

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 081**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48	(2006.01) A61P 37/00	(2006.01)
A61K 31/015	(2006.01) A61P 31/16	(2006.01)
A61K 31/045	(2006.01) A61P 11/08	(2006.01)
A61K 31/125	(2006.01) A61P 11/06	(2006.01)
A61K 31/35	(2006.01)	
A61K 45/06	(2006.01)	
A61P 1/16	(2006.01)	
A61P 13/00	(2006.01)	
A61P 17/00	(2006.01)	
A61P 29/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.01.2013 E 13700054 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015 EP 2804595**

54 Título: **Formas farmacéuticas sistémicas con liberación controlada y estabilidad mejorada**

30 Prioridad:

20.01.2012 DE 102012000982
31.01.2012 DE 102012001731

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.11.2015

73 Titular/es:

MARIA CLEMENTINE MARTIN KLOSTERFRAU
VERTRIEBSGESELLSCHAFT MBH (100.0%)
Gereonsmühlengasse 1-11
50670 Köln, DE

72 Inventor/es:

MIETHING, HOLGER y
GREVE, HARALD

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 552 081 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

Formas farmacéuticas sistémicas con liberación controlada y estabilidad mejorada

5 La presente invención se refiere al campo técnico de las formas farmacéuticas sistémicas, en particular de las formas farmacéuticas sistémicas con liberación controlada de los principios activos.

10 En particular la presente invención se refiere a una forma farmacéutica que contiene monoterpeno para la administración peroral en forma de una cápsula, en particular en forma de una cápsula con estructura núcleo/envuelta con envuelta multicapa.

Además, la invención se refiere a un procedimiento para la producción de la forma farmacéutica de acuerdo con la invención así como su uso, en particular a aplicaciones médicas y como fármaco.

15 En el caso de los terpenos se trata en general de sustancias naturales, que pueden aislarse como constituyentes de los denominados aceites etéreos en forma de líquidos a partir de plantas o sus constituyentes. Son con frecuencia sustancias aromatizantes y saborizantes, que se emplean en el sector de la industria alimentaria o de la industria cosmética. Además, cobra importancia también el uso de terpenos para fines médicos, dado que pueden demostrarse efectos farmacológicos para una pluralidad de terpenos.

20 Los terpenos representan formalmente productos de polimerización del isopreno, diferenciándose según el número de los restos de isopreno entre monoterpenos (unidades C₁₀), sesquiterpenos (unidades C₁₅), diterpenoides (unidades C₂₀), sesterterpenos (unidades C₂₅), triterpenos (unidades C₃₀), tetraterpenos (unidades C₄₀) y politerpenos (véase RÖMPP-Chemielexikon, 10^a edición, Georg Thieme Verlag, Stuttgart/Nueva York, 1999, páginas 4449 y 4450, entrada "Terpen(oid)e").

25 Además, pueden utilizarse terpenos también como principios activos farmacológicos, materiales de partida para la producción de fármacos o preparados vitamínicos así como, debido a sus efectos con frecuencia bactericidas o pesticidas en la agricultura.

30 En especial para un número de monoterpenos pueden comprobarse efectos farmacológicos en el control de enfermedades en tratamientos sistémicos efectuados, mencionándose en particular mentol y 1,8-cineol.

35 1,8-cineol pertenece a los epoxi-monoterpenos bicíclicos, más precisamente a los óxidos de limoneno. Denominaciones como sinónimo de 1,8-cineol con la fórmula empírica química C₁₀H₁₈O son eucaliptol, limoneno-1,8-óxido, 1,8-epoxi-p-mentano o 1,3,3-trimetil-2-oxabicyclo[2.2.2]octano. Se trata de un líquido incoloro con un olor aromático, similar al alcanfor con un punto de fusión de +1,5 °C y un punto de ebullición de 176 a 177 °C, que es insoluble en agua, pero que puede mezclarse con la mayoría de los disolventes orgánicos.

40 Naturalmente 1,8-cineol se encuentra como constituyente principal del aceite de eucalipto (el aceite de eucalipto contiene hasta el 85 % en peso de 1,8-cineol), pero también en otras plantas, así, por ejemplo en menta, salvia, tomillo, albahaca y en el árbol de té. Además, 1,8-cineol está contenido por ejemplo de aceite de niaouli, enebro, piper, cannabis, cajeput, aceite de salvia, aceite de mirto y otros aceites etéreos.

45 El 1,8-cineol técnico, que está en general a del 99,6 al 99,8 %, se obtiene en general mediante destilación fraccionada de aceite de eucalipto.

50 1,8-cineol se emplea en particular como expectorante en catarrros bronquiales y otras enfermedades de las vías respiratorias principalmente en la medicina veterinaria, pero además también como sustancia aromática en la industria del perfume. Además se usa 1,8-cineol en la medicina dental en la revisión de empastes de raíz.

55 Desde el punto de vista fisiológico, 1,8-cineol actúa en las vías respiratorias altas y bajas, en particular en los pulmones y los senos nasales laterales, como expectorante y bactericida. Además inhibe determinados neurotransmisores, que son responsables del estrechamiento de los bronquios. En el caso de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas y asma bronquial puede mejorarse la función pulmonar mediante la administración de 1,8-cineol puro. Debido a su efecto similar al de corticosteroides, se emplea en el caso de enfermedades graves de las vías respiratorias como sustituto de o en medicación conjunta con corticosteroides con administración sistémica. 1,8-cineol puede emplearse en principio tanto por vía tópica, por ejemplo por inhalación, o también de manera sistémica, en particular en forma de cápsulas.

60 Es decir, como principio activo 1,8-cineol tiene efectos expectorantes así como antiinflamatorios. En el caso del empleo sistémico, 1,8-cineol se reabsorbe fácilmente y llega a través del sistema circulatorio hasta los órganos respiratorios. 1,8-cineol puede licuar de esta manera por ejemplo secreciones inflamatorias así como mucosidad espesa en las vías respiratorias y contrarrestar procesos inflamatorios en las vías respiratorias. De este modo se impide una acumulación de secreción, se facilita la expectoración, se respalda la función de los cilios responsables de la limpieza en los bronquios y la nariz y con ello se mejora la ventilación de las vías respiratorias. En la zona de

las vías respiratorias altas disminuyen la obstaculización de la respiración nasal durante el resfriado y el aturdimiento de la cabeza.

5 Para más detalles con respecto al principio activo 1,8-cineol puede remitirse por ejemplo a RÖMPP Chemielexikon, Georg Thieme Verlag, Stuttgart/Nueva York, 10ª edición, volumen 1, 1996, página 752, entrada: "Cineol", así como a la bibliografía allí referida.

10 En los documentos que pertenecen a la misma familia de patentes DE 43 19 554 C2, DE 43 19 556 C2 y WO 94/28895 A2 se describe una terapia de combinación con compuestos de terpeno administrados por vía peroral, en particular 1,8-cineol o mentol, por un lado, y así mismo corticosteroides administrados de manera sistémica, en particular por vía peroral, por otro lado, para el tratamiento antiinflamatorio del asma bronquial crónica tratada con esteroides de manera sistémica, reduciéndose el uso de los compuestos de terpeno administrados por vía peroral en el contexto de una terapia a largo plazo, según la necesidad de corticosteroides sistémicos. Se utilizan preferentemente cápsulas resistentes a los jugos gástricos, pero entéricas con el principio activo a base de terpeno.

15 Para la administración sistémica de 1,8-cineol y otros terpenos se encuentran disponibles en el mercado distintas preparaciones, en particular a base de cápsulas en general resistentes a los jugos gástricos, pero entéricas.

20 El tratamiento sistémico con terpenos, en particular con monoterpenos, resulta sin embargo costoso y complicado, dado que en el caso de los terpenos se trata con frecuencia de compuestos reactivos, que reaccionan bajo el efecto de la luz o en presencia de oxígeno y pierden sus propiedades farmacológicas positivas. Además, debido a la reactividad de los monoterpenos, puede producirse también una interacción indeseada con el material de pared de las cápsulas, en las que están incluidos los monoterpenos. Además es problemático que los terpenos son con frecuencia sustancias olorosas y aromáticas muy intensas, que no pueden emplearse en forma no diluida, por lo que se dificulta una dosificación precisa.

30 Con la mayoría de las cápsulas disponibles en el mercado con principios activos que contienen monoterpeno, en particular con 1,8-cineol como principio activo, no se da siempre en general una estabilización a largo plazo óptima o una protección óptima frente al medio del entorno, en particular frente a la oxidación del aire. Si bien una estabilización a largo plazo de este tipo puede conseguirse mediante el uso de microcápsulas en los denominados sistemas cápsula-en-cápsula; sin embargo, la producción de sistemas de cápsula-en-cápsula de este tipo es extraordinariamente caro y costoso y puede llevarse a cabo sólo por algunos proveedores especializados.

35 La administración sistémica de monoterpenos se dificulta por la reactividad de los monoterpenos también en el sentido de que éstos deben superar no dañados el medio fuertemente ácido, agresivo del estómago, para reabsorberse en el intestino delgado y desplegar a continuación un efecto sistémico. Por este motivo se utilizan con frecuencia formas farmacéuticas, en particular cápsulas, que están provistas de un recubrimiento resistente a los jugos gástricos, pero entérico, un denominado recubrimiento retard. Como recubrimientos retard se utilizan en particular sistemas de laca, tal como por ejemplo goma laca, o polímeros sintéticos, tal como por ejemplo ácido (met)acrílico o (met)acrilatos.

45 Los sistemas de recubrimiento retard utilizados en el estado de la técnica requieren sin embargo con frecuencia el uso de plastificantes indeseados, tal como por ejemplo ftalatos, y llevan a recubrimientos que sólo pueden someterse a pequeñas cargas mecánicas y no siempre agradables visualmente. En particular los recubrimientos usados habitualmente en la actualidad a base de ácidos (met)acrílicos o (met)acrilatos tienden a separarse de la cápsula, lo que se percibe en manchas opacas sobre la superficie de la cápsula. Si bien el enturbiamiento de la superficie de la cápsula no influye por regla general en la aplicabilidad de las cápsulas, sin embargo lleva con frecuencia a objeciones por parte del mercado y de los consumidores finales, que opinan que han adquirido un producto deficiente.

50 Además, la generación de un recubrimiento retard con procedimientos de recubrimiento y sustancias utilizadas convencionales sólo puede realizarse con un alto coste de aparatos y va acompañada de una alta tasa de error, de modo que una parte de las cápsulas producidas no llega al mercado, sino que, más bien, se desecha. En particular, los recubrimientos a base de (met)acrilatos o ácido (met)acrílico deben procesarse a temperaturas elevadas (por ejemplo 80 °C), lo que es costoso desde el punto de vista de los aparatos (al igual que la homogeneización y el mezclado constante antes de la aplicación). En consecuencia, las tasas de rendimiento en la producción son relativamente bajas.

60 Además, con los sistemas de cápsula conocidos por el estado de la técnica, en particular para la encapsulación de monoterpenos, en especial de 1,8-cineol, con frecuencia no está siempre optimizada una liberación controlada o retardada o aplazada o, en ocasiones, no es siempre posible. Así mismo, en el caso de las cápsulas de principio activo conocidas por el estado de la técnica, con frecuencia, tampoco es siempre posible una dosificación óptima del principio activo. Además, con los sistemas de cápsulas conocidos por el estado de la técnica no se logra con frecuencia ningún enmascaramiento óptimo del sabor y/o del olor.

65

De este modo, el documento CN 102258573 A se refiere a cápsulas blandas para la administración oral, que contienen del 1 al 90 % en volumen de aceite de la planta *Magnolia biondii*, del 1 al 90 % en volumen de una fase oleosa, del 0 al 50 % en volumen de un emulsionante así como del 0 al 3 % en volumen de un disolvente.

5 Además el documento US 2009/0098275 A1 se refiere a composiciones farmacéuticas en forma de comprimidos, cápsulas o grageas, en particular cápsulas blandas, con recubrimiento resistente a los jugos gástricos, basándose el recubrimiento resistente a los jugos gástricos en una combinación de sustancias que contienen etilcelulosa así como alginato o ácidos alginicos.

10 Por lo tanto, la presente invención se basa en el objetivo de proporcionar una forma farmacéutica eficiente, adecuada para la administración peroral, para principios activos que contienen monoterpeno, en particular para 1,8-cineol, y un procedimiento de producción correspondiente para estas formas farmacéuticas, mediante lo cual se eviten al menos en parte las desventajas y efectos secundarios expuestos anteriormente, que aparecen en relación con el estado de la técnica o también por lo menos al menos se atenúen en parte.

15 En particular, la presente invención se basa en el objetivo de proporcionar una forma farmacéutica eficiente, adecuada para la administración peroral para principios activos que contienen monoterpeno, que permita un perfil de liberación mejorado y/o una estabilización a largo plazo mejorada con respecto al principio activo. En particular se mejorará a este respecto también la protección del principio activo frente al medio del entorno, en particular contra la oxidación con el oxígeno del aire y además se garantizará una dosificación y/o manipulación mejorada del principio activo, en particular también en el contexto del procedimiento de producción para estas formas farmacéuticas.

20 Además, la presente invención se basa en el objetivo de proporcionar un procedimiento simplificado para la producción de una forma farmacéutica eficiente, adecuada para la administración peroral para principios activos que contienen monoterpeno, que sea menos costoso desde el punto de vista de los aparatos con respecto a los procedimientos hasta el momento y que pueda llevarse a cabo de manera más económica o eficiente.

25 Para resolver el problema expuesto anteriormente, la presente invención, de acuerdo con un primer aspecto de la invención, propone una forma farmacéutica que contiene monoterpeno para la administración peroral en forma de una cápsula de acuerdo con la reivindicación 1; configuraciones adicionales, en particular preferidas y/o ventajosas de este aspecto de la invención son objeto de las reivindicaciones dependientes correspondientes.

30 Otro objeto de la presente invención, de acuerdo con un segundo aspecto de la invención, es un procedimiento para la producción de una forma farmacéutica que contiene monoterpeno para la administración peroral en forma de una cápsula de acuerdo con la reivindicación 11; configuraciones adicionales, en particular preferidas y/o ventajosas de este aspecto de la invención son objeto de la reivindicación dependiente correspondiente.

35 Por último, es otro objeto de la presente invención, de acuerdo con un tercer aspecto de la invención, un fármaco o producto medicinal de acuerdo con la reivindicación 10.

40 Se entiende que, configuraciones, formas de realización, ventajas o similares, que se exponen a continuación, con el fin de evitar repeticiones innecesarias, sólo con respecto a un aspecto de la invención, son válidas naturalmente de manera correspondiente también con respecto a los demás aspectos de la invención.

45 Además se entiende que, en los datos siguientes de valores, números e intervalos, los datos de valores, números e intervalos correspondientes no han de entenderse de manera limitativa; el experto entenderá que en función del caso o con respecto a la aplicación, puede apartarse del intervalo o de los datos indicados, sin que se abandone el contexto de la presente invención.

50 Además es válido que todos los datos de valores o parámetros mencionados a continuación o similares, pueden estimarse o determinarse en principio con procedimientos de determinación normalizados o estandarizados o indicados explícitamente o también con métodos de determinación habituales para el experto en este campo.

55 Así mismo, en todos los datos de cantidades relativos o porcentuales mencionados a continuación, en particular en peso, ha de tenerse en cuenta que estos datos, en el contexto de la composición de acuerdo con la invención, pueden seleccionarse o combinarse por el experto de tal manera que en la suma, dado el caso incluyendo otros componentes o contenidos o aditivos o constituyentes, en particular tal como se define a continuación, resulten siempre el 100 % o el 100 % en peso. Esto se sobreentiende por el experto.

60 Dicho esto, se describe en detalle a continuación la presente invención.

Objeto de la presente invención, de acuerdo con un **primer** aspecto de la presente invención, es por lo tanto una forma farmacéutica que contiene monoterpeno para la administración peroral en forma de una cápsula, en particular en forma de una cápsula con estructura núcleo/envuelta con envuelta multicapa, presentando la cápsula de dentro a fuera la siguiente estructura:

(a) un núcleo de cápsula, que contiene al menos un principio activo que contiene monoterpeno, en particular al

menos un monoterpeno,

(b) una primera envuelta de cápsula, que rodea el núcleo de cápsula, en particular que rodea directamente el núcleo de cápsula, que da estructura y/o que da forma y

(c) una segunda envuelta de cápsula, que rodea la primera envuelta de cápsula, en particular que rodea directamente la primera envuelta de cápsula, preferentemente en forma de un recubrimiento, en particular en forma de un recubrimiento resistente a los jugos gástricos, pero entérico, comprendiendo la segunda envuelta de cápsula al menos dos componentes (contenidos o constituyentes), estando formado un primer componente ("componente 1") a base de ácido alginico o sus sales o ésteres fisiológicamente compatibles y un segundo componente ("componente 2") a base de celulosa, presentando la forma farmacéutica un porcentaje en peso de la segunda envuelta de cápsula, dependiendo de la forma farmacéutica, en el intervalo del 0,5 al 4 % en peso.

En otras palabras, el principio de la presente invención consiste por lo tanto en proporcionar una forma farmacéutica en forma de una cápsula con estructura núcleo/envuelta, que presente un núcleo interior, que contiene un principio activo que contiene monoterpeno. El núcleo de cápsula está rodeado por una primera envuelta de cápsula – o bien indirectamente o bien o preferentemente de manera directa -, dando esta primera envuelta de cápsula estructura o forma para toda la forma farmacéutica, es decir la primera envuelta de cápsula determina, por un lado, la forma y por lo tanto la forma exterior de la cápsula y, por otro lado, las propiedades mecánicas fundamentales de la forma farmacéutica. La primera envuelta de cápsula, a su vez, se rodea por al menos una envuelta de cápsula adicional, la segunda envuelta de cápsula - indirectamente o preferentemente de manera directa -, que puede estar formada también en forma de un recubrimiento y que protege el núcleo de cápsula así como la primera envuelta de cápsula frente a influencias medioambientales; la segunda envuelta de cápsula puede modificar o mejorar en total a este respecto en particular las propiedades mecánicas de la primera envuelta de cápsula y de la forma farmacéutica; en particular, la segunda capa de cápsula permite un ajuste dirigido de las propiedades mecánicas de toda la forma farmacéutica. La segunda envuelta de cápsula comprende a este respecto - tal como ya se expuso anteriormente - al menos dos componentes o contenidos o constituyentes, estando formado un primer componente (el "componente 1") a base de ácido alginico o sus sales o ésteres fisiológicamente compatibles y estando formado un segundo componente, adicional, ("componente 2") a base de celulosa.

En general, es en el contexto de la presente invención está previsto que la primera envuelta de cápsula sea tanto soluble en los jugos gástricos como entérica y en particular en general que sea soluble en sistemas acuosos. De esta manera es posible controlar o ajustar la liberación del principio activo que contiene monoterpeno sólo o prioritariamente mediante la configuración o modificación correspondiente de la segunda envuelta de cápsula.

En el contexto de la presente invención se prefiere cuando la segunda envuelta de cápsula está formada de manera resistente a los jugos gástricos, pero entérica, es decir se encuentra en forma de un denominado recubrimiento retard. Un recubrimiento resistente a los jugos gástricos, pero entérico, de este tipo o recubrimiento retard tiene la ventaja de que el principio activo que contiene monoterpeno encerrada en el núcleo de cápsula de la forma farmacéutica puede superar no dañada el medio fuertemente ácido, agresivo del estómago, pero liberarse y reabsorberse en el intestino delgado.

Por la expresión "resistente a los jugos gástricos" se entiende a este respecto en el contexto de la presente invención en particular que las cápsulas se almacenan al menos durante dos horas en ácido clorhídrico 0,1 N, que se calienta hasta temperaturas de 35 a 39 °C, con mezclado constante, en particular puede agitarse, sin que las cápsulas presenten signos de una descomposición o grietas u otros daños.

Por la expresión "entérico" se entiende en el contexto de la presente invención por el contrario en particular que las cápsulas, en una solución de tampón fosfato acuosa, que se ajusta a un valor de pH de aproximadamente 6,8, con agitación a temperaturas en el intervalo de 35 a 39 °C en el plazo de una hora se descomponen o se rompen hasta que se libera el principio activo.

La definición usada en el contexto de esta invención para las expresiones "resistente a los jugos gástricos" o "entérico" así como los métodos de ensayo correspondientes se reproducen en la Farmacopea Europea 7.0, 04/2010: 1502, páginas 707 a 709, entrada "Capsules", subcapítulo "Gastro-Resistant Capsules" así como Farmacopea Europea 7.1, 04/2011: 20901, páginas 3331 y 3332, entrada "2.9.1 Disintegration of Tablets and Capsules".

En el contexto de la presente invención se ha logrado por lo tanto proporcionar una forma farmacéutica eficiente, mejorada claramente con respecto al estado de la técnica, para la administración peroral de principios activos que contienen monoterpeno.

Mediante la forma farmacéutica de acuerdo con la invención en forma de una cápsula con estructura núcleo/envuelta se proporciona una forma farmacéutica, que protege por un lado el principio activo que contiene monoterpeno frente a influencias medioambientales y por otro lado garantiza que el principio activo en el intestino delgado en condiciones controladas.

5 En particular la segunda envuelta de cápsula a base de ácido algínico o sus sales o ésteres fisiológicamente compatibles por un lado así como celulosa o derivados de celulosa por otro lado permite una producción claramente más sencilla en comparación con el estado de la técnica, en particular menos costoso desde el punto de vista de los aparatos, así como con ahorro de tiempo y más económica, de formas farmacéuticas que contienen monoterpeno para la administración sistémica. De este modo, por ejemplo la duración de administración (tiempo de proceso) para la formación de la envuelta de cápsula, en particular de la segunda envuelta de cápsula, es decir la duración de proceso para la verdadera formación de película, es significativamente reducida con respecto a envueltas de cápsula del estado de la técnica, en particular a base de ácido (met)acrílico o (met)acrilato, en particular en al menos aproximadamente el 25 %.

15 La segunda envuelta de cápsula utilizada en el contexto de la presente invención se adhiere claramente mejor a la primera envuelta de cápsula, de lo que se observa para cápsulas comparables del estado de la técnica, de modo que las cápsulas por un lado son mecánicamente más resistentes y por otro lado tampoco se observa ninguna separación de la segunda envuelta de cápsula de la primera envuelta de cápsula, lo que en el estado de la técnica lleva a enturbiamientos de la envuelta de cápsula o a manchas opacas, que se son objeto de objeción por el mercado así como por los usuarios finales.

20 Mediante el diseño de dos componentes de la segunda envuelta de cápsula con un primer componente a base de ácido algínico o sus sales o ésteres fisiológicamente compatibles por un lado y un segundo componente a base de celulosa por otro lado, se consigue un perfil de liberación especialmente óptimo, dado que la segunda envuelta de cápsula puede separarse, por así decirlo: en el medio de los jugos gástricos ácido, la segunda envuelta de cápsula es insoluble, en particular dado que el componente de ácido algínico se encuentra como ácido libre y en consecuencia es insoluble; en el medio neutro a básico, por el contrario, en particular en el medio del intestino delgado, por el contrario, se convierte el porcentaje de ácido algínico de la segunda envuelta de cápsula en alginato, que está diseñada a su vez soluble, en particular soluble en agua, de modo que entonces la segunda envuelta de cápsula se disuelve y finalmente se libera el principio activo. Mediante esta configuración de dos componentes de la segunda envuelta de cápsula se consigue por lo tanto un perfil de liberación óptimo.

30 Una ventaja adicional de la configuración especial de la segunda envuelta de cápsula puede verse en que mediante la variación del grosor de la segunda envuelta de cápsula, en particular mediante la variación de la cantidad aplicada durante la producción, puede adaptarse o controlarse de manera dirigida la descomposición de la cápsula y por lo tanto la liberación del principio activo.

35 También mediante la variación de la relación de cantidades de los dos componentes de la segunda envuelta de cápsula (es decir ácido algínico o alginato por un lado y celulosa o derivado de celulosa por otro lado) puede controlarse de manera dirigida o adaptarse finalmente el perfil de liberación de la forma farmacéutica de acuerdo con la invención.

40 Además, los ensayos de estabilidad de la solicitante muestran que en el contexto de la presente invención, en particular a consecuencia de la segunda envuelta de cápsula diseñada especialmente, no se produce ninguna interacción con el principio activo encapsulado, es decir el núcleo de cápsula por un lado y las envueltas de cápsula por otro lado están diseñadas de manera totalmente compatible entre sí.

45 La forma farmacéutica de acuerdo con la invención presenta, en comparación con las cápsulas del estado de la técnica, una estabilidad a largo plazo claramente mejorada, en particular estabilidad en almacenamiento, que puede atribuirse por un lado a una protección mejorada del núcleo de cápsula así como del principio activo que contiene monoterpeno frente a influencias medioambientales, tal como la acción de la luz o el oxígeno, y por otro lado también se basa en una compatibilidad mejorada entre los constituyentes del núcleo de cápsula así como de las envueltas de cápsula que rodean el núcleo de cápsula. Además, la forma farmacéutica de acuerdo con la invención presenta un perfil de liberación mejorado.

55 En lo que se refiere al principio activo que contiene monoterpeno, que se utiliza en el contexto de la presente invención, entonces ésta puede seleccionarse de una pluralidad de monoterpenos. En el contexto de la presente invención se prefiere sin embargo, cuando el principio activo que contiene monoterpeno, en particular el monoterpeno, se selecciona del grupo de 1,8-cineol, mentol, alcanfor, limoneno, carvona, carveol o combinaciones de los mismos. Los monoterpenos mencionados anteriormente pueden utilizarse de manera destacada en las formas farmacéuticas de acuerdo con la invención y tienen además, sin excepción, un efecto farmacológico sistémico.

60 Se obtienen resultados especialmente buenos en el contexto de la presente invención, cuando el monoterpeno es 1,8-cineol y/o mentol, de manera especialmente preferente 1,8-cineol.

En el contexto de la presente invención puede estar previsto que la forma farmacéutica, en particular el núcleo de cápsula, contenga 1,8-cineol como único principio activo o también contenga la forma farmacéutica, en particular el núcleo de cápsula, 1,8-cineol con al menos un principio activo adicional, preferentemente seleccionado de terpenos.

5 El monoterpeno utilizado en el contexto de la presente invención, en particular 1,8-cineol, puede utilizarse por lo tanto como único principio activo o también como mezcla con sustancias adicionales, en particular como mezcla que se produce en la naturaleza, tal como por ejemplo aceite de eucalipto o sus destilados. En el contexto de la presente invención pueden utilizarse directamente por lo tanto mezclas de sustancias naturales o sus productos y derivados purificados o que han reaccionado químicamente.

10 Se prefiere sin embargo, cuando el principio activo que contiene monoterpeno correspondiente, en particular el monoterpeno, preferentemente 1,8-cineol, se utiliza en forma de una sustancia pura, es decir como único principio activo aislado. De esta manera puede garantizarse por ejemplo una dosificación siempre constante o un contenido siempre igual de principio activo en la forma farmacéutica de acuerdo con la invención.

15 En lo que se refiere al principio activo que contiene terpeno o a base de terpeno, en particular en especial el principio activo 1,8-cineol, entonces la forma farmacéutica de acuerdo con la invención o las cápsulas interiores puede o pueden contener 1,8-cineol como único principio activo o también, de acuerdo con una forma de realización alternativa, pero menos preferida, el principio activo 1,8-cineol al menos con al menos un principio activo adicional, preferentemente seleccionado de terpenos. De acuerdo con la invención se prefiere cuando la forma farmacéutica de acuerdo con la invención o las cápsulas interiores contiene 1,8-cineol como único principio activo.

20 A este respecto, en el contexto de la presente invención puede estar previsto que el principio activo que contiene monoterpeno, en particular el monoterpeno, forme sólo el núcleo de cápsula o también preferentemente con adyuvantes o aditivos adicionales forme el núcleo de cápsula.

25 De acuerdo con una forma de realización especial, la forma farmacéutica, en particular el núcleo de cápsula, contiene el principio activo que contiene monoterpeno y/o el monoterpeno, en particular 1,8-cineol, junto con al menos un vehículo fisiológicamente inocuo (excipiente) miscible con el principio activo que contiene monoterpeno y/o el monoterpeno, en particular 1,8-cineol, y/o soluble en los mismos, en particular líquido a 20 °C y presión atmosférica. El vehículo o excipiente no será en sí farmacológicamente activo, pero con el principio activo que contiene monoterpeno y/o el monoterpeno, en particular el principio activo 1,8-cineol, forman una mezcla o solución preferentemente homogénea.

30 De acuerdo con una forma de realización preferida de acuerdo con la invención, el vehículo o excipiente puede seleccionarse del grupo de aceites grasos, preferentemente triglicéridos, de manera especialmente preferente triglicéridos de cadena media (*Medium Chain Triglycerides*, MCT), de manera muy especialmente preferente triglicéridos con ésteres de ácido graso C₆-C₁₂.

35 De acuerdo con la invención se prefiere cuando el vehículo o excipiente se utiliza en una relación de cantidades de principio activo que contiene monoterpeno/vehículo en el intervalo de 1.000:1 a 1:1.000, en particular de 100:1 a 1:100, preferentemente de 50:1 a 1:50, de manera especialmente preferente de 10:1 a 1:10, de manera muy especialmente preferente de 5:1 a 1:2, aún más preferentemente de 3:1 a 1:1. Mediante la mezcla del principio activo que contiene monoterpeno con los excipientes se consiguen una compatibilidad claramente mejorada del principio activo que contiene monoterpeno con los materiales adicionales de la cápsula y una estabilidad mejorada, en particular estabilidad en almacenamiento.

40 El término de los aceites, tal como se usa de acuerdo con la invención para los vehículos o excipientes anteriores, es un concepto genérico para líquidos, que no pueden mezclarse con agua. El término de los aceites grasos, tal como se usa en este contexto de acuerdo con la invención, designa en especial grasas, es decir mezclas de triglicéridos de ácido graso, que son líquidos a temperatura ambiente (en particular 20 °C) y presión atmosférica; en particular este término designa ésteres del alcohol trihidroxilado glicerol (propano-1,2,3-triol) con tres, ácidos monocarboxílicos alifáticos, principalmente pares y no ramificados, en la mayoría de los casos distintos, los denominados ácidos grasos. Compuestos de este tipo se denominan también triglicéridos (según la recomendación de la IUPAC: triacilgliceroles). Es decir, los triglicéridos, denominados como sinónimo también como triésteres de glicerol, ésteres triples del alcohol trihidroxilado glicerol con tres moléculas de ácido, remitiendo el prefijo "tri" a tres restos de acil-ácido, que están esterificados con glicerol.

45 En especial, triglicéridos de cadena media, tal como se utilizan de acuerdo con la invención preferentemente como vehículo o excipiente para el principio activo que contiene monoterpeno, son en particular ésteres de glicerol neutros semisintéticos de ácidos monocarboxílicos saturados, en general no ramificados, de longitud de cadena media (es decir C₆-C₁₂). En particular, la expresión de los triglicéridos de cadena media designa mezclas de triglicéridos de ácidos grasos saturados, principalmente ácido caprílico (ácido octanoico) y ácido cáprico (ácido decanoico). Triglicéridos de cadena media pueden producirse en general a partir de aceite, que se extrae de la parte sólida y seca del endosperma de *Cocos nucifera* L. y/o del endosperma seco de *Elaeis guineenses* Jacq. Para más detalles con respecto a la expresión de los triglicéridos de cadena media puede remitirse por ejemplo a la monografía F. E.,

6ª edición, Grundwerk 2008, páginas 4224 a 4226, así como en el Zeitschrift für Ernährungswissenschaft, volumen 13, número 1/2, 1973, páginas 6 y siguientes, D. Sailer et al. "Mittelkettige Triglyceride - Klinische Physiologie und Anwendung").

5 El contenido de principio activo que contiene monoterpeno en la forma farmacéutica de acuerdo con la invención puede variar igualmente en amplios límites: habitualmente la forma farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el principio activo, en particular 1,8-cineol, en cantidades absolutas de 10 a 1.000 mg, en particular de 25 a 750 mg, preferentemente de 50 a 500 mg, de manera especialmente preferente de 75 a 300 mg, con respecto a una unidad de administración, en particular cápsula.

10 Por una unidad de administración se entenderá a este respecto en el contexto de la presente invención en particular una dosis normalizada del principio activo, que está preparada para aplicaciones directas. Una unidad de administración en el sentido de la presente invención es por ejemplo una gragea, un comprimido o una cápsula.

15 En general, la forma farmacéutica de acuerdo con la invención contiene el principio activo, en particular 1,8-cineol, en cantidades relativas del 0,01 al 99 % en peso, en particular del 0,1 al 95 % en peso, preferentemente del 1 al 90 % en peso, de manera especialmente preferente del 5 al 80 % en peso, con respecto a la forma farmacéutica.

20 Resultados especialmente buenos se obtienen en el contexto de la presente invención, cuando la forma farmacéutica contiene núcleo de cápsula en cantidades de 10 a 1.500 mg, en particular de 50 a 1.250 mg, preferentemente de 75 a 1.000 mg, preferentemente de 100 a 750 mg, de manera especialmente preferente de 125 a 500 mg, por cápsula o forma farmacéutica.

25 Igualmente, puede estar previsto que la forma farmacéutica presente un porcentaje en peso del núcleo de cápsula, dependiendo de la forma farmacéutica, en el intervalo del 10 al 90 % en peso, en particular del 20 al 85 % en peso, preferentemente del 40 al 80 % en peso, preferentemente del 50 al 75 % en peso, de manera especialmente preferente del 60 al 70 % en peso.

30 En lo que se refiere además a la primera envuelta de cápsula de la forma farmacéutica de acuerdo con la invención, ésta puede componerse entonces de una pluralidad de materiales.

Se obtienen resultados especialmente buenos en el contexto de la presente invención sin embargo, cuando la primera envuelta de cápsula está diseñada como cápsula blanda o envuelta de cápsula blanda.

35 Para este fin puede estar previsto que el material de envuelta de cápsula de la primera envuelta de cápsula comprende al menos un polímero farmacológicamente inocuo o se compone del mismo. Preferentemente, a este respecto el polímero farmacológicamente inocuo se selecciona de polímeros y polimerizados sintéticos, naturales o idénticos a naturales.

40 Se prefiere, en el contexto de la presente invención además, cuando el al menos un polímero farmacológicamente inocuo se selecciona del grupo de proteínas, preferentemente gelatina y/o caseinatos, preferentemente gelatina, así como mezclas y combinaciones de los mismos. Se obtienen resultados especialmente buenos en el contexto de la presente invención, cuando el material de envuelta de cápsula de la primera envuelta de cápsula comprende gelatina, en particular gelatina dura o blanda, preferentemente gelatina blanda, o se compone de las mismas.

45 En este contexto puede estar previsto que la gelatina se utilice junto con al menos un aditivo o adyuvante adicional. Cuando la gelatina se utiliza junto con al menos un aditivo o adyuvante adicional, entonces ha dado buen resultado cuando el aditivo adicional o el adyuvante adicional se selecciona de plastificantes, agentes humectantes y lubricantes así como mezclas y combinaciones de los mismos. Preferentemente, en este caso la cantidad de aditivo o adyuvante asciende en total a del 0,01 al 40 % en peso, en particular del 0,1 al 35 % en peso, preferentemente del 1 al 30 % en peso, con respecto a la primera envuelta de cápsula.

50 La elección de gelatina blanda como primer material de envuelta de cápsula tiene la ventaja de que en el caso de la elección adecuada del excipiente o material de soporte para el núcleo de cápsula no cabe esperar ninguna interacción entre el principio activo y la gelatina o no se observó por la solicitante. Además la gelatina está permitida como alimento y es fisiológicamente compatible, inocua para la salud y tiene excelentes propiedades mecánicas, en particular cuando se encapsulan sustancias fluidas no acuosas.

55 Además, las cápsulas de gelatina blanda generan una impresión háptica más agradable en comparación con las cápsulas duras y, debido a la alta lisura superficial así como la deformabilidad, se aceptan por el usuario más que las cápsulas duras.

60 En general, la forma farmacéutica de acuerdo con la invención contiene la primera envuelta de cápsula en cantidades de 40 a 500 mg, en particular de 50 a 400 mg, preferentemente de 60 a 300 mg, preferentemente 70 a 250 mg, de manera especialmente preferente de 80 a 200 mg, por forma farmacéutica o cápsula.

65

Además puede estar previsto que la forma farmacéutica presente un porcentaje en peso de la primera envuelta de cápsula, con respecto a la forma farmacéutica, en el intervalo del 15 al 75 % en peso, en particular del 20 al 65 % en peso, preferentemente del 25 al 55 % en peso, preferentemente del 30 al 50 % en peso, de manera especialmente preferente del 35 al 45 % en peso.

En el caso de los porcentajes de cantidades absolutas o cantidades relativas mencionados anteriormente para la primera envuelta de cápsula se garantiza que la primera envuelta de cápsula tenga en total excelentes propiedades mecánicas y proteja el núcleo de cápsula frente a influencias mecánicas y químicas indeseadas, pudiendo conseguirse al mismo tiempo una liberación reproducible controlada del principio activo.

En lo que se refiere a los materiales de la segunda envuelta de cápsula, éstos pueden variar igualmente en el contexto de la presente invención en amplios intervalos. Se obtienen resultados especialmente buenos sin embargo, cuando la segunda envuelta de cápsula como primer componente ("componente 1") presenta al menos un alginato, en particular seleccionado de alginatos de metal alcalino, alginatos de metal alcalinotérreo, alginatos de amonio y ésteres de ácido algínico, preferentemente seleccionados de alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de amonio, alginato de calcio y alginato de propilenglicol, preferentemente seleccionado de alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de amonio y alginato de calcio, de manera especialmente preferente alginato de sodio.

Tal como ya se expuso anteriormente, la segunda envuelta de cápsula presenta, además del primer componente a base de ácido algínico o sus sales o ésteres fisiológicamente compatibles también aún un segundo componente a base de celulosa ("componente 2"). En el contexto de la presente invención se prefiere a este respecto cuando la segunda envuelta de cápsula contiene como segundo componente celulosa o un derivado de celulosa, en particular un éter de celulosa o éster de celulosa. En este contexto ha dado buen resultado cuando el segundo componente se selecciona de éteres de celulosa, preferentemente del grupo de metilcelulosa, etilcelulosa, etilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa o combinaciones de las mismas, preferentemente etilcelulosa.

Tal como se ha mostrado en el contexto de la presente invención, las propiedades de la segunda envuelta de cápsula no de determinan o se ven afectadas por la elección de los materiales (ácido algínico o alginato por un lado y celulosa o derivados de celulosa por otro lado), sino más bien también por su relación en cantidades.

De acuerdo con una forma de realización preferida de la presente invención, la segunda envuelta de cápsula presenta el primer y el segundo componente en una relación en peso de primer componente con respecto a segundo componente (relación en peso de componente 1/componente 2), preferentemente relación en peso de ácido algínico o alginato/celulosa o derivado de celulosa, de 1:99 a 50:50, en particular de 5:95 a 40:60, preferentemente de 8:92 a 30:70, preferentemente de 10:90 a 25:75, de manera especialmente preferente de 12:88 a 20:80.

La segunda envuelta de cápsula usada en el contexto de la presente invención puede aplicarse de manera claramente más sencilla, es decir con un coste de aparatos claramente menor así como menos materiales de partida que las envueltas de cápsula o recubrimientos habituales hasta el momento en el estado de la técnica; además la segunda envuelta de cápsula es claramente más económica y ahora más tiempo y puede aplicarse con mayores rendimientos sobre las cápsulas, de lo que es posible para cápsulas comparables en el estado de la técnica.

En particular, la combinación de ácido algínico o sales o ésteres de ácido algínico por un lado y celulosa o derivados de celulosa por otro lado, lleva a una segunda envuelta de cápsula o recubrimiento, que es adecuada de manera excelente como recubrimiento retard para una liberación controlada y retardada del principio activo que contiene monoterpeneo. La segunda envuelta de cápsula protege la primera envuelta de cápsula así como el núcleo de cápsula de manera fiable frente a influencias medioambientales, en particular la influencia del oxígeno del aire así como frente a ácidos acuosos, mediante lo cual puede conseguirse una resistencia a los jugos gástricos de la forma farmacéutica de acuerdo con la invención o cápsula. Por otro lado, la forma farmacéutica de acuerdo con la invención - en particular a consecuencia de la presencia del ácido algínico o alginatos - en medios acuosos débilmente básicos o neutros (es decir en el medio del intestino delgado) puede disolverse o descomponerse de manera controlada, mediante lo cual puede conseguirse una liberación retardada controlada del principio activo que contiene monoterpeneo. En particular en las relaciones en peso mencionadas anteriormente de (derivado de) ácido algínico con respecto a (derivado de) celulosa puede obtenerse un recubrimiento retard especialmente efectivo.

Además, la segunda envuelta de cápsula utilizada de acuerdo con la invención se adhiere claramente mejor a la primera envuelta de cápsula que envueltas de cápsula o recubrimientos comparables del estado de la técnica, que están formados en general a base de derivados de ácido (met)acrílico o (met)acrilatos (por ejemplo Eudragit®).

En el contexto de la presente invención puede estar previsto también que la segunda envuelta de cápsula, además de (derivados de) ácido algínico y (derivados de) celulosa contenga aún otros constituyentes. En particular puede estar previsto que la segunda envuelta de cápsula presente al menos un constituyente o sustancia contenida adicional, en particular seleccionado de aditivos o adyuvantes, preferentemente de aceites grasos y/o ácidos grasos, de manera especialmente preferente seleccionados del grupo de ácido esteárico, ácido oleico y triglicéridos así

como mezclas y combinaciones de los mismos. En este contexto se prefiere cuando los triglicéridos se seleccionan de triglicéridos de cadena media (*Medium Chain Triglycerides*, MCT), preferentemente de triglicéridos con ésteres de ácido graso C₆-C₁₂. Igualmente, se obtienen resultados especialmente buenos cuando la cantidad de constituyente o sustancia contenida adicional asciende en total a del 0,01 al 35 % en peso, en particular del 0,1 al 30 % en peso, preferentemente del 1 al 25 % en peso, con respecto a la segunda envuelta de cápsula. Los adyuvantes y aditivos mencionados anteriormente se usan prioritariamente y en particular como plastificante, mediante lo cual la segunda envuelta de cápsula de la forma farmacéutica de acuerdo con la invención y por lo tanto la forma farmacéutica en total obtiene una mayor flexibilidad y puede resistir mejor cargas mecánicas. Además los aditivos y adyuvantes aumentan de nuevo la compatibilidad de la segunda envuelta de cápsula con la primera envuelta de cápsula, en particular cuando ésta está formada a base de gelatina. De esta manera se aumenta la estabilidad a largo plazo de la forma farmacéutica de acuerdo con la invención. Para aumentar la compatibilidad entre primera y segunda envuelta de cápsula, los adyuvantes y aditivos añadidos a la segunda envuelta de cápsula, corresponden principalmente a los adyuvantes o aditivos del núcleo de cápsula.

En el contexto de la producción de la forma farmacéutica de acuerdo con la invención ha resultado ser ventajoso además, cuando la segunda envuelta de cápsula está ajustada a valor básico, es decir la segunda envuelta de cápsula tiene un valor de pH básico (pH > 7). Un valor de pH básico permite la aplicación de la segunda envuelta de cápsula utilizada de acuerdo con la invención en forma de una dispersión o solución sobre la primera envuelta de cápsula.

En lo que refiere a las cantidades o los porcentajes en peso de la segunda envuelta de cápsula con respecto a la forma farmacéutica, se ha comprobado que es ventajoso, cuando la forma farmacéutica contiene la segunda envuelta de cápsula en cantidades de 0,5 a 100 mg, en particular de 1 a 75 mg, preferentemente de 1 a 50 mg, preferentemente de 2 a 40 mg, de manera especialmente preferente de 3 a 35 mg, de manera muy especialmente preferente de 5 a 30 mg, con respecto a la forma farmacéutica.

De acuerdo con la invención se obtienen resultados especialmente buenos, dado que la forma farmacéutica presenta un porcentaje en peso de la segunda envuelta de cápsula, con respecto a la forma farmacéutica, en el intervalo del 2 al 4 % en peso.

En lo que se refiere a las dimensiones de la forma farmacéutica o de la cápsula o el grosor de las capas individuales o envueltas de cápsula, éstas pueden variar en el contexto de la presente invención en ambos intervalos. Sin embargo, se obtienen resultados especialmente buenos, cuando el diámetro, en particular el diámetro medio, de la forma farmacéutica varía en el intervalo de 50 µm a 25 mm, en particular en el intervalo de 100 µm a 25 mm, preferentemente en el intervalo de 250 µm a 25 mm, de manera especialmente preferente en el intervalo de 500 µm a 25 mm, de manera muy especialmente preferente en el intervalo de 750 µm a 25 mm, aún más preferentemente en el intervalo de 1.000 µm a 25 mm. En estos intervalos, en el contexto de la presente invención pueden producirse cápsulas mecánicamente estables, que protegen el principio activo que contiene monoterpeno de manera efectiva contra influencias ambientales, pudiendo conseguirse una liberación controlada del principio activo, en particular una liberación retardada del principio activo en condiciones controladas. Además, en el contexto de la presente invención puede estar previsto que la primera envuelta de cápsula presente un grosor, en particular grosor medio, en el intervalo de 0,01 a 8 mm, en particular de 0,05 a 7 mm, preferentemente de 0,1 a 6 mm, preferentemente de 0,2 a 5 mm, de manera especialmente preferente de 0,5 a 4 mm, de manera muy especialmente preferente de 1 a 3 mm. En el caso de primeras envueltas de cápsula con grosores medios en el intervalo mencionado anteriormente pueden conseguirse propiedades mecánicas de buenas a excelentes de las cápsulas así como una liberación controlada del principio activo.

Además, en el contexto de la presente invención puede estar previsto que la segunda envuelta de cápsula presente un grosor, en particular grosor medio, en el intervalo de 0,01 a 3 mm, en particular de 0,05 a 2,5 mm, preferentemente de 0,07 a 2 mm, preferentemente de 0,08 a 1,5 mm, de manera especialmente preferente de 0,1 a 1 mm, de manera muy especialmente preferente de 0,2 a 0,5 mm. Una segunda envuelta de cápsula con un grosor en el intervalo mencionado anteriormente puede reforzar en total tanto igualmente las propiedades mecánicas de la forma farmacéutica como también garantizar la liberación controlada o retardada del principio activo.

En el contexto de la presente invención se obtienen resultados especialmente buenos, cuando la relación del grosor de la primera envuelta de cápsula con respecto al grosor de la segunda envuelta de cápsula asciende a de 500:1 a 1:1, en particular de 100:1 a 2:1, preferentemente de 50:1 a 5:1.

Además puede estar previsto que la relación en peso de primera envuelta de cápsula con respecto a segunda envuelta de cápsula ascienda a 1:1 a 50:1, en particular de 2:1 a 30:1, preferentemente de 3:1 a 25:1, preferentemente de 5:1 a 20:1.

En el contexto de la presente invención es por lo tanto posible, hacer a medida el grosor y propiedades de la primera y de la segunda envuelta de cápsula de manera dirigida al caso de aplicación respectivo o a los requisitos de aplicación respectivos y adaptar la forma farmacéutica de acuerdo con la invención a nuevos principios activos o nuevas combinaciones de principios activos.

Además, la superficie de la segunda envuelta de cápsula es más lisa que la superficie de envueltas de cápsula o recubrimientos comparables del estado de la técnica, mediante lo cual la forma farmacéutica de acuerdo con la invención se percibe más blanda y lisa y por lo tanto presenta una háptica más agradable. Además, mediante la superficie más lisa de la segunda envuelta de cápsula, la forma farmacéutica de acuerdo con la invención puede emplearse mejor, dado que es más fácil de administrar o tomar por vía peroral y genera una sensación más agradable para el usuario al tragar.

En el contexto de la presente invención puede estar previsto además que la forma farmacéutica de acuerdo con la invención esté provista de un recubrimiento exterior, que rodea la segunda envuelta de cápsula, en particular que rodea directamente la segunda envuelta de cápsula, en particular a base de lacas o ceras así como mezclas y combinaciones de las mismas. Un recubrimiento adicional de este tipo aumenta la estabilidad a largo plazo de la forma farmacéutica de acuerdo con la invención de nuevo considerablemente y mejora además las propiedades de retardado; en particular se mejoran sin embargo las propiedades ópticas, tal como por ejemplo el brillo, así como la háptica, mediante lo cual la forma farmacéutica de acuerdo con la invención como un todo obtiene un aspecto agradable. Mediante un recubrimiento adicional de este tipo, en particular con ceras, se mejora además la lisura superficial de la forma farmacéutica de acuerdo con la invención de nuevo, mediante lo cual la forma farmacéutica de acuerdo con la invención puede cargarse en unidades de acondicionamiento más grandes, tal como por ejemplo acondicionamientos de blíster y evitarse acondicionamientos fallidos, es decir este recubrimiento en particular a base de lacas o ceras no sólo tiene ventajas ópticas, sino que mejora significativamente también el comportamiento de deslizamiento de la forma farmacéutica de acuerdo con la invención (por ejemplo al llenarse las cavidades de blíster de envases de blíster), de modo que se evitan posibles alteraciones en el envase o acondicionamiento. Se obtienen resultados especialmente buenos en el contexto de la presente invención, cuando la forma farmacéutica presenta el recubrimiento exterior dado el caso presente en cantidades de 0,001 a 20 mg, en particular de 0,01 a 10 mg, preferentemente de 0,1 a 1 mg, preferentemente de 0,2 a 0,5 mg. Al mismo tiempo puede estar previsto que la forma farmacéutica presente un porcentaje en peso del recubrimiento exterior opcional, con respecto a la forma farmacéutica, del 0,01 al 1 % en peso, en particular del 0,01 al 0,5 % en peso, preferentemente del 0,02 al 0,3 % en peso, preferentemente del 0,05 al 0,15 % en peso. De acuerdo con una forma de realización preferida de la presente invención, el recubrimiento exterior puede estar formado en particular a base de ceras, en particular a base de cera de candelilla, cera de carnauba o cera de abeja. Se prefiere especialmente a este respecto en el contexto de la presente invención, cuando el recubrimiento exterior se compone de cera de candelilla.

Tal como ya se mencionó anteriormente, la forma farmacéutica de acuerdo con la invención se caracteriza por una estabilidad a largo plazo o estabilidad en almacenamiento excelente.

En el contexto de la presente invención, puede estar previsto a este respecto que la forma farmacéutica a una temperatura en el intervalo de 25 °C a 40 °C y a una humedad relativa del aire del 50 % al 80 % sea estable en almacenamiento durante al menos 6 meses, en particular al menos 12 meses, preferentemente al menos 18 meses, preferentemente que sea estable en almacenamiento durante al menos 24 meses, de manera especialmente preferente al menos 36 meses, en particular de acuerdo con la norma ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use).

En este contexto puede estar previsto en particular que la forma farmacéutica sea estable en almacenamiento a una temperatura de 40 °C y a una humedad relativa del aire del 75 % al menos durante 6 meses. En particular puede estar previsto que la forma farmacéutica sea estable en almacenamiento a una temperatura de 30 °C y a una humedad relativa del aire del 65 % durante al menos 12 meses. Preferentemente puede estar previsto que la forma farmacéutica sea estable en almacenamiento a una temperatura de 25 °C y a una humedad relativa del aire del 60 % al menos durante 36 meses.

Además se prefiere en el contexto de la presente invención, cuando la forma farmacéutica, permanece sin descomponerse al menos esencialmente, en particular estructuralmente intacta, con la acción de ácido clorhídrico 0,1 N a 37 °C y bajo mezclado constante, en particular bajo agitación, a lo largo de un periodo de tiempo de 2 horas.

Igualmente se prefiere cuando la forma farmacéutica, con la acción de un tampón fosfato con un valor de pH de aproximadamente 6,8 a 37 °C y bajo circulación o mezclado constante, en particular bajo agitación, permanezca descompuesta al menos esencialmente a lo largo de un periodo de tiempo de una hora, en particular esté completamente descompuesta.

La forma farmacéutica de acuerdo con la invención es adecuada para una pluralidad de usos, en particular para la producción de fármacos, tal como se expone adicionalmente a continuación.

Otras propiedades, aspectos y características ventajosos de la presente invención se desprenden de la siguiente descripción de un ejemplo de realización representado en las Figuras. Muestra:

La Figura 1 una representación en corte esquemático a través de una forma farmacéutica de acuerdo con la invención que contiene monoterpeno de acuerdo con una forma de realización de la presente invención.

5 La única figura muestra una forma farmacéutica que contiene monoterpeno 1 de acuerdo con la invención, adecuada para la administración peroral, formada en forma de una cápsula de acuerdo con una forma de realización de la presente invención. Tal como se desprende de la representación de la figura, la forma farmacéutica 1 está diseñada como cápsula con estructura núcleo/envuelta, presentando la forma farmacéutica 1 un núcleo de cápsula que contiene monoterpeno 2 y una primera envuelta de cápsula 3 que rodea este núcleo de cápsula 2. La primera
10 envuelta de cápsula 3, a su vez, está rodeada por una segunda envuelta de cápsula o recubrimiento 4, pudiendo aplicarse sobre la segunda envuelta de cápsula o recubrimiento 4 un recubrimiento exterior adicional 5 (por ejemplo cera).

15 Para más detalles con respecto a la forma de realización representada en la representación de la figura, puede remitirse, para evitar repeticiones innecesarias, a las realizaciones anteriores, que son correspondientemente válidas con respecto a la representación de la figura.

Otro objeto de la presente invención, de acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, es un procedimiento para la producción de una forma farmacéutica que contiene monoterpeno para la administración peroral en forma de una cápsula, en particular en forma de una cápsula con estructura núcleo/envuelta con envuelta multicapa, tal como se describió anteriormente, en el que

25 (i) en una primera etapa de procedimiento se provee un núcleo de cápsula, que contiene al menos un principio activo que contiene monoterpeno, en particular al menos un monoterpeno, de una primera envuelta de cápsula, que rodea el núcleo de cápsula, en particular que rodea directamente el núcleo de cápsula, que da estructura y/o que da forma y

30 (ii) en una segunda etapa de procedimiento posterior se provee la primera envuelta de cápsula de una segunda envuelta de cápsula, que rodea la primera envuelta de cápsula, en particular que rodea directamente la primera envuelta de cápsula, preferentemente en forma de un recubrimiento, en particular en forma de un recubrimiento resistente a los jugos gástricos, pero entérico, utilizándose para la producción de la segunda envuelta de cápsula al menos dos componentes, estando formado un primer componente ("componente 1") a base de ácido alginico o sus sales o ésteres fisiológicamente compatibles y un segundo componente ("componente 2") a base de celulosa, aplicándose el primer y el segundo componente para la producción de la segunda envuelta de cápsula
35 juntos en forma de una solución y/o dispersión acuosa, ajustándose la solución y/o la dispersión a valor básico y presentando la forma farmacéutica obtenida un porcentaje en peso de la segunda envuelta de cápsula, dependiendo de la forma farmacéutica, en el intervalo del 0,5 al 4 % en peso.

40 La etapa de procedimiento (i) se lleva a cabo a este respecto con procedimientos conocidos en el estado de la técnica. De este modo, con el uso de gelatina blanda como primera envuelta de cápsula puede producirse la primera envuelta de cápsula con el núcleo de cápsula encerrado en la misma según el procedimiento de *Rotary-Die*, que es habitual como tal para el experto y no requiere más explicación.

45 En el contexto del procedimiento de acuerdo con la invención está previsto además que el primer y el segundo componente para la producción de la segunda envuelta de cápsula se apliquen juntos en forma de una solución y/o dispersión acuosa.

50 De esta manera se consigue un mezclado especialmente homogéneo y adecuado de los dos componentes y por lo tanto se obtiene un recubrimiento uniforme, que permite una liberación controlada del principio activo que contiene monoterpeno.

55 Además, en el contexto de la presente invención está previsto que la solución y/o la dispersión se ajusten a valor básico, en particular con solución acuosa de amoníaco. Este modo de proceder se prefiere en particular en el caso del uso de alginato como primer componente de la segunda envuelta de cápsula, dado que de esta manera se consigue una solubilidad o capacidad de dispersión adecuadas del alginato en el medio acuoso.

En lo que se refiere a la aplicación de la solución o dispersión para la producción de la segunda envuelta de cápsula, ésta puede llevarse a cabo mediante distintos procedimientos y en las más diversas condiciones de procedimiento.

60 Sin embargo se obtienen resultados especialmente buenos en el contexto de la presente invención, cuando la solución y/o dispersión se aplica a temperaturas en el intervalo de 10 a 70 °C, en particular de 15 a 60 °C, preferentemente de 20 a 50 °C, preferentemente de 25 a 40 °C. Una particularidad del procedimiento de acuerdo con la invención es que la aplicación de la solución y/o dispersión, que contiene los dos componentes para la producción de la segunda envuelta de cápsula, también puede tener lugar a temperatura ambiente y a este respecto
65 se obtiene una segunda envuelta de cápsula o un recubrimiento estable, en particular estable a largo plazo y que puede someterse a carga mecánica.

Durante la aplicación de la solución y/o dispersión para la producción de la segunda envuelta de cápsula se prefiere además, cuando la solución o dispersión presenta un porcentaje en sólidos del 10 al 25 % en peso.

5 En general, la solución y/o dispersión se aplica por medio de procedimientos de inmersión y/o pulverización, en particular por medio de procedimientos de pulverización. Una aplicación por pulverización de este tipo puede tener lugar por ejemplo por medio de un denominado *Pan-Coater*, en el que habitualmente se rocían varios miles de cápsulas y, en el caso de la producción industrial a gran escala, hasta varios cientos de miles e incluso hasta varios millones de cápsulas con circulación constante de manera continua con una solución de recubrimiento.

10 Además, en el contexto de la presente invención puede estar previsto que, en el contexto del procedimiento de acuerdo con la invención, esté prevista aún una etapa de procedimiento final (iii). En particular, en este contexto puede estar previsto que en una etapa final (iii) al menos un recubrimiento, en particular a base de lacas o ceras así como mezclas y combinaciones de las mismas, se aplique sobre la segunda envuelta de cápsula, en particular se aplique directamente sobre la segunda envuelta de cápsula. La aplicación de un recubrimiento adicional en una etapa de procedimiento (iii) mejora de nuevo considerablemente en particular las propiedades superficiales de las formas farmacéuticas de acuerdo con la invención.

15 Para más detalles con respecto al procedimiento de acuerdo con la invención puede remitirse a las realizaciones anteriores con respecto a la forma farmacéutica de acuerdo con la invención, que son correspondientemente válidas con respecto al procedimiento de acuerdo con la invención.

20 Tal como ya se describió anteriormente, por lo tanto la forma farmacéutica que contiene monoterpeno de acuerdo con la presente invención es adecuada para su uso en la medicina humana o medicina veterinaria o para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico del cuerpo humano o animal.

25 De este modo, la forma farmacéutica de acuerdo con la invención que contiene monoterpeno puede usarse por ejemplo para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades inflamatorias, exacerbadas por infección o alérgicas del cuerpo humano o animal o para la producción de un fármaco para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades inflamatorias, exacerbadas por infección o alérgicas del cuerpo humano o animal.

30 Igualmente, por ejemplo la forma farmacéutica de acuerdo con la invención que contiene monoterpeno puede emplearse para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico o para la producción de un fármaco para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades autoinmunitarias del cuerpo humano o animal.

35 Además, la forma farmacéutica de acuerdo con la invención que contiene monoterpeno puede usarse para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico o para la producción de un fármaco para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades de resfriado e infecciones gripales e infecciones y enfermedades relacionadas con ello, en particular infecciones de las vías respiratorias altas y bajas, en particular rinitis, sinusitis y enfermedades broncopulmonares.

40 Además, la forma farmacéutica de acuerdo con la invención que contiene monoterpeno puede usarse para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico o para la producción de un fármaco para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades de las vías respiratorias, en particular de enfermedades broncopulmonares, en particular bronquitis, asma bronquial y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC). En este contexto es posible también una medicación conjunta con otros agentes terapéuticos o fármacos, en particular corticosteroides.

45 Igualmente, la forma farmacéutica de acuerdo con la invención que contiene monoterpeno puede emplearse también para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico o para la producción de un fármaco para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades inflamatorias de las vías biliares, en particular coleocistitis y colangitis.

50 Además, la forma farmacéutica que contiene monoterpeno de acuerdo con la presente invención puede emplearse también para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico o para la producción de un fármaco para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades inflamatorias del tracto urinario, en particular glomerulonefritis, pielonefritis, cistitis y uretritis.

55 Así mismo, la forma farmacéutica de acuerdo con la invención que contiene monoterpeno puede usarse para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico o para la producción de un fármaco para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades inflamatorias del intestino, en particular enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

60 Además es también posible que la forma farmacéutica de acuerdo con la invención que contiene monoterpeno se emplee en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico o para la producción de un fármaco para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades de la piel inflamatorias o alérgicas, en particular eccemas y dermatitis.

65

Igualmente, la forma farmacéutica de acuerdo con la invención que contiene monoterpeno puede emplearse para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico o para la producción de un fármaco para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades reumatoideas, en particular reuma y/o reumatismo así como enfermedades de manifestación reumática.

5 Por último, la forma farmacéutica de acuerdo con la invención que contiene monoterpeno puede emplearse también para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico o para la producción de un fármaco para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades tratadas con corticosteroides de manera sistémica, en particular enfermedades, que se someten a terapia con corticosteroides administrados de manera sistémica. Esto es válido en particular en el caso del uso de 1,8-cineol como principio activo que contiene monoterpeno, dado que 1,8-cineol presenta un perfil de acción farmacológico similar al de los corticosteroides.

En todos los usos anteriores es posible una medicación conjunta con al menos un agente terapéutico y/o fármaco adicional.

15 En el contexto del uso se administra el principio activo que contiene monoterpeno, en particular 1,8-cineol, en dosis diarias de 50 a 3.000 mg/día, en particular de 100 a 2.000 mg/día, preferentemente de 200 a 1.000 mg/día, o se prepara el principio activo que contiene monoterpeno, en particular 1,8-cineol, para la administración en una dosis diaria de 50 a 3.000 mg/día, en particular de 100 a 2.000 mg/día, preferentemente de 200 a 1.000 mg/día.

20 Por último, es objeto de la presente invención, de acuerdo con un **tercer** aspecto de la presente invención, un fármaco o producto medicinal, que comprende una forma farmacéutica que contiene monoterpeno, en particular que contiene cineol, tal como se ha descrito anteriormente.

25 En el contexto del fármaco o producto medicinal de acuerdo con la invención, el fármaco o producto medicinal está preparado en particular para una administración de principio activo que contiene monoterpeno, en particular 1,8-cineol, en una dosis diaria de 50 a 3.000 mg/día, en particular de 100 a 2.000 mg/día, preferentemente de 200 a 1.000 mg/día.

30 Para más detalles a este respecto con respecto al fármaco o producto medicinal de acuerdo con la invención, para evitar repeticiones innecesarias, puede hacerse referencia a las realizaciones anteriores con respecto a la forma farmacéutica de acuerdo con la invención y al procedimiento de producción de acuerdo con la invención, que son correspondientemente válidas con respecto al fármaco o producto medicinal de acuerdo con la invención.

35 La presente invención se ilustra por medio de los siguientes ejemplos de realización que, sin embargo, no limitan en modo alguno la presente invención.

Ejemplos de realización:

40 1. Ejemplos de producción:

Ejemplo A:

45 Una forma farmacéutica de acuerdo con la invención en forma de una cápsula con estructura núcleo/envuelta se produce tal como sigue: En primer lugar se prepara una mezcla homogénea a base de 1,8-cineol por un lado y triglicéridos de cadena media por otro lado en una relación en peso de aproximadamente 2:1 y se introduce de acuerdo con el denominado procedimiento *Rotary-Die* (también denominado de manera sinónima como "procedimiento de Scherer") de manera en sí conocida por el experto en cápsulas de gelatina blanda o procesarse para dar cápsulas de gelatina blanda. La mezcla de 1,8-cineol y triglicéridos de cadena media forma el núcleo de cápsula de la forma farmacéutica de acuerdo con la invención, y la gelatina blanda representa la primera envuelta de cápsula. El núcleo de cápsula tiene un peso de aproximadamente 150 mg. El material de la primera envuelta de cápsula contiene además de gelatina aproximadamente el 12 % en peso de sorbitol así como aproximadamente el 15 % en peso glicerol.

55 Las cápsulas de gelatina blanda así obtenidas se proveen a continuación en un denominado procedimiento de *Pan-Coater* por medio de aplicación de pulverización, de una segunda envuelta de cápsula. Las cápsulas se rocían con este fin con una dispersión acuosa de etilcelulosa y alginato de sodio, cuyos constituyentes individuales se encuentran comercialmente disponibles, en una relación en peso de etilcelulosa/alginato de sodio de 6:1 a temperatura ambiente. La dispersión se ajusta a valor básico previamente con amoníaco y presenta además un porcentaje de sólidos de aproximadamente el 10 % en peso. Así mismo, la dispersión contiene, además de etilcelulosa y alginato de sodio, también pequeñas cantidades de ácido oleico, ácido esteárico y triglicéridos de cadena media. Para el recubrimiento de 1 millón de cápsulas se necesitan aproximadamente 10 horas, para obtener cápsulas con una segunda envuelta de cápsula estable del grosor de capa deseado.

65 En una etapa de procedimiento final se trata la superficie de cápsula con pequeñas cantidades de cera de candelilla. Resulta una forma farmacéutica de acuerdo con la invención en forma de cápsulas de núcleo/envuelta con la

estructura descrita anteriormente.

Ejemplo B:

- 5 El ejemplo B se lleva a cabo de manera análoga al Ejemplo A, presentando sin embargo el núcleo de cápsula un peso de aproximadamente 300 mg.

Ejemplos C a F:

- 10 Además se producen cuatro formas farmacéuticas de acuerdo con la invención adicionales correspondientes al Ejemplo A, variándose sin embargo la relación de mezcla de 1,8-cineol con respecto a triglicéridos en el intervalo de 10:1 a 1:5 y además en una forma farmacéutica (Ejemplo E) se utiliza 1,8-cineol como sustancia pura. Las relaciones de mezcla precisas se reproducen en la Tabla 1.

15 Ejemplos G a J:

- Además se llevan a cabo cuatro ejemplos de producción a su vez adicionales para formas farmacéuticas de acuerdo con la invención de manera correspondiente al Ejemplo A, en los que, sin embargo, se varía la relación de alginato de sodio con respecto a etilcelulosa en la segunda envuelta de cápsula en el intervalo de 1:2 a 4:1. Las relaciones precisas se reproducen en la Tabla 1.
- 20

Ejemplos K y L:

- 25 Por último se producen otros dos ejemplos de producción de acuerdo con la invención adicionales para formas farmacéuticas de acuerdo con la invención de manera correspondiente al Ejemplo A, no presentando sin embargo en el Ejemplo K la segunda envuelta de cápsula ni ácido esteárico ni ácido graso o triglicéridos. El Ejemplo L corresponde al Ejemplo A, prescindiéndose sin embargo del recubrimiento o tratamiento final con cera de candelilla.

Ejemplos M a O (comparativos):

- 30 Siguiendo el ejemplo de producción A se producen ejemplos comparativos, en los que sin embargo en cada caso el material de la segunda envuelta de cápsula se varía apartándose de la forma farmacéutica de acuerdo con la invención.

- 35 En el Ejemplo M se usa un recubrimiento de poli(metacrilato de metilo), que puede obtenerse con el nombre comercial Eudragit®. Para la aplicación de este recubrimiento se pulveriza la dispersión correspondiente a 80 °C sobre las cápsulas, necesiéndose para el recubrimiento de 1 millón de cápsulas un tiempo de 15 horas. Para la producción se necesita una unidad de producción costosa desde el punto de vista de los aparatos con sistema de calentamiento y dispositivos de homogeneización.

- 40 El ejemplo de producción N corresponde al Ejemplo A, no conteniendo sin embargo el material de la segunda envuelta de cápsula ningún alginato.

- 45 El ejemplo de producción O corresponde al ejemplo de producción A, no presentando sin embargo el material de la segunda envuelta de cápsula nada de etilcelulosa.

2. Ensayos y observaciones de aplicación:

- 50 Las cápsulas producidas de acuerdo con los Ejemplos A a O se someten a ensayo y se evalúan con respecto a sus propiedades hápticas y ópticas (lisura superficial y brillo), el comportamiento de separación de la segunda envuelta de cápsula de la primera envuelta de cápsula así como su comportamiento de separación en jugos gástricos artificiales o jugos intestinales artificiales. Además, se sometió a ensayo la capacidad de carga mecánica por medio de carga por presión ("ensayo de compresión") con una acción de presión definida. Los resultados correspondientes están resumidos en la Tabla 1.

- 55 La resistencia a los jugos gástricos o la solubilidad en el intestino delgado de las cápsulas se llevan a cabo según las normas de acuerdo con la Farmacopea Europea 7.0, 04/2010: 1502, páginas 707 a 709, entrada "Capsules", subcapítulo "Gastro-Resistant Capsules", así como Farmacopea Europea 7.1, 04/2011: 20901, páginas 3331 y 3332, entrada "2.9.1 Disintegration of Tablets and Capsules". Las cápsulas deben superar ni dañarse un tratamiento de al menos 2 horas en un líquido de jugos gástricos artificial, que se compone de ácido clorhídrico 0,1 N, a temperaturas en el intervalo de 35 a 39 °C y con agitación constante, de modo que no se libera nada de principio activo, para servir como resistente a los jugos gástricos.
- 60

- 65 Para la prueba de la solubilidad en el intestino delgado se agitaron las cápsulas a continuación en una solución de tampón fosfato, que estaba ajustada a un valor de pH de 6,8, con agitación a temperaturas en el intervalo de 35 a 39 °C. En esta prueba, las cápsulas deberían descomponerse en el plazo de una hora al menos hasta que se libera el

contenido de la cápsula.

5 La resistencia a los jugos gástricos y la solubilidad en el intestino delgado se evalúan cualitativamente por medio de una escala de evaluación de “+” a “+++”: “+++” corresponde a una resistencia completa frente a los jugos gástricos artificiales o una liberación controlada, retardada, de los principios activos en jugos del intestino delgado artificiales. “++” corresponde a una solubilización o un daño superficial de la cápsula en jugos gástricos artificiales, no liberándose sin embargo nada de principio activo, o una liberación completa del principio activo en jugos del intestino delgado artificiales, no pudiéndose ya controlar exactamente la duración de la liberación. “+” corresponde a una solubilización o un daño de la cápsula en jugos gástricos artificiales, pudiendo producirse también una liberación del principio activo, o una liberación apenas aún controlable o incompleta del principio activo en jugos intestinales artificiales.

10 La lisura superficial, el brillo y el comportamiento de solución se evalúan de acuerdo con un sistema de calificación escolar de “1” a “6”, correspondiendo la nota “1” a muy bien y la nota “6” a insuficiente.

15 Tal como puede deducirse de los datos en la Tabla 1, las cápsulas según el Ejemplo A presentan las mejores propiedades, tanto con respecto a su comportamiento de solución como con respecto a las propiedades ópticas y mecánicas.

20 Los valores para el Ejemplo B son idénticos a los del Ejemplo A dentro de las imprecisiones de medición, lo que muestra que una variación del tamaño del núcleo de cápsula no tiene ninguna influencia o ninguna influencia significativa sobre el comportamiento de solución o las propiedades mecánicas, ópticas y hápticas de las cápsulas.

25 Sorprendentemente, se muestra sin embargo, que la variación de la relación de principio activo que contiene monoterpeno con respecto a material de soporte o excipientes en el núcleo de cápsula puede influir tanto en el comportamiento de solución como en las propiedades ópticas y hápticas de las cápsulas (véanse los Ejemplos C a F en la Tabla 1). Los Ejemplos C a F presentan con respecto al Ejemplo A propiedades ligeramente peores, sin embargo son siempre claramente más eficientes que los ejemplos comparativos M a O.

30 Los valores en la Tabla 1 prueban así mismo, que una variación de alginato con respecto a etilcelulosa en la segunda envuelta de cápsula influye, como es de esperar, tanto en el comportamiento de solución de las cápsulas, además sin embargo tampoco modifica esencialmente en las propiedades mecánicas, hápticas y ópticas de las cápsulas.

35 Así mismo también los Ejemplos K y L, muestran que el comportamiento de solución y las propiedades de aplicación, en particular las propiedades mecánicas, hápticas y ópticas, de las cápsulas de acuerdo con la invención, pueden mejorarse considerablemente mediante la presencia de adyuvantes, en particular de agentes humectantes y plastificantes, en la segunda envuelta de cápsula así como un tratamiento final de las cápsulas con una cera.

40

Tabla 1: Composición y propiedades de las cápsulas de acuerdo con los Ejemplos A a O

Ejemplo	Núcleo de cápsula [mg]	Relación de cineol/triglicéridos ^{a)}	Relación de alginato/etilcelulosa en la segunda envuelta de cápsula	Resistencia a los jugos gástricos	solubilidad en el intestino delgado	Lisura superficial	Brillo	Comportamiento de separación	Capacidad de carga mecánica
A	150	2 : 1	1 : 6	+++	+++	1	1	1	1
B	300	2 : 1	1 : 6	+++	+++	1	1	1	1
C	150	4 : 1	1 : 6	+++	++	1-2	1	1-2	1
D	150	10 : 1	1 : 6	++	++	1-2	1	2	1-2
E	150	1,8-cineol ^{b)}	1 : 6	+	++	2	1-2	2	2
F	150	1 : 5	1 : 6	+++	++	1-2	1-2	1	1-2
G	150	2 : 1	1 : 2	+++	+++	2	1-2	1-2	1
H	150	2 : 1	1 : 1	+++	++	2	1-2	2	2
I	150	2 : 1	2 : 1	+++	++	1-2	2	2	2-3
J	150	2 : 1	4 : 1	+++	++	1-2	2	2-3	2-3
K	150	2 : 1	1 : 6	+++	++	1	1	1-2	1-2
L	150	2 : 1	1 : 6	+++	+++	1-2	2	1	1
M	150	2 : 1	Eudragit [®] ^{d)}	+++	++	2-3	2-3	3-4	3
N	150	2 : 1	Etilcelulosa ^{d)}	+++	c)	2	2	4-5	1-2
O	150	2 : 1	Alginato ^{d)}	+++	+	2	1-2	4	4

a) relación en peso de 1,8-cineol con respecto a triglicéridos de cadena media en el núcleo de cápsula

b) 1,8-cineol como sustancia pura en el núcleo de cápsula

c) no soluble (se observa esporádicamente en hincharse y fisuración de la cápsula, que sin embargo no es reproducible.)

d) segunda envuelta de cápsula de material indicado

Además, con las cápsulas de acuerdo con los Ejemplos de producción A, D, J, K así como con las cápsulas de acuerdo con el ejemplo comparativo M se llevan a cabo ensayos de larga duración, en los que las cápsulas se someten a ensayo de nuevo después de tres, seis y doce meses de almacenamiento. Las cápsulas se almacenan a este respecto a una temperatura de 40 °C a una humedad relativa del aire del 75 % (prueba de acuerdo con la norma ICH). Los resultados de las pruebas se reproducen en la Tabla 2.

5

Tabla 2: Observaciones a largo plazo de sistemas seleccionados

Ejemplos	A	D	J	K	M
3 meses					
Resistencia a los jugos gástricos	+++	++	+++	+++	+++
Solubilidad en el intestino delgado	+++	++	++	++	++
Comportamiento de separación	1	2	2-3	1-2	3-4
6 meses					
Resistencia a los jugos gástricos	+++	++	++	++	+++
Solubilidad en el intestino delgado	+++	++	++	++	++
Comportamiento de separación	1	2-3	3	2	4
12 meses					
Resistencia a los jugos gástricos	+++	++	++	++	++
Solubilidad en el intestino delgado	+++	++	+	++	++
Comportamiento de separación	1	3	3	2	4

REIVINDICACIONES

1. Forma farmacéutica que contiene monoterpeno para la administración peroral en forma de una cápsula, en particular en forma de una cápsula con estructura de núcleo/envuelta con envuelta multicapa, presentando la cápsula de dentro a fuera la siguiente estructura:
- (a) un núcleo de cápsula, que contiene al menos un principio activo que contiene monoterpeno, en particular al menos un monoterpeno,
- (b) una primera envuelta de cápsula, que rodea el núcleo de cápsula, en particular que rodea directamente el núcleo de cápsula, que da estructura y/o que da forma y
- (c) una segunda envuelta de cápsula, que rodea la primera envuelta de cápsula, en particular que rodea directamente la primera envuelta de cápsula, preferentemente en forma de un recubrimiento, en particular en forma de un recubrimiento resistente a los jugos gástricos, pero entérico, comprendiendo la segunda envuelta de cápsula al menos dos componentes (contenidos o constituyentes), estando formado un primer componente ("componente 1") a base de ácido algínico o sus sales o ésteres fisiológicamente compatibles y un segundo componente ("componente 2") a base de celulosa, presentando la forma farmacéutica un porcentaje en peso de la segunda envuelta de cápsula, dependiendo de la forma farmacéutica, en el intervalo del 0,5 al 4 % en peso.
2. Forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el principio activo que contiene monoterpeno, en particular el monoterpeno, se selecciona del grupo de 1,8-cineol, mentol, alcanfor, limoneno, carvona, carveol o combinaciones de los mismos, en particular siendo el monoterpeno 1,8-cineol y/o mentol, de manera especialmente preferente 1,8-cineol; y/o conteniendo la forma farmacéutica, en particular el núcleo de cápsula, 1,8-cineol como único principio activo o en cambio, conteniendo la forma farmacéutica, en particular el núcleo de cápsula, 1,8-cineol con al menos un principio activo adicional, preferentemente seleccionado de terpenos.
3. Forma farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que** la forma farmacéutica, en particular el núcleo de cápsula, contiene el principio activo que contiene monoterpeno y/o el monoterpeno, en particular 1,8-cineol, junto con al menos un vehículo fisiológicamente inocuo (excipiente) miscible con el principio activo que contiene monoterpeno y/o el monoterpeno, en particular 1,8-cineol, y/o soluble en los mismos, en particular líquido a 20 °C y presión atmosférica; en particular seleccionándose el vehículo del grupo de aceites grasos, preferentemente triglicéridos, de manera especialmente preferente triglicéridos de cadena media (*Medium Chain Triglycerides*, MCT), de manera muy especialmente preferente triglicéridos con ésteres de ácido graso C₆-C₁₂; y/o en particular utilizándose el vehículo en una relación de cantidades de principio activo que contiene monoterpeno/vehículo en el intervalo de 1.000:1 a 1:1.000, en particular de 100:1 a 1:100, preferentemente de 50:1 a 1:50, de manera especialmente preferente de 10:1 a 1:10, de manera muy especialmente preferente de 5:1 a 1:2, aún más preferentemente de 3:1 a 1:1.
4. Forma farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, conteniendo la forma farmacéutica el principio activo que contiene monoterpeno en cantidades absolutas de 10 a 1.000 mg, en particular de 25 a 750 mg, preferentemente de 50 a 500 mg, de manera especialmente preferente de 75 a 300 mg, en particular con respecto a una unidad de administración, en particular cápsula; y/o conteniendo la forma farmacéutica el principio activo que contiene monoterpeno en cantidades relativas del 0,01 al 99 % en peso, en particular del 0,1 al 95 % en peso, preferentemente del 1 al 90 % en peso, de manera especialmente preferente del 5 al 80 % en peso, con respecto a la forma farmacéutica; y/o conteniendo la forma farmacéutica el núcleo de cápsula en cantidades de 10 a 1.500 mg, en particular de 50 a 1.250 mg, preferentemente de 75 a 1.000 mg, preferentemente de 100 a 750 mg, de manera especialmente preferente de 125 a 500 mg, y/o presentando la forma farmacéutica un porcentaje en peso del núcleo de cápsula, dependiendo de la forma farmacéutica, en el intervalo del 10 al 90 % en peso, en particular del 20 al 85 % en peso, preferentemente del 40 al 80 % en peso, preferentemente del 50 al 75 % en peso, de manera especialmente preferente del 60 al 70 % en peso; y/o estando formada la primera envuelta de cápsula como cápsula blanda y/o envuelta de cápsula blanda y/o comprendiendo el material de envuelta de cápsula de la primera envuelta de cápsula al menos un polímero farmacológicamente inocuo o componiéndose del mismo, en particular seleccionado de polímeros y polimerizados sintéticos, naturales o idénticos a naturales, preferentemente seleccionados del grupo de proteínas, preferentemente gelatina y/o caseinatos, preferentemente gelatina, así como mezclas y combinaciones de los mismos; y/o comprendiendo el material de envuelta de cápsula de la primera envuelta de cápsula gelatina, en particular gelatina dura o blanda, preferentemente gelatina blanda o componiéndose de las mismas, dado el caso junto con al menos un aditivo o un adyuvante adicionales, en particular seleccionado de plastificantes, agentes humectantes y lubricantes así como mezclas y combinaciones de los mismos, en particular ascendiendo la cantidad de aditivo o adyuvante en total a del 0,01 al 40 % en peso, en particular del 0,1 al 35 % en peso, preferentemente del 1 al 30 % en peso, con respecto a la primera envuelta de cápsula; y/o conteniendo la forma farmacéutica la primera envuelta de cápsula en cantidades de 40 a 500 mg, en particular de 50 a 400 mg, preferentemente de 60 a 300 mg, preferentemente de 70 a 250 mg, de manera especialmente preferente de 80 a 200 mg, y/o presentando la forma farmacéutica un porcentaje en peso de la primera envuelta de cápsula, dependiendo de la forma farmacéutica, en el intervalo del 15 al 75 % en peso, en particular del 20 al 65 % en peso, preferentemente del 25 al 55 % en peso, preferentemente del 30 al 50 % en peso, de manera especialmente preferente del 35 al 45 % en peso.

5. Forma farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en la que la segunda envuelta de cápsula presenta como primer componente al menos un alginato, en particular seleccionado de alginatos de metal alcalino, alginatos de metal alcalinotérreo, alginatos de amonio y ésteres de ácido algínico, preferentemente seleccionados de alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de amonio, alginato de calcio y alginato de propilenglicol, preferentemente seleccionados de alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de amonio y alginato de calcio, de manera especialmente preferente alginato de sodio; y/o conteniendo la segunda envuelta de cápsula como segundo componente celulosa o un derivado de celulosa, en particular un éter de celulosa o éster de celulosa, en particular seleccionándose el segundo componente de éteres de celulosa, preferentemente del grupo de metilcelulosa, etilcelulosa, etilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa o combinaciones de las mismas, preferentemente etilcelulosa; y/o presentando la segunda envuelta de cápsula el primer y el segundo componentes en relaciones en peso de primer componente con respecto a segundo componente ("relación en peso de componente 1/componente 2") de 1:99 a 50:50, en particular de 5:95 a 40:60, preferentemente de 8:92 a 30:70, preferentemente de 10:90 a 25:75, de manera especialmente preferente de 12:88 a 20:80; y/o presentando la segunda envuelta de cápsula además al menos un constituyente o una sustancia contenida adicionales, en particular seleccionados de aditivos o adyuvantes, preferentemente de aceites grasos y/o ácidos grasos, de manera especialmente preferente seleccionados del grupo de ácido esteárico, ácido oleico y triglicéridos así como mezclas y combinaciones de los mismos, en particular seleccionándose los triglicéridos de triglicéridos de cadena media (*Medium Chain Triglycerides*, MCT), preferentemente de triglicéridos con ésteres de ácido graso C₆-C₁₂, y/o en particular pudiendo ascender la cantidad de constituyente o sustancia contenida adicionales en total a del 0,01 al 35 % en peso, en particular del 0,1 al 30 % en peso, preferentemente del 1 al 25 % en peso, con respecto a la segunda envuelta de cápsula; y/o estando ajustada a valor básico la segunda envuelta de cápsula.

6. Forma farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, conteniendo la forma farmacéutica la segunda envuelta de cápsula en cantidades de 0,5 a 100 mg, en particular de 1 a 75 mg, preferentemente de 1 a 50 mg, preferentemente de 2 a 40 mg, de manera especialmente preferente de 3 a 35 mg, de manera muy especialmente preferente de 5 a 30 mg, y/o presentando la forma farmacéutica un porcentaje en peso de la segunda envuelta de cápsula, dependiendo de la forma farmacéutica, en el intervalo del 2 al 4 % en peso; y/o variando el diámetro, en particular el diámetro medio, de la forma farmacéutica en el intervalo de 50 µm a 25 mm, en particular en el intervalo de 100 µm a 25 mm, preferentemente en el intervalo de 250 µm a 25 mm, de manera especialmente preferente en el intervalo de 500 µm a 25 mm, de manera muy especialmente preferente en el intervalo de 750 µm a 25 mm, aún más preferentemente en el intervalo de 1.000 µm a 25 mm; y/o ascendiendo la relación del grosor de la primera envuelta de cápsula con respecto al grosor de la segunda envuelta de cápsula a de 500:1 a 1:1, en particular de 100:1 a 2:1, preferentemente de 50:1 a 5:1; y/o ascendiendo la relación en peso de primera envuelta de cápsula con respecto a segunda envuelta de cápsula a de 1:1 a 50:1, en particular de 2:1 a 30:1, preferentemente de 3:1 a 25:1, preferentemente de 5:1 a 20:1.

7. Forma farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, estando provista la forma farmacéutica de un recubrimiento exterior, que rodea la segunda envuelta de cápsula, en particular que rodea directamente la segunda envuelta de cápsula, en particular a base de lacas o ceras así como mezclas y combinaciones de las mismas.

8. Forma farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores para su uso en la medicina humana o la medicina veterinaria y/o para su uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico del cuerpo humano o animal; o para su uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades inflamatorias, exacerbadas por infección o alérgicas del cuerpo humano o animal; o para su uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades autoinmunitarias del cuerpo humano o animal; o para su uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades por resfriado e infecciones gripales y enfermedades relacionadas con ello e infecciones, en particular infecciones de las vías respiratorias altas y bajas, en particular rinitis, sinusitis y enfermedades broncopulmonares; o para su uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades de las vías respiratorias, en particular de enfermedades broncopulmonares, en particular bronquitis, asma bronquial y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC); o para su uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades inflamatorias de las vías biliares, en particular coleocistitis y colangitis; o para su uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades inflamatorias del tracto urinario, en particular glomerulonefritis, pielonefritis, cistitis y uretritis; o para su uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades inflamatorias del intestino, en particular enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; o para su uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades de la piel inflamatorias o alérgicas, en particular eccemas y dermatitis; o para su uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades reumatoides, en particular reuma y/o reumatismo así como enfermedades de manifestación reumática; o para su uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades tratadas con corticosteroides de manera sistémica, en particular enfermedades, que se someten a terapia con corticosteroides administrados de manera

sistémica.

5 9. Forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el principio activo que contiene monoterpeno, en particular 1,8-cineol, se administra en dosis diarias de 50 a 3.000 mg/día, en particular de 100 a 2.000 mg/día, preferentemente de 200 a 1.000 mg/día, y/o en la que el principio activo que contiene monoterpeno, en particular 1,8-cineol, está preparado para la administración en una dosis diaria de 50 a 3.000 mg/día, en particular de 100 a 2.000 mg/día, preferentemente de 200 a 1.000 mg/día.

10 10. Fármaco o producto medicinal, que comprende una forma farmacéutica que contiene monoterpeno, en particular que contiene cineol, de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores.

15 11. Procedimiento para la producción de una forma farmacéutica que contiene monoterpeno para la administración peroral en forma de una cápsula, en particular en forma de una cápsula con estructura núcleo/envuelta con envuelta multicapa, tal como se define en una de las reivindicaciones anteriores, en el que

(i) en una primera etapa de procedimiento se provee a un núcleo de cápsula, que contiene al menos un principio activo que contiene monoterpeno, en particular al menos un monoterpeno, de una primera envuelta de cápsula que rodea el núcleo de cápsula, en particular que rodea directamente el núcleo de cápsula, que da estructura y/o que da forma y

20 (ii) en una segunda etapa de procedimiento posterior se provee a la primera envuelta de cápsula de una segunda envuelta de cápsula, que rodea la primera envuelta de cápsula, en particular que rodea directamente la primera envuelta de cápsula, preferentemente en forma de un recubrimiento, en particular en forma de un recubrimiento resistente a los jugos gástricos, pero entérico, utilizándose para la producción de la segunda envuelta de cápsula al menos dos componentes, estando formado un primer componente ("componente 1") a base de ácido algínico o sus sales o ésteres fisiológicamente compatibles y un segundo componente ("componente 2") a base de celulosa, aplicándose el primer y el segundo componentes para la producción de la segunda envuelta de cápsula juntos en forma de una solución y/o una dispersión acuosas, ajustándose la solución y/o la dispersión a valor básico y presentando la forma farmacéutica obtenida un porcentaje en peso de la segunda envuelta de cápsula, dependiendo de la forma farmacéutica, en el intervalo del 0,5 al 4 % en peso.

30 12. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la solución y/o la dispersión se ajustan a valor básico por medio de una solución acuosa de amoníaco; y/o en el que la solución y/o la dispersión se aplican a temperaturas en el intervalo de 10 a 70 °C, en particular de 15 a 60 °C, preferentemente de 20 a 50 °C, preferentemente de 25 a 40 °C; aplicándose la solución y/o la dispersión por medio de procedimientos de inmersión y/o de pulverización, en particular por medio de procedimientos de pulverización; y/o aplicándose en una etapa final (iii) al menos un recubrimiento, en particular a base de lacas o ceras así como mezclas y combinaciones de las mismas, sobre la segunda envuelta de cápsula, en particular directamente sobre la segunda envuelta de cápsula.

