilustra en las Figuras 3B y 3C.

[106] En otras modalidades la composición de cubierta puede comprender opcionalmente agentes adicionales tales como agentes colorantes, agentes saborizantes, agentes endulzantes, rellenos, anti-oxidantes, diluyentes, modificadores de pH u otros excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables tales como tintes sintéticos y óxidos minerales.

[107] Agentes colorantes adecuados ejemplares pueden incluir, pero no se limitan a, colores tales como blanco, negro, amarillo, azul, verde, rosa, rojo, naranja, violeta, índigo y marrón. En modalidades específicas, el color de la forma de dosificación puede indicar su contenido (por ejemplo, uno o más agentes activos) contenido en esta.

[108] Agentes saborizantes adecuados ejemplares pueden incluir, pero no se limitan a, “extracto de sabor” obtenido mediante la extracción de una parte de una materia prima, por ejemplo, material animal o vegetal, a menudo utilizando un solvente tal como etanol o agua; esencias naturales obtenidas mediante la extracción de aceites esenciales de las flores, frutos, raíces, etc., o de plantas enteras.

[109] Agentes saborizantes ejemplares adicionales que pueden estar en la forma de dosificación incluyen, pero no se limitan a, compuestos para refrescar el aliento como mentol, hierbabuena y canela, granos de café, otros sabores o fragancias tales como sabores frutales (por ejemplo, cereza, naranja, uva, etc.), especialmente aquellos utilizados para la higiene bucal, así como también agentes activos utilizados en la limpieza dental y bucal, tales 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.

[110] Agentes endulzantes ejemplares pueden incluir, pero no limitarse a, uno o más endulzantes artificiales, uno o más endulzantes naturales, o una combinación de los mismos. Los endulzantes artificiales incluyen, por ejemplo, acesulfamo y sus varias sales

tales como la sal de potasio (disponible como Sunett®), alitamo, aspartamo (disponible como NutraSweet® y Equal®), sal de aspartamo-acesulfamo (disponible como Twinsweet®), neohesperidina dihidrochalcona, naringina dihidrochalcona, compuestos de dihidrochalcona, neotamo, ciclamato de sodio, sacarina y sus varias sales como la sal de sodio (disponible como Sweet'N Low®), stevia, derivados de cloro de sacarosa como sucralosa (disponible como Kaltame® y Splenda®) y mogrosidas. Los endulzantes naturales incluyen, por ejemplo, glucosa, dextrosa, azúcar invertido, fructosa, sacarosa, glicirricina; glicirricinato monoamónico (comercializado bajo el nombre comercial MagnaSweet®); Stevia rebaudiana (esteviósido), endulzantes naturales intensivos tales como Lo Han Kuo, polioles tales como sorbitol, manitol, xilitol, eritritol y similares. Algunos sabores también pueden utilizarse como agentes de reticulación.

[111] La encapsulación del material de relleno puede realizarse de cualquier manera convencional. Como un ejemplo, se puede utilizar una encapsulación con matriz rotatoria.

[112] De conformidad con una modalidad, se prepara una cápsula de gelatina blanda mediante el proceso que comprende los pasos de: (a) preparar el material de relleno, el material de relleno comprende al menos un ingrediente farmacéuticamente activo y un osmógeno; y (b) encapsular el material de relleno del paso (a) en una composición de cubierta semi-permeable como se describe en este documento.

[113] Con referencia ahora a las Figuras, la Figura 1 muestra el desarrollo de una cápsula rellena de líquido en una modalidad de la presente descripción 100. Como se puede observar en el bloque A de la Figura 1, se preparó una cápsula 110 que tiene un material de relleno y una composición de cubierta. En algunas modalidades, la composición de cubierta puede incluir un material formador de película y/o un material resistente a la degradación como se describe en este documento. La composición de cubierta puede incluir materiales insolubles o resistentes a la desintegración, o puede estar recubierta con una sustancia para lograr este efecto. Por ejemplo, la cubierta resistente a la desintegración puede incluir gelatina reticulada u otros polímeros, tales como alginato o carragenina. En algunas modalidades, el material formador de película puede incluir un polímero, gelatina o una combinación de los mismos. En algunas modalidades, el material de relleno puede ser hipoosmótico, lo que provocará la migración de agua al interior de la cápsula. En algunas modalidades, el material de relleno puede no ser hipoosmótico, tal como los aceites, y no se diluirá cuando el agua migre al interior de la cápsula. Cuando el material de relleno no es hipoosmótico, se le añade un osmógeno. Alternativa, se puede utilizar un sistema de relleno de dos componentes en la cápsula, donde un extremo se llena con un material de relleno y el otro con un osmógeno. De esta forma, al aplicar presión, el osmógeno puede desplazarse

a través de la cápsula y expulsar el material de relleno de la cápsula.

[114] En el bloque B, la cápsula se perforó utilizando un estilete 1085. Se debe entender que la cápsula puede perforarse utilizando una herramienta diferente, tal como una aguja o un láser. El estilete puede tener una variedad de tamaños dependiendo de la administración objetivo de la dosificación. En algunas modalidades, el estilete puede tener un calibre de 15 hasta aproximadamente calibre 2. En el bloque C, el estilete 105 es eliminado de la cápsula 110 para crear un orificio 115 en la cápsula. Se entiende que el tamaño del orificio 115 corresponde al tamaño del estilete.

[115] Después de ser perforada, la cápsula 110 es luego colocada en agua en el bloque D. Como se puede observar en el bloque E, cuando la cápsula 110 se coloca en el agua, el material de relleno 120 migra fuera de la cápsula a través del orificio. Por ejemplo, el agua puede entrar en el interior de la cápsula, lo que fuerza la salida del material de relleno 120 fuera de la cápsula. De este modo, se produce un periodo de suministro relativamente constante del material de relleno 102, que ocurrirá y disminuirá gradualmente a medida que el contenido de la cápsula se llega a ser diluido.

[116] En la Figura 2 se ilustra un sistema de dispensación 200, de conformidad con una modalidad de la presente descripción. En la Figura 2, se cargan 8 cápsulas 210 en un carrusel 215. El carrusel 215 puede girarse hasta alinearse con el estilete 205. El estilete 205 puede ser oprimido, el cual entonces perfora la cápsula 210. La cápsula 20 entonces se expulsa del carrusel 215. Se cree que tal sistema de dispensación 200 puede proporcionar un método conveniente para suministrar un sistema de suministro sostenido de líquido. Es decir, el sistema de dispensación 200 también asegura un uso apropiado por parte del paciente.

[117] En la Figura 3A, se muestra una sección transversal de una cápsula 300, de conformidad con una modalidad de la presente descripción. La cápsula 300 incluye un material de relleno 315. Este material de relleno 315 incluye un osmógeno. En algunas modalidades, el osmógeno puede incluir sales inorgánicas, carbohidratos, sales osmóticas, un óxido de polialquileño o una combinación de los mismos. En algunas modalidades, el osmógeno puede incluir óxido de polietileno, cloruro de sodio, fructosa 3, cloruro de potasio, sacarosa, xilitol, sorbitol, dextrosa, ácido cítrico, ácido tartárico, manitol, sulfato de potasio, lactosa, ácido fumárico, ácido adípico, lactosa-fructosa, dextrosa-fructosa, sacarosa-fructosa, manitol-fructosa, cloruro de sodio, fructosa, lactosa-sacarosa, cloruro de potasio, lactosa-dextrosa, manitol-dextrosa, dextrosa-sacarosa, manitol-sacarosa, sacarosa, manitol-lactosa, dextrosa, sulfato de potasio, manitol, fosfato de sodio tribásico-12H₂O, fosfato de sodio dibásico-12H₂O, fosfato de sodio dibásico-7H₂O, fosfato de sodio

monobásico-H₂O, fosfato de sodio anhidro dibásico, o una combinación de los mismos. En algunas modalidades, el material de relleno incluye además un agente activo, como se describe en este documento.

[118] La cápsula 300 incluye además una composición de cubierta que incluye una cubierta soluble 310 que encapsula el material de relleno 315. La cápsula 300 también incluye un recubrimiento insoluble 305 que está en contacto directo con la cubierta soluble 310. Debe entenderse que no hay espacio entre el recubrimiento insoluble 305 y la cubierta soluble 310. En algunas modalidades, la cubierta soluble 310 puede incluir un polímero, gelatina, un plastificante, pectina, dextrosa o una combinación de estos. En algunas modalidades, el polímero puede incluir hidroximetilcelulosa. En algunas modalidades, la pectina puede incluir pectina amidada o no amidada. En algunas modalidades, el plastificante puede incluir glicerol, glicerina, sorbitol, un monooleato de polietilensorbitán o una combinación de estos. Otros plastificantes adecuados pueden incluir, pero no limitarse a, plastificante de alcohol de azúcar tal como isomalt, maltitol, xilitol, eritritol, adonitol, dulcitol, pentaeritritol o manitol; o plastificante de poliol tal como diglicerina, etilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, dipropilenglicol, un polietilenglicol de hasta 10,000 MW, neopentilglicol, propilenglicol, 1,3-propanodiol, 2-metil-1,3-propanodiol, trimetilolpropano, un poliéter poliol, etanolaminas; y mezclas de los mismos. Otros plastificantes ejemplares también pueden incluir, sin limitaciones, polímeros de bajo peso molecular, oligómeros, copolímeros, aceites, moléculas orgánicas pequeñas, polioles de bajo peso molecular que tienen hidroxilos alifáticos, plastificantes de tipo éster, éteres de glicol, poli(propilenglicol), polímeros multibloque, polímeros de bloque único, plastificantes de tipo éster de citrato y triacetina. Tales plastificantes pueden incluir 1,2-butilenglicol, 2,3-butilenglicol, estirenglicol, éter monoisopropílico de monopropilenglicol, éter monoetílico de propilenglicol, éter monoetílico de etilenglicol, éter monoetílico de dietilenglicol, lactato de sorbitol, lactato de etilo, lactato de butilo, glicolato de etilo, sebacato de dibutilo, citrato de acetiltributilo, citrato de trietilo, monoestearato de glicerilo, polisorbato 80, citrato de acetiltriethyl, citrato de tributilo y glicolato de alilo, y mezclas de los mismos. En otra modalidad, la cubierta soluble 310 puede estar ausente, y solo está presente la cubierta insoluble 305, que encapsula el material de relleno 315.

[119] En algunas modalidades, el recubrimiento insoluble puede incluir una gelatina reticulada, tal como se describe en este documento. La gelatina reticulada puede formarse utilizando un azúcar reductor, un aldehído, iones divalentes o un polímero de amina. El polímero de amina, como la polilisina, puede reticularse con la gelatina en presencia de un aldehído, tal como el formaldehído. En algunas modalidades, la gelatina puede reticularse

en presencia del azúcar reductor sin el uso de un aldehído. En algunas modalidades, el recubrimiento insoluble puede incluir un material resistente a la desintegración, tal como se describe en este documento.

[120] En las Figuras 3B y 3C se muestra una modalidad alternativa de la cápsula 300. En tales Figuras, la composición de cubierta puede incluir una capa soluble 310 en combinación con una capa insoluble 305. En algunas modalidades, la composición de cubierta solo incluye una capa insoluble 305. En la cápsula 300 de las Figuras 3B y 3C, el material de relleno 315 se prepara en combinación con un osmógeno 320. Cuando la cápsula 300 se expone al agua, se crea presión que provoca que el osmógeno 320 empuje el material de relleno 315 para liberarlo de la cápsula 300, como se describe a lo largo de la presente descripción.

[121] En referencia a la Figura 4, en el bloque A, se prepara una cápsula 405 rellena de líquido que tiene un material de relleno 410, que puede ser el material de relleno descrito con relación a la Figura 1 o cualquier otro material de relleno descrito en este documento. La cápsula 405 rellena de líquido incluye además una composición de cubierta, que puede ser la composición de cubierta descrita con relación a la Figura 1. La cápsula 405 rellena de líquido se perfora entre los bloques A y B para formar un agujero u orificio 415 en la composición de cubierta. La cápsula 405 puede perforarse utilizando un láser, una perforadora, un estilete o una aguja para formar el orificio 415. El orificio 415 puede estar formado para tener un tamaño de diámetro de aproximadamente 600 μm hasta aproximadamente 1 mm, aproximadamente 700 μm hasta aproximadamente 900 μm , o aproximadamente 750 μm hasta aproximadamente 850 μm . Después de formar el orificio 415, entonces se sella en el bloque C con un tapón 420. Para taponar el orificio, se aplica un pulverizador piezoeléctrico a la cápsula. El pulverizador forma entonces un tapón 420 de manera que la cápsula 405 puede ser almacenada hasta que la cápsula es expuesta al agua. La cápsula 405 es opcionalmente recubierta además con un recubrimiento soluble adicional 425 en el bloque D. En algunas modalidades, la cápsula 405 llena de líquido puede no someterse a un tope de sellado del bloque C, pero se recubre con un recubrimiento soluble adicional 425 del bloque D. De este modo, la cápsula 405 puede taponarse, recubrirse o taponarse y recubrirse.

[122] Como se entiende en este documento, el término "cubrir" puede intercambiarse con "revestimiento" o "recubrimiento" y se refiere a una capa envolvente alrededor de una cápsula. La capa envolvente o recubrimiento 425 es soluble de conformidad con esta descripción. El recubrimiento 425 está en contacto directo con el tapón 420 y la composición de cubierta de la cápsula 405. De este modo, la cápsula 405 puede almacenarse y

posteriormente exponerse al agua, lo que provocará la liberación lenta del material de relleno, como se describe en este documento. Si no se realiza el paso de sellado del bloque C, el proceso de recubrimiento del bloque D se realizará continuamente mientras se perfora la cápsula para evitar fugas excesivas antes de recubrir la cápsula.

EJEMPLOS

[123] Modalidades específicas de la invención serán ahora descritas por referencia a los siguientes ejemplos. Se entiende que estos ejemplos se describen únicamente a modo de ilustración de la invención y no deben interpretarse en modo alguno como una limitación del alcance de la presente invención.

EJEMPLO 1

[124] Las cápsulas de gelatina blanda se prepararon con una cubierta de cápsula que incluye gelatina, sorbitán de sorbitol, glicerina y agua y un material de relleno que incluye acetaminofeno, povidona, polietilenglicol 600, acetato de potasio y agua.

[125] La reticulación de la composición de cubierta se realizó incubando las cápsulas en un desecador de vidrio, equilibrado con formaldehído al 37% en solución acuosa, durante 24 horas. Antes de colocarlas, se transfirieron 80 cápsulas al desecador y se colocaron en monocapa en una placa. A las 3, 6, 12 y 24 horas, se retiraron 20 cápsulas del desecador y se colocaron en un frasco de vidrio de 60 cc con tapa.

[126] Se realizaron pruebas de desintegración con una cápsula de cada grupo de reticulación colocada en 800 ml de fluido gástrico simulado (FGS, pH 1,6), precalentado a 37,4 °C. La liberación de acetaminofén (APAP) se midió en tiempo real mediante la tecnología de fibra óptica Pion. Después de 30 minutos, se añadió fluido intestinal simulado en ayunas concentrado (FaSSIF) hasta alcanzar un pH final de aproximadamente 6. La liberación se midió durante 5 a 12 horas desde el inicio del experimento.

[127] La Figura 5 muestra el porcentaje de liberación a lo largo del tiempo de las cápsulas no reticuladas, las cápsulas reticuladas de 12 horas sin orificio, las cápsulas reticuladas de 12 horas con orificio perforado con una aguja de calibre 18 y las cápsulas reticuladas de 12 horas con orificio perforado con una aguja de calibre 21. Como se puede observar en la Figura 5, las cápsulas no reticuladas mostraron una liberación inmediata. Las cápsulas con orificio perforado con una aguja de calibre 18, reticuladas durante 12 horas, mostraron un perfil de liberación continua. Las cápsulas con un orificio formado con una aguja de calibre 21 que se reticuló durante 12 horas mostraron un perfil de liberación de tipo pulsátil debido al orificio más pequeño y la alta viscosidad del material de relleno, es decir, la presión interna

se acumula y provoca un pulso de liberación que alivia la presión, seguido de la acumulación de presión y un segundo pulso, etc. Las cápsulas que se reticularon durante 12 horas sin orificio muestran una acumulación de presión interna seguida de la ruptura de la cápsula que crea un orificio grande y un perfil de liberación continuo.

[128] En resumen, los inventores creen que el perfil de liberación se verá afectado por el osmógeno, el grado de permeabilidad al agua (por ejemplo, reticulación), el tamaño del orificio, la elasticidad de la cubierta y la viscosidad del relleno.