

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 703 731**

51 Int. Cl.:

A61J 3/07 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A23P 20/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.06.2011 PCT/CA2011/000651**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.12.2011 WO11150506**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2011 E 11789015 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018 EP 2575788**

54 Título: **Cápsulas de gel blando multifase, aparatos y método de estos**

30 Prioridad:

03.06.2010 CA 2706272

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

12.03.2019

73 Titular/es:

**CATALENT ONTARIO LIMITED (100.0%)
2125 Ambassador Drive
Windsor, ON N9C 3R5, CA**

72 Inventor/es:

**DRAPER, PETER;
DRAPER, JAMES y
OKUTAN, BETH**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 703 731 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 de gel blando multifase, aparatos y método de estos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere en general a formas de dosificación de gelatina blanda para administración oral que comprenden múltiples fases, un método de fabricación y un aparato de fabricación para las mismas. Más particularmente, la presente invención se refiere a cápsulas de gelatina blanda multifase que contienen al menos una fase líquida y al menos una fase sólida. Las fases sólidas y líquidas pueden contener ingredientes activos que incluyen ingredientes farmacéuticos activos (APIs), nutracéuticos, suplementos nutricionales, sustancias terapéuticas, excipientes funcionales o combinaciones de estos.

10 Antecedentes de la invención

La capacidad de incorporar dos o más ingredientes activos en una forma de dosificación única ofrece varias ventajas. Las ventajas incluyen la administración conveniente de múltiples medicamentos, evitar errores potenciales por parte del usuario si se toman muchos medicamentos al mismo tiempo, mayor cumplimiento por parte del usuario, posible efecto sinérgico y posible administración controlada.

15 Se han fabricado varios medicamentos orales en forma de cápsulas de gelatina blanda. Una composición de relleno líquida o semisólida se encapsula típicamente en cápsulas de gelatina blanda utilizando el método de troquel giratorio convencional. Sin embargo, la incorporación de dos o más APIs en una cápsula de gelatina blanda puede dar lugar a reacciones o incompatibilidades químicas.

20 Se han intentado separar los ingredientes activos para evitar incompatibilidades químicas y mantener la estabilidad química de los diferentes ingredientes activos. Se pueden utilizar barreras físicas para separar las formulaciones que contienen diferentes ingredientes activos. Por ejemplo, una partición de gelatina se puede usar para dividir una cápsula de gelatina blanda en cámaras separadas con cada cámara que contiene una formulación de relleno diferente.

25 Se han realizado otros intentos para incorporar dos o más ingredientes activos mediante la elaboración de formulaciones de relleno para que formen diferentes fases líquidas o sean incompatibles. Por ejemplo, dos formulaciones de relleno diferentes que forman diferentes fases líquidas se pueden estratificar lado a lado en una cápsula de gelatina blanda. El uso de formulaciones de relleno hidrófobas e hidrófilas permite que las formulaciones de relleno se pongan una al lado de la otra en una cápsula de gelatina blanda. Las formulaciones de relleno de gelatina blanda también pueden formularse para incorporar partículas API suspendidas en un portador líquido.

30 Las formas de dosificación sólidas preformadas se pueden bañar con un recubrimiento de gelatina para permitir una fácil ingestión de la forma de dosificación. Las formas de dosificación sólidas envueltas pueden incorporar un segundo ingrediente activo en el recubrimiento de gelatina. Una limitación de las formas de dosificación sólidas envueltas es que no pueden acomodar una fase líquida.

35 Existe la necesidad de formas de dosificación de gelatina blanda capaces de proporcionar una ingestión única de formas de dosificación múltiples, cada una con diferentes fases. Es deseable proporcionar formas de dosificación de gelatina blanda que contengan una forma de dosificación sólida y una fase de relleno líquido que mantengan la estabilidad química de cada fase y eviten cualquier reacción química entre las múltiples fases. También es deseable incorporar formas de dosificación sólidas preformadas para retener las características farmacéuticas establecidas de la forma de dosificación sólida preformada en combinación con una fase líquida, como la estabilidad física y química, el perfil de liberación del ingrediente activo de la forma de dosificación sólida, la biodisponibilidad y el rendimiento clínico.

40 El documento US4655027 describe un método y un aparato para formar y llenar cápsulas con una forma de dosificación sólida y una fase líquida.

Resumen de la invención

45 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporcionan formas de dosificación de gelatina blanda multifase que contienen al menos una fase líquida y al menos una fase sólida, un aparato de fabricación y un método de fabricación.

Un aspecto adicional de la presente invención es producir formas de dosificación de gelatina blanda que proporcionan una ingestión única de múltiples formas de dosificación, cada una con diferentes fases.

50 La invención proporciona además formas de dosificación de gelatina blanda que contienen una forma de dosificación sólida y una fase de relleno líquido que mantiene la estabilidad química de cada fase y evita cualquier reacción química entre las múltiples fases.

Un aspecto adicional de la presente invención es incorporar formas de dosificación sólidas preformadas dentro de formas de dosificación de gelatina blanda. Esta capacidad conserva las características farmacéuticas establecidas de la forma de dosificación sólida preformada en combinación con una fase líquida, como la estabilidad física y química, el perfil de liberación de ingrediente activo de la forma de dosificación sólida, la biodisponibilidad y el rendimiento clínico.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un aparato para fabricar cápsulas de gelatina blanda de múltiples fases que tienen al menos una forma de dosificación sólida preformada y al menos una fase líquida encapsulada entre dos tiras de gelatina. El aparato comprende un primer y segundo troqueles cilíndricos giratorios para formar cápsulas de gelatina blanda a partir de dos tiras de gelatina. Los troqueles tienen una pluralidad de rebajes, cada uno de los cuales es compatible con un rebaje de tamaño similar en el otro troquel para formar una cavidad para llenar y sellar una cápsula de gelatina blanda. Un rodillo guía de cinta está ubicado adyacente al primer troquel giratorio para alimentar una primera tira de gelatina al primer troquel giratorio. El rodillo guía de cinta tiene una pluralidad de proyecciones, cada una de las cuales es compatible con un rebaje de tamaño similar en el primer troquel giratorio para formar una tableta recibiendo la depresión en la primera tira de gelatina. La depresión forma una primera mitad de una cápsula de gelatina blanda. Un rodillo guía de forma de dosificación se encuentra adyacente a el primer troquel giratorio. El rodillo guía de la forma de dosificación tiene una pluralidad de rebajes, cada uno de los cuales es compatible con un rebaje de tamaño similar en el primer troquel giratorio para formar una cavidad para depositar la forma de dosificación sólida preformada en la tableta que recibe la depresión en la primera tira de gelatina. La pluralidad de rebajes está dimensionada para recibir la forma de dosificación sólida preformada de un dispensador situado encima del rodillo guía de la forma de dosificación. Un medio de alimentación entrega una segunda tira de gelatina al segundo troquel giratorio. Un medio para formar una depresión en la segunda tira de gelatina forma una segunda mitad de la cubierta de la cápsula de gelatina blanda. Al menos uno de los medios de llenado está ubicado por encima del primero y el segundo troquel giratorio. Los medios de llenado suministran al menos una fase líquida a través de al menos una boquilla a la cápsula de gelatina blanda. De este modo, la al menos una forma de dosificación sólida preformada y la al menos una fase líquida se introducen independientemente en la cápsula de gelatina blanda.

El aparato puede comprender además un protector colocado adyacente al rodillo guía de la forma de dosificación para retener la forma de dosificación sólida preformada en los rebajes del rodillo guía de la forma de dosificación.

El dispensador puede seleccionarse del grupo que consiste en una tolva, un tobogán, una rampa y un embudo de alimentación.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para la encapsulación de al menos una forma de dosificación sólida preformada y al menos una fase líquida en una cápsula de gelatina blanda. El método comprende los pasos de: (1) proporcionar una primera parte de cubierta de cápsula; (2) introducir al menos una forma de dosificación sólida preformada en la primera parte de la cubierta de la cápsula; (3) proporcionar una segunda parte de cubierta de cápsula; (4) mover las partes primera y segunda de la cubierta de la cápsula juntas en un extremo para formar una cavidad; (5) introducir al menos una fase líquida en la cavidad; y (6) sellar la primera y la segunda parte de la cubierta de la cápsula para formar la cápsula de gelatina blanda. La al menos una forma de dosificación sólida preformada y la al menos una fase líquida se introducen independientemente en la cápsula de gelatina blanda. La al menos una forma de dosificación sólida preformada se selecciona del grupo que consiste en una tableta, un comprimido, una cápsula, una barra de material sólido y un gránulo.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una cápsula de gelatina blanda multifase para administración oral. La cápsula de gelatina blanda comprende al menos una forma de dosificación sólida preformada que comprende al menos un ingrediente activo y al menos una fase de relleno líquido. La al menos una forma de dosificación sólida y la al menos una fase de relleno líquido se introducen independientemente en la cápsula de gelatina blanda.

En una realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se definió anteriormente, en donde al menos una forma de dosificación sólida preformada puede ser una forma de dosificación terminada de calidad farmacéutica.

En una realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se define anteriormente, en donde la al menos una forma de dosificación sólida preformada se selecciona del grupo que consiste en una tableta, un comprimido, una cápsula, una barra de material sólido y un gránulo.

En otra realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se define anteriormente, en donde el al menos un ingrediente activo en la al menos una forma de dosificación sólida preformada se selecciona del grupo que consiste en: un ingrediente farmacéutico activo, nutracéutico, suplemento nutricional, sustancia terapéutica, excipientes funcionales y combinaciones de estos.

En otra realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se define anteriormente, en donde al menos una fase de relleno líquido es lipófila o hidrófila.

- En otra realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se define anteriormente, en donde al menos una fase de llenado de líquido lipófilo comprende aceites diluyentes.
- 5 En otra realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se define anteriormente, en donde los aceites diluyentes comprenden aceites vegetales, aceites minerales, aceites de calidad alimentaria, aceites farmacéuticamente aceptables o mezclas de estos.
- 10 En otra realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se definió anteriormente, en donde al menos una fase de relleno líquido comprende además al menos un ingrediente activo. El al menos un ingrediente activo en la al menos una fase de relleno líquido se selecciona del grupo que consiste en: un ingrediente farmacéutico activo, nutracéutico, suplemento nutricional, sustancia terapéutica, excipientes funcionales y combinaciones de estos.
- 15 En otra realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se definió anteriormente, en donde el ingrediente farmacéutico activo en la al menos una forma de dosificación sólida preformada es una tableta de aspirina, y el al menos un ingrediente activo en la al menos una fase de relleno líquido es el aceite Omega-3.
- En otra realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se definió anteriormente, en donde el ingrediente farmacéutico activo en la al menos una forma de dosificación sólida preformada es una tableta de acetaminofén, y el al menos un ingrediente activo en la al menos una fase de relleno líquido es acetaminofén.
- 20 En otra realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se definió anteriormente, en donde el ingrediente farmacéutico activo en la al menos una forma de dosificación sólida preformada es una tableta de ibuprofeno, y el al menos un ingrediente activo en la al menos una fase de relleno líquido es ibuprofeno.
- En otra realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se definió anteriormente, en donde el ingrediente farmacéutico activo en la al menos una forma de dosificación sólida preformada es una tableta de pseudoefedrina, y el al menos un ingrediente activo en la al menos una fase de relleno líquido es loratadina.
- 25 En otra realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se define anteriormente, en donde al menos una forma de dosificación sólida preformada tiene al menos un revestimiento.
- En otra realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se define anteriormente, en donde el al menos un revestimiento en la al menos una forma de dosificación sólida preformada se selecciona del grupo que consiste en: recubrimientos de liberación inmediata, recubrimientos protectores, recubrimientos de liberación entérica o retardada, recubrimiento de liberación sostenida, recubrimientos de barrera, recubrimientos de protección contra la humedad y combinaciones de los mismos.
- 30 En otra realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se define anteriormente, en donde el al menos un recubrimiento en la al menos una forma de dosificación sólida preformada se selecciona del grupo que consiste en: recubrimiento de película, recubrimiento de gelatina y combinaciones de estos.
- 35 En otra realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se define anteriormente, en donde al menos un recubrimiento en la al menos una forma de dosificación sólida preformada comprende además al menos un ingrediente activo.
- En otra realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se define anteriormente, en donde el al menos un recubrimiento en la al menos una forma de dosificación sólida preformada se selecciona del grupo que consiste en: un ingrediente farmacéutico activo, nutracéutico, suplemento nutricional, sustancia terapéutica, excipientes funcionales y combinaciones de estos.
- 40 En otra realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se define anteriormente, en donde la cápsula de gelatina blanda tiene al menos un recubrimiento.
- 45 En otra realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se definió anteriormente, en donde el al menos un recubrimiento sobre la cápsula de gelatina blanda se selecciona del grupo que consiste en: recubrimientos de liberación inmediata, recubrimientos protectores, recubrimientos de liberación retardada o entérica, recubrimientos de liberación sostenida, recubrimientos de barrera y combinaciones de estos.
- En otra realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se define anteriormente, en donde el al menos un recubrimiento en la cápsula de gelatina blanda comprende además al menos un ingrediente activo.
- 50 En otra realización de la presente invención, hay una cápsula de gelatina blanda como se define anteriormente, en donde el al menos un ingrediente activo de al menos un recubrimiento sobre la cápsula de gelatina blanda se selecciona del grupo que consiste en: un ingrediente farmacéutico activo, nutracéutico, suplemento nutricional, sustancia terapéutica, excipientes funcionales y combinaciones de estos.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una vista en sección transversal lateral de una realización del aparato multifase.

La figura 2 es una vista en perspectiva de cápsulas de gelatina blanda según la invención.

La figura 3 es una vista en perspectiva de cápsulas de gelatina blanda según la invención.

5 La figura 4 es una vista en perspectiva de cápsulas de gelatina blanda según la invención.

Descripción detallada

10 La presente invención está dirigida a la encapsulación de múltiples fases de relleno en formas de dosificación de gelatina blanda que comprenden al menos una fase de relleno líquido y al menos una fase sólida. Se describen un aparato y un método para fabricar formas de dosificación de gelatina blanda capaces de incorporar al menos una fase de relleno líquido y al menos una fase sólida preformada independientemente entre sí. Al menos una fase líquida y al menos una fase sólida se introducen independientemente en una forma de dosificación de gelatina blanda. Las fases sólidas y líquidas pueden contener ingredientes activos que incluyen APIs, suplementos nutricionales o sustancias utilizadas con fines terapéuticos.

15 Las formas de dosificación de gelatina blanda de la presente invención son capaces de administrar múltiples medicamentos o sustancias terapéuticas en una sola dosis, y proporcionan las capacidades para la ingeniería de los sistemas de administración de medicamentos farmacéuticos que proporcionan una liberación diferencial de medicamentos o sustancias terapéuticas de cada fase. Las formas de dosificación de gelatina blanda multifase de la presente invención son especialmente útiles para combinar dos o más fases para una sola ingestión, donde al menos una es una fase sólida y al menos otra es una fase líquida. La incorporación de una forma de dosificación sólida preformada en una cápsula de gelatina blanda permite la retención de las características farmacéuticas establecidas de la forma de dosificación sólida.

25 La figura 1 ilustra un aparato 10 para la fabricación de cápsulas de gelatina blanda que contienen al menos una fase líquida y al menos una fase sólida. El aparato 10 es una adaptación de una máquina de encapsulación de gelatina blanda de troquel giratorio convencional similar a las conocidas en la técnica. Además de los dos troqueles giratorios de una máquina de encapsulación de gelatina blanda convencional (rodillos 12 y 14 de troquel), el aparato 10 tiene dos rodillos 16 y 18 de troquel adicionales. De acuerdo con la presente invención, puede adaptarse cualquier máquina convencional de encapsulación de gelatina blanda de un solo canal o de múltiples canales de cualquier configuración de troquel giratorio.

30 Las formas 30 de dosificación sólidas formadas por medios convencionales, como tabletas, comprimidos, cápsulas u otros sólidos que pueden estar en forma de gránulos, se alojan en una tolva 32 colocada sobre un rodillo 16 guía. La tolva 32 libera una forma 30 de dosificación sólida única en cada bolsillo del rodillo 16 guía. La forma de dosificación sólida se puede depositar en un bolsillo del rodillo 16 de guía utilizando otros dispositivos de distribución situados por encima del rodillo guía, incluyendo, entre otros, conductos como un canal estático, rampas como una rampa vibratoria, embudos de alimentación u otros medios convencionales.

35 El rodillo 18 guía de la cinta tiene una pluralidad de proyecciones, cada una de las cuales es compatible con un rebaje de tamaño similar en el troquel 14 rotativo. Un alimentador convencional para la cinta de gelatina alimenta la cinta 20a de gelatina entre el rodillo 18 guía de la cinta y el troquel 14 rotativo. Los bolsillos 22 de la cinta de gelatina están preformados en la cinta 20a de gelatina por el rodillo 18 guía cinta. Un bolsillo 22 de cinta de gelatina preformada forma la primera mitad de una cápsula de gelatina blanda.

40 Los bolsillos del rodillo 16 guía son compatibles con los bolsillos del troquel 14 rotativo para formar una cavidad para depositar la forma 30 de dosificación sólida preformada en un bolsillo 22 de cinta de gelatina preformada en el troquel 14 rotativo. Se puede usar un escudo 50 para retener la forma 30 de dosificación sólida única en las cavidades del rodillo 16 guía o en el bolsillo 22 de la cinta de gelatina.

45 Los troqueles 12, 14 cilíndricos giratorios tienen una pluralidad de bolsillos, cada uno de los cuales es compatible con un rebaje de tamaño similar en el otro troquel para formar una cavidad para rellenar y sellar una cápsula de gelatina blanda. Un alimentador convencional para cinta de gelatina alimenta una segunda cinta 20b de gelatina entre los rodillos 12, 14 de troquel y la segunda mitad de una cápsula de gelatina blanda se forma de una manera convencional, tal como mediante una prensa o vacío.

50 La primera mitad de una cápsula de gelatina blanda (bolsillo 22 de cinta de gelatina) que contiene una forma 30 de dosificación sólida y la segunda mitad de una cápsula de gelatina blanda forman una cavidad para el llenado. La cavidad se llena inyectando al menos una fase 34 líquida a través de una cuña 38 alojada en una o más tolvas 36 de líquido sobre los troqueles 12, 14 cilíndricos giratorios. La primera y segunda mitades de una cápsula de gelatina blanda se sellan para formar una cápsula 40 de gelatina blanda única.

5 Una realización de la presente invención se puede preparar proporcionando una forma de dosificación sólida preformada. Luego se proporciona una primera parte de la cubierta de la cápsula de gelatina blanda. La forma de dosificación sólida preformada se introduce en la primera parte de la cubierta de la cápsula de gelatina blanda. Se proporciona una segunda parte de cubierta de cápsula de gelatina blanda. La primera y la segunda parte de la cápsula de gelatina blanda se mueven juntas en un extremo para formar una cavidad. Al menos una fase líquida se introduce en la cavidad. Luego, la primera y la segunda parte de la cubierta de la cápsula de gelatina blanda se sellan para formar la cápsula de gelatina blanda de la presente invención.

10 La figura 2 ilustra cápsulas 40 de gelatina blanda hechas de acuerdo con la invención que contiene una tableta 30 oval sólida. Estas cápsulas de gelatina blanda tienen un tamaño de aproximadamente 15 mm por 10 mm. La figura 3 ilustra una cápsula 340 de gelatina blanda fabricada de acuerdo con la invención que contiene una tableta 330 redonda sólida. También se muestra una tableta redonda sólida preformada para comparación. La figura 4 ilustra una cápsula 440 de gelatina blanda fabricada de acuerdo con la invención que contiene una tableta 430 oblonga sólida. También se muestra una tableta oblonga sólida preformada para comparación.

15 La forma y el tamaño de las cápsulas de gelatina blanda pueden variar de acuerdo con la invención. La forma de la cápsula puede ser, pero no se limita a, forma redonda, oval, oblonga o no estándar. Las formas y tamaños típicos de formas de dosificación de gelatina blanda pueden ser, pero no se limitan a las que se muestran en la Tabla 1. La invención proporciona la capacidad de incorporar en la cápsula de gelatina blanda una amplia gama de componentes de dosificación sólidos (forma y configuración) para fabricar una variedad infinita de formas y tamaños de cápsulas de gelatina blanda.

20 Tabla 1 - Formas y tamaños de cápsulas de gelatina blanda nominales

Medida nominal	Forma oblonga		Forma oval	
	Volumen mínimo/ml	Volumen máximo/ml	Volumen mínimo/ml	Volumen máximo/ml
1	0.03	0.08	0.03	0.06
2	0.08	0.14	0.06	0.09
3	0.14	0.20	0.11	0.17
4	0.20	0.30	0.15	0.22
5	0.26	0.37	0.23	0.30
6	0.32	0.46	0.26	0.38
8	0.43	0.63	0.33	0.48
10	0.53	0.76	0.42	0.60
12	0.64	0.93	0.50	0.73
14	0.75	1.06	0.60	0.85
16	0.85	1.23	0.70	1.00
18	0.96	1.40	0.76	1.10
20	1.10	1.55	0.85	1.20
22	1.20	1.70	0.95	1.35
24	1.30	1.85	1.05	1.46
26	1.40	2.00	1.13	1.60
28	1.50	2.15	1.23	1.70
30	1.65	2.30	1.30	1.85

La cubierta de la cápsula de gelatina blanda puede formarse a partir de gelatina plastificada u otros materiales poliméricos funcionales que se usan típicamente para la encapsulación de líquidos, fluidos, pastas u otros materiales de relleno.

5 La cubierta exterior de la cápsula de gelatina blanda puede recubrirse con uno o más recubrimientos, incluidos, entre otros, recubrimientos de liberación inmediata, recubrimientos protectores, recubrimientos de liberación retardada o entérica, recubrimientos de liberación sostenida, recubrimientos de barrera y combinaciones de estos. El uno o más recubrimientos en la cubierta exterior de la cápsula de gelatina blanda pueden ser útiles para proporcionar la liberación controlada de la cápsula de gelatina blanda, proteger la cubierta de gelatina blanda de la degradación, o administrar uno o más ingredientes activos que pueden ser iguales o diferentes a los de la fase líquida y la forma de dosificación sólida. Alternativamente, se pueden incorporar aditivos tales como pectina o polímeros sintéticos en la cubierta de la cápsula de gelatina blanda para retardar la disolución en la ingestión. Dichos recubrimientos o aditivos para la fase de cubierta de gelatina blanda están bien descritos en la literatura y son conocidos por los expertos en la materia. La cubierta externa de uno o más recubrimientos de la cápsula de gelatina blanda se puede aplicar mediante cualquier técnica convencional, que incluye, entre otros, el recubrimiento en bandeja, el recubrimiento en lecho fluido o el recubrimiento por pulverización.

15 La fase de relleno líquido de la cápsula de gelatina blanda puede comprender uno o más líquidos para transportar la forma de dosificación sólida que son compatibles con la cubierta de gelatina blanda y no interfieren ni degradan la forma de dosificación sólida. La fase de relleno líquido puede consistir en una o más combinaciones de fluidos que pueden clasificarse en general como hidrófilas o lipófilas.

20 Una fase de relleno líquido lipófilo puede ser una forma de aceite de un ingrediente activo, un ingrediente activo o una preparación de múltiples ingredientes activos que puede ser soluciones, suspensiones, emulsiones, microemulsiones, sistemas autoemulsionantes, y otros líquidos que conocerán aquellos expertos en el campo de la formulación de cápsulas de gelatina blanda. Los ejemplos de aceites útiles incluyen ácidos grasos omega-3, aceites vegetales, aceites minerales u otros aceites de calidad alimentaria. Los aceites vegetales pueden incluir aceite de ricino, aceite de coco, aceite de maní, aceite de semilla de palma, aceite de canola, aceite de aguacate, aceite de onagra, aceite de salvado de arroz, aceite de girasol, aceite de soja, aceite de palma, aceite de maíz y aceite de cártamo. Los aceites preferidos son los ácidos grasos omega-3 triglicéridos o ésteres etílicos. Los ejemplos de ácidos grasos omega-3 incluyen ácido alfa-linolénico, ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico.

25 Las fases de relleno líquido hidrófilas se basan típicamente en polietilenglicoles comúnmente denominados PEG 400 o PEG 600 con cantidades menores de glicerol, propilenglicol y agua en proporciones diseñadas para afectar el equilibrio de humedad entre la fase de relleno líquido y la cubierta de la cápsula. Tales combinaciones son comúnmente conocidas por los expertos en el campo.

30 Otros materiales hidrófilos utilizados en menor medida son, entre otros, metoxipolietilenglicoles, dietilenglicol, monoetil éter, tetrahidrofurfuril alcohol, polietilenglicol, propileno, carbonato, n-metil-2-pirrolidona, polioxietileno-polioxipropileno copolímeros, alcohol bencílico y alcohol etílico.

35 La formulación de relleno se puede preparar utilizando los procedimientos establecidos empleados para la fabricación de soluciones farmacéuticas, suspensiones y semisólidos, y reconocidos por los expertos en el campo de la formulación de gelatina blanda.

40 Se pueden introducir fases líquidas individuales o múltiples en la cápsula por medio de un diseño de cuña simple, doble o múltiple que facilita el llenado in situ de la cápsula de múltiples fases.

La fase de relleno líquido puede incluir diferentes fases líquidas que están en capas lado a lado en la cápsula de gelatina blanda. Cada fase en capas puede incorporar un ingrediente activo o múltiples ingredientes activos.

45 Los materiales de relleno también pueden incluir excipientes conocidos en la técnica de la encapsulación de gelatina blanda, tales como dispersantes, tensioactivos, plastificantes, agentes aromatizantes, agentes opacificantes, conservantes, agentes inhibidores de la fragilidad, colorantes, tintes y pigmentos, y desintegrantes.

50 La fase sólida puede estar en forma de comprimidos preformados, comprimidos, cápsulas, barras de materiales sólidos, gránulos u otras formas de dosificación sólidas. Preferiblemente, la fase sólida comprende una forma de dosificación sólida preformada. Más preferiblemente, la forma de dosificación sólida preformada es una forma de dosificación farmacéutica terminada, que es una forma de dosificación adecuada para la administración a un sujeto humano o animal, cuyas características farmacéuticas son aceptables y pueden ser aprobadas por las autoridades reguladoras previamente o sujetas a evaluación por parte de las agencias reguladoras.

La forma y el tamaño de la forma de dosificación sólida pueden variar de acuerdo con la invención. La forma de la cápsula puede ser, pero no se limita a, forma redonda, oval, oblonga o no estándar. La forma de dosificación sólida está dimensionada para ser menor que el volumen interno total de la cápsula de gelatina blanda.

55 La forma de dosificación sólida puede recubrirse con uno o más recubrimientos, incluidos, entre otros, recubrimientos de liberación inmediata, recubrimientos protectores, recubrimientos de liberación retardada o

entérica, recubrimientos de liberación sostenida, recubrimientos de barrera, recubrimientos de protección contra la humedad y combinaciones de estos. Los uno o más recubrimientos en la forma de dosificación sólida son útiles para proporcionar la liberación controlada de un ingrediente activo en la forma de dosificación sólida, proteger la forma de dosificación sólida de las interacciones con la fase de relleno líquido o administrar uno o más ingredientes activos.

5 Preferiblemente, la forma de dosificación sólida está recubierta con una película. El uno o más recubrimientos en la forma de dosificación sólida se pueden aplicar mediante cualquier técnica de recubrimiento convencional reconocida en la industria farmacéutica, que incluye, entre otros, el recubrimiento en bandeja, el recubrimiento en lecho fluido o el recubrimiento por pulverización. Opcionalmente, la forma de dosificación sólida recubierta o no recubierta puede estar envuelta en una película de gelatina de acuerdo con técnicas de envoltura de comprimidos convencionales bien conocidas.

10 Las películas de recubrimiento de liberación inmediata típicas son recubrimientos de película hidroalcohólica o sistemas de recubrimiento de película de celulosa como se usan en diversas formas de dosificación oral farmacéuticas sólidas. Los sistemas de recubrimiento típicos pueden ser acuosos, basados en alcohol o en disolventes orgánicos o combinaciones que contengan hidroxipropil-metilcelulosa y derivados, y alcohol polivinílico y derivados. Ejemplos de comprimidos recubiertos con película incluyen: Amoxicilina, Azitromicina, Atenolol, Amlodipina, Acelofenaco, Amitriptilina, Ampicilina HCl, Ciprofloxacina, Cefadroxil HCl, Celecoxib, Cimetidina, 15 Tabletas de calcio, Cetirizina HCl, Claritromicina, Fosfato de cloroquina, Eritromicina estolato, Estearato de eritromicina, Maleato de enalapril, Elctronxib, ferroso, fumarato, famotidina, Flupentixol, fluoxetina felodipina, gatifloxacina, gliclicida, ibuprofeno, indapamida, Ketorolac, ketoprofeno, levofijación, levocetirizina, losartán, potasio, levamisol, Metformina, Metilopa, Metra+Tetraozol, Metronidazol, Metilo, cobalamina, Ácido Mefenámico, Metoprolol Nifedipina, Norfloxacina, Nifedipina, Norfloxacina, Norflox + Tinidazol, Ofloxacina, Ofloxacina+Omidazol, Olanzapina, 20 Ornidazol, Ofloxacina+Omidazol Paracetamol, Pravastatin, Prometazina, Quinina, Sulfato, Primaquina, Ramipril, Tinidazol, Tiri+Doxiciclina, Tiri+Tetraciclina, Valdecocix, Verapamilo, hierbas y Nutracéuticos.

25 Los recubrimientos protectores típicos pueden incluir, pero no se limitan a, antioxidantes, agentes quelantes, colores o tintes.

Los recubrimientos entéricos típicos de la forma de dosificación sólida pueden consistir en, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes agentes de recubrimiento reconocidos: copolímeros de acrilato de metilo-ácido metacrílico, succinato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de hidroxipropil metilcelulosa succinato (acetato de hipromelosa succinato), acetato de polivinilo ftalato (PVAP), copolímeros de metacrilato de metilo-ácido metacrílico, alginato de sodio/ácido algínico y ácido esteárico. Entre los ejemplos de tabletas con recubrimiento entérico se incluyen: combinación de Aspirina y Clopidogrel, Aspirina, Bisacodilo, Diclofenac-sodio, 30 Succinato de doxilamina, Esomeprazol, tabletas de Ajo, Lansoprazol, Omeprazol, Pantoprazol, Pentoxifilina, Pancreatina, Rabeprazol, Serratiopeptidasa y Valproato de sodio.

35 Las tabletas de liberación sostenida pueden estar recubiertas con película, recubiertas entéricas o formuladas con matriz polimérica. Los recubrimientos de película de liberación sostenida pueden incluir, pero no se limitan a, un material insoluble en agua tal como una cera o sustancia similar a la cera, alcoholes grasos, laca, zeína, aceites vegetales hidrogenados, celulosas insolubles en agua, polímeros de ácido acrílico y/o metacrílico, y cualquier otro sólido de digestión lenta o dispersable conocido en la técnica. Ejemplos de formas de dosificación de liberación sostenida incluyen: granulados de Acetazolamida, Aminofilina, granulados de Amitriptilina, Captoprill, Sodio de 40 Diclofenaco, Diltiazem, Gliclazida, Hierro, Levodopa, Carbonato de litio, Metformina, Metildopa, nifedipina, Sulfato de Salbutamol, Teofilina, HCl de Verapamilo, suplementos vitamínicos, suplementos minerales y vitaminas con Zinc.

45 Los recubrimientos de protección contra la humedad proporcionan barreras contra la humedad para los medicamentos sensibles a la humedad o higroscópicos. Dichos recubrimientos se pueden aplicar a formas de dosificación sólidas para proteger la humedad de la forma de dosificación sólida que resulta de, por ejemplo, el proceso de encapsulación de gelatina blanda que utiliza agua como auxiliar de procesamiento y plastificante primario del sistema de cubierta de la cápsula de polímero o gelatina funcional. Los ejemplos de formas de dosificación que incorporan recubrimientos de protección contra la humedad incluyen, entre otros, los siguientes: Amitriptilina HCl, combinación de Amoxicilina y ácido Clavulánico, combinación de Atorvastatina y Calcio, Tabletas de Calcio, Clopidogrel, Etambutol, Glucosamina y combinación de Condroitina, ciertos productos Herbales, 50 Multivitaminas, Ranitidina HCl, Rifampicina y otros medicamentos higroscópicos.

Los ingredientes activos introducidos en la fase líquida y la forma de dosificación sólida de las cápsulas de gelatina blanda multifase de la presente invención pueden comprender APIs, suplementos nutricionales, sustancias utilizadas con fines terapéuticos, excipientes funcionales o combinaciones de ingredientes activos y excipientes funcionales que controlan o afectan la liberación de los ingredientes activos en el tracto gastrointestinal o el sitio de absorción. 55 Cada una de las formas de dosificación de fase líquida y sólida puede contener uno o más ingredientes activos. El(los) ingrediente(s) activo(s) en la fase líquida y el(los) ingrediente(s) activo(s) en la forma de dosificación sólida pueden ser iguales o diferentes.

La presente invención contempla el uso de cualquier ingrediente activo conocido en la técnica. Está bien dentro del conocimiento de un experto en la técnica seleccionar una combinación particular de ingredientes activos o

medicamentos. En algunas realizaciones, los ingredientes activos pueden incluir, entre otros, los siguientes: APIs, nutracéuticos, suplementos nutricionales, sustancias terapéuticas y excipientes funcionales.

5 Los APIs pueden incluir, entre otros, los siguientes: analgésicos, agentes antiinflamatorios, antihelmínticos, agentes antiarrítmicos, agentes antiasma, agentes antibacterianos, agentes antivirales, anticoagulantes, agentes antidemencia, antidepresivos, antidiabéticos, antiepilépticos, agentes antihongos, agentes antigota, agentes antihipertensivos, antimalaricales, agentes antimigraña, agentes antimuscarínicos, agentes antineoplásicos, inmunosupresores, agentes antiprotozoarios, agentes antitiroideos antipiréticos, antitusivos, ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, neurolépticos, agentes neuroprotectores, betabloqueadores, agentes inotrópicos cardíacos, inhibidores de la adhesión celular, corticosteroides, moduladores de la actividad del receptor de citoquinas, diuréticos, agentes 10 anti-Parkinson, agentes gastrointestinales, antagonistas del receptor de histamina H, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, queratolíticos, agentes reguladores de los lípidos, relajantes musculares, nitratos y otros agentes antianginosos, agentes antiasmáticos no esteroides, agentes nutricionales, analgésicos opioides, hormonas sexuales, estimulantes y agentes anti disfunciones eréctiles.

15 Los nutracéuticos pueden incluir, pero no se limitan a, 5-hidroxitriptófano, acetil L-carnitina, ácido alfa lipoico, alfa-cetoglutaratos, productos para abejas, clorhidrato de betaína, cartílago bovino, cafeína, miristoleato de cetilo, carbón vegetal, quitosano, colina, sulfato de condroitina, coenzima Q10, colágeno, calostro, creatina, cianocobalamina (Vitamina B12), dimetilaminoetanol, ácido fumárico, secóxido de germanio, productos glandulares, glucosamina HCl, sulfato de glucosamina, hidroxil metil butirato, inmunoglobulina, ácido láctico, L-carnitina, productos del hígado, ácido 20 málico, maltosa anhidra, manosa (d-manosa), metil sulfonil metano, fitoesteroles, ácido picolínico, piruvato, extracto de levadura roja, S-adenosilmetionina, levadura de selenio, cartílago de tiburón, teobromina, sulfato de vanadilo y levadura.

Los suplementos nutricionales pueden incluir vitaminas, minerales, fibra, ácidos grasos, aminoácidos, suplementos herbales o una combinación de ellos.

25 Las vitaminas pueden incluir, entre otras, las siguientes: ácido ascórbico (vitamina C), vitaminas B, biotina, vitaminas solubles en grasa, ácido fólico, ácido hidroxicátrico, inositol, ascorbatos minerales, tocoferoles mixtos, niacina (vitamina B3), ácido orótico, ácido paraaminobenzoico, pantotenatos, ácido pantoténico (vitamina B5), clorhidrato de piridoxina (vitamina B6), riboflavina (vitamina B2), vitaminas sintéticas, tiamina (vitamina B1), tocotrienoles, vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina F, vitamina K, aceites de vitaminas y vitaminas solubles en aceite.

30 Los suplementos herbales pueden incluir, entre otros, los siguientes: árnica, arándano, caulófilo negro, uña de gato, manzanilla, equinácea, aceite de onagra, fenogreco, linaza, matricaria, ajo, raíz de jengibre, ginko biloba, ginseng, vara de oro, espino blanco, kava-kava, regaliz, cardo lechoso, psyllium, rauwolfia, sen, soja, hierba de San Juan, sierra de palmito, cúrcuma, valeriana.

35 Los minerales pueden incluir, entre otros, los siguientes: boro, calcio, minerales quelados, cloruro, cromo, minerales recubiertos, cobalto, cobre, dolomita, yodo, hierro, magnesio, manganeso, premezclas minerales, productos minerales, molibdeno, fósforo, potasio, selenio, sodio, vanadio, ácido málico, piruvato, zinc y otros minerales.

40 Los suplementos nutricionales preferidos incluyen, entre otros, los siguientes: Vitaminas B y complejo de Vitamina B, betacaroteno, calcio, colágeno, Co-Q-10, arándano, equinácea, aceite de semilla de lino, ácido fólico, ajo, jengibre, ginseng, glucosamina, condroitina, té verde, hierro, lecitina, luteína, licopeno, magnesio, melatonina, cardo mariano, niacina, aceites omega-3, potasio, probióticos, palmetto, selenio, hierba de San Juan, tocoferoles, valeriana, vitamina A, vitamina B12, vitamina C, vitamina D, vitamina E, zinc y sus combinaciones. Las combinaciones 45 preferidas de suplementos nutricionales incluyen: aceites Co-Q-10 y Omega-3; equinacea, ajo y jengibre; glucosamina y condroitina; vitamina D y calcio; vitamina D, calcio y magnesio; vitamina D, calcio, magnesio y zinc; y vitamina E y otros tocoferoles.

45 Las cápsulas de gelatina blanda que contienen fases sólidas y líquidas de acuerdo con la invención proporcionan una serie de beneficios significativos para la administración de ingredientes activos.

La forma de dosificación de gelatina blanda multifase de la presente invención se puede usar para administrar dos o más ingredientes activos que de lo contrario interactuarían entre sí. Uno o más ingredientes activos se disuelven en la fase de relleno líquido y el otro ingrediente activo en la forma de dosificación sólida.

50 Otro uso de la presente invención es proporcionar un control eficaz de la liberación de APIs simples o múltiples introducidas en la forma de dosificación sólida y en fase líquida. La fase líquida proporciona la capacidad de liberación inmediata de la API en la fase líquida en virtud de una solución, una formulación predispersada o autoemulsionante. La fase sólida puede recubrirse para proporcionar una liberación retardada de la API en la fase sólida.

55 Cuando se prescriben dos o más cápsulas y/o tabletas, su combinación en una forma de dosificación proporciona beneficios para el paciente y ventajas de conveniencia y costos para la administración.

Los analgésicos como el ibuprofeno y el acetaminofén difieren en su modo de acción y en los efectos terapéuticos relacionados, de modo que la administración combinada proporciona una analgesia y seguridad mejoradas. La presente invención proporciona la capacidad de diseñar combinaciones de componentes de dosis sólidas de acetaminofén, ibuprofeno u otras combinaciones como formas sólidas individuales o combinadas en una forma sólida con una fase líquida que puede contener uno u otro ingrediente activo.

La presente invención puede ser útil como polipilo. Un polipilo es un medicamento que contiene una combinación de ingredientes activos, que reduce el número de tabletas o cápsulas que deben tomarse. Los medicamentos combinados en forma de polipilo son útiles para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular y la diabetes.

La presente invención puede reducir problemas, como el tiempo y los gastos, asociados con la combinación de dos o más API en una forma de dosificación. Las nuevas combinaciones en una forma de dosificación requieren el desarrollo de nuevas formulaciones y requieren estudios clínicos y farmacéuticos para demostrar seguridad, eficacia y potencia. La presente invención proporciona la capacidad de incorporar más de una API en una forma de dosificación unitaria utilizando formas establecidas de la API o APIs que pueden estar en fases líquidas o sólidas. La presente invención permite la retención de la forma establecida de tableta, comprimido o cápsula de una API. Esto proporciona la capacidad de retener las características farmacéuticas de la forma de dosificación sólida en combinación con una fase líquida o líquida. Las características clave incluyen: estabilidad física y química, perfil de liberación API de la tableta o comprimido, biodisponibilidad y rendimiento clínico. La retención del rendimiento clínico establecido mediante la incorporación del sólido original puede evitar la necesidad de realizar estudios clínicos extensos de Fase III que de otro modo se requerirían con una nueva formulación.

Al combinar una serie de medicamentos genéricos, no patentados o establecidos, la presente invención puede ser útil para tratar afecciones cardiovasculares y brinda la posibilidad de un tratamiento de bajo costo.

La presente invención puede ser útil para la administración combinada de dosis unitarias de inhibidores de HMG-CoA (estatinas) y ácidos grasos omega-3. Las estatinas pueden estar en forma de tabletas o cápsulas que contienen inhibidores de HMG-CoA de un solo ingrediente, o estatinas en combinación con otros ingredientes activos. Las estatinas disponibles comercialmente incluyen LIPITOR™ o TORVAST™ (atorvastatina cálcica) vendidas por Pfizer, LESCOL™ o LESCOL XL™ (fluvastatina sódica) vendidas por Novartis, MEVACOR™, ALTOCOR™ o ALTOPREV™ (lovastatina) vendidas por Merck, LIVALO™ o PITAVA™ (pitavastatina) vendidos por Kowa, PRAVACHOL™, SELEKTINE™ o LIPOSTAT™ (pravastatina sódica) vendidos por Bristol Myers Squibb, CRESTOR™ (rosuvastatin calcium) vendido por AstraZeneca, ZOCOR™ o LIPEX™ (simvastatina) vendidos por Merck. Los ejemplos de formas de dosificación de tabletas establecidas que contienen dos o más ingredientes activos incluyen VYORTIN™ (simvastatin + exetimibe) vendida por Merck, ADVICOR™ (lovastatin + niacin) vendido por Merck, CADUET™ (atorvastatin calcium and amlodipine besylate) vendido por Pfizer, y SIMCOR™ (simvastatin + niacin) vendido por Merck. Los ácidos grasos Omega-3 pueden estar en forma de ésteres etílicos o triglicéridos.

La presente invención puede permitir el uso de una forma de dosificación más pequeña que las vendidas comercialmente. La encapsulación de una forma de dosificación sólida en una cápsula de gelatina blanda proporciona protección contra la disolución de la forma de dosificación sólida antes de alcanzar el sitio objetivo deseado. Por lo tanto, una forma de dosificación sólida encapsulada puede no necesitar ser tan duradera en comparación con las formas de dosificación sólidas disponibles comercialmente. La presente invención puede reducir la necesidad de excipientes que funcionen para prevenir la disolución temprana de la forma de dosificación sólida cuando se ingiere, permitiendo el uso de una forma de dosificación sólida más pequeña y más barata.

Los siguientes son ejemplos de los beneficios de la presente invención para la administración de combinaciones de medicamentos que pueden estar en forma de una forma de dosificación sólida y una fase de relleno líquido en una cápsula de gelatina blanda.

Ejemplos

Ejemplo 1:

Aspirina (forma de dosificación sólida) y aceite omega 3 (fase líquida)

Se sabe que la aspirina inhibe la agregación plaquetaria provocada por la acetilación de la enzima que afecta a la agregación plaquetaria en la sangre. Por lo tanto, la aspirina se administra ampliamente para proporcionar adelgazamiento de la sangre. Se ha demostrado que la administración de aspirina reduce el riesgo de un ataque cardíaco o un derrame cerebral. Las tabletas de aspirina con recubrimiento entérico son bien reconocidas como un tratamiento estándar para pacientes con afecciones cardiovasculares. Las marcas con recubrimiento entérico y las versiones genéricas de aspirina están ampliamente disponibles comercialmente.

Los ácidos grasos omega-3 son bien conocidos por ayudar a reducir los factores de riesgo de enfermedades cardíacas, como el colesterol alto y la presión arterial alta. Los ácidos grasos omega-3 también se administran como parte de un tratamiento estándar para pacientes con afecciones cardiovasculares.

Un régimen de medicamentos común para la enfermedad cardíaca incluye la administración combinada de aspirina y un aceite omega-3 de alta potencia, como Lovaza® by GlaxoSmithKline. Los pacientes generalmente toman formas de dosificación separadas de aspirina y aceite omega-3.

5 Sin embargo, la combinación de aspirina y aceite omega-3 en una forma de dosificación única convencional es altamente problemática. Es bien sabido que la aspirina es inestable en presencia de humedad y un poderoso agente de acetilación. En consecuencia, las formulaciones de gelatina blanda de aspirina son altamente inestables. Además, las formulaciones de lípidos también son problemáticas debido a la reactividad de la aspirina.

10 La presente invención proporciona la capacidad de incorporar una tableta de aspirina con recubrimiento entérico en una cápsula de gelatina blanda que contiene aceite Omega-3 de alta potencia y, por lo tanto, abordar la estabilidad y las degradaciones interactivas que de otra manera ocurrirían con las formulaciones de gelatina blanda convencionales.

15 El componente de aspirina puede ser cualquier película adecuada o tableta recubierta o cápsula que contenga aspirina. La dosis de aspirina es típicamente de 81 mg. La presente invención proporciona la capacidad de incorporar otras potencias de dosificación según se requiera en cápsulas de gelatina blanda que contienen aceites Omega-3 de alta potencia como Lovaza® de GlaxoSmithKline.

Una forma de dosificación de gelatina blanda de la presente invención puede incluir la siguiente composición:

Ingrediente	mg/gel blando
<u>A. Fase sólida</u>	
Tableta de aspirina con recubrimiento entérico (81 mg de aspirina)	181.30
<u>B. Fase líquida</u>	
Aceite omega-3	1010.00
Peso total de llenado	1091.30

Ejemplo 2:

Acetaminofén de liberación inmediata y lenta

20 El Acetaminofén es un ingrediente antipirético y analgésico bien conocido que utiliza una amplia gama de productos farmacéuticos, como los productos de gelatina blanda que contienen acetaminofén como tratamientos para el resfriado y la gripe.

25 Aunque puede ser deseable administrar formas de dosificación oral que contengan 325, 500 o 650 mg de acetaminofén, las limitaciones de la forma de dosificación de gelatina blanda restringen la dosis a 325 mg. Las principales limitaciones están asociadas con la solubilidad del acetaminofén en un material de relleno líquido y el tamaño de la cápsula. No es posible disolver más de 325 mg de acetaminofén en un volumen de disolvente lo suficientemente pequeño como para producir una forma de dosificación de cápsula de gelatina blanda que el paciente pueda ingerir cómodamente. Además, las formulaciones de gelatina blanda que contienen más de 325 mg de Acetaminofén son relativamente alcalinas, lo que es perjudicial para la cubierta de gelatina blanda y puede presentar problemas de estabilidad.

30 También existen preocupaciones sobre la seguridad o toxicidad del acetaminofén asociado con altas dosis que conducen a altas concentraciones en el torrente sanguíneo, lo que resulta en toxicidad para el hígado. Tales preocupaciones son relevantes para las cápsulas de gelatina blanda que contienen altas dosis de acetaminofén en formulaciones líquidas. Las cápsulas de gelatina blanda se disuelven relativamente rápidamente con la ingestión, y la formulación líquida puede llevar a altas concentraciones de acetaminofén en el torrente sanguíneo. Por consiguiente, es deseable que una formulación libere una forma de liberación inmediata de Acetaminofén combinada con un componente de liberación más lenta. La forma de dosificación de la presente invención proporciona la capacidad de diseñar un perfil de liberación del ingrediente activo para afectar el alivio inmediato de los síntomas combinado con una mayor duración de la acción proporcionada por el componente de liberación lenta. Por lo tanto, se evitan los posibles problemas de toxicidad relacionados con una alta concentración en sangre de un bolo de acetaminofén en solución.

35 La presente invención proporciona la capacidad de incorporar formas de liberación inmediata y lenta de acetaminofén en proporciones y dosis totales según se requiera. Preferiblemente, una tableta o cápsula de Acetaminofén con recubrimiento entérico proporciona una liberación lenta. La liberación inmediata es proporcionada

por el acetaminofén disuelto en una fase de relleno líquido. La seguridad mejorada proporcionada por esta invención es aplicable a una amplia gama de productos farmacéuticos que incorporan acetaminofén y otros ingredientes activos.

- 5 Las tabletas o comprimidos de acetaminofén con recubrimiento entérico de diversas formulaciones son bien conocidos. La presente invención se adapta a cualquier forma de dosificación sólida recubierta adecuada de cualquier cantidad deseada de acetaminofén hasta un límite de tamaño práctico. La composición de un comprimido o comprimido de acetaminofén recubierto típico es la siguiente:

Ingrediente	%w/w
Acetaminofén	80.2
Fosfato dicálcico	4.8
Crospovidona	3.8
Copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo	3.2
Povidona	1.6
Polietilenglicol	1.6
Revestimiento	4.8
Total	100.0

- 10 Es bien conocido por los expertos en la técnica formular diferentes proporciones de acetaminofén en las fases líquida y sólida de la cápsula de gelatina blanda. Diversas proporciones de acetaminofén en las fases sólida y líquida afectarán el volumen total de la cápsula de gelatina blanda y, por lo tanto, el tamaño nominal de la cápsula. Por ejemplo, los tamaños nominales de cápsulas de gelatina blanda de acuerdo con la presente invención que contienen una tableta o cápsula de Acetaminofén y una fase líquida de acetaminofén (el acetaminofén se divide equitativamente entre las dos fases) son los siguientes:

15

	Acetaminofén por cápsula/mg			
Acetaminofén/mg	250	325	500	650
Tamaño oblongo nominal	11	16	20	22

- 20 Las combinaciones de acetaminofén y otros ingredientes farmacéuticos activos pueden ser útiles como analgésicos, antihistamínicos o alivio del frío. Otros ingredientes farmacéuticos activos pueden incorporarse en las fases sólidas y/o líquidas según se requiera. Otros ingredientes activos que pueden combinarse con acetaminofén incluyen, entre otros: codeína, fosfato de codeína, sulfato de codeína, cafeína, hidrocodona, ácido acetilsalicílico, hidrocloreto de pseudoefedrina, sulfato de pseudoefedrina, maleato de bromfeniramina, clorhidrato de clorciclizina, maleato de clorfeniramina, dextrobromfeniramina maleato, maleato de dexclorfeniramina, hidrocloreto de difenhidramina, citrato de difenhidramina, succinato de doxilamina, tartrato de fenindamina, maleato de feniramina, maleato de pirilamina, clorhidrato de triprolidina, hidrobromuro de dextrometorfano, guaifenesina, clorhidrato de fenilefrina y combinaciones de los mismos.
- 25

Una forma de dosificación de gelatina blanda de la presente invención puede incluir la siguiente composición:

Ingrediente	mg/gel blando
<u>A. Fase sólida</u>	
Comprimido de acetaminofén recubierto entérico (125 mg de acetaminofén)	155.90
<u>B. Fase líquida</u>	
Acetaminofén (125 mg de acetaminofén)	125.00
PEG 400	157.61

ES 2 703 731 T3

Povidona	52.54
Agua	27.17
Peso total de llenado	518.22
	(Tamaño oblongo nominal 11)

Ejemplo 4:

Una forma de dosificación de gelatina blanda de la presente invención puede incluir la siguiente composición:

Ingrediente	mg/gel blando
<u>A. Fase sólida</u>	
Comprimido de Acetaminofén recubierto entérico (167,5 mg de acetaminofén)	208.90
<u>B. Fase líquida</u>	
Acetaminofén (167.5 mg de acetaminofén)	167.50
PEG 400	211.20
Povidona	70.40
Agua	36.41
Peso total de llenado	694.41
	(Tamaño oblongo nominal 16)

Ejemplo 5:

5 Una forma de dosificación de gelatina blanda de la presente invención puede incluir la siguiente composición:

Ingrediente	mg/gel blando
<u>A. Fase sólida</u>	
Comprimido de Acetaminofén recubierto entérico (250 mg de acetaminofén)	311.50
<u>B. Fase Líquida</u>	
Acetaminofén (250 mg acetaminofén)	250.00
PEG 400	315.22
Povidona	105.07
Agua	54.35
Peso total de llenado	1036.14
	(Tamaño Oblongo Nominal 20)

Ejemplo 6:

Ibuprofeno de liberación inmediata y lenta

10 El ibuprofeno es un reconocido ingrediente antipirético, antiinflamatorio y analgésico que utiliza una amplia gama de productos farmacéuticos, como los productos de gelatina blanda para aliviar el dolor. Los productos de gelatina blanda que contienen ibuprofeno están disponibles sin receta en la mayoría de los mercados. Se sabe que las cápsulas de gelatina blanda son de acción rápida, ya que las cápsulas se disuelven con relativa rapidez con la ingestión.

Puede ser deseable proporcionar una liberación inmediata y retardada de una sola forma de dosificación de gelatina blanda, por ejemplo, en el tratamiento del dolor crónico cuando una frecuencia de dosificación reducida o una duración más prolongada de la acción es un beneficio importante para el paciente.

- 5 La presente invención proporciona la capacidad de incorporar formas de liberación inmediata y lenta de ibuprofeno en proporciones y dosis totales según se requiera. La liberación inmediata es proporcionada por el ibuprofeno disuelto en una fase de relleno líquido. Preferiblemente, una tableta o cápsula de ibuprofeno con recubrimiento entérico proporciona una liberación lenta. El control de la liberación de ibuprofeno proporcionado por la presente invención puede mejorar la seguridad de los productos farmacéuticos de venta libre reduciendo la concentración máxima en la sangre. El concepto es aplicable a una amplia gama de productos farmacéuticos que incorporan
- 10 ibuprofeno y otros ingredientes activos.

Una forma de dosificación de gelatina blanda de la presente invención puede incluir la siguiente composición:

Ingrediente	mg/gel blando
<u>A. Fase Sólida</u>	
Comprimido de ibuprofeno con recubrimiento entérico (100 mg de ibuprofeno)	204.67
<u>B. Fase Líquida</u>	
Ibuprofeno (100 mg de ibuprofeno)	100.00
Polietilenglicol	115.00
Agua	14.04
Propilenglicol	7.50
Hidróxido de Potasio	10.99
Peso Total de Llenado	452.19
	(Tamaño Oblongo Nominal 8)

Ejemplo 7:

Ingrediente	mg/gel blando
<u>A. Fase sólida</u>	
Comprimido de ibuprofeno con recubrimiento entérico (200 mg de ibuprofeno)	409.34
<u>B. Fase líquida</u>	
Ibuprofeno (100 mg de ibuprofeno)	100.00
Polietilenglicol	115.00
Agua	14.04
Propilenglicol	7.50
Hidróxido de potasio	10.99
Peso Total de Llenado	656.87
	(Tamaño Oblongo Nominal 14)

Ejemplo 8:

Pseudoefedrina (forma de dosificación sólida) y loratadina (fase líquida)

- 15 La loratadina es un antihistamínico de acción prolongada. La pseudoefedrina es un descongestionante de acción relativamente corta. Los productos de comprimidos combinados que contienen loratadina y pseudoefedrina están disponibles comercialmente para el tratamiento de los síntomas de alergia, como la congestión nasal y la presión del seno.

5 La presente invención proporciona la capacidad de proporcionar dos ingredientes activos en una forma de dosificación oral única donde un ingrediente activo está en liberación inmediata y otro en una liberación extendida. Las formas de dosificación farmacéuticas de un solo ingrediente aprobadas adecuadas como una fase sólida para la incorporación en una forma de dosificación de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, antihistamínicos tales como loratadina y cetirizina, y descongestivos tales como pseudoefedrina. Los productos de un solo ingrediente pueden ser tabletas, comprimidos o cápsulas.

De acuerdo con una realización de la presente invención, la loratadina se proporciona en una formulación de relleno líquido para liberación inmediata. Se proporciona una forma de dosificación sólida de pseudoefedrina de liberación prolongada, como una tableta o cápsula, para liberación lenta.

10 Una forma de dosificación de gelatina blanda de la presente invención puede incluir la siguiente composición:

Ingrediente	mg/gel blando
<u>A. Fase sólida</u>	
Comprimido oblongo de pseudoefedrina de liberación prolongada (60 mg de pseudoefedrina)	240.0
<u>B. Fase líquida</u>	
Loratadina	10.0
Captex™355	65.9
Capmul™MCM	65.9
Polisorbato™80	5.0
Povidona K12	10.0
Agua	3.2
Peso total de llenado	400.0

Ejemplo 9:

Combinaciones multivitamínicas y multiminerales

15 Los multivitamínicos, incluidas las vitaminas prenatales, representan una categoría de suplementos nutricionales que contienen una variedad de tipos y cantidades de ingredientes activos. Típicamente, las formas de dosificación para multivitaminas son tabletas comprimidas o comprimidos. Los productos se presentan a menudo como formas de dosificación separadas; una tableta con forma de cápsula recubierta (comprimido) y una cápsula de gelatina blanda que contiene ácido docosahexaenoico (DHA) y otros nutrientes solubles en lípidos, lado a lado en un blíster.

20 Alternativamente, las combinaciones multivitamínicas y multiminerales pueden presentarse como cápsulas de gelatina blanda. Las cápsulas de gelatina blanda son la forma de dosificación preferida de las empresas y los consumidores. Sin embargo, la formulación, la fabricación y la estabilidad de las formulaciones de gelatina blanda de combinaciones multivitamínicas y multiminerales son altamente problemáticas debido a la mezcla y dispersión de múltiples ingredientes de diversas formas, los tipos físicos y químicos en la gelatina blanda rellenan la formulación y la interactividad entre los ingredientes activos, los excipientes funcionales y la cubierta de la cápsula de gelatina blanda.

25 Las formulaciones de gelatina blanda de combinaciones multivitamínicas y multiminerales se basan generalmente en dispersiones de aceite y cera de los sólidos micronizados en una forma adecuada para la encapsulación de gelatina blanda teniendo en cuenta las limitaciones descritas anteriormente. El tipo de aceite utilizado para la dispersión de los ingredientes sólidos es típicamente el aceite de soja u otro aceite equivalente de calidad alimentaria. La viscosidad del aceite se ajusta por medio de un alimento o cera farmacéuticamente aprobada, como la cera de abeja, para proporcionar una uniformidad y estabilidad de la dispersión de los ingredientes sólidos. La fabricación de materiales de relleno que contienen múltiples ingredientes sólidos de diversas características físicas es altamente problemática como se discutió anteriormente.

30 La presente invención proporciona la capacidad de separar ingredientes problemáticos aislando ingredientes incompatibles en la fase sólida. Por lo tanto, se abordan las dificultades asociadas con la fabricación y la estabilidad de las formulaciones de gelatina blanda convencionales debido a la incompatibilidad entre los ingredientes activos. La fase de relleno líquido puede contener aceites, como DHA, y vitaminas y nutrientes solubles en lípidos.

ES 2 703 731 T3

Una forma de dosificación de gelatina blanda de la presente invención puede incluir la siguiente composición:

Ingrediente	mg/gel blando
<u>A. Fase sólida</u>	
Tableta Multivitaminica	271.46
(vitamina C (ácido ascórbico), niacinamida, vitamina B6 (clorhidrato de piridoxina), vitamina B1 (mononitrato de tiamina), ácido fólico - 91%, vitamina B12 (cianocobalamina) - 1%, sulfato ferroso)	
<u>B. Fase líquida</u>	
Aceite de omega-3 que contiene 53% DHA	472.00
Vitamina E (dl-alfa-tocoferol acetato)	61.20
Palmitato de vitamina A - 1 millón de UI/g	9.20
Ergocalciferol - 0.4 millones / g	1.75
Peso total de llenado	815.61

Ejemplo 10:

Combinación multivitaminica y multimineral

5 Una forma de dosificación de gelatina blanda de la presente invención puede incluir la siguiente composición:

Ingrediente	mg/gel blando
<u>A. Fase sólida</u>	
Tableta multivitaminica (vitamina C (ácido ascórbico), niacinamida, vitamina B6 (hidrocloruro de piridoxina), vitamina B1 (mononitrato de tiamina), vitamina B2 (riboflavina), ácido fólico - 91%, ácido pantoténico (sal de calcio), vitamina B12 (concentrado de cobalamina 0,3%), biotina (1% en fosfato de calcio), calcio (harina de hueso), yodo (algas marinas 0,15%), hierro (furnado ferroso), magnesio (óxido de magnesio), cobre (gluconato de cobre), zinc (citrate de zinc), cromo (levadura de cromo 200 mcg/g), manganeso (carbonato de manganeso), potasio (citrate de potasio), selenio (levadura de selenio 1000 mcg/g))	600.37
<u>B. Fase líquida</u>	
Aceite omega-3 que contiene 40% de DHA.	625.00
Vitamina E (d-alfa-tocoferol 67%)	100.50
Vitamina A (aceite de hígado de pescado 120,000 UI vit A/g)	33.50
Peso total de llenado	1359.37

Ejemplo 11:

Combinación multivitaminica y multimineral

Una forma de dosificación de gelatina blanda de la presente invención puede incluir la siguiente composición:

Ingrediente	mg/gel blando
<u>A. Fase sólida</u>	
Tableta multivitaminica	238.30

ES 2 703 731 T3

(vitamina C (ácido ascórbico), niacinamida, vitamina B6 (clorhidrato de piridoxina), vitamina B1 (mononitrato de tiamina), vitamina B2 (riboflavina), ácido fólico - 91%, vitamina B12 (cianocobalamina) - 1%, fosfato de calcio dibásico anhidro, óxido de magnesio, sulfato ferroso, yoduro de potasio)

B. Fase líquida

Aceite omega-3 que contiene 40% de DHA.	625.00
Vitamina E (acetato de d-alfa-tocoferol)	31.00
Palmitato de vitamina A - 1 millón de UI/g	5.75
Ergocalciferol - 0.4 millones/g	0.02
Peso total de llenado	900.07

Ejemplo 12:

Combinación Multi-Vitamina Pre-Natal

Una forma de dosificación de gelatina blanda de la presente invención puede incluir la siguiente composición:

Ingrediente	mg/gel blando
<u>A. Fase sólida</u>	
Tableta multivitamínica	697.47
(vitamina C (ácido ascórbico), vitamina B6 (clorhidrato de piridoxina), ácido fólico, fosfato tricálcico, fumarato ferroso, docusato de sodio)	
<u>B. Fase líquida</u>	
Aceite de omega-3 que contiene 53% DHA	472.00
Vitamina E (d-alfa-tocoferol natural)	30.00
Peso total de llenado	1199.47

5

Ejemplo 13:

Combinación multivitamínica y multimineral

Una forma de dosificación de gelatina blanda de la presente invención puede incluir la siguiente composición:

Ingrediente	mg/gel blando
<u>A. Fase sólida</u>	
Tableta multivitamínica	474.27
(Fosfato tricálcico, fumarato ferroso, ácido ascórbico, piridoxina HCL, ácido fólico - 91%)	
<u>B. Fase líquida</u>	
Aceite de omega-3 que contiene 53% DHA	472.00
Vitamina E (acetato de d-alfa-tocoferilo)	61.20
Palmitato de vitamina A - 1 millón de UI/g	9.20
Ergocalciferol - 0.4 millones / g	1.75

Peso total de llenado 1018.42

Ejemplo 14:

Combinación multivitamínica y multimineral

Una forma de dosificación de gelatina blanda de la presente invención puede incluir la siguiente composición:

Ingrediente	mg/gel blando
<u>A. Fase sólida</u>	
Tableta multivitamínica	528.45
(fosfato tricálcico, ácido ascórbico, yodo (algas marinas 0,15%), magnesio (óxido de magnesio), potasio (citrato de potasio), ácido pantoténico (sal de calcio), manganeso (carbonato de manganeso), vitamina B1 (clorhidrato de tiamina), vitamina B6 (clorhidrato de piridoxina), hierro (fumarato ferroso), niacinamida, vitamina B2 (riboflavina), zinc (citrato de zinc), cromo (levadura de cromo 200 mcg/g), vitamina B12 (cobalamina conc. 0,3%), Selenio (levadura de selenio 1000 mcg/g), biotina (1% en fosfato de calcio), cobre (gluconato de cobre), ácido fólico - 91%)	
<u>B. Fase líquida</u>	
Aceite omega-3 que contiene 40% de DHA.	625.00
Vitamina E (d-alfa-tocoferol 67%)	100.50
Vitamina A (aceite de hígado de pescado 120,000 UI vit A/g)	33.50
Peso total de llenado	1287.45

5

Ejemplo 15:

Clorhidrato de tamsulosina (forma de dosificación sólida) y Dutasterida (fase líquida)

Hay muchos ejemplos de formas de dosificación oral que contienen más de un ingrediente activo. Los problemas asociados con la incompatibilidad de los ingredientes activos entre sí y con los excipientes funcionales generalmente se abordan en el diseño de la formulación.

Sin embargo, hay una serie de ingredientes activos conocidos por los expertos en el campo como liposolubles que requieren la administración de fármacos a base de lípidos para afectar la absorción del tracto gastrointestinal. Los sistemas de administración de fármacos basados en lípidos abarcan la solubilización de medicamentos hidrófobos en la matriz lipídica a formulaciones que forman emulsiones o microemulsiones después de la ingestión (por ejemplo, SEDDS, SMEDDS). Hay una serie de ejemplos publicados asociados con el concepto de administración de fármacos a base de lípidos.

Las características de la forma de dosificación de la cápsula de gelatina blanda y el proceso de fabricación son las más adecuadas para las formulaciones de dosis unitarias de ingredientes activos para la administración de fármacos a base de lípidos, que son reconocidos por los expertos en el campo. Además, ciertos tipos de agentes solubilizantes, como el mono de cadena media. Los diglicéridos, por ejemplo, Capmul MCM®, además de ser un excelente solvente para los ingredientes activos solubles en lípidos, tienen propiedades emulsionantes para los sistemas wateroil que mejoran la absorción de los ingredientes activos en lípidos del tracto gastrointestinal.

Avodart® es una marca establecida de una cápsula de gelatina blanda que contiene dutasterida en una solución Capmul MCM®. Dutasteride es un inhibidor de la 5-alfa-reductasa que inhibe la conversión de testosterona en dihidrotestosterona y se usa para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna (HPB).

La tamsulosina es un bloqueador alfa selectivo α1a utilizado en el tratamiento sintomático de la HPB. Las cápsulas de cubierta dura que contienen gránulos de liberación prolongada de clorhidrato de tamsulosina se comercializan bajo diversos nombres comerciales, como Flomax™.

Las formulaciones de comprimidos de liberación controlada de clorhidrato de tamsulosina están disponibles comercialmente en Astellas Pharmaceuticals.

5 Una combinación de dutasterida y tamsulosina está disponible bajo la marca registrada de Jalyn™. El producto tiene la forma de una cápsula de cubierta dura de dos piezas con dos ingredientes sólidos, una cápsula de gelatina blanda de dutasterida y una cantidad de gránulos entéricos de tamsulosina incorporados por separado a una cápsula de cubierta dura.

10 La presente invención proporciona la capacidad de combinar la forma de gránulos o comprimidos con recubrimiento entérico de tamsulosina en una gelatina blanda que contiene dutasterida. De este modo, el perfil de liberación funcional de los dos ingredientes activos se incorpora a una forma de dosificación de gelatina blanda que tiene ventajas de complejidad de fabricación reducida.

Una forma de dosificación de gelatina blanda de la presente invención puede incluir la siguiente composición:

Ingrediente	mg/gel blando
<u>A. Fase sólida</u>	
Tableta de tamsulosina	195 mg
(0.4 mg de tamsulosina)	
<u>B. Fase líquida</u>	
Capmul® solución de dutasterida	350 mg
(0.5 mg de dutasterida)	
Peso total de llenado	545 mg

15 En vista de las enseñanzas presentadas en este documento, otras modificaciones y variaciones de las presentes invenciones serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. La discusión y la descripción anteriores son ilustrativas de algunas realizaciones de la presente invención, pero no pretenden ser limitaciones de su práctica.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato para fabricar cápsulas (40) de gelatina blanda de fase múltiple que tiene al menos una forma de dosificación sólida preformada y al menos una fase líquida encapsulada entre dos tiras de gelatina, comprendiendo dicho aparato:
- 5 primer y segundo troqueles (14 y 12) cilíndricos giratorios para formar cápsulas de gelatina blanda a partir de dos tiras (20a y 20b) de gelatina, los troqueles tienen una pluralidad de rebajes, cada uno de los cuales es compatible con un rebaje de tamaño similar en el otro troquel para formar una cavidad para llenar y sellar una cápsula de gelatina blanda;
- 10 un rodillo (18) guía de cinta ubicado adyacente a el primer troquel (14) giratorio para alimentar una primera tira (20a) de gelatina a el primer troquel (14) giratorio;
- un rodillo (16) guía de forma de dosificación ubicado adyacente a el primer troquel (14) giratorio, el rodillo (16) guía de forma de dosificación que tiene una pluralidad de rebajes cada uno de los cuales es compatible con un rebaje de tamaño similar en el primer troquel (14) giratorio para formar una cavidad para depositar la forma de dosificación sólida preformada en la tableta que recibe la depresión en la primera tira (20a) de gelatina, y en donde la pluralidad de rebajes están dimensionados para recibir la forma de dosificación sólida preformada desde un dispensador (32) situado por encima del rodillo (16) guía de la forma de dosificación;
- 15 un escudo (50);
- unos medios de alimentación para suministrar una segunda tira (20b) de gelatina al segundo troquel (12) giratorio;
- medios para formar una depresión en la segunda tira (20b) de gelatina para formar una segunda mitad de la cubierta de la cápsula de gelatina blanda; y
- 20 al menos un medio (36) de llenado situado encima de dichos primer y segundo troqueles (14 y 12) cilíndricos giratorios para suministrar al menos una fase (34) líquida a través de al menos una boquilla a la cápsula (40) de gelatina blanda;
- 25 en donde la al menos una forma (30) de dosificación sólida preformada y la al menos una fase (34) líquida se introducen independientemente en la cápsula (40) de gelatina blanda,
- caracterizado porque el rodillo (18) guía de la cinta es un rodillo guía de la cinta ubicado adyacente a el primer troquel (14) giratorio para alimentar una primera tira (20a) de gelatina a el primer troquel (14) giratorio entre el rodillo (18) guía de cinta y el primer troquel (14) giratorio y el rodillo (18) guía de cinta tienen una pluralidad de proyecciones, cada una de las cuales es compatible con un rebaje de tamaño similar en el primer troquel (14) giratorio para formar una tableta que recibe depresión en la primera tira (20a) de gelatina, formando la depresión la primera mitad de una cubierta de la cápsula de gelatina blanda, el protector (50) está colocado adyacente al rodillo (16) guía de la forma de dosificación para retener la forma de dosificación sólida preformada en los rebajes del rodillo (16) guía de la forma de dosificación,
- 30 y porque al menos una forma de dosificación (30) sólida preformada es una tableta, cápsula o cápsula.
- 35 2. El aparato de la reivindicación 1, en donde el dispensador (32) se selecciona del grupo que consiste en una tolva, una rampa, una rampa y un embudo de alimentación.
3. El aparato de la reivindicación 1, en donde los al menos un medio (36) de llenado ubicado encima de dichos primer y segundo troqueles (14 y 12) cilíndricos giratorios para suministrar al menos una fase (34) líquida a través de al menos una boquilla a la cápsula (40) de gelatina blanda está dispuesto para introducir la al menos una fase (34) líquida a través de al menos una boquilla en la cavidad formada moviendo la primera y segunda partes de la cubierta de la cápsula juntas en un extremo.
- 40 4. Un método para la encapsulación de al menos una forma de dosificación sólida preformada y al menos una fase líquida en una cápsula de gelatina blanda, que comprende los pasos de:
- alimentar una primera tira (20a) de gelatina a un primer troquel (14) giratorio con un rodillo (18) guía de cinta;
- 45 formando una primera parte de la cubierta de la cápsula;
- introducir al menos una forma (30) de dosificación sólida preformada desde un rodillo (16) guía de forma de dosificación en la primera parte de la cubierta de la cápsula;
- proporcionar una segunda parte de cubierta de cápsula;
- mover las partes primera y segunda de la cubierta de la cápsula juntas en un extremo para formar una cavidad;

introducir al menos una fase (34) líquida en la cavidad; y

sellar las partes primera y segunda de la cubierta de la cápsula para formar la cápsula (40) de gelatina blanda;

en donde al menos una forma (30) de dosificación sólida preformada y al menos una fase (34) líquida se introducen independientemente en la cápsula (40) de gelatina blanda, y

- 5 caracterizado porque la etapa de formar una primera parte de cubierta de cápsula es una etapa de formar una primera parte de cubierta de cápsula en la tira (20a) de gelatina entre una proyección del rodillo (18) guía de cinta y un rebaje del troquel (14) giratorio, y porque un protector (50) está colocado adyacente al rodillo (16) guía de la forma de dosificación para retener la forma de dosificación sólida preformada en los rebajes del rodillo (16) guía de la forma de dosificación, y
- 10 en que al menos una forma (30) de dosificación sólida preformada es una tableta, comprimido o cápsula.

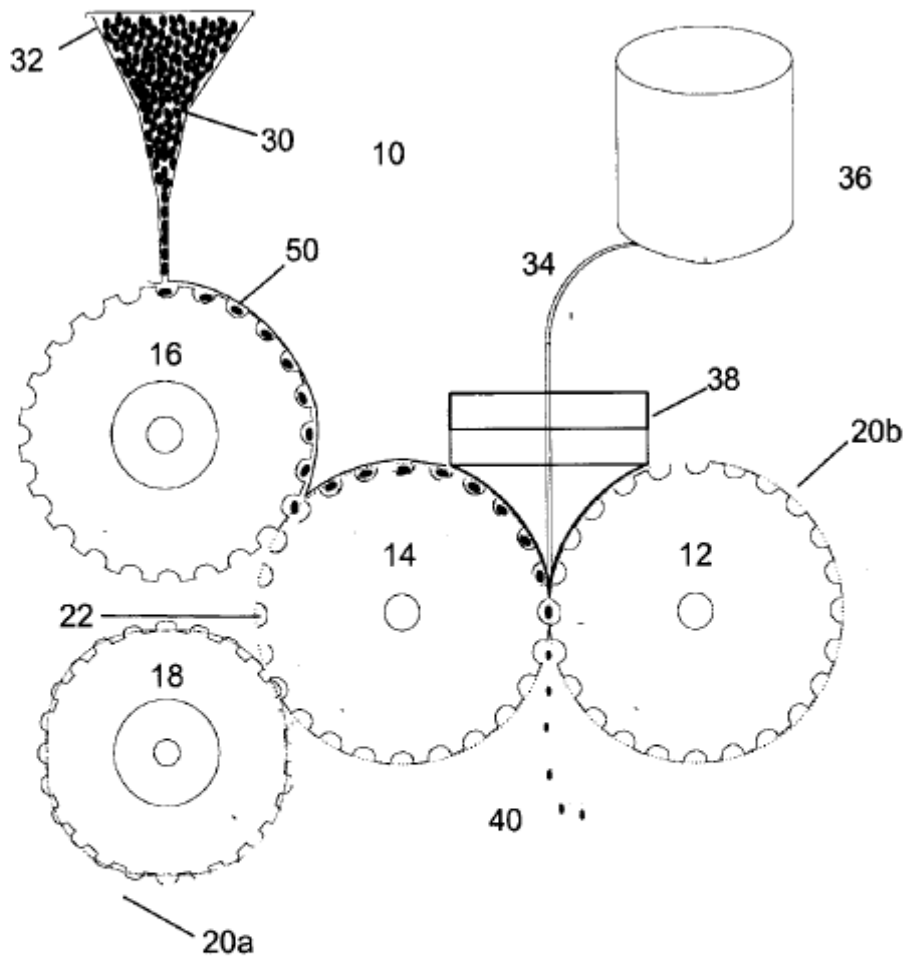


FIG. 1

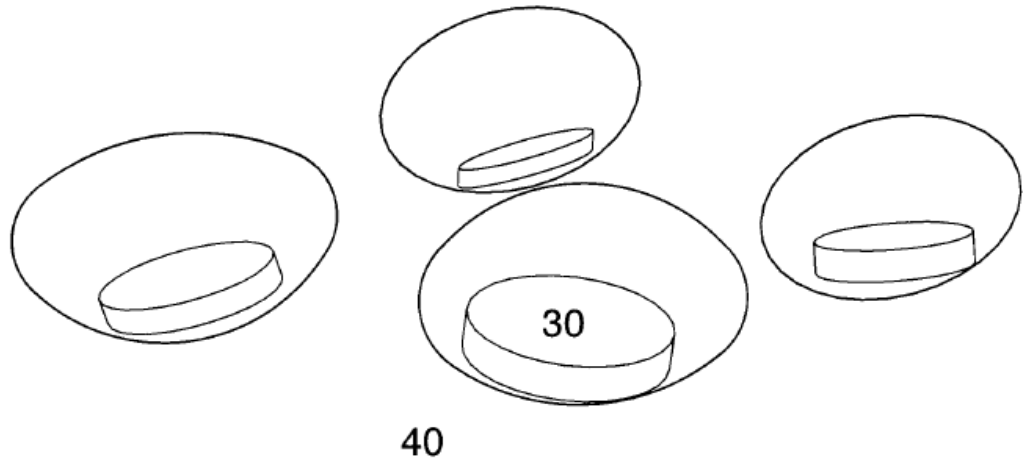


FIG.2

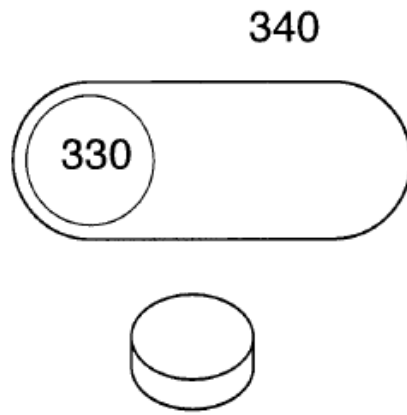


FIG.3

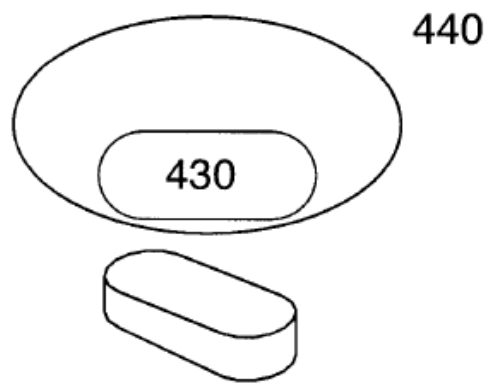


FIG.4