

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 515 790**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/48** (2006.01)

**A61K 47/10** (2006.01)

**A61K 47/14** (2006.01)

**A61K 9/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.11.2002 E 02787578 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.09.2014 EP 1441705**

54 Título: **Sistemas terapéuticos sólidos, estabilizados, de liberación inmediata y/o modificada para la administración oral de principios activos, excipientes o comestibles líquidos**

30 Prioridad:

**09.11.2001 IT MI20012366**

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

**30.10.2014**

73 Titular/es:

**FARMATRON LTD. (100.0%)  
5 BURLET CLOSE  
LONDON W1W 7BL, GB**

72 Inventor/es:

**MASSIRONI, MARIA GABRIELLA**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

ES 2 515 790 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

Sistemas terapéuticos sólidos, estabilizados, de liberación inmediata y/o modificada para la administración oral de principios activos, excipientes o comestibles líquidos.

5

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de ingredientes activos líquidos en composiciones farmacéuticas, dietéticas o alimentarias sólidas.

10

El proceso de la invención comprende la adición del ingrediente activo líquido a una matriz y/o mezcla de matrices caracterizadas por ser sólidas a temperatura ambiente y líquidas a temperaturas en el intervalo de 30 °C a 90 °C. Dichas matrices proporcionan ambos perfiles de liberación diferentes para modular las características *in vitro* e *in vivo* de medicamentos que tienen que administrarse frecuentemente durante el día o que tienen que liberarse en lugares específicos del tracto gastrointestinal, así como dar una estabilidad notable a las materias primas usadas, particularmente cuando estas están en forma líquida. Los principio activos, excipientes o alimentos que están en forma líquida a temperatura ambiente pueden por lo tanto transformarse en la forma sólida, solos o en combinación con otras sustancias productos y/o fármacos que se conoce son poco estables cuando se formulan en la forma líquida y/o que requieren asociarse en ciertas combinaciones.

15

20

La formulación de principios activos líquidos con sistemas de matrices lipofílicas y/o anfífilas y otros excipientes, tradicionalmente usados para obtener formulaciones farmacéuticas con buenas propiedades tecnológicas, permite obtener formas sólidas o semisólidas particularmente estables, posiblemente con perfiles de liberación inmediata o modificada, por el ajuste de la velocidad de disolución *in vitro*. Además, los sistemas anfífilos y/o lipofílicos proporcionan la distribución homogénea del principio activos con características química-físicas diferentes (medicamentos lipofílicos e hidrofílicos) en las formulaciones.

25

La matriz resultante es capaz de estabilizar productos pobremente estables y modular constantemente y homogéneamente la liberación del ingrediente activo, y así se obtiene una cinética de liberación adecuada.

30

Más particularmente, las composiciones de la presente invención comprenden principio activos, excipientes o alimentos que pertenecen a la clase de aceites alimentarios, dietéticos y farmacéuticos, solos o en combinación con otros productos.

35

Los ejemplos de ingredientes de las composiciones de la invención comprenden aceite de canola, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de pescado, ácidos grasos omega 3; enzimas y/o coenzimas tales como quimotripsina, pancreatina, pancrelipasa, bromelina, papaina, pepsina, coenzima Q10; carnitinas tales como L carnitina, acetil carnitina, propionil carnitina; vitaminas liposolubles tales como vitamina E (alfa tocoferol), vitamina D2-D3, vitamina A, vitamina K y varios derivados de estos; ingredientes farmacéuticos cardiovasculares activos tales como: Digosina, Metildigosina, Cinidina, Disopiramida, Mexiletina, Propafenona, Flecainida, Amiodarona, Ibopamina, dinitrato de isosorbide, mononitrato de isosorbide, Clonidina, Doxazosina, Urapidil, Cadralazina, Minoxidil, Ketanserina, Hidroclorotiazida, Clortalidona, Metolazona, Xipamide, Indapamida, Fenquizona, Furosemida, Bumetamida, Piretamida, Torasemida, ácido etacrinico, Etozolina, espirolactona, canreonato de potasio, Canrenona, Xantanol nicotinato, Pentoxifilina, Nicergolina, Dihidroergocristina, Ciclandelato, Vincamina, Piribedil, Vinburnina, Buflomedil, Naftidrofuril, Pindolol, Propranolol, Timolol, Sotalol, Nadolol, Metoprolol, Atenolol, Acebutol, Betaxolol, Bisoprolol, Celiprolol, Nevibolol, Labetolol, Carvadilol, Amlodipina, Felodipina, Isradipine, Nicardipine, Nifedipine, Nimodipine, Nisoldipine, Nitrendipine, Lacidipine, Manidipine, Lercanidipine, Verapamilo, Galopamilo, Diltiazem, Fendilina, Captopril, Enalapril, Lisinopril, Perindopril, Ramipril, Quinapril, Benazepril, Cilazapril, Fosinopril, Trantolapril, Spiropril, Delapril, Moexipril, Zofenopril, Imidapril, Losartán, Eprosartán, Valsartán, Irbesartán, Candesartán, Telmisartán, Simvastatina, Pravastatina, Lovastatina, Fluvastatina, Atorvastatina, Befibrato, Gemfibroxil, Fenofibrato, Colestiramina, Detastrano, Acipimox.

50

Antecedentes tecnológicos

Las formulaciones sólidas o semisólida estabilizadas a partir de una materia prima líquida para obtener formas con diferentes liberaciones se pueden preparar de acuerdo con un número de técnicas conocidas:

55

1. El uso de matrices inertes, en las que el componente estructural principal es un material que tiene una gran área de superficie, capaz de portar cantidades significativas de líquidos, tales como sílices pirogénicas y/o coloidales.

2. El uso de matrices hidrofílicas, en las que el componente estructural ofrece una marcada resistencia al humedecimiento y la solubilización en fluidos biológicos, ya que el sistema tiende a formar geles y gradualmente se hincha en el tiempo.

5 3. El uso de matrices bioerosionables y/o biodegradables, en las que los polímeros y materiales usados gradualmente sufren degradación metabólica y/o fisiológica en ciertos sitios biológicos. .

Todos los procedimientos antes mencionados sufren, sin embargo, de algunos defectos y desventajas.

10 Las matrices inertes requieren grandes cantidades de material para obtener un producto sólido y usualmente proporcionan cinéticas de liberación no lineales sino exponenciales del ingrediente activo.

15 Las matrices hidrofílicas tienen al principio un perfil de disolución lineal después, tras de que una cierta parte del ingrediente activo se liberó, ellas se desvían de la linealidad de liberación y a menudo no son capaces de retener suficientes cantidades de los principios activos líquidos.

Las matrices bioerosionables y/o biodegradables requieren de la enzima y/o el ambiente biológico ideal para la liberación constante del fármaco.

20 El documento WO 00/76478 describe composiciones farmacéuticas de liberación controlada y sabor enmascarado que contienen un ingrediente activo que comprende:

- una matriz que consiste de compuestos lipofílicos con un punto de fusión más bajo que 90 °C en la que el ingrediente activo se incorpora al menos parcialmente;
- opcionalmente una matriz anfifílica;
- 25 - una matriz hidrofílica exterior en la que la matriz lipofílica y la matriz anfifílica opcional se dispersan;
- opcionalmente otros excipientes.

Tales composiciones contienen una matriz interior lipofílica (y opcionalmente anfifílica) y una matriz exterior hidrofílica.

30 EP 0 514 008 describe una matriz adherente a la mucosa gastrointestinal que es sólida a temperatura ambiente y que comprende un agente viscosogénico que desarrolla viscosidad cuando se pone en contacto con el agua, tan disperso al menos en la vecindad de la capa superficial de una partícula de matriz que contiene un éster de ácido graso poliglicerol o un lípido y un ingrediente activo.

35 La patente de Estados Unidos 5,800,834 describe un método para calcular las cantidades óptimas de materiales portadores y de recubrimiento requeridas para rendir mezclas líquido/polvo aceptablemente fluidas y comprimibles.

#### DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

40 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de formulaciones sólidas o semisólidas a partir de principio activos líquidos que después de la estabilización se liberan del sistema con liberación inmediata o modificada.

45 Este objetivo se obtuvo de acuerdo a la presente invención, mediante el uso de matrices anfifílicas y/o lipofílicas caracterizadas por temperaturas de fusión en el intervalo desde 30 °C a 90 °C y que son sólidas a temperatura ambiente al menos a 25 °C. Los principios activos que tienen actividad farmacológica, excipientes o alimentos en forma líquida se pueden adicionar a, disolver o suspender en dichas matrices fundidas, para producir formulaciones sólidas o semisólidas.

50 Además, las matrices anfifílicas y/o lipofílicas se seleccionan y formulan adecuadamente para solidificar, estabilizar o suspender cantidades adecuadas de materias primas líquidas y para modular su liberación del sistema. Además, cualquier fase de inicio rápido de la cantidad del fármaco presente en la superficie se puede equilibrar, todas las fases de liberación del sistema se pueden modular homogéneamente, lo que incluye la habilidad de la formulación de absorberse homogéneamente, sin perder la eficacia del sistema.

55 A partir de la fusión del sistema anfifílico y/o lipofílico, el ingrediente activo se solubiliza o dispersa en este, ya sea parcialmente o completamente. El enfriamiento a temperaturas por debajo de 30 °C transforma nuevamente el sistema a una forma semisólida o sólida.

La composición farmacéutica se distribuye adecuadamente en cápsulas o se formula con otros excipientes para la

preparación de tabletas; los principios activos de los alimentos presentes son altamente estables y se pueden liberar *in vitro/in vivo* del sistema de acuerdo a un perfil de liberación programado adecuadamente, que depende de la interacción con la matriz hidrofílica/lipofílica.

5 Por lo tanto, la invención se refiere a un proceso para la formulación de ingredientes activos líquidos en composiciones farmacéuticas, dietéticas o alimentarias sólidas, que el proceso comprende añadir dichos ingredientes activos a una masa fundida que consiste de compuestos anfifílicos con puntos de fusión o ablandamiento en el intervalo desde 30 a 60 °C y/o compuestos lipofílicos con puntos de fusión en el intervalo desde 40 a 90 °C, opcionalmente se añade cualquier excipiente en polvo o ingredientes activos y se formulan las composiciones finales.

10 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION.

El proceso de la invención comprende las siguientes etapas:

- 15 a) Los excipientes de matrices anfifílicas/ lipofílicas, que pueden ser sólidas o semisólidas, se funden a temperaturas por encima de 30 °C/90 °C, de acuerdo al caso; o se mezclan uno o más excipientes semisólidos anfifílicos/ lipofílicos, después se funden para obtener una solución o dispersión homogénea que se convierte nuevamente en semisólida o sólida a temperatura ambiente.
- 20 b) El ingrediente activo líquido, alimento o excipiente se solubiliza, dispersa o engloba en la matriz de la etapa (a), para obtener una solución o dispersión homogénea.
- c) El sistema líquido de la etapa (b) se puede distribuir directamente en cápsulas de gelatina duras o blandas, después se deja enfriar para obtener un sistema semisólido o sólido dentro de las cápsulas.
- 25 d) Al sistema de la etapa (b) se le pueden adicionar otros ingredientes o excipientes farmacéuticos activos sólidos con diferentes funciones para la preparación de cápsulas, tabletas, granulados, microgránulos, sobres, tales como sílice, celulosa, almidones, azúcares, polivinil pirrolidonas, metacrilatos y agentes de deslizamiento comunes, antiagregantes, lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, talco.

30 Los compuestos anfifílicos para usar en la presente invención comprenden macroglicéridos que consisten en mezclas de mono-, di- y triglicéridos y mono- y di- ésteres de ácido graso (gelucire 44/14; gelucire 50/13) mono y diésteres, hidroxistearatos de polietilenglicoles (Solutol HS 15), monopalmitato de sacarosa (Sucro éster 15), alcohol cetosteárico, alcohol cetílico, ceras emulsionante no-iónicas (cetomacrogoles).

35 Los compuestos lipofílicos para usar de acuerdo con la invención comprenden mezclas de mono-, di- y triglicéridos behenato (compritol "E" ATO) o gliceril palmitoestearato (precirol - biogapress vegetal BM 297 ATO), aceite de ricino hidrogenado, ácido esteárico, cera carnauba, cera blanca, cera amarilla.

Estas sustancias se pueden mezclar juntas, opcionalmente en presencia de un ingrediente activo, excipiente o alimento líquido, para obtener diferentes puntos de fusión o ablandamiento.

40 El ingrediente farmacéutico activo puede englobarse en la matriz fundida hasta una concentración en el intervalo desde 0.1 % a 80 %.

45 Un procedimiento alternativo para la preparación de una formulación farmacéutica de la invención comprende granular la matriz anfifílica y/o lipofílica por la adición de excipientes o adyuvantes convencionales, tales como sílice, celulosas microcristalinas, almidones, lubricantes. La matriz se enfría subsecuentemente para obtener un gránulo o microgránulo compacto, fácil de procesar. Se puede llevar a cabo un proceso de granulación opcional seco o húmedo para preparar la formulación farmacéutica final.

50 Las cápsulas, microgranulos y/o tabletas se pueden someter a procesos de recubrimiento convencionales con películas gastro-solubles o gastro-protectoras con celulosa y polímeros metacrílicos.

Los principios activos que pueden formularse convenientemente de acuerdo con la invención comprenden:

55 Principios activos oleosos tales como aceite de canola, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de pescado, ácidos grasos omega, en particular EPA y DHA; enzimas o co-enzimas tales como quimotripsina, pancreatina, pancrelipasa, bromelina, papaina, pepsina, coenzima Q10; carnitinas tales como L-carnitina, propionil carnitina, acetil carnitina;

Digossina, Metildigossina, Cinidina, Disopiramida, Mexiletina, Propafenona, Flecainida, Amiodarona, Ibopamina, dinitrato de isosorbide, mononitrato de isosorbide, Clonidina, Doxazosina, Urapidil, Cadralazina, minoxidil, Ketanserina, Hidroclorotiazida, Clortalidona, Metolazona, Xipamida, Indapamida, Fenquizona, Furosemida, Bumetamida, Piretamida, Torasemida, Ácido etacrínico, Etozolina, espironolactona, canreonato de potasio, Canrenona, Nicotinato de Xantinol, Pentoxifilina, Nicergolina, Dihidroergocristina, Ciclandelato, Vincamina, Piribedil, Vinburnina, Buflomedil, Naftidrofuril, Pindolol, Propranolol, Timolol, Sotalol, Nadolol, Metoprolol, Atenolol, Acebutol, Betaxolol, Bisoprolol, Celiprolol, Nevibolol, Labetolol, Carvadilol, Amlodipina, Felodipina, Isradipina, Nicardipina, Nifedipina, Nimodipina, Nisoldipina, Nitrendipina, Lacidipina, Manidipina, Lercanidipina, Verapamilo, Galopamilo, Diltiazem, Fendilina, Captopril, Enalapril, Lisinopril, Perindopril, Ramipril, Quinapril, Benazepril, Cilazapril, Fosinopril, Trantolapril, Spiropril, Delapril, Moexipril, Zofenopril, Imidapril, Losartán, Eprosartán, Valsartán, Irbesartan, Candesartán, Telmisartán, Simvastatina, Pravastatina, Lovastatina, Fluvastatina, Atorvastatina, Befibrato, Gemfibroxil, Fenofibrato, Colestiramina, Detastrano, Acipimox. vitaminas liposolubles tales como vitamina E (alfa tocoferol), vitamina A, vitamina D2-D3, vitamina K y derivados de estos.

5

10

15

En cuanto a lo que concierne a las características de disolución, estas formulaciones, cuando se ponen en contacto con el agua o fluidos acuosos, proporcionan una liberación inmediata y/o modificada del ingrediente activo que está presente en la dispersión, solubilización y/o emulsión resultante del sistema .

20

Los siguientes ejemplos ilustran la invención en mayor detalle.

#### EJEMPLO 1

25

150 g de mono-di-tri glicéridos behenato (Compritol o Compritol "E" ATO) se cargan en un fundidor/homogenizador y se calientan a aproximadamente 60 °C, que es por encima de sus puntos de fusión.

30

A la masa fundida se adicionan 500 g de ácidos grasos omega 3 y/o aceite de pescado y se homogeniza por algunos minutos.

La mezcla resultante se puede distribuir mientras aún está líquida en cápsulas de gelatina suaves o duras, en las que la masa solidificará una vez que alcance la temperatura ambiente. El contenido en peso promedio de cada cápsula es 650 mg.

35

Las cápsulas se sometieron a prueba de disolución en jugos gástricos o ambiente intestinal simulados a los que se adicionan surfactantes, y mostraron los siguientes perfiles de liberación: después de 60 minutos no más que 30 %, después de 180 minutos no más que 60 %, después de 5 horas no más que 80 %.

El producto resultante, empacado adecuadamente, muestra que el material de partida líquido se estabiliza.

40

#### EJEMPLO 2

45

200 g de estearato de palmitoil glicérido (Biogapress Vegetal BM 297 ATO) se cargan en un fundidor/homogenizador y se calientan a aproximadamente 60 °C, que es por encima de sus puntos de fusión. A la masa fundida se adicionan 500 g de ácidos grasos omega 3 y/o aceite de pescado y se homogeniza por algunos minutos, después se adicionan en sucesión 10 g de vitamina E y 10 g de coenzima Q10 y se homogeniza. La mezcla resultante se puede distribuir mientras aún está líquida en cápsulas de gelatina suaves o duras, en las que la masa solidificará una vez que alcance la temperatura ambiente. El contenido en peso promedio de cada cápsula es 720 mg.

50

Las cápsulas se sometieron a prueba de disolución en jugos gástricos o ambiente intestinal simulados a los que se adicionan surfactantes, y mostraron los siguientes perfiles de liberación: después de 60 minutos no más que 25 %, después de 180 minutos no más que 50 %, después de 5 horas no más que 70 %.

El producto resultante, empacado adecuadamente, prueba que se ha estabilizado.

55

#### EJEMPLO 3

150 g de estearato de palmitoil glicérido (Biogapress Vegetal BM 297 ATO) se cargan en un fundidor/homogenizador y se calientan a aproximadamente 60 °C, que es por encima de sus puntos de fusión. A la masa fundida se adicionan 500 g de ácidos grasos omega 3 y/o aceite de pescado y se homogeniza por algunos minutos, después se adicionan en sucesión 10

g de vitamina E y 100 g de L carnitina o 100 g de acetil carnitina o 100 g de propionil carnitina. La mezcla resultante se puede distribuir mientras aún está líquida en cápsulas de gelatina suaves o duras, en las que la masa solidificará una vez que alcance la temperatura ambiente. El contenido en peso promedio de cada cápsula es 760 mg.

5 Las cápsulas se sometieron a prueba de disolución en jugos gástricos o ambiente intestinal simulados a los que se adicionan surfactantes, y mostraron los siguientes perfiles de liberación: después de 60 minutos no más que 30 %, después de 180 minutos no más que 60 %, después de 5 horas no más que 80 %.

El producto resultante, empacado adecuadamente, prueba que se ha estabilizado.

10

#### EJEMPLO 4

100 g de mono-, di- y triglicéridos y polietilen glicoles y mono y diésteres de ácidos grasos poliglicosilados (gelucire 44/14; gelucire 50/14) se cargan en un fundidor/homogenizador y se calientan a aproximadamente 55 °C, que es por encima de sus puntos de fusión. A la masa fundida se adicionan 100 g de aceite de soja y se homogeniza por algunos minutos, después se adicionan en sucesión 10 g de vitamina E o 10 g de vitamina A o 10 g de vitamina D2 o 10 g de vitamina K. La mezcla resultante se puede distribuir mientras aún está líquida en cápsulas de gelatina suaves o duras, en las que la masa solidificará una vez que alcance la temperatura ambiente. El contenido en peso promedio de cada cápsula es 210 mg.

15

20 Las cápsulas se sometieron a prueba de disolución en jugos gástricos o ambiente intestinal simulados a los que se adicionan surfactantes, y mostraron los siguientes perfiles de liberación: después de 45 minutos más que 70 %.

El producto resultante, empacado adecuadamente, prueba que se ha estabilizado.

25

#### EJEMPLO 5

10 g de coenzima Q10 se suspenden y mezclan con 45 g de gelucire 44/14 y 5 g de soluto HS 15 se calientan adecuadamente a temperatura de fusión y se mantienen a una temperatura en el intervalo desde 55 °C a 65 °C. 200 g de celulosa microcristalina se cargan en un granulador/homogenizador, después se adiciona la masa calentada anteriormente. Los componentes se mezclan hasta la granulación y dispersión homogénea de las matrices, después 20 g de crospovidona, 5 g de estearato magnésico, 5 g de talco y 10 g de sílice coloidal se adicionan en sucesión. La mezcla final se comprime con un peso unitario de 300 mg/tableta. Las tabletas resultantes se recubren más aun de una película con etilcelulosa y plastificantes.

30

35 Las tabletas se sometieron a prueba de disolución en jugos gástricos y mostraron los siguientes perfiles de liberación: después de 45 minutos más que 70 %.

El producto resultante, empacado adecuadamente, prueba que se ha estabilizado.

40

#### EJEMPLO 6

50 g de gelucire 44/14 se funden y mantienen a una temperatura en el intervalo desde 55 °C a 65 °C. 50 g de estearato de palmitoil glicérido (Precirol) se adicionan a gelucire 44/14 bajo agitación fuerte por al menos 5 minutos. A dicha mezcla se adicionan 500 g de aceite de pescado hasta la homogenización completa. 10 g de coenzima Q10 se cargan en el granulador/fundidor que contiene las matrices anfífilicas/lipofílicas. La masa fundida se coloca en un granulador adecuado que contiene 400 g de celulosa microcristalina, y se granula para obtener una masa homogénea.

45

100 g de Prosolv, 5 g de estearato magnésico, 5 g de talco y 10 g de sílice coloidal se adicionan en el granulador. La mezcla final se comprimen con un peso unitario de 1130 mg/tableta. Las tabletas resultantes después se recubren de una película con etilcelulosa y plastificadores o con polimetacrilatos para dar una película gastro-resistente.

50

Las tabletas se sometieron a prueba de disolución en jugos gástricos y/o ambiente intestinal simulado y mostraron los siguientes perfiles de liberación: después de 60 minutos no más que 25 %, después de 180 minutos no más que 50 %, después de 5 horas no más que 70 %, después de 6 horas no más que 80 %.

55

#### EJEMPLO 7

## ES 2 515 790 T3

100 g de gelucire 44/14 se funden y mantienen a una temperatura en el intervalo desde 55 °C a 65 °C. 400 g de estearato de palmitoil glicérido (Precirol) se adicionan a gelucire 44/14 bajo agitación para obtener una dispersión homogénea. A dicha mezcla se adicionan 1000 g de triglicéridos omega tres hasta la completa homogenización.

- 5 40 g de Simvastatina se cargan en el granulador/fundidor que contenía las matrices anfífilas/lipofílicas. La masa fundida se coloca en un granulador adecuado que contiene 500 g de celulosa microcristalina y 1500 g de maltodextrinas.
- 10 10 g de estearato magnésico, 10 g de talco, 20 g de sílice coloidal y 45 g de sabor se adicionan en el granulador. La mezcla final se rellena en sobres al peso unitario de 3625 mg/sobre. Los sobres se sometieron a prueba de disolución en jugos gástricos o ambiente intestinal simulado y mostraron los siguientes perfiles de liberación para Simvastatina: después de 60 minutos no más que 30 %; después de 180 minutos no más que 50 %; después de 5 horas no más que 70 %; después de 6 horas no más que 90 %.

Reivindicaciones

- 5 1. Un proceso para la formulación de ingredientes activos líquidos en composiciones farmacéuticas, dietéticas o alimentarias sólidas, que comprende:
  - 10 a) fundir una masa que consiste de compuestos anfífilicos sólidos o semisólidos con puntos de fusión o ablandamiento en el intervalo desde 30 a 60 °C y/o compuestos lipofílicos sólidos o semisólidos con puntos de fusión en el intervalo desde 40 a 90 °C, para obtener una solución o dispersión homogénea que se vuelve sólida o semisólida nuevamente a temperatura ambiente;
  - 15 b) dispersar el ingrediente activo líquido en la matriz fundida, para obtener una solución o dispersión homogénea;
  - c) opcionalmente añadir a la solución o dispersión homogénea obtenida en b) otros ingredientes o excipientes farmacéuticos sólidos;
  - d) enfriar la solución o dispersión homogénea para obtener un sistema sólido o semisólido.
2. Un proceso como se reivindicó en la reivindicación 1 en donde los ingredientes activos se seleccionan de aceites vegetales o animales y vitaminas liposolubles.
- 20 3. Un proceso como se reivindicó en la reivindicación 2 en donde los ingredientes activos se seleccionan de aceite de pescado, aceite de soja, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de canola, vitamina E, vitamina K.
- 25 4. Un proceso como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde los compuestos anfífilicos se seleccionan de macroglicéridos que consisten de mezclas de mono-, di- y triglicéridos y polietilén glicoles mono y diésteres y ácidos grasos poliglicosilados, hidroxistearato de polietilén glicoles, monopalmitato de sacarosa, alcohol cetosteárilico, alcohol cetílico, ceras emulsionante no-iónicas (cetomacrogols).
- 30 5. Un proceso como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde los compuestos lipofílicos se seleccionan de mono-, di- y triglicéridos behenato o gliceril palmitoestearato, aceite de ricino hidrogenado, ácido esteárico, cera carnauba, cera blanca, cera amarilla.
- 35 6. Un proceso como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en donde el ingrediente activo líquido se adiciona a una masa fundida que consiste de compuestos anfífilicos solamente.
- 40 7. Un proceso como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en el que el ingrediente activo líquido se adiciona a una masa fundida que consiste de compuestos lipofílicos.
- 45 8. Un proceso como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en donde el ingrediente líquido activo se adiciona a una masa fundida que consiste de una mezcla compuestos anfífilicos y compuestos lipofílicos .
9. Un proceso como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde a la masa fundida se adicionan además ingredientes farmacéuticos activos o excipientes en polvo, sólidos o semi-sólidos seleccionados de enzimas, coenzima Q10, vitaminas, carnitina y derivados, almidones, sílice, celulosas microcristalinas , lubricantes.
- 50 10. Un proceso como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en donde la formulación final se obtiene al enfriar la masa fundida en cápsulas de gelatina duras o suaves.
- 55 11. Un proceso como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en donde la formulación final se obtiene por granulación seguida por compresión o distribución del granulado en la forma de dosificación.
12. Un proceso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde a la masa fundida se adicionan además los ingredientes sólidos farmacéuticos activos seleccionados de Digossina, Metildigossina, Cinidina, Disopiramida, Mexiletina, Propafenona, Flecainida, Amiodarona, Ibopamina, Dinitrato de isosórbide, mononitrato de isosórbide, Clonidina, Doxazosina, Urapidil, Cadralazina, minoxidil, Ketanserina, Hidroclorotiazida, Clortalidona, Metolazona, Xipamida, Indapamida, Fenquizona, Furosemida, Bumetamida, Piretamida, Torasemida, Ácido etacrínico, Etozolina, espirolactona, canreonato de potasio, Canrenona, Nicotinato de Xantinal, Pentoxifilina, Nicergolina, Dihidroergocristina, Ciclandelato, Vincamina, Piribedil, Vinburnina, Buflomedil,



5

Naftidrofuril, Pindolol, Propranolol, Timolol, Sotalol, Nadolol, Metoprolol, Atenolol, Acebutol, Betaxolol, Bisoprolol, Celiprolol, Nebivolol, Labetolol, Carvadilol, Amlodipina, Felodipina, Isradipina, Nicardipina, Nifedipina, Nimodipina, Nisoldipina, Nitrendipina, Lacidipina, Manidipina, Lercanidipina, Verapamilo, Galopamilo, Diltiazem, Fendilina, Captopril, Enalapril, Lisinopril, Perindopril, Ramipril, Quinapril, Benazepril, Cilazapril, Fosinopril, Trantolapril, Spiropril, Delapril, Moexipril, Zofenopril, Imidapril, Losartán, Eprosartán, Valsartán, Irbesartan, Candesartán, Telmisartán, Simvastatina, Pravastatina, Lovastatina, Fluvastatina, Atorvastatina, Befibrato, Gemfibroxil, Fenofibrato, Colestiramina, Detastrano, Acipimox.