

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 972 665**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/64 (2006.01)

A61K 9/66 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/42 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.03.2016 E 20150128 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2024 EP 3682872**

54 Título: **Cápsulas liquisoft**

30 Prioridad:

26.03.2015 US 201562138468 P

02.10.2015 US 201562236297 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

13.06.2024

73 Titular/es:

PATHEON SOFTGELS INC. (100.0%)

4125 Premier Drive

High Point, NC 27265, US

72 Inventor/es:

ZHAO, YINYAN;

HU, YUNHUA;

WILLIAMS, MERVIN;

DYAKONOV, TATYANA;

GOSANGARI, SAUJANYA;

YANG, CHUE;

VAN DUIJNHOFEN, HENRICUS MARINUS

GERARDUS MARIA;

PIEST, MARTIN y

FATMI, AQEEL A.

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 972 665 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Cápsulas liquisoft

5 Referencia cruzada a aplicaciones relacionadas

La presente solicitud reivindica la prioridad de las solicitudes de patente provisional de EE. UU. n.º 62/138.468, presentada el 26 de marzo de 2015, y 62/236.297, presentada el 2 de octubre de 2015. La presente solicitud está relacionada con la solicitud de patente de EE. UU. n.º 15/080.614, presentada el 25 de marzo de 2016.

10 Campo técnico

En el presente documento, se describen composiciones farmacéuticas orales adecuadas para masticar, chupar o disolver por vía bucal que comprenden cápsulas de gel blando y rellenos líquidos, métodos para elaborar las mismas y el uso de las mismas en métodos para tratar a sujetos que las necesitan. En particular, se describen composiciones farmacéuticas orales que comprenden cápsulas de gel blando masticables, chupables o disolubles con diversas composiciones de relleno fluido. El objeto de la presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

20 ANTECEDENTES

Las formas de dosificación masticables normalmente se fabrican como sólidos, tales como comprimidos masticables, o semisólidos elásticos, tales como gomas de mascar, geles moldeados o cápsulas de gelatina blanda masticables. Aunque las formas semisólidas elásticas proporcionan una mejor sensación en la boca y una mejor aceptación por parte del cliente, las cápsulas de gelatina blanda masticables (por ejemplo, “geles blandos”) tienen la ventaja de poder ingerirse y pueden administrar cantidades precisas de ingredientes activos a la cavidad oral y al sistema digestivo.

Los geles blandos han ganado popularidad y aceptación debido a sus elegantes y transparentes envoltentes de gelatina. Además, las cápsulas de gel blando son uniformes, estables, se disuelven rápidamente, permiten formulaciones líquidas y son más fáciles de tragar para la mayoría de los sujetos.

Las cápsulas de gel blando normalmente están formadas por un envoltente de la cápsula que encapsula un relleno de matriz líquida. El usuario puede masticar varios tipos de cápsulas de gel blando. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE. UU. n.º 6.258.380; 8.097.279; 8.241.665; 8.414.916; y 8.765.174. El sujeto mastica tales cápsulas blandas masticables para liberar el contenido del relleno en la boca, en lugar de tragar la cápsula con el relleno todavía encapsulado dentro del envoltente. Frecuentemente, el relleno de las cápsulas blandas masticables contiene cantidades sustanciales de gelatina, lo que confiere al relleno una característica semisólida, en lugar de un carácter verdaderamente líquido.

Aunque las cápsulas blandas masticables proporcionan un sistema de dosificación eficaz, la aceptación por parte de los usuarios se ha visto limitada por las propiedades organolépticas de las cápsulas, que a veces son criticadas por ser de textura parecida al cuero o gomosas. Las cápsulas blandas masticables a veces tienen una diferencia distinguible entre el envoltente y el relleno en términos de textura y sensación en la boca. Algunos usuarios experimentan dificultades para consumir la cubierta masticada después de que se haya liberado el relleno interno. Además, las cápsulas blandas masticables tienden a endurecerse a lo largo del tiempo.

Por lo tanto, existe una necesidad insatisfecha de formas de dosificación de cápsulas blandas masticables que comprendan rellenos líquidos, donde el envoltente de la cápsula pueda masticarse, chuparse o que se disuelva en la boca y libere el ingrediente activo en forma líquida en la cavidad oral. En consecuencia, resulta deseable desarrollar cápsulas de gelatina blanda masticables que tengan propiedades organolépticas deseables que puedan chuparse o que se disuelvan lentamente en la boca para liberar rellenos líquidos refrescantes o de sabor agradable.

El documento US 2014/0363503 A1 divulga una formulación de matriz para una cápsula masticable blanda que incluye una composición formadora de gel, un plastificante, un modificador de polímero y agua.

55 Resumen

La presente invención proporciona una composición farmacéutica oral y materia relacionada, como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Las realizaciones ilustrativas son remedios de dispensación sin receta (OTC) para la tos y el resfriado; fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para tratar el dolor; saciantes de nicotina, terapia de reemplazo de nicotina o terapia para dejar de fumar; refrescantes del aliento o tratamientos para la halitosis; tratamientos para malestares temporales del estómago y del tubo gastrointestinal; o los medios de administración de cualquiera de los productos farmacéuticos activos descritos en el presente documento.

En un aspecto descrito en el presente documento, el ingrediente farmacéutico activo comprende uno o más de:

5 astemizol, azelastina, azatadina, bromfeniramina, carbinoxamina, cetirizina, clorfeniramina, clemastina, ciproheptadina, desloratadina, dexbromfeniramina, dexclorfeniramina, difenhidramina, fexofenadina, hidroxizina, levocetirizina, loratadina, fenindamina, feniramina, feniltoloxamina, prometazina, pirlamina, terfenadina, tripeleennamina, triprolidina, acetil dihidrocodeína, benproperina, benzonatato, bencilmorfina, bromuro de bibenzonio, butamirato, butorfanol, carbetapentano, clofedianol, clobutinol, clofedanol, cloperastina, codeína, dextrometorfano, bromhidrato de dextrometorfano, diacetilmorfina, dibunato, dihidrocodeína, dimemorfano, dimetoxanato, difenhidramina, dropropizina, droxipropina, etilmorfina, fefrilato, glaucina, hidrocodona, hidromorfona, isoaminile, láudano, levodropropizina, levometadona, levopropoxifeno, meprotixol, metadona, morclofona, nepinalona, nicocodina, nicodicodina, normetadona, noscapina, oxeladina, oxolamina, pentoxiverina, folcodina, pipazetato, piperidiona, prenoxdiazina, tipepidina, zipeprol, acetilcisteína, raíz de Altea, ambroxol, pentasulfuro de antimonio, bromhexina, carbocisteína, cineol, combinaciones, combinaciones, creosota, clorhidrato de dembrexina, domiodol, dornasa alfa, eprazinona, erdoesteína, guaiacolsulfonato, guaifenesina, *Hederae heliçis folium*, ipecacuana, letosteína, levo verbenona, manitol, mesna, neltenexina, yoduro de potasio, senega, soberrol, estepronina, tiopronina, tiloxapol, pseudoefedrina, cetirizina, loratadina, fexofenadina, difenhidramina, levocetirizina, desloratadina, fenol, etanol, timol, eucaliptol, etanol, salicilato de metilo, gluconato de clorhexidina, cloruro de cetilpiridinio, hexetidina, triclosán, peróxido de hidrógeno, bromuro de domifén, subsalicilato de bismuto, clorhidrato de loperamida, hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, silicato de simeticona de aluminio y magnesio, carbonato de aluminio, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, hidrotalcita, magaldrato, cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina, lansoprazol, omeprazol, esomeprazol, rabeprazol, pantoprazol, dexlansoprazol, difenoxilato, dicitlomina, loperamida, rifaximina, alosetrón, colestiramina, linaclotida, lubiprostona, metilcelulosa, policarbofilo, psilio, aceite mineral, glicerol, docusato de sodio, bicarbonato de sodio, fosfato de sodio, citrato de magnesio, óxido de magnesio, sulfato de magnesio, bisacodilo, senósidos, senna, aceite de ricino, alclometasona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, cortivazol, deflazacort, desoxicorticosterona, desonida, desoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, flucorolona, fludrocortisona, fludroxicortida, flumetasona, flunisolida, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluocortina, fluocortolona, fluorometolona, fluperolona, fluticasona, propionato de fluticasona, fluprednido, formocortal, halcinonida, halometasona, aceponato de hidrocortisona, buteprato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, loteprednol, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, aceponato de metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicarboato, prednisona, prednisolona, prednilideno, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, ulobetasol, 5-fluorouracilo, 5-fluorodeoxiuridina, capecitabina, suplementos de calcio, calcimiméticos, cinacalcet, nicotina, nicotina polacrilex, bupropión, vareniclina, disulfiram, carbimida de calcio, acamprosato, naltrexona, buprenorfina, metadona, levacetilmetadol, lofedidina, betahistina, cinarizina, flunarizina, acetilileucina, gangliósidos, derivados de gangliósidos, tirilazad, riluzol, xaliprodeno, ácido hidroxibutírico, amifampridina, doxilamina, clorhidrato de difenhidramina, melatonina, 1-teanina, monofluorofosfato, lactoferrina, liozima, lactoperoxidasa, glucosa oxidasa, mutanasa, dextransasa, glicerol, peróxido de carbamida, bicarbonato de sodio, sílice hidratada, dióxido de silicio, polivinilpirrolidona, nitrato de potasio, monofluorofosfato de sodio, tripoliifosfato de sodio, cloruro de estroncio, nitrato de potasio, acetato de estroncio, cloruro de estroncio, fosfosilicato de calcio y sodio, benzocaína, lidocaína, aceite de clavo, bicarbonato de sodio, ácido cítrico, ácido tartárico, aspirina, ibuprofeno, aceclofenaco, acemetacina, aloxiprina, azapropazona, benorilato, bromfenaco, carprofeno, celecoxib, salicilato de colina y magnesio, diclofenaco, diflunisal, etodolaco, etoricoxib, faislamina, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, lornoxicam, loxoprofeno, meloxicam, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, metamizol, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, nabumetona, naproxeno, nimesulida, paracetamol, oxifenbutazona, parecoxib, fenilbutazona, piroxicam, salicilato de salicilo, sulindaco, sulfpirazona, suprofen, tenoxicam, ácido tiaprofénico, tolmetina, valdecoxib, ácido acetilsalicílico, aloxiprina, aminofenazona, anilidas, benorilato, derivados de benzomorfanol, bezitramida, bucetina, buprenorfina, butorfanol, carbasalato de calcio, salicilato de colina, codeína, dextromoramida, dextropropoxifeno, dezocina, diamorfina, diflunisal, dihidrocodeína, dihidrocodona, dihidromorfina, derivados de difenilpropilamina, difrocetilo, etenzamida, fentanilo, floctafenina, flupirtina, glafenina, guacetisal, hidrocodona, bitartrato de hidrocodona, hidromorfona, hidrocioruro de hidromorfona, salicilato de imidazol, cetobemidona, metamizol de sodio, metadona, derivados de morfina, morfina, sulfato de morfina pentahidratado, morfina-6-glucurónido, salicilato de morfina, nalbufina, alcaloides naturales del opio, nefopam, nicomorfina, nifenazona, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), norhidrocodona, noroxicodona, opioides, opio, derivados de oripavina, oxicodina, oxicodona, clorhidrato de oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, petidina, fenacetina, fenazocina, fenazona, derivados de fenilpiperidina, piritramida, salicilato de potasio, propacetamol, propifenazona, pirazonas, rimazolol, salicilamida, derivados de ácido salicílico, salsalato, salicilato de sodio, tapentadol, tilidina, tramadol, viminol, ziconotida, cafeína, taurina, ginko biloba, glucuronolactona, inositol, niacina, niacinamida, D-pantotenol, extracto de raíz de panax ginseng, HCl de piridoxina, vitamina B12, cianocobalamina, riboflavina, guaraná, L-carnitina, vitamina A (retinol), B1 (tiamina), B2 (riboflavina), complejo B, B6 (piridoxina), B12 (cobalamina), C (ácido ascórbico), D (colecalfiferol), E (tocoferol), F (ácido linoleico), G, H (biotina), y K, y colina, ácido fólico, inositol, niacina, ácido pantoténico, ácido paraaminobenzoico, terpenoides (por ejemplo, terpenoides carotenoides y terpenoides no carotenoides), suplementos de hierbas, suplementos homeopáticos, suplementos glandulares, polifenoles, polifenoles flavonoides, ácidos fenólicos, curcumina, resveratrol, lignanos, glucosinolatos, isotiocianatos, indoles, tiosulfatos, fitosteroles, antraquinonas, capsaicina, piperina, clorofila, betaína, ácido oxálico, acetil-L-carnitina, alantoina, androstenodiol, androstenidina, betaína (trimetilglicina), cafeína, piruvato de calcio (ácido pirúvico), carnitina, carnosina, caroteno, carotenoide, colina, ácido clorogénico, ácido cólico, condroitín sulfato, condroitín sulfato, colestán, crisina, coenzima Q10, ácido linoleico conjugado, ácido corosólico, creatina,

dehidroepiandrosterona, diclorofeno, diindolmetano, dimetilglicina, ácido dimercapto succínico, ebselena, ácido elálgico, enzimas, fisetina, formononetina, ácido glucárico (glucarato), glucosamina (HCl o sulfato), glucosamina (N-acetil), glutatión, hesperidina, ácido hidroxí-3-metilbutírico, 5-hidroxitriptófano, indol-3-carbinol, inositol, isotiocianatos, ácido linoléico-gama, ácido lipoico (alfa), melatonina, metilsulfonilmetano, mentol, minerales, naringina, pancreatina, ácido paraaminobenzoico, parabeno (metilo o propilo), fenoles, fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfolípidos, fitosteroles, progesterona, pregnenolona, ácidos grasos omega-3, quercetina, resveratrol, D-ribosa, rutina, S-adenosilmetionina, ácido salicílico, sulforafano, ácido tartárico, taxifolina, tetrahidropalmatina, teofilina, teobromina, tigogenina, troxerutina, triptófano, tocotrienol (alfa, beta y gamma), zeaxantina, ginkgo biloba, jengibre, uña de gato, hipérico, aloe vera, onagra, ajo, ginseng, pimienta, dong quai, ginseng, matricaria, fenogreco, equinácea, té verde, malvavisco, palma enana americana, aceite de árbol de té, aceite de pescado, psilio, kava-kava, raíz de regaliz, *Mahonia aquifolium*, espinillo blanco, cúrcuma, hamamelis, yohimbe, aleurina, muérdago, arándano, polen de abeja, aceite de menta piperita, betacaroteno, genisteína, luteína, licopeno, polifenoles, *Bifidobacterium infantis* 35624, *Bifidobacterium lactis* HN019, *Lactobacillus reuteri* ATCC55730, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus casei* DN-114 001, *Bifidobacterium lactis* Bb-12, o mezclas o combinaciones de estos. En otro aspecto descrito en el presente documento, la composición comprende uno o más excipientes, tales como uno o más colorantes, polímeros higroscópicos, opacificantes, agentes espesantes, surfactantes o excipientes farmacéuticamente aceptables. En otro aspecto descrito en el presente documento, el uno o más ingredientes farmacéuticos activos comprenden uno o más de bromhidrato de dextrometorfano, mentol, timol, nicotina, nicotina polacrilex, subsalicilato de bismuto, AINE, o combinaciones de estos. En otro aspecto descrito en el presente documento, la matriz es un líquido, gel fluido o semisólido viscoso. En otro aspecto descrito en el presente documento, la relación del ingrediente farmacéutico activo respecto a un porcentaje en peso combinado del vehículo hidrófilo, el saborizante, el edulcorante, el solvente y el excipiente es de aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1:500.

Una composición farmacéutica oral descrita en el presente documento que comprende una forma de dosificación blanda puede ser útil para administrar un ingrediente farmacéutico activo a una población de pacientes que no pueden recibir una forma de dosificación convencional.

Otra realización descrita en el presente documento es una combinación farmacéutica que comprende cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento y uno o más compuestos terapéuticos adicionales. En un aspecto descrito en el presente documento, el uno o más compuestos terapéuticos adicionales comprenden uno o más de AINE, difenhidramina, codeína, clorhexidina, cimetidina, ranitidina, famotidina, ondansetrón, omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol, pantoprazol, suplementos de calcio, hidróxido de magnesio, bupropión o vareniclina.

Otra realización descrita en el presente documento está dirigida a una composición farmacéutica oral o combinación farmacéutica descrita en el presente documento para su uso en un método para tratar, retardar la progresión de, la profilaxis de, retrasar la presentación de, mejorar, reducir los síntomas de o promover la salud, incluyendo, aunque no de forma limitativa, uno o más de dolor, inflamación, tos, resfriado, congestión del pecho, congestión nasal, sinusitis, irritación de garganta o bronquios, alergias, fiebre, gripe, inflamación del tubo gastrointestinal, acidez estomacal, neoplasia, hipertiroidismo, hipercalcemia, hiperparatiroidismo, carcinoma paratiroideo, indigestión, pirosis, colon irritable, estreñimiento, diarrea, insomnio, xerostomía, olor bucal, halitosis, dientes manchados, dolor bucal, pérdida de esmalte, deseo de nicotina; cese de las ganas de fumar, fatiga o malestar general.

Otra realización descrita en el presente documento es un método para fabricar una composición farmacéutica oral descrita en el presente documento, comprendiendo el método las etapas de: (a) preparar una composición de masa de gel donde la composición comprende uno o más polímeros formadores de película, uno o más plastificantes, uno o más edulcorantes, uno o más excipientes en uno o más solventes; (b) mezclar la composición de la etapa (a) a una temperatura de al menos aproximadamente 50 °C al vacío durante 1 a 2 horas; (c) preparar una composición de relleno de gel que comprende uno o más vehículos hidrófilos, uno o más edulcorantes, uno o más excipientes, uno o más ingredientes farmacéuticos activos en uno o más solventes; (d) mezclar la composición de la etapa (c) a una temperatura de al menos aproximadamente 50 °C; (e) moldear la composición de gel en películas o cintas usando tambores o superficies controlados por calor; y (f) formar una forma de dosificación blanda que comprende un relleno de matriz líquida usando tecnología de encapsulación de troquel giratorio.

En un aspecto descrito en el presente documento, la composición farmacéutica oral comprende una forma de dosificación blanda que comprende un ingrediente farmacéutico activo en una matriz líquida producida mediante cualquiera de los métodos descritos en el presente documento. En un aspecto descrito en el presente documento, la forma de dosificación es estable a 25 °C durante al menos un año.

Otra realización descrita en el presente documento es un kit para dispensar cualquiera de las composiciones farmacéuticas orales descritas en el presente documento, que comprende: (a) al menos una composición farmacéutica oral como se describe en el presente documento; (b) al menos un receptáculo de dispensación a prueba de humedad que comprende paquetes de blísteres o tiras, un blíster de aluminio, un blíster de polímero transparente u opaco con bolsa, tubos de polipropileno, materiales de blíster de colores, tubos, frascos y frascos que contienen, opcionalmente, una característica de seguridad para niños que comprende, opcionalmente, un desecante, tal como un tamiz molecular o un gel de sílice; y, opcionalmente, (c) al menos una pauta posológica diaria para la composición farmacéutica oral;

y (d) un prospecto que comprende instrucciones o información de prescripción para la composición farmacéutica oral. En un aspecto descrito en el presente documento, el kit es útil para tratar dolor, inflamación, tos, resfriado, congestión del pecho, congestión nasal, sinusitis, irritación de garganta o bronquios, alergias, fiebre, gripe, inflamación del tubo gastrointestinal, acidez estomacal, neoplasia, hipertiroidismo, hipercalcemia, hiperparatiroidismo, carcinoma paratiroideo, indigestión, pirosis, colon irritable, estreñimiento, diarrea, insomnio, xerostomía, olor bucal, halitosis, dientes manchados, dolor bucal, pérdida de esmalte, deseo de nicotina; cese de las ganas de fumar, fatiga o malestar general según cualquiera de los métodos descritos en el presente documento.

En un aspecto descrito en el presente documento, la matriz comprende bromhidrato de dextrometorfano y mentol. En otro aspecto descrito en el presente documento, el envoltente comprende: (a) aproximadamente el 20 % de gelatina, 150 Bloom; (b) aproximadamente el 9 % de gelatina, 100 Bloom; (c) aproximadamente el 5 % de colágeno hidrolizado; (d) aproximadamente el 17 % de Lycasin®; (e) aproximadamente el 25 % de glicerina; (f) aproximadamente el 0,5 % de ácido cítrico; (g) aproximadamente el 2,5 % de aproximadamente xilitol; (h) aproximadamente el 0,2 % de sucralosa; y (i) aproximadamente el 21 % de agua; y la matriz comprende: (j) aproximadamente el 21 % de polietilenglicol 500; (k) aproximadamente el 8 % de propilenglicol; (l) aproximadamente el 1 % de polivinilpirrolidona K30; (m) aproximadamente el 58 % de Lycasin®; (n) aproximadamente el 1 % de ácido cítrico; (o) aproximadamente el 1 % de ácido láctico; (p) aproximadamente el 0,6 % de sucralosa; (q) aproximadamente el 0,6 % de acesulfamo de potasio; (r) aproximadamente el 5 % de agua; (s) aproximadamente el 1 % de bromhidrato de dextrometorfano; y (t) aproximadamente el 0,1 % de mentol. En otro aspecto descrito en el presente documento, la relación del ingrediente farmacéutico activo respecto a un porcentaje en peso combinado del vehículo hidrófilo, el saborizante, el edulcorante, el solvente y el excipiente es de aproximadamente 1:50 aproximadamente 1:200.

En un aspecto descrito en el presente documento, el método de fabricación comprende las etapas de: (a) preparar una composición de relleno de gel que comprende una primera solución y una segunda solución, en donde: (i) la primera solución comprende polivinilpirrolidona K30, saborizante de naranja, ácido cítrico, sucralosa, acesulfamo de potasio, Lycasin® y agua, uno o más excipientes en uno o más solventes y se mezcla a una temperatura no mayor de 55 °C hasta que se disuelva y es transparente; (ii) la segunda solución comprende polietilenglicol 400, propilenglicol y ácido láctico y se mezcla hasta que se disuelve y es transparente; donde la composición comprende uno o más polímeros formadores de película, uno o más plastificantes, uno o más edulcorantes, uno o más excipientes en uno o más solventes; (iii) añadir bromhidrato de dextrometorfano y mentol a la segunda solución y mezclar la primera solución y calentar a no más de 55 °C hasta disolverse; y (iv) combinar la primera solución con la segunda solución y purgar con nitrógeno; (b) preparar una composición de masa de gel que comprende uno o más polímeros formadores de película, uno o más plastificantes, uno o más edulcorantes, uno o más excipientes y uno o más solventes; (c) moldear la composición de gel en películas o cintas usando tambores o superficies controlados por calor; y (d) formar una forma de dosificación blanda que comprende un relleno de matriz líquida usando tecnología de encapsulación de troquel giratorio.

En un aspecto descrito en el presente documento, la matriz comprende timol y mentol. En otro aspecto descrito en el presente documento, el envoltente comprende: (a) aproximadamente el 27 % de gelatina, 100 Bloom; (b) aproximadamente el 5 % de colágeno hidrolizado; (c) aproximadamente el 17 % de Lycasin®; (e) aproximadamente el 21 % de glicerina; (f) aproximadamente el 1 % de propilenglicol; (g) aproximadamente el 0,5 % de ácido cítrico; (h) aproximadamente el 2,5 % de xilitol; (i) aproximadamente el 0,8 % de sucralosa; (j) aproximadamente el 0,1 % de aceite de menta; (k) aproximadamente el 24 % de agua; y la matriz comprende: (l) aproximadamente el 42 % de glicerina; (m) aproximadamente el 2 % de propilenglicol; (n) aproximadamente el 3 % de polivinilpirrolidona K30; (o) aproximadamente el 40 % de sorbitol; (p) aproximadamente el 0,3 % de ácido cítrico; (q) aproximadamente el 0,5 % de sucralosa; (r) aproximadamente el 0,1 % de eucaliptol; (s) aproximadamente el 0,3 % de aceite de menta; (t) aproximadamente el 10 % de agua; (u) aproximadamente el 0,004 % de timol; y (v) aproximadamente el 0,2 % de mentol. En otro aspecto descrito en el presente documento, la relación del ingrediente farmacéutico activo respecto a un porcentaje en peso combinado del vehículo hidrófilo, el saborizante, el edulcorante, el solvente y el excipiente es de aproximadamente 1:250 a aproximadamente 1:1000.

En un aspecto de una combinación farmacéutica descrita en el presente documento, uno o más compuestos terapéuticos adicionales comprenden clorhexidina o etanol.

En un aspecto descrito en el presente documento, el método de fabricación comprende las etapas de: (a) preparar una composición de relleno de gel que comprende una primera solución de relleno de gel y una segunda solución de relleno de gel, en donde (i) la primera solución de relleno de gel comprende uno o más vehículos hidrófilos, edulcorante, saborizante, timol, en uno o más solventes y se mezcla a una temperatura entre 30 y 50 °C hasta disolverse; (ii) la segunda solución de relleno de gel comprende uno o más vehículos hidrófilos y mentol y se mezcla a una temperatura entre 30 y 50 °C hasta disolverse; y (iv) combinar la primera solución de relleno de gel y la segunda solución de relleno de gel, añadir saborizante y mezclar durante al menos 25 minutos; (b) preparar una composición de masa de gel que comprende uno o más polímeros formadores de película, uno o más plastificantes, uno o más edulcorantes, uno o más excipientes y uno o más solventes; (c) moldear la composición de gel en películas o cintas usando tambores o superficies controlados por calor; y (d) formar una forma de dosificación blanda que comprende un relleno de matriz líquida usando tecnología de encapsulación de troquel giratorio.

En un aspecto descrito en el presente documento, la matriz comprende nicotina polacrilex. En otro aspecto descrito en el presente documento, el envoltente comprende: (a) aproximadamente el 22 % de gelatina, 150 Bloom; (b) aproximadamente el 10 % de gelatina, 100 Bloom; (c) aproximadamente el 5 % de hidrolizado de gelatina; (d) aproximadamente el 20 % de glicerina; (e) aproximadamente el 17 % de maltitol; (f) aproximadamente el 0,5 % de ácido cítrico; (g) aproximadamente el 2,6 % de xilitol; (h) aproximadamente el 0,2 % de sucralosa; (i) aproximadamente el 0,3 % de aceite de menta; y (j) aproximadamente el 21 % de agua; y la matriz comprende: (k) aproximadamente el 1 % de polietilenglicol 400; (l) aproximadamente el 19 % de glicerina; (m) aproximadamente el 3 % de xilitol; (n) aproximadamente el 37 % de maltitol; (o) aproximadamente el 5 % de glicina; (p) aproximadamente el 0,2 % de sucralosa; (q) aproximadamente el 0,04 % de mentol; (r) aproximadamente el 0,04 % de aceite de menta; (s) aproximadamente el 17 % de agua; y (t) aproximadamente el 2 % de nicotina polacrilex. En otro aspecto descrito en el presente documento, la relación del ingrediente farmacéutico activo respecto a un porcentaje en peso combinado del vehículo hidrófilo, el saborizante, el edulcorante, el solvente y el excipiente es de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:100.

En un aspecto de una combinación farmacéutica descrita en el presente documento, uno o más compuestos terapéuticos adicionales comprenden bupropión o vareniclina.

En un aspecto descrito en el presente documento, la matriz comprende subsalicilato de bismuto. En otro aspecto descrito en el presente documento, el envoltente comprende: (a) aproximadamente el 19 % de gelatina, 150 Bloom; (b) aproximadamente el 13 % de gelatina, 100 Bloom; (c) aproximadamente el 2 % de hidrolizado de gelatina; (d) aproximadamente el 22 % de glicerina; (e) aproximadamente el 14 % de maltitol; (f) aproximadamente el 0,5 % de ácido cítrico; (g) aproximadamente el 2,5 % de xilitol; (h) aproximadamente el 0,2 % de sucralosa; y (i) aproximadamente el 29 % de agua; y la matriz comprende: (j) aproximadamente el 1 % de polietilenglicol 400; (k) aproximadamente el 2 % de glicerina; (l) aproximadamente el 6 % de propilenglicol; (m) aproximadamente el 27 % de sorbitol; (n) aproximadamente el 3 % de xilitol; (o) aproximadamente el 0,2 % de sucralosa; (p) aproximadamente el 0,04 % de mentol; (q) aproximadamente el 0,04 % de aceite de menta; (r) aproximadamente el 11 % de agua; y (s) aproximadamente 47 % de subsalicilato de bismuto. En otro aspecto descrito en el presente documento, la relación del ingrediente farmacéutico activo respecto a un porcentaje en peso combinado del vehículo hidrófilo, el saborizante, el edulcorante, el solvente y el excipiente es de aproximadamente 1:0,01 a aproximadamente 1:20.

En un aspecto de una combinación farmacéutica descrita en el presente documento, el uno o más compuestos terapéuticos adicionales comprenden uno o más de cimetidina, ranitidina, famotidina, ondansetrón, omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol, pantoprazol, suplementos de calcio, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio o combinaciones de estos.

En otro aspecto descrito en el presente documento, el método de fabricación comprende las etapas de: (a) preparar una composición de relleno de gel que comprende una solución de colorante, una solución de saborizante y una solución de gel, en donde: (i) la solución de colorante comprende uno o más colorantes y excipiente en uno o más solventes y se mezcla a una temperatura entre 30 y 50 °C hasta disolverse; (ii) la solución de saborizante comprende uno o más de plastificante, mentol y saborizante y se mezcla a una temperatura entre 30 y 50 °C hasta disolverse; (iii) la solución de gel comprende remojar uno o más polímeros formadores de película, plastificantes y edulcorantes en uno o más solventes, calentados, a continuación, a una temperatura entre 30 y 70 °C hasta disolverse; (iv) combinar la solución de colorante, la solución de saborizante y la solución de gel y añadir subsalicilato de bismuto y mezclar a una temperatura de 20-60 °C hasta disolverse; (b) preparar una composición de masa de gel que comprende uno o más polímeros formadores de película, uno o más plastificantes, uno o más edulcorantes, uno o más excipientes y uno o más solventes; (c) moldear la composición de gel en películas o cintas usando tambores o superficies controlados por calor; y (d) formar una forma de dosificación blanda que comprende un relleno de matriz líquida usando tecnología de encapsulación de troquel giratorio.

Breve descripción de los dibujos

Las características ventajosas adicionales de la presente descripción resultarán más evidentes con la siguiente descripción detallada cuando se toma con referencia a las figuras adjuntas, cada una según un aspecto de la presente descripción: FIGURA 1. Disolución de una cápsula de nicotina Liquisoft.

Descripción detallada

En el presente documento, se describen composiciones farmacéuticas orales que comprenden cápsulas de gel blando masticables, chupables o disolubles con diversas composiciones de relleno fluido.

Las composiciones farmacéuticas orales descritas en el presente documento son cápsulas de gel blando, por ejemplo, cápsulas "LiquiSoft™", adecuadas para masticar, chupar o disolverse por vía bucal y que tienen propiedades organolépticas agradables, que comprenden rellenos de matriz fluida o líquida de una diversidad de ingredientes farmacéuticos activos, o combinaciones de estos, y métodos para la preparación de estas.

El término “combinación farmacéutica”, como se usa en el presente documento, se refiere a una composición farmacéutica que comprende uno o más ingredientes farmacéuticos activos y uno o más segundos compuestos terapéuticos o una composición farmacéutica que comprende un ingrediente farmacéutico activo coadministrado con un segundo compuesto terapéutico.

5 La expresión “propiedades organolépticas”, como se usa en el presente documento, se refiere a los aspectos sensoriales experimentados por uno o más sujetos, incluyendo, aunque no de forma limitativa, vista, olfato, gusto, sensación en boca, contenido de humedad/sequedad, plasticidad, masticabilidad, disolución, residuos y retrogusto.

10 Las expresiones “ingrediente activo” o “ingrediente farmacéutico activo”, como se usan en el presente documento, se refieren a un agente farmacéutico, ingrediente activo, compuesto, o sustancia, composiciones o mezclas de estos, que proporcionan un efecto farmacológico, frecuentemente beneficioso.

15 Los términos “dosificación” o “dosis”, como se usan en el presente documento, indican cualquier forma de la formulación del ingrediente activo que contiene una cantidad suficiente para producir un efecto terapéutico con una sola administración. La forma de dosificación descrita en el presente documento es para administración oral. Las formas de dosificación oral preferidas descritas en el presente documento son cápsulas de gelatina blanda o “geles blandos”.

20 Las expresiones “carga de ingrediente farmacéutico activo” o “carga de fármaco”, como se usan en el presente documento, se refieren a la cantidad (masa) del ingrediente farmacéutico activo comprendido en un solo relleno de cápsula blanda.

25 El término “formulación” o “composición”, como se usa en el presente documento, se refiere al fármaco junto con excipientes farmacéuticamente aceptables. Este término incluye formulaciones administrables por vía oral, así como formulaciones administrables por otros medios.

30 La expresión “valoración volumétrica”, como se usa en el presente documento, se refiere al aumento incremental de la dosificación del fármaco hasta un nivel que proporciona el efecto terapéutico óptimo.

El término “tratar” se refiere a administrar una terapia en una cantidad, manera o modo efectivo para mejorar una condición, síntoma o parámetro asociado con un trastorno.

35 La expresión “forma de dosificación convencional” significa un comprimido o una pastilla.

El término “profilaxis” se refiere a prevenir o reducir la progresión de un trastorno, ya sea en un grado estadísticamente significativo o en un grado detectable para un experto en la técnica.

40 El término “sustancialmente”, como se usa en el presente documento, significa en gran medida o de manera significativa, pero no completamente.

Como se usa en el presente documento, todos los porcentajes (%) se refieren a porcentajes en peso, a menos que se indique lo contrario.

45 El término “aproximadamente”, como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier valor, incluyendo tanto números enteros como componentes fraccionarios que se encuentren dentro de una variación de hasta $\pm 10\%$ del valor modificado por el término “aproximadamente”.

50 Como se usa en el presente documento, “un” o “una” significa uno o más a menos que se especifique lo contrario.

Términos como “incluir”, “que incluye”, “contener”, “que contiene” y similares significan “que comprende”.

El término “o” puede ser conjuntivo o disyuntivo.

55 En el presente documento, se describe una composición farmacéutica que comprende lo que se muestra en la Tabla 1 (que define la materia que no es según las reivindicaciones adjuntas).

Tabla 1. Composición ilustrativa de Liquisoft	
Ingredientes ilustrativos	% en peso
Formulación del envoltorio de la cápsula	
Polímero/s	20-60
Plastificante/s	30-70

Tabla 1. Composición ilustrativa de Liquisoft	
Ingredientes ilustrativos	% en peso
Formulación del envoltente de la cápsula	
Modificador/es de polímero	0-2
Edulcorante/s	0-50
Solvente/s	10-40
Excipientes: saborizantes, colorantes, opacificantes, etc.	0,1-10
TOTAL	100 %
Formulación de relleno de matriz	
Vehículo/s hidrófilo/s	20-90
Saborizante/s	0-10
Edulcorante/s	0-50
Excipiente/s opcional/es	0-25
Solvente/s	0-25
Ingrediente/s farmacéutico/s activo/s (API)	0-60
TOTAL	100 %

La composición farmacéutica oral descrita en el presente documento es una composición farmacéutica oral adecuada para masticar, chupar o disolverse por vía bucal. En una realización, la composición comprende una masa de gel adecuada para formar cápsulas de gel blando. En otra realización, la composición comprende un relleno de matriz líquida. En una realización, la composición comprende un relleno de matriz de gel fluido. En otra realización, la composición comprende un relleno de matriz de semisólido viscoso. En otra realización, la composición comprende una cápsula de gel blando y un relleno de matriz líquida. En una realización, la composición farmacéutica proporciona una "ráfaga" de líquido saborizado endulzado que comprende uno o más ingredientes farmacéuticos activos en la cavidad oral cuando un sujeto manipula la forma de dosificación dentro de la boca. El sujeto puede morder o masticar la forma de dosificación, chupar la forma de dosificación o permitir que la forma de dosificación se disuelva lentamente en la cavidad oral. Tras la ruptura del envoltente de la cápsula de gel al masticarla, chuparla o disolverla dentro de la boca, se libera la matriz líquida y proporciona una ráfaga de sensación líquida a la cavidad oral del sujeto. La sensación puede ser dulce, saborizada, refrescante o una combinación de estas. Una o más de estas "sensaciones" se pueden usar para enmascarar ingredientes farmacéuticos activos de mal sabor o proporcionar sensaciones calmantes a la mucosa oral, los senos paranasales o la garganta de un sujeto, por ejemplo.

Los envoltentes de las cápsulas blandas masticables se describen en las patentes de EE. UU. n.º 6.258.380; 8.097.279; 8.241.665; 8.414.916; y 8.765.174.

En el presente documento, se describe una composición que comprende lo que se muestra en la Tabla 2 (que define la materia que no es según las reivindicaciones adjuntas).

Tabla 2. Composición ilustrativa de Liquisoft		
Formulación del envoltente de la cápsula		
Componente	Componente ilustrativo	Porcentaje en peso (%)
Polímeros	Gelatina, 150 Bloom	10-40
	Gelatina, 100 Bloom	1-20
	Hidrolizado de gelatina	0-7
	Colágeno hidrolizado	0-7
Plastificante/s	Glicerol	10-50
	Maltitol (Lycasin®)	1-30
	Xilitol	0-20

Tabla 2. Composición ilustrativa de Liquisoft		
Formulación del envoltorio de la cápsula		
Componente	Componente ilustrativo	Porcentaje en peso (%)
Edulcorantes	Sucralosa	0-5
Modificador de polímero	Citrato	0-2
Solvente	Agua	10-40
TOTAL		100 %
Formulación de relleno de matriz		
Componente	Componente ilustrativo	Porcentaje en peso (%)
Vehículo hidrófilo	Propilenglicol	0-20
	Polietilenglicol 400	10-50
	Polivinilpirrolidona K30	0-2
Saborizantes	Ácido cítrico	0-3
	Ácido láctico	0-3
	Citrato de sodio	0-3
Edulcorantes	Maltitol (Lycasin®)	20-70
	Manitol	0-5
	Sucralosa	0-2
	Taumatina (Talin®)	0-5
	Sales de ácido glicirrónico (MagnaSweet®)	0-5
Excipientes		0-25
Solvente	Agua	0-15
Ingredientes farmacéuticos activos (API)	por ejemplo, bromhidrato de dextrometorfano	0-15
TOTAL		100 %

El envoltorio de la cápsula blanda comprende uno o más polímeros formadores de película. En una realización, el polímero comprende gelatina que tiene una consistencia de aproximadamente 50 a aproximadamente 400 Bloom, gelatina hidrolizada, hidrolizado de gelatina, colágeno hidrolizado o combinaciones de estos. En un aspecto descrito en el presente documento, el polímero comprende una o más gelatinas o hidrolizados de gelatina.

Los ejemplos de composiciones de gelatina que son útiles para las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden gelatina de hueso ácida, gelatina de piel de cerdo, gelatina de piel de pollo, gelatina de pescado, gelatina de piel ácida, hidrolizado de gelatina, gelatina de hueso de cal o combinaciones de estos. Las gelatinas se pueden clasificar como gelatina de Tipo A o Tipo B. La gelatina de Tipo A se deriva de la hidrólisis ácida del colágeno (por ejemplo, gelatina de hueso ácida o gelatina de piel de cerdo), mientras que la gelatina de Tipo B (por ejemplo, gelatina de hueso de cal) se deriva de la hidrólisis alcalina del colágeno. Tradicionalmente, los huesos y pieles de bovino se han usado como materias primas para la fabricación de gelatina de Tipo A y Tipo B, mientras que las pieles de porcino se han usado ampliamente para la fabricación de gelatina de Tipo A. Además, a valores de pH neutros, las gelatinas de Tipo A (gelatinas procesadas con ácido) son normalmente catiónicas netas (por ejemplo, con un punto isoeléctrico de aproximadamente 7-9) y las gelatinas de Tipo B (gelatinas procesadas con álcali) son normalmente aniónicas netas (por ejemplo, con un punto isoeléctrico de aproximadamente 4,5-5,3). La gelatina de Tipo A tiene normalmente mayor plasticidad y elasticidad que la gelatina de Tipo B; la gelatina de Tipo B normalmente tiene una mayor resistencia al gel que la gelatina de Tipo A.

La resistencia de las composiciones de gelatina se define normalmente por su consistencia o grado Bloom. El ensayo Bloom determina el peso (en gramos) que necesita una sonda de 12,7 mm (0,5 pulgadas) de diámetro para desviar la superficie de un gel 4 mm sin romperlo. El resultado se expresa como "Bloom" o "consistencia". Las composiciones

farmacéuticas descritas en el presente documento utilizan gelatinas con consistencias en el rango de aproximadamente 50 Bloom a aproximadamente 400 Bloom, incluyendo cada número entero dentro del rango especificado. En una realización, las consistencias para las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento son de aproximadamente 50 Bloom a aproximadamente 250 Bloom, incluyendo cada número entero dentro del rango especificado. En algunas realizaciones, la consistencia de la gelatina es aproximadamente 50 Bloom, aproximadamente 80 Bloom, aproximadamente 100 Bloom, aproximadamente 120 Bloom, aproximadamente 150 Bloom, aproximadamente 180 Bloom, aproximadamente 200 Bloom o aproximadamente 250 Bloom. En una realización, la consistencia de la gelatina es de 100 Bloom. En otra realización, la consistencia de la gelatina es de 150 Bloom. En otra realización, la consistencia de la gelatina es de 195 Bloom. En otra realización, la consistencia de la gelatina es de 200 Bloom. En otro aspecto, el uno o más polímeros formadores de película comprenden uno o más de gelatina, gelatina parcialmente hidrolizada, gelatina hidrolizada o combinaciones de estas.

En una realización descrita en el presente documento, el uno o más polímeros comprenden una o más gelatinas que tienen un valor Bloom de aproximadamente 100. En otro aspecto, el uno o más polímeros comprenden una o más gelatinas que tienen un valor Bloom de aproximadamente 150. En otro aspecto, el uno o más polímeros comprenden uno o más de gelatina parcialmente hidrolizada, gelatina hidrolizada, colágeno hidrolizado o combinaciones de estos.

El envoltente de la cápsula blanda comprende uno o más plastificantes. Como se usa en el presente documento, un plastificante es una sustancia, frecuentemente un poliol, que proporciona flexibilidad y reblandece la cápsula. El plastificante comprende uno o más de glicerol, manitol, maltitol (Lycasin[®]), xilitol (Xylisorb[®]) o combinaciones de estos. En un aspecto, el plastificante comprende glicerol. En un aspecto, el plastificante comprende glicerol, maltitol (Lycasin[®]), xilitol o combinaciones de estos.

El envoltente de la cápsula blanda comprende uno o más edulcorantes. El edulcorante comprende uno o más de sucralosa, xilitol, aspartamo, acesulfamo de potasio, glicósidos de esteviol (por ejemplo, Stevia[®], Truvia[®]) o combinaciones de estos. En un aspecto, el edulcorante comprende sucralosa.

El envoltente de la cápsula blanda comprende uno o más modificadores de polímero que comprenden ácido cítrico, ácido acético, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico o combinaciones de estos. En un aspecto, el modificador de polímero comprende ácido cítrico.

El envoltente de la cápsula blanda también comprende agua.

El uno o más polímeros comprenden un porcentaje en peso de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 60 % en peso del envoltente, incluyendo cada número entero dentro del rango especificado. En otra realización, el uno o más polímeros comprenden de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 55 % o de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 45 % en peso del envoltente. En un aspecto, el polímero total comprende aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 45 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 55 % o aproximadamente el 60 % en peso del envoltente. En otro aspecto, el total de uno o más polímeros comprende aproximadamente el 32 % en peso del envoltente. En otro aspecto, el total de uno o más polímeros comprende aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 31 %, aproximadamente el 33 %, 34 % o aproximadamente el 37 % en peso del envoltente.

En otra realización, el uno o más polímeros comprenden gelatina que tiene un valor Bloom de aproximadamente 150 y un porcentaje en peso de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 40 % en peso del envoltente, incluyendo cada número entero dentro del rango especificado. En una realización, la gelatina que tiene un valor Bloom de aproximadamente 150 comprende de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 30 %, de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 30 %, de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 25 % o de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 20 % en peso del envoltente. En un aspecto, la gelatina que tiene un valor Bloom de aproximadamente 150 comprende aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 % o aproximadamente el 40 % en peso del envoltente. En otro aspecto, la gelatina que tiene un valor Bloom de aproximadamente 150 comprende aproximadamente el 19 % en peso del envoltente. En otro aspecto, la gelatina que tiene un valor Bloom de aproximadamente 150 comprende aproximadamente el 14 %, aproximadamente el 16 %, aproximadamente el 18 %, aproximadamente el 20 % o aproximadamente el 22 % en peso del envoltente.

En otra realización, el uno o más polímeros comprenden una gelatina que tiene un valor Bloom de aproximadamente 100 y un porcentaje en peso de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 30 % en peso del envoltente, incluyendo cada número entero dentro del rango especificado. En otra realización, la gelatina que tiene un valor Bloom de aproximadamente 100 comprende de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 20 %, del 1 % a aproximadamente el 15 %, de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 % o de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 10 % en peso del envoltente. En un aspecto, la gelatina que tiene un valor Bloom de aproximadamente 100 comprende aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 % o aproximadamente el 30 % en peso del envoltente. En otro aspecto, la gelatina que tiene un valor Bloom de aproximadamente 100 comprende el 8 % en

peso del envoltente. En otro aspecto, la gelatina que tiene un valor Bloom de aproximadamente 100 comprende aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 7 %, aproximadamente el 10 %, 15 %, 18 % o aproximadamente el 28 % en peso del envoltente.

5 En otra realización, el uno o más polímeros comprenden hidrolizado de gelatina que tiene un porcentaje en peso de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 7 % en peso del envoltente, incluyendo cada número entero dentro del rango especificado. En una realización, el hidrolizado de gelatina comprende de aproximadamente el 0,25 % a aproximadamente el 6,75 %, de aproximadamente el 0,50 % a aproximadamente el 6,50 %, de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 6 % o de aproximadamente el 1,5 % a aproximadamente el 5,5 % en peso del envoltente.

10 En un aspecto, el hidrolizado de gelatina comprende aproximadamente el 0 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 4 % o aproximadamente el 7 % en peso del envoltente. En otro aspecto, el hidrolizado de gelatina comprende aproximadamente el 5 % en peso del envoltente. En otro aspecto, el hidrolizado de gelatina comprende aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 4 %, aproximadamente el 4,5 %, aproximadamente el 5,5 % o aproximadamente el 6 % en peso del envoltente.

15 En otra realización, el uno o más polímeros comprenden colágeno hidrolizado en un porcentaje en peso de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 7 % en peso del envoltente, incluyendo cada número entero dentro del rango especificado. En una realización, el colágeno hidrolizado comprende de aproximadamente el 0,25 % a aproximadamente el 6,75 %, de aproximadamente el 0,50 % a aproximadamente el 6,50 %, de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 6 % o de aproximadamente el 1,5 % a aproximadamente el 5,5 % en peso del envoltente.

20 En un aspecto, el colágeno hidrolizado comprende aproximadamente el 0 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 4 % o aproximadamente el 7 % en peso del envoltente. En otro aspecto, el colágeno hidrolizado comprende aproximadamente el 5 % en peso del envoltente. En otro aspecto, el colágeno hidrolizado comprende aproximadamente el 4 %, aproximadamente el 4,5 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 5,5 % o aproximadamente el 6 % en peso del envoltente.

El uno o más plastificantes comprenden un porcentaje en peso de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 70 % en peso del envoltente, incluyendo cada número entero dentro del rango especificado. En una realización, el uno o más plastificantes comprenden de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 60 %, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 50 % o de aproximadamente el 35 % a aproximadamente el 45 % en peso del envoltente. En un aspecto, uno o más plastificantes comprenden aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 45 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 55 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 65 % o aproximadamente el 70 % en peso del envoltente. En otro aspecto, el plastificante total comprende aproximadamente el 43 % en peso del envoltente. En otro aspecto, el plastificante total comprende aproximadamente el 36 %, aproximadamente el 39 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 41 %, aproximadamente el 42 %, aproximadamente el 44 % o aproximadamente el 45 % en peso del envoltente.

40 En otra realización, el uno o más plastificantes comprenden glicerol, xilitol, maltitol o una combinación de estos. En otra realización, el glicerol comprende de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 40 %, de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 35 %, de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 30 % o de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 25 % en peso del envoltente. En un aspecto, el glicerol comprende aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 45 % o aproximadamente el 50 % en peso del envoltente. En otro aspecto, el glicerol comprende aproximadamente el 24 % en peso del envoltente. En otro aspecto, el glicerol comprende aproximadamente el 19 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 21 %, aproximadamente el 22 %, aproximadamente el 23 %, aproximadamente el 24 % o aproximadamente el 25 % en peso del envoltente.

50 En otra realización, el uno o más plastificantes comprenden xilitol que tiene un porcentaje en peso del 0 % a aproximadamente el 20 % en peso del envoltente, incluyendo cada número entero dentro del rango especificado. En una realización, el xilitol comprende de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 15 %, de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 % o de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 5 % en peso del envoltente. En un aspecto, el xilitol comprende aproximadamente el 0 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 % o aproximadamente el 20 % en peso del envoltente. En otro aspecto, el xilitol comprende aproximadamente el 3 % en peso del envoltente. En otro aspecto, el xilitol comprende aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 4 % o aproximadamente el 5 % en peso del envoltente.

60 En otra realización, el uno o más plastificantes comprenden maltitol que tiene un porcentaje en peso de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 30 % en peso del envoltente, incluyendo cada número entero dentro del rango especificado. En una realización, el maltitol comprende de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 30 %, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 25 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 25 % o de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 20 % en peso del envoltente. En un aspecto, el maltitol comprende aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 % o aproximadamente el 30 % en peso del envoltente. En otro

65

aspecto, el maltitol comprende aproximadamente el 17 % en peso del envoltente. En otro aspecto, el maltitol comprende aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 16 % o aproximadamente el 18 % en peso del envoltente.

5 En un aspecto, el modificador de polímero comprende aproximadamente el 0,50 %, aproximadamente el 0,75 %, aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 1,25 %, aproximadamente el 1,50 %, aproximadamente el 1,75 % o aproximadamente el 2,0 % en peso del envoltente. En otro aspecto, el modificador de polímero comprende aproximadamente el 0,5 % en peso del envoltente. En otro aspecto, el modificador de polímero comprende aproximadamente el 0,6 % en peso del envoltente.

10 En otra realización, el modificador de polímero comprende citrato que tiene un porcentaje en peso de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 2 % en peso del envoltente, incluyendo cada número entero dentro del rango especificado. En otra realización, el citrato comprende de aproximadamente el 0,25 % a aproximadamente el 1,5 %, de aproximadamente el 0,25 % a aproximadamente el 1 %, o de aproximadamente el 0,25 % o aproximadamente 0,75 % en peso del envoltente. En un aspecto, el citrato comprende aproximadamente el 0 %, aproximadamente el 0,25 %, aproximadamente el 0,50 %, aproximadamente el 0,75 %, aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 1,25 %, aproximadamente el 1,50 %, aproximadamente el 1,75 % o aproximadamente el 2,0 % en peso del envoltente. En otro aspecto, el citrato comprende aproximadamente el 0,5 % en peso del envoltente. En otro aspecto, el citrato comprende aproximadamente el 0,25 %, aproximadamente el 0,3 % o aproximadamente el 0,6 % en peso del envoltente.

20 En otra realización, el uno o más edulcorantes comprenden sucralosa que tiene un porcentaje en peso de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 5 % en peso del envoltente, incluyendo cada número entero dentro del rango especificado. En una realización, la sucralosa comprende de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 0,9 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 0,75 % o de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 0,5 % en peso del envoltente. En un aspecto, la sucralosa comprende aproximadamente el 0 %; aproximadamente el 0,25 %, aproximadamente el 0,50 %, aproximadamente el 0,75 % o aproximadamente el 1 % en peso del envoltente. En otro aspecto, la sucralosa comprende aproximadamente el 0,2 %. En otro aspecto, la sucralosa comprende aproximadamente el 0,1 %, aproximadamente el 0,15 %, aproximadamente el 0,25 % o aproximadamente el 0,3 % en peso del envoltente.

30 En otra realización, el uno o más edulcorantes comprenden xilitol que tiene un porcentaje en peso de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 5 % en peso del envoltente, incluyendo cada número entero dentro del rango especificado. En una realización, el xilitol comprende de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 4 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 3 % o de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 2,5 % en peso del envoltente. En un aspecto, el xilitol comprende aproximadamente el 0 %; aproximadamente el 0,25 %, aproximadamente el 0,50 %, aproximadamente el 0,75 %, aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 1,5 %, aproximadamente el 2 % o aproximadamente el 2,5 % en peso del envoltente. En otro aspecto, el xilitol comprende aproximadamente el 2,5 %. En otro aspecto, el xilitol comprende aproximadamente el 1,5 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 2,25 % o aproximadamente el 2,75 % en peso del envoltente.

40 El solvente comprende agua que tiene un porcentaje en peso de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 40 % en peso del envoltente, incluyendo cada número entero dentro del rango especificado. En otra realización, el agua comprende de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 35 %, de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 30 %, o aproximadamente el 20 % o aproximadamente el 30 % en peso del envoltente. En otro aspecto, el agua comprende aproximadamente el 10 %; aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 % o aproximadamente el 40 % en peso del envoltente. En otro aspecto, el agua comprende el 23 % en peso del envoltente. En otro aspecto, el agua comprende aproximadamente el 17 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 % o aproximadamente el 30 % en peso del envoltente.

50 En otra realización, la relación de polímero total respecto a plastificante total en el envoltente comprende de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2, incluyendo cada relación dentro del rango especificado. En otra realización, la relación de polímero total respecto a plastificante total en el envoltente es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:1,8, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:1,6, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:4. En un aspecto, la relación de polímero total respecto a plastificante total en el envoltente es de aproximadamente 1:1,1, aproximadamente 1:1,2, aproximadamente 1:1,3, aproximadamente 1:1,4, aproximadamente 1:1,5, aproximadamente 1:1,6, aproximadamente 1:1,7, aproximadamente 1:1,8, aproximadamente 1:1,9 o aproximadamente 1:2. En otro aspecto, la relación de polímero total respecto a plastificante total en el envoltente es de aproximadamente 1:1,3. En otro aspecto, la relación de polímero total respecto a modificador total en el envoltente es de aproximadamente 1:0,75, aproximadamente 1:1,25, aproximadamente 1:1,5 o aproximadamente 1:1,75.

60 En otra realización, la relación de polímero total respecto a modificador de polímero total en el envoltente comprende de aproximadamente 1:0,01 a aproximadamente 1:0,1, incluyendo cada relación dentro del rango especificado. En una realización, la relación de polímero total respecto a modificador de polímero total en el envoltente es de aproximadamente 1:0,01 a aproximadamente 1:0,08, de aproximadamente 1:0,01 a aproximadamente 1:0,06 o de aproximadamente 1:0,01 a aproximadamente 1,04. En un aspecto, la relación de polímero total respecto a plastificante

total en el envoltente es de aproximadamente 1:0,01, aproximadamente 1:0,02, aproximadamente 1:0,03, aproximadamente 1:0,04, aproximadamente 1:0,05, aproximadamente 1:0,06, aproximadamente 1:0,07, aproximadamente 1:0,08, aproximadamente 1:0,09 o aproximadamente 1:1. En otro aspecto, la relación de polímero total respecto a modificador de polímero total en el envoltente es de aproximadamente 1:0,02. En otro aspecto, la relación de polímero total respecto a modificador total en el envoltente es de aproximadamente 1:0,01 o aproximadamente 1:0,03.

En una realización, las cápsulas blandas se elaboran usando un aparato de troquel giratorio, como se describe en las patentes de EE. UU. n.º 5.459.983; 5.146.730; y 6.482.516.

Otra realización descrita en el presente documento incluye un proceso de fabricación de cápsulas blandas que comprenden las composiciones farmacéuticas, como se describen en el presente documento. El proceso incluye preparar una composición de masa de gel que comprende uno o más polímeros, uno o más plastificantes, uno o más modificadores de polímero, uno o más solventes y saborizantes, edulcorantes, agentes colorantes u otros excipientes adecuados; moldear la masa de gel en películas o cintas usando tambores o superficies controlados por calor; y fabricar una cápsula blanda que comprende un relleno de matriz usando tecnología de troquel giratorio. El grosor de las películas o cintas que forman el envoltente de la cápsula blanda es de aproximadamente 0,010 pulgadas (\approx 0,254 mm) a aproximadamente 0,050 pulgadas (\approx 1,27 mm), incluyendo todos los números enteros dentro del rango especificado. El grosor del envoltente puede ser de aproximadamente 0,010 pulgadas (\approx 0,254 mm), aproximadamente 0,015 pulgadas (\approx 0,381 mm), aproximadamente 0,02 pulgadas (\approx 0,508 mm), aproximadamente 0,03 pulgadas (\approx 0,762 mm), aproximadamente 0,04 pulgadas (\approx 1,02 mm) o aproximadamente 0,05 pulgadas (\approx 1,27 mm). En una realización, el grosor es de aproximadamente 0,02 pulgadas (\approx 0,508 mm) a aproximadamente 0,040 pulgadas (\approx 1,02 mm). En una realización, el grosor de la carcasa es de aproximadamente 0,028 pulgadas (0,711 mm). En otra realización, el grosor de la carcasa es de aproximadamente 0,033 pulgadas (\approx 0,838 mm). En otra realización, el grosor de la carcasa es de aproximadamente 0,038 pulgadas (\approx 0,965 mm).

En una realización descrita en el presente documento, el envoltente de la cápsula blanda descrito en el presente documento encapsula un relleno de matriz, como se describe en el presente documento. En otra realización descrita en el presente documento, el envoltente de la cápsula blanda y el relleno de matriz encapsulado comprenden una dimensión exterior de aproximadamente 2 ovas a aproximadamente 30 ovas, incluyendo todas las variaciones de tamaños de cápsulas dentro del rango especificado (por ejemplo, 2 ovas, 3 ovas, 4 ovas, 5 ovas, 6 ovas, 7 ovas, 8 ovas, 10 ovas, 12 ovas, 16 ovas, 20 o 30 ovas). En otra realización descrita en el presente documento, el envoltente de la cápsula blanda y el relleno de matriz encapsulado comprenden una dimensión exterior de aproximadamente 2 rondas a aproximadamente 28 rondas, incluyendo todas las variaciones de tamaños de cápsulas dentro del rango especificado (por ejemplo, 2 rondas, 3 rondas, 4 rondas, 5 rondas, 6 rondas, 7 rondas, 8 rondas, 10 rondas, 12 rondas, 16 rondas, 20 rondas o 28 rondas). En otra realización descrita en el presente documento, la cubierta de la cápsula blanda y el relleno de matriz encapsulado comprenden una dimensión exterior de aproximadamente 2 oblongas a aproximadamente 22 oblongas, incluyendo todas las variaciones de tamaños de cápsulas dentro del rango especificado (por ejemplo, 2 oblongas, 3 oblongas, 4 oblongas, 5 oblongas, 6 oblongas, 7 oblongas, 8 oblongas, 10 oblongas, 11 oblongas, 12 oblongas, 14 oblongas, 16 oblongas, 20 oblongas o 22 oblongas). Los expertos en la técnica conocen las especificaciones de las dimensiones de las cápsulas blandas y los comprimidos. Véase Remington's Essentials of Pharmaceutics, Pharmaceutical Press Publishing Company, Londres, Reino Unido, 1ª edición, 2013.

En una realización, el vehículo hidrófilo puede ser anhidro y compatible con cápsulas de gelatina blanda. Los vehículos ilustrativos no limitantes comprenden Capmul® MCM, Captex® 355, Cremophor® RH 40, Croscarmelosa, Crospovidona, Crospovidona CL, Crospovidona CL-F, Crospovidona CL-M, Imwitor® 742, Kollidon® CL, Kollidon® CL-F, Kollidon® CL-M, Labrafac™ Lipophile WL 1349, Labrafil® M2125CS, Labrasol®, Lutrol® F 68, Maisine™ 35-1, manitol, Miglyol® 812, Pearlitol® Flash, Peceol®, Plurol® Oleique CC 497, Povidona K 17, Povidona K 30, polietilenglicol 200, polietilenglicol 400, polietilenglicol 600, polietilenglicol 800, polietilenglicol 1000, polietilenglicol 2000, polietilenglicol 3350, propilenglicol, glicerol, Lycasin® 80/55, sorbitol especial, xilitol, maltitol o mezclas de estos. En una realización, el vehículo hidrófilo comprende uno o más hidroalcoholes que incluyen polietilenglicoles de un peso molecular que varía de aproximadamente 200 a aproximadamente 8000, o una mezcla o combinación de estos.

En otra realización, el vehículo hidrófilo puede comprender un polímero higroscópico. En una realización, los polímeros higroscópicos incluyen polivinilpirrolidona, copovidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, metilcelulosa y óxido de polietileno. Los polímeros higroscópicos adecuados incluyen alcohol polivinílico, un copolímero de polivinilpirrolidona y acetato de polivinilo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa, gelatina, óxido de polietileno, tal como POLYOX™ 100.000-600.000 MW, acacia, dextrina, ciclodextrinas, almidón, polihidroxietilmetacrilato, un polimetacrilato no iónico soluble en agua o copolímero de este, una celulosa modificada, un polisacárido modificado, una goma no iónica o un polisacárido no iónico.

En otra realización, el vehículo hidrófilo puede comprender uno o más lípidos o vehículos lipofílicos. En un aspecto, el lípido o vehículo lipofílico puede ser un lípido líquido, uno sólido o uno semisólido o un vehículo lipofílico. Los lípidos líquidos o vehículos lipofílicos no limitantes adecuados comprenden aceite de oliva, aceite de soja, aceite de girasol,

aceite de canola, ácido palmítico, ácido oleico, ácido mirístico, ácido linoleico, ácido araquidónico, aceite de parafina, aceite mineral o una mezcla o combinación de estos. El lípido o vehículo lipofílico puede ser un vehículo lipofílico semisólido, tal como un éster de glicérido de polietilenglicol, por ejemplo, Gelucire® 33/01, Gelucire® 37/02, Gelucire® 39/01, Gelucire® 43/01, Gelucire® 44/14, Gelucire® 50/02, Gelucire® 50/13, Gelucire® 53/10 o Gelucire® 62/02; una cera de parafina, cera de carnauba o cera de abeja.

En otra realización, el vehículo hidrófilo puede comprender reguladores de liberación, tales como sales de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos o derivados de polioxietileno de ácidos grasos. El regulador de liberación también puede ser un surfactante que tenga un valor de equilibrio hidrófilo/lipofílico (HLB) entre aproximadamente 2 y aproximadamente 40. La característica de HLB de los surfactantes se puede determinar según "Physical Pharmacy: Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences", Cuarta edición, páginas 371-373, A. Martin, Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (1993).

En otra realización, el vehículo hidrófilo puede comprender agentes emulsionantes o solubilizantes, tales como acacia, colesterol, dietanolamina, monoestearato de glicerilo, alcoholes de lanolina, lecitina, mono-glicéridos y di-glicéridos, monoetanolaminas, ácidos oleicos, alcoholes oleicos, poloxámero, estearato de polioxietileno 50, aceite de ricino de polioxil 35, aceite de ricino de polioxil 40 hidrogenado, oleil éter de polioxil 10, cetoestearil éter de polioxil 20, estearato de polioxil 40, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, diacetato de propilenglicol, monoestearato de propilenglicol, lauril sulfato de sodio, estearato de sodio, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, ácido esteárico, simeticona, trolamina, cera emulsionante o combinaciones de estos.

El relleno de matriz comprende uno o más saborizantes. En un aspecto, los saborizantes comprenden uno o más de ácido cítrico, ácido acético, ácido láctico, ácido málico o combinaciones de estos. En otro aspecto, los saborizantes comprenden ácido cítrico, ácido láctico o combinaciones de estos.

El relleno de matriz comprende uno o más edulcorantes. El uno o más edulcorantes comprenden manitol, taumatina, sal de ácido glicirrónico, maltitol, sucralosa, sales de acesulfamo, glucósidos de esteviol (por ejemplo, Stevia®, Truvia®), aspartamo, acesulfamo de potasio, sucralosa o combinaciones de estos. En un aspecto, los edulcorantes comprenden uno o más de manitol, maltitol (por ejemplo, Lycasin®), xilitol, sucralosa, taumatina (por ejemplo, Talin®), sales de ácido glicirrónico (MagnaSweet®) o combinaciones de estos.

El relleno de matriz también comprende agua.

Los excipientes farmacéuticos adicionales útiles para envoltorios de las cápsulas o rellenos de matrices, como se describen en el presente documento, incluyen, por ejemplo, los siguientes: agentes acidificantes (ácido acético, ácido acético glacial, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido clorhídrico diluido, ácido málico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido fosfórico diluido, ácido sulfúrico, ácido tartárico); agentes alcalinizantes (solución amoniacal, carbonato de amonio, dietanolamina, diisopropanolamina, hidróxido de potasio, bicarbonato de sodio, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trolamina); agentes antiespumantes (dimeticona, simeticona); conservantes antimicrobianos (cloruro de benzalconio, solución de cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, alcohol bencilico, butilparabeno, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, clorocresol, cresol, ácido deshidroacético, etilparabeno, metilparabeno, metilparabeno de sodio, fenol, alcohol fenilético, acetato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, benzoato de potasio, sorbato de potasio, propilparabeno, propilparabeno de sodio, benzoato de sodio, deshidroacetato de sodio, propionato de sodio, ácido sórbico, timerosal, timol); antioxidantes (ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monoglicerol, galato de propilo, formaldehído sulfoxilato de sodio, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, dióxido de azufre, tocoferol, excipientes de tocoferoles); agentes tamponadores (ácido acético, carbonato de amonio, fosfato de amonio, ácido bórico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido fosfórico, citrato de potasio, metafosfato de potasio, fosfato de potasio monobásico, acetato de sodio, citrato de sodio, solución de lactato de sodio, fosfato de sodio dibásico, fosfato monobásico de sodio); agentes quelantes (edetato disódico, ácido etilendiaminotetraacético y sus sales, ácido edético); agentes de recubrimiento (carboximetilcelulosa de sodio, acetato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, etilcelulosa, gelatina, esmalte farmacéutico, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímero de ácido metacrílico, metilcelulosa, acetato ftalato de polivinilo, goma laca, sacarosa, dióxido de titanio, cera de carnauba, cera microcristalina, zeína); colorantes (caramelo, rojo, amarillo, negro o mezclas, óxido férrico); agentes formadores de complejos (ácido etilendiaminotetraacético y sus sales (EDTA), ácido edético, etanolamida de ácido genticónico, sulfato de oxiquinolina); desecadores (cloruro de calcio, sulfato de calcio, dióxido de silicio); agentes emulsionantes y/o solubilizantes (acacia, colesterol, dietanolamina (adyuvante), monoestearato de glicerilo, alcoholes de lanolina, mono-glicéridos y di-glicéridos, monoetanolamina (adyuvante), lecitina, ácido oleico (adyuvante), alcohol oleílico (estabilizante), poloxámero, estearato de polioxietileno 50, aceite de ricino de polioxil 35, aceite de ricino de polioxil 40 hidrogenado, oleil éter de polioxil 10, cetoestearil éter de polioxil 20, estearato de polioxil 40, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, diacetato, monoestearato, lauril sulfato de sodio, estearato de sodio, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, ácido esteárico, trolamina, cera emulsionante); coadyuvantes de filtración (celulosa en polvo, tierra silícica purificada); aromatizantes y perfumes (anetol, benzaldehído, etilvainillina, mentol, salicilato de metilo, glutamato monosódico, aceite de flor de naranja, menta piperita, aceite de menta piperita, alcohol de menta

5 piperita, aceite de rosas, agua de rosas más fuerte, timol, tintura de bálsamo de tolú, vainilla, tintura de vainilla, vainillina); humectantes (glicerol, hexilenglicol, sorbitol); plastificantes (por ejemplo, aceite de ricino, monoglicéridos diacetilados, ftalato de dietilo, glicerol, monoglicéridos mono-acetilados y di-acetilados, propilenglicol, triacetina, citrato de trietilo); polímeros (por ejemplo, acetato de celulosa, alquilcelulosas, hidroxialquilo, polímeros y copolímeros acrílicos); solventes (acetona, alcohol, alcohol diluido, hidrato de amileno, benzoato de bencilo, alcohol butílico, tetracloruro de carbono, cloroformo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, acetato de etilo, glicerol, hexilenglicol, alcohol isopropílico, alcohol metílico, cloruro de metileno, metil isobutil cetona, aceite mineral, aceite de cacahuete, carbonato de propileno, aceite de sésamo, agua para inyección, agua esterilizada para inyección, agua esterilizada para riego, agua purificada); sorbentes (celulosa en polvo, carbón vegetal, tierra silícica purificada);
 10 sorbentes de dióxido de carbono (cal de hidróxido de bario, cal sodada); agentes endurecedores (aceite de ricino hidrogenado, alcohol cetosteárico, alcohol cetílico, cera de cetil ésteres, grasa dura, parafina, excipiente de polietileno, alcohol estearílico, cera emulsionante, cera blanca, cera amarilla); agentes de suspensión y/o que aumentan la viscosidad (acacia, agar, ácido algínico, monoestearato de aluminio, bentonita, bentonita purificada, bentonita de magma, carbómero, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de sodio 12, carragenano, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio, dextrina, gelatina, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, silicato de magnesio y aluminio, metilcelulosa, pectina, óxido de polietileno, alcohol polivinílico, povidona, alginato, dióxido de silicio, dióxido de silicio coloidal, alginato de sodio, tragacanto, goma xantana); agentes edulcorantes (aspartamo, dextratos, dextrosa, excipiente de dextrosa, fructosa, manitol, sacarina, sacarina de calcio, sacarina de sodio, sorbitol, sorbitol en solución, sacarosa, azúcar comprimible, azúcar glas, jarabe); surfactantes (simeticona); aglutinantes de comprimidos (acacia, ácido algínico, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa microcristalina, dextrina, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, goma guar, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, óxido de polietileno, povidona, almidón pregelatinizado, jarabe);
 15 diluyentes de comprimidos y/o cápsulas (carbonato de calcio, fosfato dibásico de calcio, fosfato tribásico de calcio, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, dextrina, excipiente de dextrosa, fructosa, caolín, lactosa, manitol, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa, azúcar comprimible, azúcar glas);
 20 disgregantes de comprimidos (ácido algínico, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina de potasio, glicolato de almidón de sodio, almidón, almidón pregelatinizado); lubricantes de comprimidos y/o cápsulas (estearato de calcio, behenato de glicerilo, estearato de magnesio, aceite mineral ligero, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, ácido esteárico purificado, talco, aceite vegetal hidrogenado, estearato de cinc); agentes espesantes (gelatina que tiene una consistencia de 50-100); agente de tonicidad (dextrosa, glicerol, manitol, cloruro de potasio, cloruro de sodio); vehículo: aromatizado y/o endulzado (elixir aromático, elixir compuesto de benzaldehído, elixir isoalcohólico, agua de menta piperita, solución de sorbitol, jarabe, jarabe de bálsamo de tolú); vehículo: oleaginoso (aceite de almendras, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, aceite mineral ligero, alcohol miristílico, octildodecanol, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite pérsico, aceite de sésamo, aceite de soja, escualano); vehículo: portador sólido (esferas de azúcar);
 25 vehículo: estéril (agua bacteriostática para inyección, inyección bacteriostática de cloruro de sodio); de aumento de la viscosidad (véase el agente de suspensión); agente repelente al agua (ciclometicona, dimeticona, simeticona); y/o agente solubilizante (cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio, docusato de sodio, nonoxinol 9, nonoxinol 10, octoxinol 9, poloxámero, aceite de ricino de polioxil 35, polioxil 40, aceite de ricino hidrogenado, estearato de polioxil 50, oleil éter de polioxil 10, polioxil 20, cetosteáril éter, estearato de polioxil 40, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, lauril sulfato de sodio, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, tiloxapol). Esta lista no pretende ser exclusiva, sino simplemente representativa de las clases de excipientes y los excipientes particulares que pueden usarse en formas de dosificación oral, como se describe en el presente documento.

45 En una realización, el uno o más vehículos hidrófilos comprenden aproximadamente el 30 % o aproximadamente el 45 %, de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 60 % o de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 95 % en peso del relleno de matriz. En un aspecto, el vehículo hidrófilo total comprende aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 45 %, aproximadamente el 50 %,
 50 aproximadamente el 55 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 65 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 % o aproximadamente el 90 % en peso del relleno de matriz. En otro aspecto, el vehículo hidrófilo total comprende aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente o aproximadamente el 90 % en peso del relleno de matriz.

55 En otra realización, el vehículo hidrófilo comprende polipropilenglicol que tiene un porcentaje en peso de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 20 % en peso del relleno de matriz, incluyendo cada número entero dentro del rango especificado. En una realización, el polipropilenglicol comprende de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 15 %, de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 10 % o de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 10 % en peso del relleno de matriz. En un aspecto, el polipropilenglicol comprende
 60 aproximadamente el 0 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 % o aproximadamente el 20 % en peso del relleno de matriz. En otro aspecto, el polipropilenglicol comprende aproximadamente el 8 % en peso del envoltente. En otro aspecto, el polipropilenglicol comprende aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 6 %, aproximadamente el 7 % o aproximadamente el 9 % en peso del relleno.

65 En otra realización, el vehículo hidrófilo comprende polietilenglicol 400 que tiene un porcentaje en peso de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 50 % en peso del relleno de matriz, incluyendo cada número entero

dentro del rango especificado. En una realización, el polietilenglicol 400 comprende de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 40 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 30 % o de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 30 % en peso del relleno de matriz. En un aspecto, el polietilenglicol 400 comprende aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 45 % o aproximadamente el 50 % en peso del relleno de matriz. En otro aspecto, el polietilenglicol 400 comprende aproximadamente el 20 % en peso del relleno. En otro aspecto, el polietilenglicol 400 es aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 16 %, aproximadamente el 18 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 45 % o aproximadamente el 50 % en peso del relleno.

En otra realización, el vehículo hidrófilo comprende polivinilpirrolidona K30 que tiene un porcentaje en peso de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 2 % en peso del relleno de matriz, incluyendo cada número entero dentro del rango especificado. En una realización, la polivinilpirrolidona K30 comprende de aproximadamente el 0,25 % a aproximadamente el 1,75 %, de aproximadamente el 0,50 % a aproximadamente el 1,75 % o de aproximadamente el 0,75 % a aproximadamente el 1,75 % en peso del relleno de matriz. En un aspecto, la polivinilpirrolidona K30 comprende aproximadamente el 0 %, aproximadamente el 0,25 %, aproximadamente el 0,50 %, aproximadamente el 0,75 %, aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 1,25 %, aproximadamente el 1,5 %, aproximadamente el 1,75 % o aproximadamente el 2 % en peso del relleno de matriz. En otro aspecto, la polivinilpirrolidona K30 comprende aproximadamente el 1,2 % en peso del relleno. En otro aspecto, la polivinilpirrolidona K30 comprende aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 1,1 %, aproximadamente el 1,3 %, aproximadamente el 1,4 %, aproximadamente el 1,5 % o aproximadamente el 1,7 % en peso del relleno.

En otra realización, uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 25 % en peso del relleno de matriz, incluyendo cada número entero dentro del rango especificado. En una realización, el uno o más excipientes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 25 % o de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 15 % en peso de relleno de matriz. En un aspecto, el uno o más excipientes comprenden aproximadamente el 0,1 %, el 1 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 % o aproximadamente el 25 % en peso del relleno de matriz. En un aspecto, el uno o más excipientes comprenden aproximadamente el 10 % en peso del relleno. En otro aspecto, el uno o más excipientes comprenden aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 2,5 %, aproximadamente el 3 %, aproximadamente el 4 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 % o aproximadamente el 20 % en peso del relleno.

En una realización, el uno o más edulcorantes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % en peso del relleno de matriz. En un aspecto, el uno o más edulcorantes comprenden aproximadamente el 0,1 %, aproximadamente el 0,15 %, aproximadamente el 0,2 %, aproximadamente el 0,25 %, aproximadamente el 0,3 %, aproximadamente el 0,35 %, aproximadamente el 0,4 %, aproximadamente el 0,45 %, aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 0,55 %, aproximadamente el 0,6 %, aproximadamente el 0,65 %, aproximadamente el 0,7 %, aproximadamente el 0,75 %, aproximadamente el 0,8 %, aproximadamente el 0,85 %, aproximadamente el 0,9 %, aproximadamente el 0,95 % o aproximadamente el 1 % en peso del relleno de matriz. En un aspecto, el uno o más edulcorantes comprenden aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 3 %, aproximadamente el 4 % o aproximadamente el 5 % en peso del relleno de matriz. En un aspecto, el uno o más edulcorantes comprenden aproximadamente el 0,5 % en peso del relleno de matriz. En otro aspecto, el uno o más edulcorantes comprenden aproximadamente el 0,2 %, aproximadamente el 0,3 %, aproximadamente el 0,4 % o aproximadamente el 0,7 % en peso del relleno.

En otra realización, el uno o más edulcorantes comprenden sucralosa que tiene un porcentaje en peso de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 2 % en peso del relleno de matriz, incluyendo cada número entero dentro del rango especificado. En otra realización, la sucralosa comprende de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,74 %, de aproximadamente el 0,2 % a aproximadamente el 1,5 %, de aproximadamente el 0,3 % a aproximadamente el 1,5 % o de aproximadamente el 0,4 % a aproximadamente el 1 % en peso del relleno de matriz. En un aspecto, la sucralosa comprende aproximadamente el 0 %, aproximadamente el 0,25 %, aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 0,75 %, aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 1,25 %, aproximadamente el 1,5 %; aproximadamente el 1,75 % o aproximadamente el 2 % en peso del relleno de matriz. En otro aspecto, la sucralosa comprende aproximadamente el 0,6 % en peso del relleno. En otro aspecto, la sucralosa comprende aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 0,55 % o aproximadamente el 0,65 % en peso del relleno.

En una realización, los edulcorantes comprenden manitol que tiene un porcentaje en peso de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 5 % en peso del relleno de matriz, incluyendo cada número entero dentro del rango especificado. En una realización, el manitol comprende de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 4 %, de aproximadamente el 0,2 % a aproximadamente el 3 % o de aproximadamente el 0,3 % a aproximadamente el 2 % en peso del relleno de matriz. En un aspecto, el manitol comprende aproximadamente el 0 %, aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 3 %, aproximadamente el 4 % o aproximadamente el 5 % en peso del relleno de matriz. En otro aspecto, el manitol comprende aproximadamente el 0,5 % en peso del relleno. En otro aspecto, el manitol comprende aproximadamente el 0,3 %, aproximadamente el 0,6 % o aproximadamente el 0,9 % en peso del relleno.

En otra realización, los edulcorantes comprenden taumatina en un porcentaje en peso de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 5 % en peso del relleno de matriz, incluyendo cada número entero dentro del rango especificado. En una realización, la taumatina comprende de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 4 %, de aproximadamente el 0,2 % a aproximadamente el 3 % o de aproximadamente el 0,3 % a aproximadamente el 2 % en peso del relleno de matriz. En un aspecto, la taumatina comprende aproximadamente el 0 %, aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 3 %, aproximadamente el 4 % o aproximadamente el 5 % en peso del relleno de matriz. En otro aspecto, la taumatina comprende aproximadamente el 0,5 % en peso del relleno. En otro aspecto, la taumatina comprende aproximadamente el 0,3 %, aproximadamente el 0,6 % o aproximadamente el 0,9 % en peso del relleno.

En otra realización, los edulcorantes comprenden acesulfamo de potasio en un porcentaje en peso de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 5 % en peso del relleno de matriz, incluyendo cada número entero dentro del rango especificado. En una realización, el acesulfamo de potasio comprende de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 4 %, de aproximadamente el 0,2 % a aproximadamente el 3 % o de aproximadamente el 0,3 % a aproximadamente el 2 % en peso del relleno de matriz. En un aspecto, el acesulfamo de potasio comprende aproximadamente el 0 %, aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 3 %, aproximadamente el 4 % o aproximadamente el 5 % en peso del relleno de matriz. En otro aspecto, el acesulfamo de potasio comprende aproximadamente el 0,6 % en peso del relleno. En otro aspecto, el acesulfamo de potasio comprende aproximadamente el 0,3 %, aproximadamente el 0,5 % o aproximadamente el 0,9 % en peso del relleno.

En otra realización, los edulcorantes comprenden una sal de ácido glicirrónico que tiene un porcentaje en peso de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 5 % en peso del relleno de matriz, incluyendo cada número entero dentro del rango especificado. En una realización, la sal de ácido glicirrónico comprende de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 4 %, de aproximadamente el 0,2 % a aproximadamente el 3 % o de aproximadamente el 0,3 % a aproximadamente el 2 % en peso del relleno de matriz. En un aspecto, la sal de ácido glicirrónico comprende aproximadamente el 0 %, aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 3 %, aproximadamente el 4 % o aproximadamente el 5 % en peso del relleno de matriz. En otro aspecto, la sal de ácido glicirrónico comprende aproximadamente el 0,5 % en peso del relleno. En otro aspecto, la sal de ácido glicirrónico comprende aproximadamente el 0,3 %, aproximadamente el 0,6 % o aproximadamente el 0,9 % en peso del relleno.

En una realización, uno o más saborizantes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % en peso del relleno de matriz, incluyendo cada número entero dentro del rango especificado. En otra realización, el uno o más saborizantes comprenden de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 4,5 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 3,5 % o de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 3 % en peso del relleno de matriz. En un aspecto, los saborizantes comprenden aproximadamente el 0,01, aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 1,5 %, aproximadamente el 1,6 %, aproximadamente el 2,0 %, aproximadamente el 2,5 %, aproximadamente el 3 %, aproximadamente el 3,5 %, aproximadamente el 4 %, aproximadamente el 4,5 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 5,5 % o aproximadamente el 6 % en peso del relleno de matriz. En otro aspecto, los saborizantes comprenden aproximadamente el 4 % en peso del relleno. En otro aspecto, los saborizantes comprenden aproximadamente el 0,01 %, aproximadamente el 0,09 %, aproximadamente el 1 %, aproximadamente el % o aproximadamente el 5 % en peso del relleno.

En otra realización, los saborizantes comprenden ácido cítrico que tiene un porcentaje en peso de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 3 % en peso del relleno de matriz, incluyendo cada número entero dentro del rango especificado. En una realización, el ácido cítrico comprende de aproximadamente el 0,25 % a aproximadamente el 2,75 %, de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 2,5 % o de aproximadamente el 0,75 % a aproximadamente el 2,25 % en peso del relleno de matriz. En un aspecto, el ácido cítrico comprende aproximadamente el 0 %, aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 1,5 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 2,5 % o aproximadamente el 3 % en peso del relleno de matriz. En otro aspecto, el ácido cítrico comprende aproximadamente el 1 % en peso del relleno. En otro aspecto, el ácido cítrico comprende aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 0,75 %, aproximadamente el 1,25 % o aproximadamente el 1,5 % en peso del relleno.

En otra realización, los saborizantes comprenden ácido láctico que tiene un porcentaje en peso de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 3 % en peso del relleno de matriz, incluyendo cada número entero dentro del rango especificado. En una realización, el ácido láctico comprende de aproximadamente el 0,25 % a aproximadamente el 2,75 %, de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 2,5 % o de aproximadamente el 0,75 % a aproximadamente el 2,25 % en peso del relleno de matriz. En un aspecto, el ácido láctico comprende aproximadamente el 0 %, aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 1,5 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 2,5 % o aproximadamente el 3 % en peso del relleno de matriz. En otro aspecto, el ácido láctico comprende aproximadamente el 1 % en peso del relleno. En otro aspecto, el ácido láctico comprende aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 0,75 %, aproximadamente el 1,25 % o aproximadamente el 1,5 % en peso del relleno.

En una realización, los saborizantes comprenden citrato de sodio que tiene un porcentaje en peso de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 3 % en peso del relleno de matriz, incluyendo cada número entero dentro del rango especificado. En otra realización, el citrato de sodio comprende de aproximadamente el 0,25 % a aproximadamente el 2,75 %, de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 2,5 % o de aproximadamente el 0,75 % a aproximadamente el 2,25 % en peso del relleno de matriz. En un aspecto, el citrato de sodio comprende aproximadamente el 0 %, aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 1,5 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 2,5 % o aproximadamente el 3 % en peso del relleno de matriz. En otro aspecto, el citrato de sodio comprende aproximadamente el 1 % en peso del relleno. En otro aspecto, el citrato de sodio comprende aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 0,75 %, aproximadamente el 1,25 % o aproximadamente el 1,5 % en peso del relleno.

En una realización, el agua comprende de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 11 %, de aproximadamente el 1,5 % a aproximadamente el 9 % o de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 6 % en peso del relleno de matriz. En otro aspecto, el agua comprende aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 10 % o aproximadamente el 15 % en peso del relleno de matriz. En otro aspecto, el agua comprende el 5,5 % en peso del relleno de matriz. En otro aspecto, el agua comprende aproximadamente el 4,5 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 6 % o aproximadamente el 6,5 % en peso del relleno de matriz.

En otra realización, el envoltente comprende uno o más colorantes. Los colorantes alimentarios típicos, tales como los colorantes alimentarios FD&C o los colorantes D&C, se pueden usar en cualquier combinación para crear el color deseado. Los colorantes se pueden usar en porcentajes en peso del 0,0001 % al 0,5 %, incluyendo todos los números enteros y fracciones dentro de los rangos especificados.

Las composiciones descritas en el presente documento comprenden uno o más ingredientes farmacéuticos activos. En una realización, un ingrediente farmacéutico activo es el único ingrediente activo en la composición farmacéutica. En otra realización, en la composición farmacéutica, se incluyen uno o más ingredientes farmacéuticos activos o fármacos. En otra realización, el ingrediente farmacéutico activo puede ser un ingrediente farmacéutico activo, un derivado de este o combinaciones de estos.

En una realización, las composiciones descritas en el presente documento comprenden uno o más ingredientes farmacéuticos activos útiles para tratar, retardar la progresión, retrasar la presentación de, la profilaxis de, la mejora de o reducir los síntomas de dolor, inflamación, fiebre o síntomas derivados de tos o resfriado. En una realización descrita en el presente documento, el ingrediente farmacéutico activo comprende uno o más de astemizol, azelastina, azatadina, bromfeniramina, carbinoxamina, cetirizina, clorfeniramina, clemastina, ciproheptadina, desloratadina, dexbromfeniramina, dexlorfeniramina, difenhidramina, fexofenadina, hidroxizina, levocetirizina, loratadina, fenindamina, feniramina, feniltoloxamina, prometazina, pirilamina, terfenadina, tripeleminamina, triprolidina, acetil dihidrocodeína, benproperina, benzonatato, bencilmorfina, bromuro de bibenzonio, butamirato, butorfanol, carbetapentano, clofedianol, clobutinol, clofedanol, cloperastina, codeína, dextrometorfano, diacetilmorfina, dibunato, dihidrocodeína, dimetorfano, dimetoxanato, difenhidramina, dropropizina, droxipropina, etilmorfina, fedrilato, glaucina, hidrocodona, hidromorfona, isoaminilo, láudano, levodropropizina, levometadona, levopropoxifeno, meprotixol, metadona, morclofona, nepinalona, nicocodina, nicodicodina, normetadona, noscapina, oxeladina, oxolamina, pentoxiverina, folcodina, pipazetato, piperidiona, prenoxidiazina, tipepidina, zipeprol, acetilcisteína, raíz de Altea, ambroxol, pentasulfuro de antimonio, bromhexina, carbocisteína, cineol, combinaciones, combinaciones, creosota, clorhidrato de dembexina, domiodol, dornasa alfa, eprazinona, erdosteína, guaiaicolsulfonato, guaifenesina, *Hederae heliçis folium*, ipecacuana, letosteína, levo verbenona, manitol, mesna, neltexina, yoduro de potasio, senega, sobrerol, estepronina, tiopronina, tiloxapol o combinaciones de estos. En un aspecto, el ingrediente farmacéutico activo comprende uno o más de bromhidrato de dextrometorfano, mentol o combinaciones de estos.

En una realización descrita en el presente documento, el ingrediente farmacéutico activo es un agente antialérgico. Los agentes antialérgicos ilustrativos incluyen pseudoefedrina, cetirizina, loratadina, fexofenadina, difenhidramina, levocetirizina, desloratadina o combinaciones de estos.

En una realización descrita en el presente documento, el ingrediente farmacéutico activo es un agente de enjuague bucal. Los agentes de enjuague bucal ilustrativos incluyen fenol, etanol, timol, eucaliptol, etanol, salicilato de metilo, gluconato de clorhexidina, cloruro de cetilpiridinio, hexetidina, triclosán, peróxido de hidrógeno, bromuro de domifén o combinaciones de estos. En una realización descrita en el presente documento, el ingrediente farmacéutico activo comprende un agente de enjuague bucal que comprende uno o más de etanol (de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 30 %), mentol (0,042 %), timol (0,064 %), salicilato de metilo (0,06 %) y eucaliptol (0,092 %).

En una realización descrita en el presente documento, el ingrediente farmacéutico activo es un agente antidiarreico o antiácido que comprende subsalicilato de bismuto, clorhidrato de loperamida, hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, simeticona, carbonato de aluminio, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, silicato de magnesio y aluminio, hidrotalcita, magaldrato, cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina, lansoprazol, omeprazol, esomeprazol, rabeprazol, pantoprazol, dexlansoprazol o combinaciones de estos. En una realización descrita en el presente documento, el ingrediente farmacéutico activo comprende uno o más de subsalicilato de bismuto (~17,6 mg), ácido

benzoico, D&C Rojo N.º 22, D&C Rojo N.º 28, saborizante, silicato de magnesio y aluminio, metilcelulosa, sacarina de sodio, ácido salicílico, salicilato de sodio, ácido sórbico y agua.

5 En otra realización, el ingrediente farmacéutico activo es un agente terapéutico para el síndrome del colon irritable. Los ingredientes farmacéuticos activos no limitantes ilustrativos útiles para el tratamiento del síndrome del colon irritable comprenden agentes antidiarreicos, tales como atropina, difenoxilato (Lomotil®), dicyclomina (Bentyl®), loperamida (Imodium®), rifaximina (Xifaxan®), alosetrón (Lotronex®); agentes aglutinantes de ácidos biliares, tales como colestiramina (Prevailite®); agentes terapéuticos para el estreñimiento, tales como linaclotida (Linzess®) o lubiproston (Amitiza) o combinaciones de estos.

10 En una realización descrita en el presente documento, el ingrediente farmacéutico activo es un agente terapéutico para el estreñimiento, tal como linaclotida (Linzess®) o lubiproston (Amitiza®), metilcelulosa, policarbofilo, psilio, aceite mineral, glicerol, docusato de sodio, bicarbonato de sodio, fosfato de sodio, citrato de magnesio, óxido de magnesio, sulfato de magnesio, bisacodilo, senósidos, senna, aceite de ricino o combinaciones de estos.

15 En otra realización descrita en el presente documento, el ingrediente farmacéutico activo comprende uno o más corticoesteroides para tratar enfermedades y afecciones inflamatorias e inflamación del tubo gastrointestinal, incluyendo, aunque no de forma limitativa, inflamación esofágica. En una realización descrita en el presente documento, el ingrediente farmacéutico activo comprende uno o más corticoesteroides, incluyendo, aunque no de forma limitativa, aclometasona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, cortivazol, deflazacort, desoxicorticosterona, desonida desoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, flucorolona, fludrocortisona, fludroxicortida, flumetasona, flunisolida, fluocinolona acetona, fluocinonida, fluocortina, fluocortolona, fluorometolona, fluperolona, fluticasona, propionato de fluticasona, fluprednido, formocortal, halcinonida, halometasona, aceponato de hidrocortisona, buteprato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, loteprednol, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, aceponato de metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicarbo, prednisona, prednisolona, prednilideno, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, ulobetasol, combinaciones de estos, o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de estos.

20 25 30 En otra realización descrita en el presente documento, el ingrediente farmacéutico activo comprende uno o más de 5-fluorouracilo, 5-fluorodesoxiuridina, capecitabina, derivados de estos o combinaciones de estos para tratar la neoplasia, incluyendo, aunque no de forma limitativa, neoplasia de cabeza y cuello.

35 En otra realización descrita en el presente documento, el ingrediente farmacéutico activo comprende uno o más suplementos de calcio o calcimiméticos, incluyendo, aunque no de forma limitativa, cinacalcet, derivados de este o combinaciones de este para tratar el hipertiroidismo, la hipercalcemia, el hiperparatiroidismo, el carcinoma paratiroideo o una combinación de estos.

40 En algunas realizaciones, el ingrediente farmacéutico activo es un coadyuvante para dormir. Los ejemplos de coadyuvantes para dormir incluyen, aunque no de forma limitativa, doxilamina, clorhidrato de difenhidramina, melatonina, 1-teanina o combinaciones de estos.

45 En algunas realizaciones, el ingrediente farmacéutico activo es un sustituto de la saliva oral, tal como, por ejemplo: monofluorofosfato, lactoferrina, lisozima, lactoperoxidasa, glucosa oxidasa, mutanasa, dextranasa, glicerol o combinaciones de estos.

50 En algunas realizaciones, el ingrediente farmacéutico activo es un agente blanqueador de dientes o agente de blanqueamiento de dientes, incluyendo, aunque no de forma limitativa, peróxido de carbamida, bicarbonato de sodio, sílice hidratada, dióxido de silicio, polivinilpirrolidona, nitrato de potasio, monofluorofosfato de sodio, tripolifosfato de sodio, cloruro de estroncio o combinaciones de estos.

55 En otra realización, el ingrediente farmacéutico activo es un agente que mejora el esmalte dental. Los ejemplos de agentes que mejoran el esmalte dental incluyen nitrato de potasio, acetato de estroncio, cloruro de estroncio, fosfosilicato de calcio y sodio o combinaciones de estos.

En otra realización, el ingrediente farmacéutico activo es un anestésico oral, incluyendo, aunque no de forma limitativa, benzocaína, lidocaína, aceite de clavo o combinaciones de estos.

60 65 En una realización, el ingrediente farmacéutico activo es un efervescente, incluyendo, aunque no de forma limitativa, bicarbonato de sodio, ácido cítrico, ácido tartárico o combinaciones de estos. El efervescente se puede combinar con uno o más ingredientes farmacéuticos activos antigripales, antitusivos, antialérgicos, descongestionantes nasales, antitusígenos, expectorantes, antihistamínicos, estimulantes, sedantes, antiinflamatorios, antibióticos, antivíricos, antiasmáticos, antimigrañosos, hipnóticos, analgésicos narcóticos o antagonistas narcóticos o combinaciones adicionales de estos.

En una realización descrita en el presente documento, el ingrediente farmacéutico activo es uno o más fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los ejemplos no limitantes de ingredientes farmacéuticos activos de AINE comprenden aspirina, ibuprofeno, aceclofenaco, acemetacina, aloxiprina, azapropazona, benorilato, bromfenaco, carprofeno, celecoxib, salicilato de colina y magnesio, diclofenaco, diflunisal, etodolaco, etoricoxib, faislamina, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, lornoxicam, loxoprofeno, meloxicam, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, metamizol, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, nabumetona, naproxeno, nimesulida, oxifenbutazona, paracetamol, parecoxib, fenilbutazona, piroxicam, salicilato de salicilo, sulindac, sulfpirazona, suprofen, tenoxicam, ácido tiaprofénico, tolmetina, valdecoxib o combinaciones de estos.

En otra realización, los ingredientes farmacéuticos activos adecuados pueden comprender analgésicos, tales como, por ejemplo: ácido acetilsalicílico, aloxiprina, aminofenazona, anilidas, benorilato, derivados de benzomorfolano, bezitramida, bucetina, buprenorfina, butorfanol, carbasalato de calcio, salicilato de colina, codeína, dextromoramida, dextropropoxifeno, dezocina, diamorfina, diflunisal, dihidrocodeína, dihidrocodona, dihidromorfina, derivados de difenilpropilamina, difrocetilo, etenzamida, fentanilo, floctafenina, flupirtina, glafenina, guacetisal, hidrocodona, bitartrato de hidrocodona, hidromorfona, hidrocloreto de hidromorfona, salicilato de imidazol, cetobemidona, metamizol de sodio, metadona, derivados de morfina, morfina, sulfato de morfina pentahidratado, morfina-6-glucurónido, salicilato de morfina, nalbufina, alcaloides naturales del opio, nefopam, nicomorfina, nifenazona, norhidrocodona, noroxicodona, opioides, opio, derivados de oripavina, oxycodona, oxycodona, clorhidrato de oxycodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, petidina, fenacetina, fenazocina, fenazona, derivados de fenilpiperidina, piritramida, salicilato de potasio, propacetamol, propifenazona, pirazolonas, rimazolio, salicilamida, derivados de ácido salicílico, salsalato, salicilato de sodio, tapentadol, tilidina, tramadol, viminalol, ziconotida o combinaciones de estos.

En otra realización, el ingrediente farmacéutico activo descrito en el presente documento incluye un opioide, seleccionándose el opioide de buprenorfina, codeína, dextromoramida, dihidrocodeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, morfina, pentazocina, oxicodeína, oxycodona, oximorfona, norhidrocodona, noroxicodona, morfina-6-glucurónido, tramadol, tapentadol, dihidromorfina o combinaciones de estos.

En una realización descrita en el presente documento, el ingrediente farmacéutico activo es un probiótico. Los probióticos ilustrativos incluyen *Bifidobacterium infantis* 35624, *Bifidobacterium lactis* HN019, *Lactobacillus reuteri* ATCC55730, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus casei* DN-114 001, *Bifidobacterium lactis* Bb-12 o combinaciones de estos.

En otra realización, el ingrediente farmacéutico activo comprende sustancias farmacológicas activas usadas en el tratamiento de trastornos adictivos, tales como, por ejemplo: nicotina, nicotina polacrilex, bupropión, vareniclina, disulfiram, carbimida de calcio, acamprosato, naltrexona, buprenorfina, metadona, levacetilmetadol, lofexidina, betahistina, cinarizina, flunarizina, acetilleucina, gangliósidos, derivados de gangliósidos, tirlazad, riluzol, xaliprodeno, ácido hidroxibutírico, amifampridina o combinaciones de estos. En una realización descrita en el presente documento, el ingrediente farmacéutico activo comprende uno o más de nicotina (~2 mg), acesulfamo de potasio, óxido de magnesio, mentol, aceite de menta piperita, xilitol, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio o combinaciones de estos.

En otra realización, el ingrediente farmacéutico activo puede comprender los que se encuentran en bebidas energéticas, incluyendo cafeína, taurina, ginko biloba, glucuronolactona, inositol, niacina, niacinamida, D-pantotenol, extracto de raíz de panax ginseng, piridoxina HCl, vitamina B12, cianocobalamina, riboflavina, guaraná, L-carnitina o combinaciones de estos.

En otra realización, la composición farmacéutica puede comprender vitaminas o minerales. “Vitaminas”, como se usa en el presente documento, se refiere a nutracéuticos o ingredientes farmacéuticos que comprenden sustancias orgánicas que normalmente se consideran esenciales para el crecimiento y la actividad normal de un sujeto (por ejemplo, un paciente humano o animal no humano al que se va a administrar la composición). Los ejemplos no limitantes de vitaminas incluyen, aunque no de forma limitativa, vitamina A (retinol), B1 (tiamina), B2 (riboflavina), complejo B, B6 (piridoxina), B12 (cobalamina), C (ácido ascórbico), D (colecalfiferol), E (tocoferol), F (ácido linoleico), G, H (biotina) y K, y colina, ácido fólico, inositol, niacina, ácido pantoténico, ácido paraaminobenzoico o combinaciones de estos.

En algunas realizaciones, el ingrediente farmacéutico activo es un nutracéutico. Los ejemplos de nutracéuticos incluyen, aunque no de forma limitativa, aminoácidos, terpenoides (por ejemplo, terpenoides carotenoides y terpenoides no carotenoides), suplementos herbales, suplementos homeopáticos, suplementos glandulares, polifenoles, polifenoles flavonoides, ácidos fenólicos, curcumina, resveratrol, lignanos, glucosinolatos, isotiocianatos, indoles, tiosulfatos, fitosteroles, antraquinonas, capsaicina, piperina, clorofila, betaína, ácido oxálico, acetil-L-carnitina, alantoína, androstenodiol, androstendiona, betaína (trimetilglicina), cafeína, piruvato de calcio (ácido pirúvico), carnitina, carnosina, caroteno, carotenoide, colina, ácido clorogénico, ácido cólico, sulfato de condroitina, sulfato de condroitina, colestán, crisina, coenzima Q10, ácido linoleico conjugado, ácido corosólico, creatina, dehidroepiandrosterona, diclorofeno, diindolimetano, dimetilglicina, ácido dimercapto succínico, ebselena, ácido elágico, enzimas, fisetina, formononetina, ácido glucárico (glucarato), glucosamina (HCl o sulfato), glucosamina (N-acetilo), glutatión, hesperidina, ácido hidroxí-3-metilbutírico, 5-hidroxitriptófano, indol-3-carbinol, inositol,

isotiocianatos, ácido linolénico-gamma, ácido lipoico (alfa), melatonina, metilsulfonilmetano, minerales, naringina, pancreatina, ácido paraaminobenzoico, parabeno (metilo o propilo), fenoles, fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfolípidos, fitosteroles, progesterona, pregnenolona, ácidos grasos omega-3, quercetina, resveratrol, D-ribosa, rutina, S-adenosilmetionina, ácido salicílico, sulforafano, ácido tartárico, taxifolina, tetrahidropalmatina, teofilina, teobromina, tigogenina, troxerutina, triptófano, tocotrienol (alfa, beta y gamma), zeaxantina, ginkgo biloba, jengibre, uña de gato, hipérico, aloe vera, onagra, ajo, ginseng, pimiento, dong quai, ginseng, matricaria, fenogreco, equinácea, té verde, malvavisco, palma enana americana, aceite de árbol de té, aceite de pescado, psilio, kava-kava, raíz de regaliz, *Mahonia aquifolium*, espino blanco, cúrcuma, hamamelis, yohimbe, aleurina, muérdago, arándano, polen de abeja, aceite de menta piperita, betacaroteno, genisteína, luteína, licopeno, polifenoles y similares. Los ejemplos adicionales de nutraceuticos adecuados incluyen los enumerados en Handbook of Nutraceuticals and Functional Foods, Robert E. C. Wildman, Ed., CRC Press (2001).

En otra realización, los ingredientes farmacéuticos activos descritos en el presente documento pueden comprender sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de las sustancias farmacológicas activas mencionadas anteriormente. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" de un ingrediente farmacéutico activo incluye sales de metales alcalinos, tales como, por ejemplo, sales de sodio o potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como, por ejemplo, sales de calcio y magnesio, y sales con ácido orgánico o inorgánico, tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, etc. En otra realización, el ingrediente farmacéutico activo también puede estar en forma de sales farmacéuticamente aceptables, moléculas cargadas o no cargadas, complejos moleculares, solvatos o anhidratos de estos y, si es relevante, isómeros individuales, enantiómeros, mezclas racémicas o mezclas de estos.

En otra realización, el ingrediente farmacéutico activo puede estar en cualquiera de sus formas cristalinas, polimorfas, semicristalinas, amorfas o poliamorfas o mezclas de estas.

En otra realización, el ingrediente farmacéutico activo comprende de aproximadamente el 0,25 % a aproximadamente el 5 %, de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 4 %, de aproximadamente el 0,75 % a aproximadamente el 3 % o de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 2 % en peso del relleno de matriz. En un aspecto, el ingrediente farmacéutico activo comprende aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 3 %, aproximadamente el 4 %, aproximadamente el 5 % o aproximadamente el 6 % en peso del relleno de matriz. En un aspecto, el ingrediente farmacéutico activo comprende aproximadamente el 1,6 % en peso del relleno. En un aspecto, el ingrediente farmacéutico activo comprende aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 1,5 %, aproximadamente el 2 % o aproximadamente el 2,5 % en peso del relleno.

En otra realización, el ingrediente farmacéutico activo comprende bromhidrato de dextrometorfano que tiene un porcentaje en peso de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 5 % en peso del relleno de matriz, incluyendo cada número entero dentro del rango especificado. En un aspecto, el bromhidrato de dextrometorfano comprende de aproximadamente el 0,25 % a aproximadamente el 5 %, de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 4 %, de aproximadamente el 0,75 % a aproximadamente el 3 % o de aproximadamente el 0,75 % a aproximadamente el 2 % en peso del relleno de matriz. En otro aspecto, el bromhidrato de dextrometorfano comprende aproximadamente el 0 %, aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 3 %, aproximadamente el 4 % o aproximadamente el 5 % en peso del relleno de matriz. En un aspecto, el bromhidrato de dextrometorfano comprende aproximadamente el 1 % en peso del relleno. En un aspecto, el bromhidrato de dextrometorfano comprende aproximadamente el 0,50 %, aproximadamente el 0,74 % o aproximadamente el 1,25 % en peso del relleno de matriz.

En otra realización, el ingrediente farmacéutico activo comprende mentol en un porcentaje en peso de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 2 % en peso del relleno de matriz, incluyendo cada número entero dentro del rango especificado. En un aspecto, el mentol comprende de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,75 %, de aproximadamente el 0,2 % a aproximadamente el 1,5 %, de aproximadamente el 0,3 % a aproximadamente el 1,25 % o de aproximadamente el 0,4 % a aproximadamente el 1 % en peso del relleno de matriz. En otro aspecto, el mentol comprende aproximadamente el 0 %, aproximadamente el 0,25 %, aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 0,75 %, aproximadamente el 1,25 %, aproximadamente el 1,5 %, aproximadamente el 1,75 %; o aproximadamente el 2 % en peso del relleno de matriz. En un aspecto, el mentol comprende aproximadamente el 0,5 % en peso del relleno. En un aspecto, el mentol comprende aproximadamente el 0,40 %, aproximadamente el 0,45 %, aproximadamente el 0,55 % o aproximadamente el 0,6 % en peso del relleno.

En otra realización, la relación del ingrediente farmacéutico activo respecto a los componentes de relleno restantes en el relleno de matriz comprende de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:100, incluyendo cada relación dentro del rango especificado. En una realización, la relación del ingrediente farmacéutico activo respecto a los componentes de relleno restantes en el relleno es de aproximadamente 1:20 a aproximadamente 1:80, de aproximadamente 1:30 a aproximadamente 1:70 o de aproximadamente 1:40 a aproximadamente 1:70. En un aspecto, la relación del ingrediente farmacéutico activo respecto a los componentes de relleno restantes en el relleno de matriz es aproximadamente 1:10, aproximadamente 1:20, aproximadamente 1:30, aproximadamente 1:40, aproximadamente 1:50, aproximadamente 1:60, aproximadamente 1:70, aproximadamente 1:80, aproximadamente 1:90 o aproximadamente 1:100. En otro aspecto, la relación del ingrediente farmacéutico activo respecto a los componentes

de relleno restantes en el relleno es de aproximadamente 1:63. En otro aspecto, la relación del ingrediente farmacéutico activo respecto a los componentes de relleno restantes en el relleno de matriz es de aproximadamente 1:60, aproximadamente 1:62, aproximadamente 1:64 o aproximadamente 1:65.

5 En otra realización, la relación del ingrediente farmacéutico activo respecto al vehículo hidrófilo total en el relleno de matriz comprende de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:50, incluyendo cada relación dentro del rango especificado. En una realización, la relación del ingrediente farmacéutico activo respecto al vehículo hidrófilo total en el relleno de matriz comprende de aproximadamente 1:15 a aproximadamente 1:45 o de aproximadamente 1:20 a aproximadamente 1:40. En un aspecto, la relación del ingrediente farmacéutico activo respecto al vehículo hidrófilo total es de aproximadamente 1:10, aproximadamente 1:20, aproximadamente 1:30, aproximadamente 1:40 o aproximadamente 1:50. En otro aspecto, la relación del ingrediente farmacéutico activo respecto al vehículo hidrófilo total en el relleno de matriz es de aproximadamente 1:24. En otro aspecto, la relación del ingrediente farmacéutico activo respecto al vehículo hidrófilo total en el relleno de matriz es de aproximadamente 1:20, aproximadamente 1:21, aproximadamente 1:22, aproximadamente 1:23, aproximadamente 1:25 o aproximadamente 1:26.

15 En otra realización, la relación del ingrediente farmacéutico activo respecto al propilenglicol en el relleno de matriz comprende de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:10, incluyendo cada relación dentro del rango especificado. En una realización, la relación del ingrediente farmacéutico activo respecto al propilenglicol en el relleno es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:9, de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:8, de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:7 o de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:6. En un aspecto, la relación del ingrediente farmacéutico activo respecto al propilenglicol en el relleno de matriz es de aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:3, aproximadamente 1:4, aproximadamente 1:5 o aproximadamente 1:6. En otro aspecto, la relación del ingrediente farmacéutico activo respecto al propilenglicol en el relleno es de aproximadamente 1:5. En otro aspecto, la relación del ingrediente farmacéutico activo respecto al propilenglicol en la matriz es de aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:3, aproximadamente 1:4 o aproximadamente 1:6.

20 En otra realización descrita en el presente documento, la masa total del relleno de matriz de la composición farmacéutica descrita en el presente documento que comprende un ingrediente farmacéutico activo descrito en el presente documento es de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 1600 mg, incluyendo todos los números enteros dentro del rango especificado. En un aspecto, la masa total de la masa de relleno de matriz es de aproximadamente 400 mg. En otro aspecto, la masa total de la masa de relleno de matriz es de aproximadamente 500 mg. En un aspecto, la masa total de la masa de relleno de matriz es de aproximadamente 600 mg. En otro aspecto, la masa total de la masa de relleno de matriz es de aproximadamente 700 mg. En otro aspecto, la masa total de la masa de relleno de matriz es de aproximadamente 800 mg. En otro aspecto, la masa total de la masa de relleno de matriz es de aproximadamente 900 mg. En otro aspecto, la masa total de la masa de relleno de matriz es de aproximadamente 1000 mg. En otro aspecto, la masa total de la masa de relleno de matriz es de aproximadamente 1100 mg. En otro aspecto, la masa total de la masa de relleno de matriz es de aproximadamente 1200 mg. En otro aspecto, la masa total de la masa de relleno de matriz es de aproximadamente 1300 mg. En otro aspecto, la masa total de la masa de relleno de matriz es de aproximadamente 1400 mg. En otro aspecto, la masa total de la masa de relleno de matriz es de aproximadamente 1500 mg. En otro aspecto, la masa total de la masa de relleno de matriz es de aproximadamente 1600 mg.

45

50

55

60

65

Tabla 3. Composición ilustrativa de Liquisoft		
Componente	Componente ilustrativo	Porcentaje en peso (%)
Formulación del envoltorio de la cápsula		
Polímeros	Gelatina, 150 Bloom	19,3
	Gelatina, 100 Blom	8,3
	Colágeno hidrolizado	4,9
Plastificantes	Maltitol	16,8
	Glicerol	24
	Xilitol	2,6
Edulcorante/s	Sucralosa	0,2
Modificadores de polímeros	Ácido cítrico	0,5
Colorante	Colorantes alimentarios FD&C	0,1
Solvente	Agua	23
TOTAL		100 %

Tabla 3. Composición ilustrativa de Liquisoft		
Componente	Componente ilustrativo	Porcentaje en peso (%)
Formulación del envoltante de la cápsula		
Formulación de relleno de matriz		
Vehículos hidrófilos	Propilenglicol	8,0
	Polietilenglicol 400	19,5
	Polivinilpirrolidona K30	1,2
Saborizantes	Ácido cítrico	1,0
	Ácido láctico	1,0
	Citrato de sodio	-
	Saborizante Naranja PB72	1,6
Edulcorantes	Manitol	-
	Acesulfamo de potasio	0,6
	Sales de ácido glicirrícico (MagnaSweet®)	-
	Maltitol	55,1
	Sucralosa	0,6
Excipientes	Por ejemplo, γ -ciclodextrina	2,2
Solvente	Agua	7,5
Ingredientes farmacéuticos activos (API)	Bromhidrato de dextrometorfano	1,6
	Mentol	0,1
TOTAL		100 %

Una realización descrita en el presente documento es una composición farmacéutica oral adecuada para masticar, chupar o disolver por vía bucal que comprende la composición de la Tabla 3.

En una realización, la composición farmacéutica descrita en el presente documento comprende un ingrediente farmacéutico activo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5000 mg, incluyendo cada número entero dentro del rango especificado.

En una realización, la composición farmacéutica descrita en el presente documento comprende un ingrediente farmacéutico activo de aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 0,75 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1,25 mg, aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 1,75 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 2,25 mg, aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 2,75 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 3,25 mg, aproximadamente 3,5 mg, aproximadamente 3,75 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 4,25 mg, aproximadamente 4,5 mg, aproximadamente 4,75 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 5,25 mg, aproximadamente 5,5 mg, aproximadamente 5,75 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 6,25 mg, aproximadamente 6,5 mg, aproximadamente 6,75 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 7,25 mg, aproximadamente 7,5 mg, aproximadamente 7,75 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 8,25 mg, aproximadamente 8,5 mg, aproximadamente 8,75 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 9,25 mg, aproximadamente 9,5 mg, aproximadamente 9,75 mg o aproximadamente 10 mg, o incluso más.

En otra realización descrita en el presente documento, la composición farmacéutica descrita en el presente documento comprende un ingrediente farmacéutico activo de aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 260 mg,

aproximadamente 270 mg, aproximadamente 280 mg, aproximadamente 290 mg, aproximadamente 300 mg,
 aproximadamente 310 mg, aproximadamente 320 mg, aproximadamente 330 mg, aproximadamente 340 mg,
 aproximadamente 350 mg, aproximadamente 360 mg, aproximadamente 370 mg, aproximadamente 380 mg,
 aproximadamente 390 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 410 mg, aproximadamente 420 mg,
 5 aproximadamente 430 mg, aproximadamente 440 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 460 mg,
 aproximadamente 470 mg, aproximadamente 480 mg, aproximadamente 490 mg, aproximadamente 500 mg,
 aproximadamente 510 mg, aproximadamente 520 mg, aproximadamente 530 mg, aproximadamente 540 mg,
 aproximadamente 550 mg, aproximadamente 560 mg, aproximadamente 570 mg, aproximadamente 580 mg,
 aproximadamente 590 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 610 mg, aproximadamente 620 mg,
 10 aproximadamente 630 mg, aproximadamente 640 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 660 mg,
 aproximadamente 670 mg, aproximadamente 680 mg, aproximadamente 690 mg, aproximadamente 700 mg,
 aproximadamente 710 mg, aproximadamente 720 mg, aproximadamente 730 mg, aproximadamente 740 mg,
 aproximadamente 750 mg, aproximadamente 760 mg, aproximadamente 770 mg, aproximadamente 780 mg,
 aproximadamente 790 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 810 mg, aproximadamente 820 mg,
 15 aproximadamente 830 mg, aproximadamente 840 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 860 mg,
 aproximadamente 870 mg, aproximadamente 880 mg, aproximadamente 890 mg, aproximadamente 900 mg,
 aproximadamente 910 mg, aproximadamente 920 mg, aproximadamente 930 mg, aproximadamente 940 mg,
 aproximadamente 950 mg, aproximadamente 960 mg, aproximadamente 970 mg, aproximadamente 980 mg,
 20 aproximadamente 990 mg o aproximadamente 1000 mg, o incluso más.

En otra realización descrita en el presente documento, la composición farmacéutica descrita en el presente documento
 comprende un ingrediente farmacéutico activo de aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1050 mg,
 aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1150 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1250 mg,
 aproximadamente 1300 mg, aproximadamente 1350 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 1450 mg,
 25 aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 1550 mg, aproximadamente 1600 mg, aproximadamente 1650 mg,
 aproximadamente 1700 mg, aproximadamente 1750 mg, aproximadamente 1800 mg, aproximadamente 1850 mg,
 aproximadamente 1900 mg, aproximadamente 1950 mg, aproximadamente 2000 mg, aproximadamente 2050 mg,
 aproximadamente 2100 mg, aproximadamente 2150 mg, aproximadamente 2200 mg, aproximadamente 2250 mg,
 aproximadamente 2300 mg, aproximadamente 2350 mg, aproximadamente 2400 mg, aproximadamente 2450 mg,
 30 aproximadamente 2500 mg, aproximadamente 2550 mg, aproximadamente 2600 mg, aproximadamente 2650 mg,
 aproximadamente 2700 mg, aproximadamente 2750 mg, aproximadamente 2800 mg, aproximadamente 2850 mg,
 aproximadamente 2900 mg, aproximadamente 2950 mg, aproximadamente 3000 mg, aproximadamente 3050 mg,
 aproximadamente 3100 mg, aproximadamente 3150 mg, aproximadamente 3200 mg, aproximadamente 3250 mg,
 aproximadamente 3300 mg, aproximadamente 3350 mg, aproximadamente 3400 mg, aproximadamente 3450 mg,
 35 aproximadamente 3500 mg, aproximadamente 3550 mg, aproximadamente 3600 mg, aproximadamente 3650 mg,
 aproximadamente 3700 mg, aproximadamente 3750 mg, aproximadamente 3800 mg, aproximadamente 3850 mg,
 aproximadamente 3900 mg, aproximadamente 3950 mg, aproximadamente 4000 mg, aproximadamente 4050 mg,
 aproximadamente 4100 mg, aproximadamente 4150 mg, aproximadamente 4200 mg, aproximadamente 4250 mg,
 aproximadamente 4300 mg, aproximadamente 4350 mg, aproximadamente 4400 mg, aproximadamente 4450 mg,
 40 aproximadamente 4500 mg, aproximadamente 4550 mg, aproximadamente 4600 mg, aproximadamente 4650 mg,
 aproximadamente 4700 mg, aproximadamente 4750 mg, aproximadamente 4800 mg, aproximadamente 4850 mg,
 aproximadamente 4900 mg, aproximadamente 4950 mg o aproximadamente 5000 mg, o incluso más.

En otra realización descrita en el presente documento, la forma de dosificación se puede administrar, por ejemplo, 1×,
 45 2×, 3×, 4×, 5×, 6×, 7× u 8×, al día. Pueden administrarse una o más formas de dosificación, por ejemplo, durante 1, 2,
 3, 4, 5, 6, 7 días o incluso más. Pueden administrarse una o más formas de dosificación, por ejemplo, durante 1, 2, 3,
 4 semanas o incluso más. Pueden administrarse una o más formas de dosificación, por ejemplo, durante 1, 2, 3, 4, 5,
 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 meses o incluso más. Pueden administrarse una o más formas de dosificación hasta que el
 50 paciente, sujeto, mamífero, mamífero que lo necesite, ser humano o ser humano que lo necesite, no requiera
 tratamiento, profilaxis o mejora de ninguna enfermedad o afección, tal como, por ejemplo, dolor. En algunos aspectos,
 la forma de dosificación puede coadministrarse con otras composiciones farmacéuticas hasta que el paciente, sujeto,
 mamífero, mamífero que lo necesite, ser humano o ser humano que lo necesite, no requiera tratamiento, profilaxis o
 mejora de ninguna enfermedad o afección, incluyendo, aunque no de forma limitativa, dolor o enfermedad.

En una realización descrita en el presente documento, el ingrediente farmacéutico activo comprende bromhidrato de
 dextrometorfano que tiene una dosis de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 200 mg, incluyendo todos los
 números enteros dentro del rango especificado. En un aspecto, la dosis de bromhidrato de dextrometorfano es de
 aproximadamente 5 mg. En un aspecto, la dosis de bromhidrato de dextrometorfano es de aproximadamente 10 mg.
 60 En otro aspecto, la dosis de bromhidrato de dextrometorfano es de aproximadamente 15 mg. En otro aspecto, la dosis
 de bromhidrato de dextrometorfano es de aproximadamente 20 mg. En otro aspecto, la dosis de bromhidrato de
 dextrometorfano es de aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente
 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg,
 aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg,
 aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 100 mg,
 65 aproximadamente 105 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 115 mg, aproximadamente 120 mg,
 aproximadamente 125 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 140 mg,

aproximadamente 145 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 155 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 165 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 185 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 195 mg o aproximadamente 200 mg.

5 En una realización descrita en el presente documento, el ingrediente farmacéutico activo comprende bromhidrato de dextrometorfano y mentol, en donde la dosis de bromhidrato de dextrometorfano es la descrita y la dosis de mentol es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, incluyendo todos los números enteros dentro del rango especificado. En un aspecto, la dosis de mentol es de aproximadamente 0,09 mg. En un aspecto, la dosis de mentol es de aproximadamente 1 mg. En otro aspecto, la dosis de mentol es de aproximadamente 2 mg. En otro aspecto, la dosis de mentol es de aproximadamente 3 mg. En otro aspecto, la dosis de mentol es de aproximadamente 3 mg. En otro aspecto, la dosis de mentol es de aproximadamente 4 mg. En otro aspecto, la dosis de mentol es de aproximadamente 5 mg. En otro aspecto, la dosis de mentol es de aproximadamente 5 mg. En otro aspecto, la dosis de mentol es de aproximadamente 6 mg. En otro aspecto, la dosis de mentol es de aproximadamente 7 mg. En otro aspecto, la dosis de mentol es de aproximadamente 8 mg. En otro aspecto, la dosis de mentol es de aproximadamente 9 mg. En otro aspecto, la dosis de mentol es de aproximadamente 10 mg.

En una realización, la dosificación total de bromhidrato de dextrometorfano y mentol administrada en un período de 24 horas es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 200 mg. En un aspecto, la dosificación total de bromhidrato de dextrometorfano y mentol administrada en un período de 24 horas es de aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 145 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 155 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 165 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 185 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 195 mg o aproximadamente 200 mg.

En una realización, la dosificación total de bromhidrato de dextrometorfano y mentol administrada en un período de 24 horas es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 160 mg por período de 24 horas, incluyendo todas las variaciones de números enteros dentro del rango especificado. En otra realización, la dosificación total de bromhidrato de dextrometorfano y mentol administrada en un período de 24 horas es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 40 mg por período de 24 horas, incluyendo todas las variaciones de números enteros dentro del rango especificado. En otra realización, la dosificación total de bromhidrato de dextrometorfano y mentol administrada en un período de 24 horas es de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 50 mg por período de 24 horas, incluyendo todas las variaciones de números enteros dentro del rango especificado. En otra realización, la dosificación total de bromhidrato de dextrometorfano y mentol administrada en un período de 24 horas es de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 60 mg por período de 24 horas, incluyendo todas las variaciones de números enteros dentro del rango especificado. En otra realización, la dosificación total de bromhidrato de dextrometorfano y mentol administrada en un período de 24 horas es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 80 mg por período de 24 horas, incluyendo todas las variaciones de números enteros dentro del rango especificado. En otra realización, la dosificación total de bromhidrato de dextrometorfano y mentol administrada en un período de 24 horas es de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 90 mg por período de 24 horas, incluyendo todas las variaciones de números enteros dentro del rango especificado. En otra realización, la dosificación total de bromhidrato de dextrometorfano y mentol administrada en un período de 24 horas es de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 100 mg por período de 24 horas, incluyendo todas las variaciones de números enteros dentro del rango especificado. En otra realización, la dosificación total de bromhidrato de dextrometorfano y mentol administrada en un período de 24 horas es de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 110 mg por período de 24 horas, incluyendo todas las variaciones de números enteros dentro del rango especificado. En otra realización, la dosificación total de bromhidrato de dextrometorfano y mentol administrada en un período de 24 horas es de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 120 mg por período de 24 horas, incluyendo todas las variaciones de números enteros dentro del rango especificado. En otra realización, la dosificación total de bromhidrato de dextrometorfano y mentol administrada en un período de 24 horas es de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 130 mg por período de 24 horas, incluyendo todas las variaciones de números enteros dentro del rango especificado. En otra realización, la dosificación total de bromhidrato de dextrometorfano y mentol administrada en un período de 24 horas es de aproximadamente 110 mg a aproximadamente 140 mg por período de 24 horas, incluyendo todas las variaciones de números enteros dentro del rango especificado. En otra realización, la dosificación total de bromhidrato de dextrometorfano y mentol administrada en un período de 24 horas es de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 150 mg por período de 24 horas, incluyendo todas las variaciones de números enteros dentro del rango especificado. En otra realización, la dosificación total de bromhidrato de dextrometorfano y mentol administrada en un período de 24 horas es de aproximadamente 130 mg a aproximadamente 160 mg por período de 24 horas, incluyendo todas las variaciones de números enteros dentro del rango especificado.

En otra realización, la dosificación total de bromhidrato de dextrometorfano y mentol administrada en un período de 24 horas es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 160 mg y que es eficaz para el tratamiento de la tos o enfermedad se administra en dosis diarias iguales. En un aspecto, se administran 20 mg de bromhidrato de dextrometorfano y mentol 2 veces al día hasta un total de 40 mg para alcanzar la eficacia terapéutica deseada. En

otro aspecto, se administran 20 mg de dextrometorfano y mentol 4 veces al día hasta un total de 80 mg para alcanzar la eficacia terapéutica deseada. En otro aspecto, se administran 20 mg de dextrometorfano y mentol 6 veces al día hasta un total de 120 mg para alcanzar la eficacia terapéutica deseada. En otro aspecto, se administran 20 mg de dextrometorfano y mentol 8 veces al día hasta un total de 160 mg para alcanzar la eficacia terapéutica deseada.

5 En una realización, la dosificación puede contener una cantidad de bromhidrato de dextrometorfano eficaz para el tratamiento, la mejora, la profilaxis o la reducción de la presentación de o los síntomas del resfriado y la tos leves, moderados o graves.

10 En otra realización, la dosificación puede contener una cantidad de bromhidrato de dextrometorfano y una cantidad de uno o más descongestionantes nasales, antitusígenos, expectorantes o antihistamínicos, o una mezcla o combinación de estos para el tratamiento, la mejora, la profilaxis o la reducción de la presentación de o los síntomas de tos o resfriado.

15 En una realización descrita en el presente documento, el ingrediente farmacéutico activo comprende timol que tiene una dosis de aproximadamente 0,0005 mg a aproximadamente 0,002 mg, incluyendo todos los números enteros dentro del rango especificado. En un aspecto, la dosis de timol es de aproximadamente 0,0005 mg. En un aspecto, la dosis de timol es de aproximadamente 0,00075 mg. En otro aspecto, la dosis de timol es de aproximadamente 0,001 mg. En otro aspecto, la dosis de timol es de aproximadamente 0,0015 mg. En otro aspecto, la dosis de timol es de aproximadamente 0,002 mg. En otro aspecto, la dosis de timol es aproximadamente 0,0005 mg, aproximadamente 0,0006 mg, aproximadamente 0,0007 mg, aproximadamente 0,0008 mg, aproximadamente 0,0009 mg, aproximadamente 0,001 mg o aproximadamente 0,002 mg.

25 En una realización descrita en el presente documento, el ingrediente farmacéutico activo comprende timol y mentol, en donde la dosis de timol es como se describe y la dosis de mentol es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, incluyendo todos los números enteros dentro del rango especificado. En un aspecto, la dosis de mentol es de aproximadamente 0,09 mg. En un aspecto, la dosis de mentol es de aproximadamente 1 mg. En otro aspecto, la dosis de mentol es de aproximadamente 2 mg. En otro aspecto, la dosis de mentol es de aproximadamente 3 mg. En otro aspecto, la dosis de mentol es de aproximadamente 4 mg. En otro aspecto, la dosis de mentol es de aproximadamente 5 mg. En otro aspecto, la dosis de mentol es de aproximadamente 5 mg. En otro aspecto, la dosis de mentol es de aproximadamente 6 mg. En otro aspecto, la dosis de mentol es de aproximadamente 7 mg. En otro aspecto, la dosis de mentol es de aproximadamente 8 mg. En otro aspecto, la dosis de mentol es de aproximadamente 9 mg. En otro aspecto, la dosis de mentol es de aproximadamente 10 mg.

35 En una realización, la dosificación puede contener una cantidad de timol eficaz para el tratamiento, la mejora, la profilaxis o la reducción de la presentación de o los síntomas de xerostomía, halitosis, dientes manchados, dolor bucal o pérdida de esmalte.

40 En otra realización, la dosificación puede contener una cantidad de timol y una cantidad de uno o más clorhexidina, etanol o una mezcla o combinación de estos para el tratamiento, la mejora, la profilaxis o la reducción de la presentación de o los síntomas de xerostomía, halitosis, dientes manchados, dolor bucal o pérdida de esmalte.

45 En una realización descrita en el presente documento, el ingrediente farmacéutico activo comprende nicotina polacrilex que tiene una dosis de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 80 mg, incluyendo todos los números enteros dentro del rango especificado. En un aspecto, la dosis de nicotina polacrilex es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 70 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 60 mg o de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 50 mg. En otro aspecto, la dosis de nicotina polacrilex es de aproximadamente 2 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 60 mg o aproximadamente 80 mg.

50 En una realización, la dosificación puede contener una cantidad de nicotina polacrilex eficaz para el tratamiento, la mejora, la profilaxis o la reducción de la presentación de o los síntomas de las ganas de fumar.

55 En otra realización, la dosificación puede contener una cantidad de nicotina polacrilex y una cantidad de uno o más bupropión, vareniclina o una mezcla o combinación de estos para el tratamiento, la mejora, la profilaxis o la reducción de la presentación de los síntomas de ganas de fumar.

60 En una realización descrita en el presente documento, el ingrediente farmacéutico activo comprende subsalicilato de bismuto que tiene una dosis de aproximadamente 44 mg a aproximadamente 4192 mg, incluyendo todos los números enteros dentro del rango especificado. En un aspecto, la dosis de subsalicilato de bismuto es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 4000 mg, de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 3500 mg o de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 3000 mg. En otro aspecto, la dosis de subsalicilato de bismuto es de aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg,

65

aproximadamente 650 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 2000 mg, aproximadamente 2500 mg, aproximadamente 3000 mg, aproximadamente 3500 mg o aproximadamente 4000 mg.

En una realización, la dosificación puede contener una cantidad de subsalicilato de bismuto eficaz para el tratamiento, la mejora, la profilaxis o la reducción de la presentación de inflamación del tubo gastrointestinal, neoplasia, hipertiroidismo, hipercalcemia, hiperparatiroidismo, carcinoma paratiroideo, indigestión, pirosis, colon irritable, estreñimiento, diarrea.

En otra realización, la dosificación puede contener una cantidad de subsalicilato de bismuto y una cantidad de uno o más de cimetidina, ranitidina, famotidina, ondansetrón, omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol, pantoprazol, suplementos de calcio, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, o una mezcla o combinación de estos para el tratamiento, la mejora, la profilaxis o la reducción de la presentación de inflamación del tubo gastrointestinal, neoplasia, hipertiroidismo, hipercalcemia, hiperparatiroidismo, carcinoma paratiroideo, indigestión, pirosis, colon irritable, estreñimiento, diarrea.

La concentración del ingrediente farmacéutico activo en la composición farmacéutica depende del ingrediente farmacéutico activo específico, la enfermedad que se vaya a tratar, el estado de salud general del paciente, la edad y el sexo del paciente, etc. El ingrediente farmacéutico activo puede ser un ingrediente farmacéutico activo muy conocido y una persona con experiencia en la técnica podrá encontrar información sobre la dosificación de cada sustancia farmacológica activa y, en consecuencia, sabrá cómo determinar la cantidad de cada sustancia farmacológica activa en la composición farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas orales descritas en el presente documento pueden ser útiles en un método para tratar, retardar la progresión de, la profilaxis de, retrasar la presentación de, mejorar, reducir los síntomas de o promover la salud, incluyendo, aunque no de forma limitativa, dolor, inflamación, tos, resfriado, fiebre, gripe, inflamación del tubo gastrointestinal, neoplasia, hipertiroidismo, hipercalcemia, hiperparatiroidismo, carcinoma paratiroideo, indigestión, pirosis, colon irritable, estreñimiento, diarrea, insomnio, xerostomía, halitosis, dientes manchados, dolor bucal, pérdida de esmalte, ganas de fumar, fatiga o malestar general.

En una realización, la administración es suficiente para lograr una reducción de la tos, la congestión o los síntomas relacionados con el resfriado.

En un aspecto, después de la administración de una cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, el sujeto experimenta los efectos secundarios descritos en el presente documento a una velocidad de menos de aproximadamente el 10 %. En otro aspecto, el sujeto experimenta los efectos secundarios descritos en el presente documento a una velocidad de menos de aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 45 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 80 % o aproximadamente el 90 %.

Otra realización descrita en el presente documento es un método para fabricar la composición farmacéutica oral, que comprende las etapas de: (a) preparar una composición de relleno de gel que comprende una primera solución y una segunda solución, en donde: (i) la primera solución comprende polivinilpirrolidona K30, saborizante de naranja, ácido cítrico, sucralosa, acesulfamo de potasio, Lycasin® y agua, uno o más excipientes en uno o más solventes y se mezcla a una temperatura no mayor de 55 °C hasta que se disuelva y es transparente; (ii) la segunda solución comprende polietilenglicol 400, propilenglicol y ácido láctico y se mezcla hasta que se disuelve y es transparente; donde la composición comprende uno o más polímeros formadores de película, uno o más plastificantes, uno o más edulcorantes, uno o más excipientes en uno o más solventes; (iii) añadir bromhidrato de dextrometorfano y mentol a la segunda solución y mezclar la primera solución y calentar a no más de 55 °C hasta disolverse; y (iv) combinar la primera solución con la segunda solución y purgar con nitrógeno; (b) preparar una composición de masa de gel que comprende uno o más polímeros formadores de película, uno o más plastificantes, uno o más edulcorantes, uno o más excipientes y uno o más solventes; (c) moldear la composición de gel en películas o cintas usando tambores o superficies controlados por calor; y (d) formar una forma de dosificación blanda que comprende un relleno de matriz líquida usando tecnología de encapsulación de troquel giratorio.

Otra realización descrita en el presente documento es un método para fabricar la composición farmacéutica oral de las reivindicaciones, que comprende las etapas de: (a) preparar una composición de relleno de gel que comprende una primera solución de relleno de gel y una segunda solución de relleno de gel, en donde (i) la primera solución de relleno de gel comprende uno o más vehículos hidrófilos, edulcorante, saborizante, timol, en uno o más solventes y se mezcla a una temperatura entre 30 y 50 °C hasta disolverse; (ii) la segunda solución de relleno de gel comprende uno o más vehículos hidrófilos y mentol y se mezcla a una temperatura entre 30 y 50 °C hasta disolverse; y (iv) combinar la primera solución de relleno de gel y la segunda solución de relleno de gel, añadir saborizante y mezclar durante al menos 25 minutos; (b) preparar una composición de masa de gel que comprende uno o más polímeros formadores de película, uno o más plastificantes, uno o más edulcorantes, uno o más excipientes y uno o más solventes; (c)

moldear la composición de gel en películas o cintas usando tambores o superficies controlados por calor; y (d) formar una forma de dosificación blanda que comprende un relleno de matriz líquida usando tecnología de encapsulación de troquel giratorio.

5 Otra realización descrita en el presente documento es un método para fabricar la composición farmacéutica oral de las reivindicaciones, que comprende las etapas de: (a) preparar una composición de relleno de gel que comprende una primera solución, una solución de saborizante y una solución de edulcorante, en donde: (i) la primera solución comprende uno o más vehículos hidrófilos, agentes espesantes, saborizantes y excipientes y se mezcla a una temperatura entre 30 y 70 °C hasta disolverse; (ii) la solución de saborizante comprende uno o más vehículos hidrófilos y saborizante y se mezcla a una temperatura entre 30 y 70 °C hasta disolverse; (iii) la solución de edulcorante comprende uno o más edulcorantes en uno o más solventes y nicotina y se mezcla hasta disolverse; y (iv) combinar la primera solución, la solución de saborizante y la solución de edulcorante y mezclar para homogeneizar; (b) preparar una composición de masa de gel que comprende uno o más polímeros formadores de película, uno o más plastificantes, uno o más edulcorantes, uno o más excipientes y uno o más solventes; (c) moldear la composición de gel en películas o cintas usando tambores o superficies controlados por calor; y (d) formar una forma de dosificación blanda que comprende un relleno de matriz líquida usando tecnología de encapsulación de troquel giratorio.

20 Otra realización descrita en el presente documento es un método para fabricar una composición farmacéutica oral, que comprende las etapas de: (a) preparar una composición de relleno de gel que comprende una solución de colorante, una solución de saborizante y una solución de gel, en donde: (i) la solución de colorante comprende uno o más colorantes y excipiente en uno o más solventes y se mezcla a una temperatura entre 30 y 50 °C hasta disolverse; (ii) la solución de saborizante comprende uno o más de plastificante, mentol y saborizante y se mezcla a una temperatura entre 30 y 50 °C hasta disolverse; (iii) la solución de gel comprende remojar uno o más polímeros formadores de película, plastificantes y edulcorantes en uno o más solventes, calentados, a continuación, a una temperatura entre 30 y 70 °C hasta disolverse; (iv) combinar la solución de colorante, la solución de saborizante y la solución de gel y añadir subsalicilato de bismuto y mezclar a una temperatura de 20-60 °C hasta disolverse; (b) preparar una composición de masa de gel que comprende uno o más polímeros formadores de película, uno o más plastificantes, uno o más edulcorantes, uno o más excipientes y uno o más solventes; (c) moldear la composición de gel en películas o cintas usando tambores o superficies controlados por calor; y (d) formar una forma de dosificación blanda que comprende un relleno de matriz líquida usando tecnología de encapsulación de troquel giratorio.

35 En otra realización descrita en el presente documento, una o más de las composiciones farmacéuticas orales descritas en el presente documento están contenidas y dispensadas en un kit que comprende un envasado a prueba de manipulaciones. La expresión “a prueba de manipulaciones” o “resistente a las manipulaciones” se refiere a un envasado de cualquier tipo que muestre fácilmente o permita a un individuo observar cualquier interferencia física o manipulación de dicho envasado. El envasado a prueba de manipulaciones proporciona evidencia razonable a los consumidores de que se ha producido una manipulación. El envasado a prueba de manipulaciones contiene, de forma adicional, indicaciones sobre el etiquetado adecuadas que describen las características y evidencias del envasado a prueba de manipulaciones. En un aspecto, el envasado a prueba de manipulaciones comprende: frascos, envoltorios de película, paquetes de blísteres o tiras, paquetes de burbujas, bandas o envoltorios termorretráctiles, bolsas de aluminio, papel o plástico, sellos internos de boca de recipiente, sellos de cinta, tapas rompibles, tubos metálicos sellados o tubos de plástico termosellados, cartones sellados, recipientes tipo aerosol, latas, incluyendo materiales metálicos y compuestos, o cualquier combinación de estos. El envasado también puede comprender un desecante y material de relleno de envasado para evitar que el contenido se mueva o vibre. El envasado también puede contener instrucciones adecuadas para la prescripción, instrucciones de uso, advertencias u otra información adecuada. En otro aspecto, el envasado puede contener al menos una pauta posológica diaria respecto a la composición farmacéutica oral.

50 Otra realización descrita en el presente documento es un kit para dispensar cualquiera de las composiciones farmacéuticas orales descritas en el presente documento, que comprende: (a) al menos una composición farmacéutica oral; (b) al menos un receptáculo de dispensación a prueba de humedad que comprende paquetes de blísteres o tiras, un blíster de aluminio, un blíster de polímero transparente u opaco con bolsa, tubos de polipropileno, materiales de blíster de colores, tubos, frascos y frascos que contienen, opcionalmente, una característica de seguridad para niños que comprende, opcionalmente, un desecante, tal como un tamiz molecular o un gel de sílice; y, opcionalmente, (c) al menos una pauta posológica diaria para la composición farmacéutica oral; y (d) un prospecto que comprende instrucciones o información de prescripción para la composición farmacéutica oral. En un aspecto descrito en el presente documento, el kit es útil para tratar dolor, inflamación, tos, resfriado, sinusitis, irritación de garganta o bronquios, fiebre, gripe, inflamación del tubo gastrointestinal, neoplasia, hipertiroidismo, hipercalcemia, hiperparatiroidismo, carcinoma paratiroideo, indigestión, pirosis, colon irritable, estreñimiento, diarrea, insomnio, xerostomía, halitosis, dientes manchados, dolor bucal, pérdida de esmalte, cese de las ganas de fumar, fatiga o malestar general según cualquiera de los métodos descritos en el presente documento.

65 Resultará evidente para un experto en la técnica relevante que se pueden realizar modificaciones y adaptaciones adecuadas a las composiciones, las formulaciones, los métodos, los procesos y las aplicaciones descritos en el presente documento sin abandonar el ámbito de ninguna realización o aspecto de estos. Las composiciones y los métodos proporcionados son ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de ninguna de las realizaciones

especificadas. Todas las diversas realizaciones, aspectos y opciones descritos en el presente documento se pueden combinar en todas y cada una de las variaciones. El alcance de las composiciones, las formulaciones, los métodos y los procesos descritos en el presente documento incluye todas las combinaciones reales o posibles de realizaciones, aspectos, opciones, ejemplos y preferencias descritos en el presente documento. Las composiciones y formulaciones ilustrativas descritas en el presente documento pueden omitir cualquier componente, sustituir cualquier componente descrito en el presente documento o incluir cualquier componente descrito en cualquier otro sitio del presente documento. Las relaciones de la masa de cualquier componente de cualquiera de las composiciones o formulaciones descritas en el presente documento respecto a la masa de cualquier otro componente en la formulación o a la masa total de los otros componentes en la formulación se describen de esta manera como si se describieran expresamente. Si el significado de cualquier término en cualquiera de las patentes o publicaciones a las que se hace referencia en el presente documento entra en conflicto con el significado de los términos usados en la presente descripción, prevalecerán los significados de los términos o las expresiones de la presente descripción. Además, el análisis anterior describe realizaciones meramente ilustrativas.

Ejemplos

Ejemplo 1 (Ejemplo de referencia)

Las composiciones de envoltente de la cápsula y matriz ilustrativas útiles para producir cápsulas Liquisoft, como se describen en el presente documento, se muestran en la **Tabla 4**. Los componentes de la composición se exponen en porcentaje en peso del peso total de la composición. Tales composiciones se pueden encapsular usando la encapsulación de troquel giratorio, como se describe en el presente documento.

Las **Fórmulas 1 y 2** fueron las primeras formulaciones de envoltente desarrolladas para lograr un tiempo de disgregación más rápido y evitar la reticulación de los componentes del envoltente de gelatina con los del relleno de matriz.

Tabla 4. Composición ilustrativa de Liquisoft		
Formulación del envoltente de la cápsula		
Componente	Fórmula 1	Fórmula 2
Gelatina, 250 Bloom	24,3	-
Gelatina, 150 Bloom	-	29,2
Gelatina, 100 Bloom	4,9	-
Hidrolizado de gelatina	-	-
Colágeno hidrolizado	-	-
Celulosa en polvo	1,9	-
Maltitol	-	25,7
Glicerol	32,0	19,1
Xilitol	4,8	-
Sucralosa	-	-
Ácido cítrico	-	0,5
Saborizantes	-	0,5
Agua	32,3	25,0
TOTAL	100 %	100 %
VISCOSIDAD	-	3497cP

Ejemplo 2

Las composiciones de envoltente de la cápsula y matriz ilustrativas útiles para producir cápsulas Liquisoft, como se describen en el presente documento, se muestran en la **Tabla 5**. Los componentes de la composición se exponen en porcentaje en peso del peso total de la composición. Tales composiciones se pueden encapsular usando la encapsulación de troquel giratorio, como se describe en el presente documento.

Las **Fórmulas 3, 4 y 5** se desarrollaron para incluir ácido cítrico, glicina e hidrolizado de gelatina para inhibir la reticulación, se sustituyó la gelatina, 250 Bloom, por gelatina, 150 Bloom, y se usó maltitol como edulcorante a granel.

5

10

15

20

25

30

35

Tabla 5. Composición ilustrativa de Liquisoft			
Formulación del envoltente de la cápsula			
Componente	Fórmula 3	Fórmula 4	Fórmula 5
Gelatina, 250 Bloom	-	-	-
Gelatina, 150 Bloom	29,0	29,0	24,5
Gelatina, 100 Bloom	-	-	4,9
Hidrolizado de gelatina	4,8	-	-
Colágeno hidrolizado			
Celulosa en polvo	-	-	-
Maltitol	18,1	18,1	-
Glicerol	18,9	18,9	32,3
Xilitol	-	-	4,8
Manitol	2,4	2,4	-
Sucralosa	0,2	0,2	0,2
Ácido cítrico	0,5	0,5	0,5
Glicina	-	4,8	-
Saborizantes	-	-	-
Agua	25,8	25,8	32,5
TOTAL	100 %	100 %	100 %
VISCOSIDAD	4544cP	2747cP	1627cP

Ejemplo 3

40 Se realizó un estudio de disolución usando cápsulas de gel blando que comprenden las composiciones farmacéuticas que se muestran en las **Tablas 4 y 5**. Las composiciones de la **Fórmula 1** y **Fórmula 2** sirvieron como controles. Se registró el tiempo de disolución completa y la viscosidad promedio de cada fórmula. Se formularon composiciones adicionales para lograr una mayor viscosidad.

45

50

55

Tabla 7. Composición ilustrativa de Liquisoft		
Fórmula	Disolución completa (min)	Viscosidad promedio (cP)
Fórmula 1	Queda una masa de gel después de 20 minutos	NT
Fórmula 2	20	3497
Fórmula 3	19,5	4544
Fórmula 4	18	2747
Fórmula 5	17,5	1627

Ejemplo 4

60 Las composiciones de envoltente de la cápsula y matriz ilustrativas útiles para producir cápsulas Liquisoft, como se describen en el presente documento, se muestran en la **Tabla 6**. Los componentes de la composición se exponen en porcentaje en peso del peso total de la composición. Tales composiciones se pueden encapsular usando la encapsulación de troquel giratorio, como se describe en el presente documento.

65

La **Fórmula 6** tenía una mayor viscosidad debido a un total del 39 % de gelatina. Los lotes de aplicación se realizaron usando las fórmulas de envoltente **Fórmula 6** y **Fórmula 7** como placebo y formulaciones de relleno activo. Se evaluaron las cápsulas, pero requirieron una mayor optimización para mejorar la masticabilidad.

5

Tabla 6. Composición ilustrativa de Liquisoft		
Formulación del envoltente de la cápsula		
Componente	Fórmula 6	Fórmula 7
Gelatina, 250 Bloom	-	-
Gelatina, 150 Bloom	27,3	31,5
Gelatina, 100 Bloom	7,9	-
Hidrolizado de gelatina	5,0	-
Colágeno hidrolizado	-	-
Celulosa en polvo	-	-
Maltitol	-	16,1
Glicerol	32,0	19,2
Xilitol	4,8	-
Manitol	-	-
Sucralosa	0,2	0,2
Ácido cítrico	0,5	0,5
Glicina	-	5,0
Saborizantes	-	-
Agua	22,0	27,5
TOTAL	100 %	100 %
VISCOSIDAD	13,418cP	5,748cP

10

15

20

25

30

35

40

Ejemplo 5

Las composiciones de envoltente de la cápsula y matriz ilustrativas útiles para producir cápsulas Liquisoft, como se describen en el presente documento, se muestran en la **Tabla 7**. Los componentes de la composición se exponen en porcentaje en peso del peso total de la composición. Tales composiciones se pueden encapsular usando la encapsulación de troquel giratorio, como se describe en el presente documento.

45

La composición de las **Fórmulas 8, 9 y 10** incluyó mayores cantidades de gelatina, 100 Bloom, para minimizar la dureza del envoltente. Tal como se observa en la **Tabla 7**, el aumento de las cantidades de gelatina, 100 Bloom, dio como resultado una disminución de la viscosidad, pero la encapsulación no tuvo éxito. La **Fórmula 10** se revisó más a fondo. La **Fórmula 9** es una composición de referencia.

50

Tabla 7. Composición ilustrativa de Liquisoft			
Formulación del envoltente de la cápsula			
Componente	Fórmula 8	Fórmula 9	Fórmula 10
Gelatina, 250 Bloom	-	-	-
Gelatina, 150 Bloom	14,2	18,7	19,8
Gelatina, 100 Bloom	14,2	12,5	13,1
Hidrolizado de gelatina	4,9	4,9	5,2
Colágeno hidrolizado	-	-	-
Celulosa en polvo	-	-	-

55

60

65

Tabla 7. Composición ilustrativa de Liquisoft

Formulación del envoltente de la cápsula			
Componente	Fórmula 8	Fórmula 9	Fórmula 10
Maltitol	15,7	16,7	18,8
Glicerol	18,9	20,2	20,6
Xilitol	0,5	0,5	5,2
Manitol	-	-	-
Sucralosa	0,5	0,5	0,2
Ácido cítrico	0,5	0,2	0,5
Glicina	-	-	-
Saborizantes	-	-	-
Agua	30,6	25,8	16,6
TOTAL	100 %	100 %	100 %
VISCOSIDAD	2,628cP	1,899cP	8,376cP

Ejemplo 6

Las composiciones de envoltente de la cápsula y matriz ilustrativas útiles para producir cápsulas Liquisoft, como se describen en el presente documento, se muestran en la **Tabla 8**. Los componentes de la composición se exponen en porcentaje en peso del peso total de la composición. Tales composiciones se pueden encapsular usando la encapsulación de troquel giratorio, como se describe en el presente documento.

La **Fórmula 10** se revisó para aumentar la cantidad de agua al 20 %, lo que dio como resultado la **Fórmula 11**. La **Fórmula 11** se encapsuló, pero se revisó a fondo para reducir la viscosidad. Por eso, se desarrolló la **Fórmula 12**, donde la cantidad de agua se aumentó al 22 % y la cantidad total de gelatina se limitó al 31 %, lo que dio como resultado una viscosidad de aproximadamente 4300 cP. Se usó la **Fórmula 12** para la fabricación de lotes de GMP para evaluar el producto de combinación.

Tabla 8. Composición ilustrativa de Liquisoft

Formulación del envoltente de la cápsula		
Componente	Fórmula 11	Fórmula 12
Gelatina, 250 Bloom	-	-
Gelatina, 150 Bloom	22,7	18,9
Gelatina, 100 Bloom	9,7	8,1
Hidrolizado de gelatina	5,0	5,1
Colágeno hidrolizado	-	-
Celulosa en polvo	-	-
Maltitol	16,3	16,3
Glicerol	19,7	23,3
Xilitol	5,0	2,5
Manitol	-	-
Sucralosa	0,2	0,2
Ácido cítrico	0,5	0,5
Glicina	-	-
Saborizantes	0,5	0,5

Tabla 8. Composición ilustrativa de Liquisoft		
Formulación del envoltante de la cápsula		
Componente	Fórmula 11	Fórmula 12
Agua	20,2	24,8
TOTAL	100 %	100 %
VISCOSIDAD	13,226cP	4,341cP

Ejemplo 7

Las composiciones de envoltante de la cápsula y matriz ilustrativas útiles para producir cápsulas Liquisoft, como se describen en el presente documento, se muestran en la **Tabla 9**. Los componentes de la composición se exponen en porcentaje en peso del peso total de la composición. Tales composiciones se pueden encapsular usando la encapsulación de troquel giratorio, como se describe en el presente documento.

La **Fórmula 13** se usó para la fabricación de lotes de GMP.

Tabla 9. Composición ilustrativa de Liquisoft	
Formulación del envoltante de la cápsula	
Componente	Fórmula 13
Gelatina, 250 Bloom	-
Gelatina, 150 Bloom	19,3
Gelatina, 100 Bloom	8,3
Hidrolizado de gelatina	-
Colágeno hidrolizado	4,9
Celulosa en polvo	-
Maltitol	16,8
Glicerol	24,0
Xilitol	2,6
Manitol	-
Sucralosa	0,2
Ácido cítrico	0,5
Glicina	-
Saborizantes	0,5
Agua	22,7
TOTAL	100 %
VISCOSIDAD	-

Ejemplo 8

Las composiciones de envoltante de la cápsula y matriz ilustrativas útiles para producir cápsulas Liquisoft, como se describen en el presente documento, se muestran en la **Tabla 10**. Los componentes de la composición se exponen en porcentaje en peso del peso total de la composición. Tales composiciones se pueden encapsular usando la encapsulación de troquel giratorio, como se describe en el presente documento.

Las **Fórmulas 14, 15 y 16** fueron los prototipos iniciales de matriz para el bromhidrato de dextrometorfano (30 mg) y el mentol (5 mg). Se analizaron tres agentes enmascaradores del sabor diferentes: manitol, taumatina (Talin®) y sales de ácido glicirrícico (MagnaSweet®). La taumatina dio como resultado el enmascaramiento del sabor más eficaz del bromhidrato de dextrometorfano, pero dio como resultado un aspecto turbio.

5

10

15

20

25

30

Tabla 10. Composición ilustrativa de Liquisoft			
Formulación de matriz			
Componente	Fórmula 14	Fórmula 15	Fórmula 16
Propilenglicol	8,1	8,1	8,1
Polietilenglicol 400	25,4	25,4	25,4
Polivinilpirrolidona K30	1,5	1,5	1,5
Maltitol	50,0	50,0	50,0
Sucralosa	0,6	0,6	0,6
Ácido cítrico	1,0	1,0	1,0
Ácido láctico	1,0	1,0	1,0
Citrato de sodio	1,0	1,0	1,0
Manitol	3,0	-	-
Taumatina (Talin®)	-	3,0	-
Sales de ácido glicirricico (MagnaSweet®)	-	-	3,0
Agua	5,0	5,0	5,0
Bromhidrato de dextrometorfano	3,0	3,0	3,0
Mentol	0,5	0,5	0,5
TOTAL	100 %	100 %	100 %

Ejemplo 9

35 Las composiciones de envoltorio de la cápsula y matriz ilustrativas útiles para producir cápsulas Liquisoft, como se describen en el presente documento, se muestran en la **Tabla 11**. Los componentes de la composición se exponen en porcentaje en peso del peso total de la composición. Tales composiciones se pueden encapsular usando la encapsulación de troquel giratorio, como se describe en el presente documento.

40 Las **Fórmulas 17, 18 y 19** se formularon con una cantidad reducida de bromhidrato de dextrometorfano (10 mg) y mentol (5 mg). Las sales de taumatina y ácido glicirricico se emplearon con la dosis más baja de ingrediente farmacéutico activo, individualmente y en combinación. Se halló que la taumatina es la más eficaz para enmascarar el sabor con la dosis de 10 mg y no mostró precipitación (**Fórmula 17**). Por lo tanto, no se evaluó más a fondo la estabilidad química de las sales de ácido glicirricico. Por lo tanto, la **Fórmula 19** se formuló usando taumatina y se usó para estudios de compatibilidad de excipientes.

50

55

60

65

Tabla 11. Composición ilustrativa de Liquisoft			
Formulación de matriz			
Componente	Fórmula 17	Fórmula 18	Fórmula 19
Propilenglicol	8,4	8,4	8,4
Polietilenglicol 400	26,6	26,6	26,6
Polivinilpirrolidona K30	1,6	1,6	1,6
Maltitol	52,5	52,5	52,5
Sucralosa	0,6	0,6	0,6
Ácido cítrico	1,6	1,6	1,0
Ácido láctico	1,6	1,6	1,0
Citrato de sodio	1,6	1,6	1,0
Manitol	-	-	-

5

10

15

Tabla 11. Composición ilustrativa de Lquisoft			
Formulación de matriz			
Componente	Fórmula 17	Fórmula 18	Fórmula 19
Taumatina (Talin®)	0,5	-	0,3
Sales de ácido glicirrícico (MagnaSweet®)	-	0,6	0,2
Agua	3,5	3,4	5,2
Bromhidrato de dextrometorfano	1,0	1,0	1,0
Mentol	0,5	0,5	0,5
TOTAL	100 %	100 %	100 %

Ejemplo 10

20 La **Fórmula 19** se usó para estudios de compatibilidad de excipientes en condiciones de estrés (60 °C durante 2 semanas) y los resultados se registran en la **Tabla 12**. Se produjo una pérdida del 3 % en la muestra tomada el día de la composición del relleno y se produjo una pérdida de mentol del 3 % en el momento en que se encapsuló el relleno.

25

30

35

Tabla 12. Composición ilustrativa de Lquisoft			
Fórmula 19 (relleno a base de Talin)	Ensayo		Productos de degradación
	HBr de dextrometorfano	Mentol	
T ₀	99,9 %	97,4 %	Dextrometorfano: 0,01 %
1 semana a 60 °C	100,0 %	95,0 %	Dextrometorfano: 0,01 %
			RRT 0,95: 0,03 %
2 semanas a 60 °C	99,7 %	93,5 %	Dextrometorfano: 0,01 %
			RRT 0,95: 0,03 %

Ejemplo 11

40 Las composiciones de envoltente de la cápsula y matriz ilustrativas útiles para producir cápsulas Lquisoft, como se describen en el presente documento, se muestran en la **Tabla 11**. Los componentes de la composición se exponen en porcentaje en peso del peso total de la composición. Tales composiciones se encapsularon usando la encapsulación de troquel giratorio, como se describe en el presente documento.

45 Las **Fórmulas 20 y 21** se usaron como formulaciones de lotes de los lotes activos. La **Fórmula 20** es la formulación de la cantidad por cápsula. La **Fórmula 21** es la formulación de la cantidad por lote.

50

55

60

65

Tabla 13. Composición ilustrativa de Lquisoft		
Formulación de matriz		
Componente	Fórmula 20	Fórmula 21
Propilenglicol	8,4	8,4
Polietilenglicol 400	25,6	26,6
Polivinilpirrolidona K30	1,6	1,6
Maltitol	52,7	52,7
Sucralosa	0,6	0,6
Ácido cítrico	1,0	1,0
Ácido láctico	1,0	1,0
Citrato de sodio	-	-

5

Tabla 13. Composición ilustrativa de Liquisoft		
Formulación de matriz		
Componente	Fórmula 20	Fórmula 21
Manitol	-	-
Taumatina (Talin®)	0,5	0,5
10 Sales de ácido glicirrónico (MagnaSweet®)	-	-
Agua	7,1	7,1
Bromhidrato de dextrometorfano	1,0	1,0
15 Mentol	0,5	0,5
TOTAL	100 %	100 %

Ejemplo 12

20 La **Fórmula 21** se encapsuló y se determinaron los parámetros del gel. La encapsulación se realizó usando un troquel de 157,48 mm (6,2 pulgadas) con una cavidad de una cápsula masticable cuadrada de 1 g con un peso de relleno diana de 960 mg. El medicamento se introdujo en la máquina de encapsulación usando alimentación por gravedad desde el tanque de 60 litros. Se utilizaron triglicéridos de cadena media (MCT) como lubricante durante la encapsulación. El producto se encapsuló a temperatura ambiente y se secó usando una secadora. Los parámetros del gel se registraron en la **Tabla 14**.

30

Tabla 14. Composición ilustrativa de Liquisoft	
Parámetros de encapsulación	Fórmula 21
Formulación de matriz	
Edad del gel (horas)	4-72
35 Velocidad del troquel de la máquina (rpm)	3,0
Presión del troquel (kPa [psi])	517 (75)
40 Grosor de la cinta diana	0,71 mm (0,028 pulgadas) (rango de 0,63-0,78 mm [0,025-0,031 pulgadas])
45 Peso de relleno (mg)	Diana: 960 mg
	Límites de alerta: 941-979 mg
	Límites de control: 912-1008 mg

Ejemplo 13

50 Los datos analíticos de lotes de la **Fórmula 21** se determinaron y registraron en la **Tabla 15**. Los resultados se registraron en el momento, $T=0$ y nuevamente en el momento, $T=1$ mes a una temperatura de 40 °C y con el 75 % de humedad relativa (HR).

55

Tabla 15. Composición ilustrativa de Liquisoft		
Formulación de matriz		
Resultados en el inicio $T=0$		Resultados en $T=1$ mes 40 °C/75 % de HR
Resultados del ensayo		
HBr de dextrometorfano	98,0 % de especificaciones declaradas en la ficha técnica	100,4 % de especificaciones declaradas en la ficha técnica
60 Mentol	97,0 % de especificaciones declaradas en la ficha técnica	100,4 % de especificaciones declaradas en la ficha técnica

65

Tabla 15. Composición ilustrativa de Liquisoff		
Formulación de matriz		
Resultados en el inicio T=0	Resultados en T=1 mes 40 °C/75 % de HR	
Resultados del ensayo		
Resultados de los productos de degradación		
HBr de dextrometorfano	RRT 1,09: 0,05 %	RRT 1,09: 0,05 %
	Total: 0,05 %	Total: 0,05 %
Mentol	Ninguno detectado	RRT 1,15: 0,1 %;
		RRT 1,73: 0,2 %, Total: 0,03 %
Resultados del estudio de disolución		
HBr de dextrometorfano	HBr de dextrometorfano	
15 minutos: 99 %	15 minutos: 99 %	
30 minutos: 98 %	30 minutos: 98 %	
45 minutos: 98 %	45 minutos: 98 %	
60 minutos: 98 %	60 minutos: 98 %	

Ejemplo 14

Las composiciones de envoltorio de la cápsula y matriz ilustrativas útiles para producir cápsulas Liquisoff, como se describen en el presente documento, se muestran en la **Tabla 16**. Los componentes de la composición se exponen en porcentaje en peso del peso total de la composición. Tales composiciones se encapsularon usando la encapsulación de troquel giratorio, como se describe en el presente documento.

Tabla 16. Composición ilustrativa de Liquisoff	
Componente	Porcentaje en peso (%)
Formulación del envoltorio de la cápsula	
Gelatina, 150 Bloom	19,3
Gelatina, 100 Bloom	8,3
Colágeno hidrolizado	4,9
Glicerol	24,0
Maltitol	16,8
Xilitol	2,6
Sucralosa	0,2
Ácido cítrico	0,5
Agua	23,0
TOTAL	100 %
Formulación de relleno de matriz	
Propilenglicol	8,4
Polietilenglicol 400	26,6
Polivinilpirrolidona K30	1,6
Ácido cítrico	1,0
Ácido láctico	1,0

5

10

15

20

Componente	Porcentaje en peso (%)
Formulación del envoltente de la cápsula	
Citrato de sodio	-
Maltitol	52,7
Sucralosa	0,6
Manitol	-
Taumatina (Talin®)	0,5
Sales de ácido glicirricico (MagnaSweet®)	-
Agua	5,5
Bromhidrato de dextrometorfano	1,0
Mentol	0,5
TOTAL	100 %

Ejemplo 15 (Ejemplo de referencia)

25 Las composiciones de envoltente de la cápsula y matriz ilustrativas útiles para producir cápsulas Liquisoft, como se describen en el presente documento, se muestran en la **Tabla 17**. Los componentes de la composición se exponen en porcentaje en peso del peso total de la composición. Tales composiciones se pueden encapsular usando la encapsulación de troquel giratorio, como se describe en el presente documento.

30

35

40

45

50

55

60

65

Componente	Porcentaje en peso (%)					
	EJ. 1	EJ. 2	EJ. 3	EJ. 4	EJ. 5	EJ. 6
Formulación del envoltente de la cápsula						
Polímeros	27	32	35	39	40	55
Plastificantes	61,5	49,5	43,8	34,5	29,5	29,9
Modificadores de polímeros	1	0,1	0,7	0,7	1	1,3
Solvente	9,4	17,4	20,4	25,4	28,4	13,4
Edulcorante	0,5	0,5	0,2	0,5	0,5	0,1
Saborizante	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Colorante	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
TOTAL	100	100	100	100	100	100
Componentes y relaciones relacionales						
Relación de gelatina respecto a plastificante	0,44	0,64	0,80	1,11	1,33	1,83
Relación de gelatina respecto a modificador de polímero	27,0	320,0	50,0	55,7	40,0	42,3
Formulación de relleno de matriz						
Vehículo hidrófilo	21	27	31	38	47	55
Edulcorantes	68,5	61,5	55	52,75	34	31,5

Tabla 17. Composiciones ilustrativas de Liquisoft						
Componente	Porcentaje en peso (%)					
	EJ. 1	EJ. 2	EJ. 3	EJ. 4	EJ. 5	EJ. 6
Formulación del envoltorio de la cápsula						
Saborizantes	1	4,1	2,5	3,24	5	5,5
Solventes	3,9	2,9	9,9	2,65	12,9	6,9
Colorante	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Ingrediente farmacéutico activo (API)	5,5	4,2	2,1	3,75	1	1
TOTAL	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Componentes y relaciones relacionales						
Relación de API respecto a los ingredientes restantes	0,06	0,04	0,02	0,04	0,01	0,01
Relación de API respecto a vehículo hidrófilo	0,26	0,16	0,07	0,1	0,02	0,02

Ejemplo 16 (Ejemplo de referencia)

Las composiciones de envoltorio de la cápsula y matriz ilustrativas útiles para producir cápsulas Liquisoft, como se describen en el presente documento, se muestran en la **Tabla 18**. Los componentes de la composición se exponen en porcentaje en peso del peso total de la composición. Tales composiciones se pueden encapsular usando la encapsulación de troquel giratorio, como se describe en el presente documento.

Tabla 18. Composiciones ilustrativas de Liquisoft						
Componente	Porcentaje en peso (%)					
	EJ. 1	EJ. 2	EJ. 3	EJ. 4	EJ. 5	EJ. 6
Formulación del envoltorio de la cápsula						
Gelatina 150 B	14	18	20	22	27	31
Gelatina 100 B	8	10	9	12	8	19
Hidrolizado de gelatina	5	4	6	5	5	5
Glicerol	47	24	29	31	24,5	13,4
Maltitol		19	10			14,5
Xilitol	14,5	6,5	4,8	3,5	5	2
Citrato	1	0,1	0,7	-	-	1,3
Lactato	-	-	-	0,7	1	-
Sucralosa	0,5	0,5	0,2	0,5	0,5	0,1
Solvente	9,4	17,4	20,4	25,4	28,4	13,4
Saborizante	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Colorante	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
TOTAL	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Formulación de relleno de matriz						

Tabla 18. Composiciones ilustrativas de Liquisoft							
Componente	Porcentaje en peso (%)						
	EJ. 1	EJ. 2	EJ. 3	EJ. 4	EJ. 5	EJ. 6	
Formulación del envoltorio de la cápsula							
Propilenglicol	2,5	5	6,5	7	9	6	
Polietilenglicol 400	18	21	24	30	37	48	
Polivinilpirrolidona K30	0,5	1	0,5	1	0,5	1	
Ácido cítrico	0,33	1,37	0,83	1,08	1,67	2,75	
Ácido láctico	0,33	1,37	0,83	1,08	1,67	2,75	
Citrato de sodio	0,33	1,37	0,83	1,08	1,67	-	
Maltitol	67	58	51,5	48,5	29,5	28,75	
Sucralosa	1	1	0,5	0,5	1,5	1,25	
Manitol	0,5	-	-	-	3	-	
Talin	-	2,5	-	3,75	-	1,5	
MagnaSweet®	-	-	3	-	-	-	
Solvente	3,9	2,9	9,9	2,65	12,9	6,9	
Colorante	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	
Ingrediente farmacéutico activo (API)	5,5	4,2	2,1	3,75	1	1	
TOTAL	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	

Ejemplo 17

Las composiciones de envoltorio de la cápsula y matriz ilustrativas útiles para producir cápsulas Liquisoft, como se describen en el presente documento, se muestran en las **Tablas 19-21**. Los componentes de la composición se exponen en la cantidad y el porcentaje en peso del peso total de la composición.

Tabla 19. Composición de envoltorio ilustrativa de Liquisoft		
Componente	Cantidad (kg)	Porcentaje en peso (%)
Gelatina, 150 Bloom Limed Bone, NF	79,5	19,3
Gelatina, 100 Bloom Limed Bone, NF	34,2	8,30
Colágeno hidrolizado Peptan B 5000 HD	20,0	4,85
Glicerina, USP	98,7	23,95
Ácido cítrico anhidro, USP	2,16	0,52
Lycasin® 80/55	69,0	16,75
Xylisorb 300, USP	10,8	2,62
Saborizante Naranja PB72	2,16	0,52
Amarillo FD&C N.º 6, granular	0,08	0,02
FD&C Rojo N.º 40	0,02	0,0049
Sucralosa, USP	0,84	0,20
Agua purificada	94,6	22,96
TOTAL	412,06	100,0 %
*El HBr de dextrometorfano se corrige por su impureza (factor de impureza de 0,951).		

5

10

15

20

25

30

Componente	Cantidad (mg)	Porcentaje en peso (%)
HBr de dextrometorfano, USP	15,8*	1,6
Cristales de L-mentol, USP	0,9	0,1
PEG 400, USP	195,0	19,5
Propilenglicol, USP	80,0	8,0
Polivinilpirrolidona K30	12,0	1,2
Ácido láctico, USP	10,0	1,0
Ácido cítrico	10,0	1,0
γ-ciclodextrina	22,0	2,2
Sucralosa, USP	5,9	0,6
Acesulfamo de potasio	6,0	0,6
Lycasin® 80/55	551,4	55,1
Saborizante Naranja PB72	16,0	1,6
Agua purificada	75,0	7,5
TOTAL	1000,0	100,0 %
*El HBr de dextrometorfano se corrige por su impureza (factor de impureza de 0,951).		

35

40

45

50

55

60

Componente	Cantidad (mg)	Porcentaje en peso (%)
HBr de dextrometorfano, USP	15,8*	1,6
Cristales de L-mentol, USP	2,5	0,3
PEG 400, USP	195,0	19,5
Propilenglicol, USP	80,0	8,0
Polivinilpirrolidona K30	12,0	1,2
Ácido láctico, USP	10,0	1,0
Ácido cítrico	10,0	1,0
γ-ciclodextrina	22,0	2,2
Sucralosa, USP	5,9	0,6
Acesulfamo de potasio	6,0	0,6
Lycasin® 80/55	549,8	55
Saborizante Naranja PB72	16	16
Agua purificada	75	7,5
TOTAL	1000,0	100,0 %
*El HBr de dextrometorfano se corrige por su impureza (factor de impureza de 0,951).		

Ejemplo 18

Las composiciones de envoltente de la cápsula y matriz ilustrativas útiles para producir cápsulas Liquisoft, como se describen en el presente documento, se muestran en las **Tablas 22-23**. Los componentes de la composición se exponen en porcentaje en peso del peso total de la composición. Tales composiciones se pueden encapsular usando la encapsulación de troquel giratorio, como se describe en el presente documento.

5

10

15

20

25

30

Componente	Cantidad (kg)	Porcentaje en peso (%)	Masa por cápsula (mg)
Gelatina, 150 Bloom Limed Bone	79,50	19,9	111,2
Gelatina, 100 Bloom Limed Bone	34,20	8,6	47,8
Colágeno hidrolizado Peptan B 5000 HD	20,00	5,0	28,0
Lycasin® 80/55	67,60	16,9	94,6
Glicerina, USP	98,70	24,7	138,0
Agua purificada (I)*	82,00	20,5	114,7
Amarillo FD&C N.º 6, granular	0,08	0	0,1
FD&C Rojo N.º 40	0,02	0	0,0
Agua purificada (II)**	1,00	0,3	1,4
Saborizante Naranja PB72	3,50	0,9	4,9
Xylisorb 300, USP	10,00	2,5	15,1
Ácido cítrico anhidro, USP	2,10	0,5	3,0
Sucralosa, USP	0,84	0,2	1,2
TOTAL	399,54	100,0 %	560,0

35

40

45

50

55

60

Componente	Cantidad (mg)	Porcentaje en peso (%)	Cantidad (mg)	Porcentaje en peso (%)
HBr de dextrometorfano	10,52	1,1	10,52	1,1
L-mentol	0,65	0,1	2,50	0,3
PEG 400	210,00	21,0	210,00	21,0
Propilenglicol	80,00	8,0	80,00	8,0
Ácido láctico	10,00	1,0	10,00	1,0
Agua purificada	55,00	5,5	55,00	5,5
Ácido cítrico	10,00	1,0	10,00	1,0
Polivinilpirrolidona K30	12,00	1,2	12,00	1,2
Sucralosa	5,90	0,6	5,90	0,6
Acesulfamo de potasio	6,00	0,6	6,00	0,6
Lycasin® 80/55	579,93	58,0	578,08	57,8
Saborizante naranja	20,00	2,0	20,00	2,0
TOTAL	1000,0	100,0 %	1000,0	100,0 %

Ejemplo 19

Las composiciones de envoltente de la cápsula y matriz ilustrativas útiles para producir cápsulas Liquisoft, como se describen en el presente documento, se muestran en las **Tablas 24-25**. Los componentes de la composición se exponen en porcentaje en peso del peso total de la composición. Tales composiciones se pueden encapsular usando la encapsulación de troquel giratorio, como se describe en el presente documento.

5

10

15

20

25

30

Componente	Cantidad (kg)	Porcentaje en peso (%)
Gelatina, LB, 100 Bloom	114,0	27,76
Colágeno hidrolizado Peptan B 5000 HD	20,0	4,87
Lycasin® 80/55	69,0	16,80
Glicerina, USP	88,0	21,43
Propilenglicol, USP	4,0	0,97
Agua purificada (I)	89,0	21,67
Amarillo FD&C N.º 6, granular	0,02616	0,01
FD&C Azul N.º 1	0,01132	0,003
Agua purificada (II)	1,0	0,24
Aceite de menta piperita	0,396	0,10
Xylisorb 300, USP	10,2	2,48
Ácido cítrico anhidro, USP	2,16	0,53
Sucralosa, USP	0,84	0,20
Agua purificada (III)	12,0	2,92
TOTAL	410,63	100,0 %

35

40

45

50

55

Componente	Cantidad (kg)	Porcentaje en peso (%)
Sorbitol especial	12,03	40,1
L-Menthol Flakes Pharma	0,057	0,2
Glicerina, USP	12,45	41,5
Propilenglicol, USP	0,60	2,0
Polisorbato 20, NF	0,60	2,0
Agua purificada	3,0	10,0
Ácido cítrico	0,075	0,3
Polivinilpirrolidona K30	0,90	3,0
Sucralosa, USP	0,15	0,5
Timol, cristal NF	0,0012	0
Eucaliptol	0,0276	0,0
Aceite de menta piperita	0,090	0,3
Salicilato de metilo	0,018	0,1
TOTAL	29,9988	100,0 %

Ejemplo 20

Las composiciones de envoltorio de la cápsula y matriz ilustrativas útiles para producir cápsulas Liquisoft, como se describen en el presente documento, se muestran en las **Tablas 26-27**. Los componentes de la composición se exponen en porcentaje en peso del peso total de la composición. Tales composiciones se pueden encapsular usando la encapsulación de troquel giratorio, como se describe en el presente documento.

Tabla 26. Composición de envoltente ilustrativa de Lquisoft

Componente	Cantidad (kg)	Porcentaje en peso (%)
Gelatina, LB, 150 Bloom	22	22,00
Gelatina, LB, 100 Bloom	10	10,00
Jarabe de maltitol	17,25	17,25
Glicerina al 99,7 %	19,7	19,70
Dióxido de titanio	2,1	2,10
Agua purificada I	18,2	18,20
Hidrolizado de gelatina	5	5,00
Xylisorb 300	2,55	2,55
Ácido cítrico	0,54	0,54
Sucralosa	0,21	0,21
Agua purificada II	3,15	3,15
Aceite de menta piperita	0,3	0,30
TOTAL*	101	101,0

Los componentes de las filas sombreadas se mezclan por separado y, a continuación, se combinan con la mezcla de los demás componentes.

*El envoltente contiene un exceso de agua del 1 % para compensar la pérdida de vapor durante la desaireación al vacío.

Tabla 27. Composición de relleno ilustrativa de Lquisoft

Componente	Cantidad (kg)	Porcentaje en peso (%)
Gelatina, 70 Bloom, LB	75,0	7,5
Glicerina	185,0	18,5
Agua purificada I	107,0	10,7
Hidrolizado de gelatina	90,0	9,0
Jarabe de maltitol	370,0	37,0
Glicina	50,0	5,0
Agua purificada II	30,0	3,0
Xylisorb 300	30,0	3,0
Mentol (cristal)	0,4	0,04
Aceite de menta piperita	0,4	0,04
PEG-400	10,0	1,0
Sucralosa	2,0	0,2
Agua purificada III	30,2	3,0
Nicotina polacrilex (~20 %)*	20,0	2,0
TOTAL	1000,0	100,0 %

Los componentes de las filas sombreadas se mezclan por separado y, a continuación, se combinan con la mezcla de los demás componentes.

*La cantidad de sustancia activa es variable según el certificado de análisis (COA) del lote de Nicotina Polacrilex. La diferencia se explica ajustando la cantidad de glicina.

Ejemplo 21

Las composiciones de envoltente de la cápsula y matriz ilustrativas útiles para producir cápsulas Lquisoft, como se describen en el presente documento, se muestran en las **Tablas 28-29**. Los componentes de la composición se exponen en porcentaje en peso del peso total de la composición. Tales composiciones se pueden encapsular usando la encapsulación de troquel giratorio, como se describe en el presente documento.

Tabla 28. Composición de envoltente ilustrativa de Lquisoft

Componente	Cantidad (kg)	Porcentaje en peso (%)
Componente de gel	Masa (kg)	% en peso
Gelatina, LB, 100 Bloom	52,64	12,82
Gelatina, LB, 150 Bloom	77,20	18,79
Glicerina	91,84	22,36
Masa de TiO ₂	6,00	1,46
Hidrolizado de gelatina	9,72	2,37

ES 2 972 665 T3

	Jarabe de maltitol	57,48	13,99
	Agua purificada I	86,60	21,08
5	FD&C Rojo N.º 40	0,02	0,00
	D&C Rojo N.º 33	0,02	0,01
	Agua purificada II*	2,00	0,49
	Saborizante de cereza**	2,00	0,49
	Xylisorb 300, USP	10,20	2,48
10	Ácido cítrico anhidro, USP	2,20	0,54
	Sucralosa, USP	0,84	0,2
	Agua purificada III	12,00	2,92 %
	TOTAL****	410,76	100,0 %
15	*El Agua purificada II sirve para disolver colorantes.		
	**El saborizante de cereza se añade al gel el día de la encapsulación.		
	***El agua purificada III sirve para disolver los edulcorantes. La solución de edulcorante se añadirá al gel el día de la encapsulación.		
20	****Hay un 2 % de agua adicional para compensar la pérdida de vapor durante la desaireación al vacío.		
	Los componentes de las filas sombreadas se mezclan por separado y, a continuación, se combinan con la mezcla de los demás componentes.		

Tabla 29. Composición de relleno ilustrativa de Liquisoft			
	Componente	Cantidad (kg)	Porcentaje en peso (%)
25	Glicerina	0,630	1,78
	Hidrolizado de gelatina	0,630	1,78
	Gelatina, 70B LB	0,630	1,78
	Sorbitol especial	9,450	26,72
30	Xylisorb 300	0,950	2,69
	Propilenglicol 1	2,050	5,80
	PEG-400	0,320	0,90
	Sucralosa	0,063	0,18
35	Agua purificada 1*	3,670	10,38
	FD&C Rojo N.º 40	0,002	0
	FD&C Rojo N.º 33	0,002	0,01
	Agua purificada 2	0,079	0,22
40	Mentol (cristal)	0,016	0,04
	Aceite de menta piperita	0,016	0,04
	Propilenglicol 2	0,320	0,90
	Simeticona	0,001	0
45	Subsalicilato de bismuto	16,540	46,77
	TOTAL**	35,37	100,0 %
50	*Hay un 1 % adicional de agua para compensar la pérdida de vapor durante la desaireación al vacío.		
	**El peso total teórico del lote es de 35,02 kg después de excluir 0,35 kg de agua adicional.		
	La cobertura de nitrógeno se mantiene durante todo el proceso de composición y el período de almacenamiento.		
	Los componentes de las filas sombreadas se mezclan por separado y, a continuación, se combinan con la mezcla de los demás componentes.		

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica oral adecuada para masticar, chupar o disolver por vía bucal, que comprende un envoltente que encapsula una matriz,
 - comprendiendo el envoltente:
 - (a)de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 60 % de uno o más polímeros formadores de película, que comprenden gelatina, gelatina parcialmente hidrolizada, colágeno hidrolizado, gelatina hidrolizada o combinaciones de estos;
 - (b)de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 70 % de uno o más plastificantes que comprenden glicerol, maltitol, manitol, xilitol o combinaciones de estos;
 - (c)de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 2 % de uno o más modificadores de polímeros que comprenden ácido cítrico, ácido acético, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico o combinaciones de estos;
 - (d)de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % de uno o más primeros edulcorantes que comprenden sucralosa, aspartamo, estevia, acesulfamo de potasio, xilitol o combinaciones de estos; y
 - (e)de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 40 % de agua; y
 - comprendiendo una matriz:
 - (f)de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 95 % de uno o más vehículos hidrófilos que comprenden polipropilenglicol, polietilenglicol 400, polivinilpirrolidona K30, glicerol, sorbitol, maltitol, xilitol o combinaciones de estos;
 - (g)de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 5 % de uno o más segundos edulcorantes que comprenden taumatina, sales de ácido glicirrónico, acesulfamo de potasio, sales de acesulfamo, sucralosa, aspartamo, estevia, manitol, maltitol, xilitol o combinaciones de estos;
 - (h)de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 6 % de uno o más saborizantes que comprenden ácido cítrico, ácido láctico, citrato de sodio, saborizante de naranja, eucaliptol, aceite de menta piperita, salicilato de metilo, glicina o combinaciones de estos;
 - (i)de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 20 % de agua; y
 - (j)de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 60 % de uno o más ingredientes farmacéuticos activos.
2. La composición de la reivindicación 1, en donde la matriz es un líquido, un gel fluido o un semisólido viscoso.
3. La composición de la reivindicación 1 o 2, que es una forma de dosificación blanda que comprende un envoltente que encapsula una matriz líquida.
4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la relación del ingrediente farmacéutico activo respecto a un porcentaje en peso combinado del vehículo hidrófilo, el saborizante, el edulcorante, el solvente y el excipiente es de aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1:500.
5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el envoltente y/o la matriz comprende, además, uno o más excipientes seleccionados de aromatizantes, colorantes, polímeros higroscópicos, opacificantes, agentes espesantes, surfactantes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el ingrediente farmacéutico activo comprende uno o más de: astemizol, azelastina, azatadina, bromfeniramina, carbinoxamina, cetirizina, clorfeniramina, clemastina, ciproheptadina, desloratadina, dexbromfeniramina, dexclorfeniramina, difenhidramina, fexofenadina, hidroxizina, levocetirizina, loratadina, fenindamina, feniramina, feniltoloxamina, prometazina, pirilamina, terfenadina, tripeleminamina, triprolidina, acetil dihidrocodeína, benproperina, benzonatato, bencilmorfina, bromuro de bibenzonio, butamirato, butorfanol, carbetapentano, clofedanol, clobutinol, clofedanol, cloperastina, codeína, dextrometorfano, bromhidrato de dextrometorfano, diacetilmorfina, dibunato, dihidrocodeína, dimemorfano, dimetoxanato, difenhidramina, dropropizina, droxipropina, etilmorfina, fedrilato, glaucina, hidrocodona, hidromorфона, isoaminile, láudano, levodropropizina, levometadona, levopropoxifeno, meprotixol, metadona, morclofona, nepinalona, nicocodina, nicodicodina, normetadona, noscapina, oxeladina, oxolamina, pentoxiverina, folcodina, pipazetato, piperidona, prenoxdiazina, tipepidina, zipeprol, acetilcisteína, raíz de Altea, ambroxol, pentasulfuro de antimonio, bromhexina, carbocisteína, cineol, combinaciones, combinaciones, creosota, clorhidrato de demborexina, domiodol, dornasa alfa, eprazinona, erdosteína, guaiacolsulfonato, guaifenesina, *Hederae heliçis folium*, ipecacuana, letosteína, levo verbenona, manitol, mesna, neltexina, yoduro de potasio, senega, soberol, estepnonina, tiopronina, tiloxapol, pseudoefedrina, cetirizina, loratadina, fexofenadina, difenhidramina, levocetirizina, desloratadina, fenol, etanol, timol, eucaliptol, etanol, salicilato de

metilo, gluconato de clorhexidina, cloruro de cetilpiridinio, hexetidina, triclosán, peróxido de hidrógeno, bromuro de domifén, subsalicilato de bismuto, clorhidrato de loperamida, hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, silicato de simeticona de aluminio y magnesio, carbonato de aluminio, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, hidrotalcita, magaldrato, cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina, lansoprazol, omeprazol, esomeprazol, rabeprazol, pantoprazol, dexlansoprazol, difenoxilato, dicitclomina, loperamida, rifaximina, alosetrón, colestiramina, linaclotida, lubiprostona, metilcelulosa, policarbofilo, psilio, aceite mineral, glicerol, docusato de sodio, bicarbonato de sodio, fosfato de sodio, citrato de magnesio, óxido de magnesio, sulfato de magnesio, bisacodilo, senósidos, senna, aceite de ricino, aclometasona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, cortivazol, deflazacort, desoxicorticosterona, desonida desoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, flucilorolona, fludrocortisona, fludroxicortida, flumetasona, flunisolida, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluocortina, fluocortolona, fluorometolona, fluperolona, fluticasona, propionato de fluticasona, fluprednido, formocortal, halcinonida, halometasona, aceponato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, loteprednol, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, aceponato de metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicartrato, prednisona, prednisolona, prednilideno, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, ulobetasol, 5-fluorouracilo, 5-fluorodeoxiuridina, capecitabina, suplementos de calcio, calcimiméticos, cinacalcet, nicotina, nicotina polacrilex, bupropión, vareniclina, disulfiram, carbimida de calcio, acamprosato, naltrexona, buprenorfina, metadona, levacetilmetadol, lófexidina, betahistina, cinarizina, flunarizina, acetilleucina, gangliósidos, derivados de gangliósidos, tirilazad, riluzol, xaliprodeno, ácido hidroxibutírico, amifampridina, doxilamina, clorhidrato de difenhidramina, melatonina, 1-teanina, monofluorofosfato, lactoferrina, lisozima, lactoperoxidasa, glucosa oxidasa, mutanasa, dextranasa, glicerol, peróxido de carbamida, bicarbonato de sodio, sílice hidratada, dióxido de silicio, polivinilpirrolidona, nitrato de potasio, monofluorofosfato de sodio, tripolifosfato de sodio, cloruro de estroncio, nitrato de potasio, acetato de estroncio, cloruro de estroncio, fosfosilicato de calcio y sodio, benzocaína, lidocaína, aceite de clavo, bicarbonato de sodio, ácido cítrico, ácido tartárico, aspirina, ibuprofeno, aceclofenaco, acemetacina, aloxiprina, azapropazona, benorilato, bromfenaco, carprofeno, celecoxib, salicilato de colina y magnesio, diclofenaco, diflunisal, etodolaco, etoricoxib, faislamina, fenbufeno, fenopropeno, flurbiprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, lornoxicam, loxoprofeno, meloxicam, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, metamizol, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, nabumetona, naproxeno, nimesulida, paracetamol, oxifenbutazona, parecoxib, fenilbutazona, piroxicam, salicilato de salicilo, sulindac, sulfpirazona, suprofen, tenoxicam, ácido tiaprofénico, tolmetina, valdecoxib, ácido acetilsalicílico, aloxiprina, aminofenazona, anilidas, benorilato, derivados de benzomorfolano, bezitramida, bucetina, buprenorfina, butorfanol, carbasalato de calcio, salicilato de colina, codeína, dextromoramida, dextropropoxifeno, dezocina, diamorfina, diflunisal, dihidrocodeína, dihidrocodona, dihidromorfina, derivados de difenilpropilamina, difrocetilo, etenzamida, fentanilo, floctafenina, flupirtina, glafenina, guacetisal, hidrocodona, bitartrato de hidrocodona, hidromorfona, hidrocloreuro de hidromorfona, salicilato de imidazol, cetobemidona, metamizol de sodio, metadona, derivados de morfina, morfina, sulfato de morfina pentahidratado, morfina-6-glucurónido, salicilato de morfina, nalbufina, alcaloides naturales del opio, nefopam, nicomorfina, nifenazona, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), norhidrocodona, noroxicodona, opioides, opio, derivados de oripavina, oxycodona, oxycodona, clorhidrato de oxycodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, petidina, fenacetina, fenazocina, fenazona, derivados de fenilpiperidina, piritramida, salicilato de potasio, propacetamol, propifenazona, pirazolonas, rimazolol, salicilamida, derivados de ácido salicílico, salsalato, salicilato de sodio, tapentadol, tilidina, tramadol, viminol, ziconotida, cafeína, taurina, ginko biloba, glucuronolactona, inositol, niacina, niacinamida, D-pantotenol, extracto de raíz de panax ginseng, HCl de piridoxina, vitamina B12, cianocobalamina, riboflavina, guaraná, L-carnitina, vitamina A (retinol), B1 (tiamina), B2 (riboflavina), complejo B, B6 (piridoxina), B12 (cobalamina), C (ácido ascórbico), D (colecalfiferol), E (tocoferol), F (ácido linoleico), G, H (biotina), y K, y colina, ácido fólico, inositol, niacina, ácido pantoténico, ácido paraaminobenzoico, terpenoides (por ejemplo, terpenoides carotenoides y terpenoides no carotenoides), suplementos de hierbas, suplementos homeopáticos, suplementos glandulares, polifenoles, polifenoles flavonoides, ácidos fenólicos, curcumina, resveratrol, lignanos, glucosinolatos, isotiocianatos, indoles, tiosulfatos, fitosteroles, antraquinonas, capsaicina, piperina, clorofila, betaína, ácido oxálico, acetil-L-carnitina, alantoína, androstenediol, androstendiona, betaína (trimetilglicina), cafeína, piruvato de calcio (ácido pirúvico), carnitina, carnosina, caroteno, carotenoide, colina, ácido clorogénico, ácido cólico, condroitín sulfato, condroitín sulfato, colestán, crisina, coenzima Q10, ácido linoleico conjugado, ácido corosólico, creatina, dehidroepiandrosterona, diclorofeno, diindolmetano, dimetilglicina, ácido dimercapto succínico, ebselena, ácido eláico, enzimas, fisetina, formononetina, ácido glucárico (glucarato), glucosamina (HCl o sulfato), glucosamina (N-acetil), glutatión, hesperidina, ácido hidroxí-3-metilbutírico, 5-hidroxitriptófano, indol-3-carbinol, inositol, isotiocianatos, ácido linoléico-gama, ácido lipoico (alfa), melatonina, metilsulfonilmetano, mentol, minerales, naringina, pancreatina, ácido paraaminobenzoico, parabeno (metilo o propilo), fenoles, fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfolípidos, fitosteroles, progesterona, pregnenolona, ácidos grasos omega-3, queretina, resveratrol, D-ribosa, rutina, S-adenosilmetionina, ácido salicílico, sulfurafano, ácido tartárico, taxifolina, tetrahidropalmatina, teofilina, teobromina, tigogenina, troxerutina, triptófano, tocotrienol (alfa, beta y gamma), zeaxantina, ginkgo biloba, jengibre, uña de gato, hipérico, aloe vera, onagra, ajo, ginseng, pimienta, dong quai, ginseng, matricaria, fenogreco, equinácea, té verde, malvavisco, palma enana americana, aceite de árbol de té, aceite de pescado, psilio, kava-kava, raíz de regaliz, *Mahonia aquifolium*,

espino blanco, cúrcuma, hamamelis, yohimbe, aleurina, muérdago, arándano, polen de abeja, aceite de menta piperita, betacaroteno, genisteína, luteína, licopeno, polifenoles, *Bifidobacterium infantis* 35624, *Bifidobacterium lactis* HN019, *Lactobacillus reuteri* ATCC55730, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus casei* DN-114 001, *Bifidobacterium lactis* Bb-12, o mezclas o combinaciones de estos.

- 5
7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el uno o más ingredientes farmacéuticos activos comprenden uno o más de bromhidrato de dextrometorfano, mentol, timol, nicotina, nicotina polacrilix, subsalicilato de bismuto, AINE o combinaciones de estos.
- 10
8. Una combinación farmacéutica que comprende una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y uno o más compuestos terapéuticos adicionales, preferiblemente en donde el uno o más compuestos terapéuticos adicionales se seleccionan de AINE, difenhidramina, codeína, clorhexidina, cimetidina, ranitidina, famotidina, ondansetrón, omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol, pantoprazol, suplementos de calcio, hidróxido de magnesio, bupropión, vareniclina o combinaciones de estos.
- 15
9. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una combinación farmacéutica según la reivindicación 8 para su uso en el tratamiento, el retardo de la progresión de, la profilaxis, el retraso de la presentación de, la mejora, la reducción de los síntomas o la promoción de la salud de una afección, incluyendo, aunque no de forma limitativa, uno o más de dolor, inflamación, tos, resfriado, sinusitis, irritación de garganta o bronquios, fiebre, gripe, inflamación del tubo gastrointestinal, neoplasia, hipertiroidismo, hipercalcemia, hiperparatiroidismo, carcinoma paratiroideo, indigestión, pirosis, colon irritable, estreñimiento, diarrea, insomnio, xerostomía, halitosis, dientes manchados, dolor bucal, pérdida de esmalte, cese de las ganas de fumar, fatiga o malestar general.
- 20
10. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, que es una forma de dosificación blanda que comprende un envoltorio que encapsula una matriz líquida para su uso en la administración oral de un ingrediente farmacéutico activo a un paciente incapaz de recibir una forma de dosificación convencional.
- 25
11. Un método para fabricar una composición farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, que comprende las etapas de:
- 30
- (a) preparar una composición de masa de gel donde la composición comprende uno o más polímeros formadores de película, uno o más plastificantes, uno o más edulcorantes, uno o más excipientes en uno o más solventes;
 - (b) mezclar la composición de la etapa (a) a una temperatura de al menos aproximadamente 50 °C al vacío durante 1 a 2 horas;
 - (c) preparar una composición de relleno de gel que comprende uno o más vehículos hidrófilos, uno o más edulcorantes, uno o más excipientes, uno o más ingredientes farmacéuticos activos en uno o más solventes;
 - (d) mezclar la composición de la etapa (c) a una temperatura de al menos aproximadamente 50 °C;
 - (e) moldear la composición de gel en películas o cintas usando tambores o superficies controlados por calor; y
 - (f) formar una forma de dosificación blanda que comprende un relleno de matriz líquida usando tecnología de encapsulación de troquel giratorio.
- 35
- 40
- 45
12. Un kit para dispensar una composición farmacéutica oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende:
- (a) la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7;
 - (b) al menos un receptáculo de dispensación a prueba de humedad que comprende paquetes de blísteres o tiras, un blíster de aluminio, un blíster de polímero transparente u opaco con bolsa, tubos de polipropileno, materiales de blíster de colores, tubos, frascos y frascos que contienen, opcionalmente, una característica de seguridad para niños que comprende, opcionalmente, un desecante, tal como un tamiz molecular o un gel de sílice; y, opcionalmente,
 - (c) al menos una pauta posológica diaria para la composición; y
 - (d) un prospecto que comprende instrucciones o información de prescripción para la composición.
- 50
- 55
- 60
- 65

Figura 1

