

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 592 504**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2004 E 10075739 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2279729**

54 Título: **Preparaciones de liberación controlada**

30 Prioridad:

17.07.2003 US 487968 P

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

30.11.2016

73 Titular/es:

**BANNER LIFE SCIENCES, LLC (100.0%)
4125 Premier Drive
High Point, North Carolina 27265, US**

72 Inventor/es:

**HASSAN, EMAELDIN M.;
CHIDAMBARAM, NACHIAPPAN y
FATMI, AQEEL A.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 592 504 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

Preparaciones de liberación controlada

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere, en general, a preparaciones de liberación controlada y a cápsulas blandas. La invención se refiere además a emulsiones y suspensiones, incluyendo composiciones y métodos de fabricación de cápsulas de liberación controlada donde el relleno contiene una suspensión y/o una emulsión.

10

10 **Antecedentes de la invención**

Las preparaciones de liberación controlada han supuesto un desarrollo vital en las ciencias del cuidado de la salud. Una ventaja de tales medicamentos es una conformidad mejorada del paciente, especialmente cuando los pacientes están bajo múltiples tratamientos o tratamientos crónicos. Respecto a la necesidad de aumentar las tasas de conformidad, se observa que la población creciente de personas ancianas aumenta adicionalmente la demanda de una medicación de liberación controlada. Los pacientes más ancianos a menudo tienen una dificultad particular con la conformidad hacia dosificaciones diarias múltiples, especialmente en el contexto de una multiplicidad de medicaciones requeridas.

20

Aunque la conformidad del paciente es un beneficio inmediato de los productos de liberación controlada, la minimización de los efectos secundarios de potentes medicinas también es una ventaja deseable de las preparaciones de liberación controlada. Por ejemplo, la taquicardia, un efecto secundario bien conocido del fármaco cardiovascular nifedipina, puede controlarse significativamente cuando se administra el fármaco en una forma de liberación controlada. De hecho, usar preparaciones de liberación controlada ayuda a evitar altas concentraciones de fármaco repentinas de fármacos en la circulación sistémica y reduce los posteriores efectos adversos o toxicidad.

25

Las tecnologías de liberación controlada se clasifican en general como de naturaleza de "matriz" o "película". El tipo matriz se usa principalmente en comprimidos que usan materiales poliméricos o lípidos que controlan tanto la penetración de agua como la liberación del principio activo en el entorno circundante. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 4.882.167 describe composiciones de comprimidos que contienen un polímero de carbohidrato hidrófobo, por ejemplo etilcelulosa, y un material de cera, tal como cera de carnauba, y preparado por compresión directa. A pesar de la aparente simplicidad de la técnica de compresión directa, esta tiene limitaciones cuando se aplica a principios activos potentes de baja dosis. Las bajas cantidades de fármacos potentes no se distribuyen demasiado bien en una matriz comprimida directamente debido a las diferencias no controladas en el tamaño de partícula y densidad entre las partículas de fármaco y de matriz. Tales diferencias normalmente conducen a una ausencia de distribución homogénea del fármaco en la matriz y una ausencia de uniformidad del contenido. Para superar las limitaciones de la fabricación de matriz de compresión directa a menudo se aplica una técnica de granulación en húmedo. Un ejemplo del procedimiento de granulación en húmedo se describe en la patente de Estados Unidos n.º 6.572.889 de Guo, donde la granulación de materiales activos tales como cabamazepina se realiza en presencia de agua y sustancias poliméricas. Aunque la granulación en húmedo básicamente mejora la distribución de un material activo en una matriz, aún se considera una técnica tediosa y que consume tiempo.

30

35

40

La segunda tecnología principal para preparaciones orales de liberación controlada es la aplicación de revestimientos o películas para controlar la liberación del fármaco desde las partículas (por ejemplo, gránulos o microcápsulas) o dosis unitarias tales como comprimidos. Las patentes de Estados Unidos n.º 5.871.776 y 4.572.833 proporcionan detalles de preparación de partículas de liberación controlada que pueden cargarse en cápsulas de gelatina duras o comprimirse en comprimidos. Aunque los gránulos o microcápsulas son bastante populares en los productos de liberación controlada, se consideran un producto intermedio que requiere etapas de fabricación adicionales para producir una forma de dosificación útil adecuada para consumo directo por los pacientes. Por otro lado, el revestimiento de dosis unitarias tales como comprimidos parece un enfoque más directo hacia la fabricación de productos farmacéuticos orales de liberación controlada. El revestimiento de comprimidos para fines de liberación controlada se conoce bastante bien en la industria farmacéutica desde hace un largo periodo de tiempo, y se ilustra muy bien en los libros de texto farmacéuticos convencionales (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Industries, 18ª edición, páginas 1666 a 1675. Alfonso Gennaro, editor, Mack Publishing Co. Easton, PA, 1990). Como esperarían los expertos en la materia, el recubrimiento de una dosis unitaria tiene muchos inconvenientes que podrían conducir a fallos de rendimiento debido a defectos en el revestimiento, tal como pinchazos y adherencias.

45

50

55

Las cápsulas blandas se han ensayado como un sistema de liberación controlada de fármacos por Cohen, *et al.* (patente de Estados Unidos n.º 4.795.642), donde un relleno acuoso de la goma de polisacárido alginato sódico forma un gel en presencia de elementos catiónicos tales como iones de metal pesado. Sin embargo, la fabricación de cápsulas blandas actualmente es la técnica menos utilizada para producir preparaciones orales de liberación controlada.

60

65

El documento US4695450 divulga emulsiones anhidras que comprenden agentes activos que pueden encapsularse, particularmente en cápsulas de gelatina blandas. Las emulsiones comprenden una fase oleosa (por ejemplo, aceite

vegetal) y una fase de líquidos solubles en agua pero anhidros, por ejemplo polietilenglicoles con un peso molecular de 300-20.000. La fase hidrófila puede comprender además ésteres o éteres de celulosa como agentes de hinchado o espesamiento.

5 Sumario de la invención

La presente invención proporciona numerosos sistemas de matriz basados en lípidos y materiales lipófilos, ya sea en solitario o en presencia de una fase hidrófila. Las matrices descritas tienen una superficie hidrófoba en contacto con la carcasa de la cápsula hidrófila para minimizar cualquier interacción potencial carcasa-relleno, como se describe en cualquier sitio donde las cápsulas blandas se carguen con materiales hidrófilos tales como polietilenglicol o vehículos similares.

Esta invención proporciona una cápsula blanda de liberación controlada que tiene una carcasa y un relleno de matriz que comprende un principio activo o un fármaco, en la que el relleno de matriz consiste en dos fases en forma de una emulsión, en la que la emulsión comprende una fase interna hidrófila que consiste esencialmente en polietilenglicol de peso molecular que varía de aproximadamente 200 a aproximadamente 8.000, metil celulosa y un principio activo o un fármaco y un lípido o fase externa lipófila; y en la que la relación de la fase interna a la fase externa es de aproximadamente 0,5:10 a aproximadamente 1:1 en peso y un método de fabricación de una cápsula blanda de liberación controlada, comprendiendo el método

- a) dispersar el principio activo o el fármaco en una fase interna para formar una solución o una suspensión transparentes usando un propulsor o una mezcladora de homogeneización;
- b) añadir la fase interna a una fase externa fundida que contiene al menos un tensioactivo en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % en peso para formar una mezcla resultante;
- c) formar una emulsión a partir de la mezcla resultante sometiendo la mezcla a fuerzas mecánicas generadas por una mezcladora de propulsión, una homogeneizadora o una microfluidizadora;
- d) enfriar la emulsión de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 35 °C; y
- e) encapsular la emulsión usando una máquina de encapsulación de troquel rotatorio para formar la cápsula de liberación controlada.

La presente invención proporciona también composiciones y métodos de fabricación de medicamentos de liberación controlada en forma de dosificación de gel blando. La invención proporciona también métodos para fabricar el relleno de un gel blando de liberación controlada en forma de una suspensión, donde parte o todo el principio activo o el fármaco se suspenden o disuelven en una matriz bifásica. Se proporcionan también composiciones y métodos donde el principio activo o fármaco de un medicamento se incorpora en una matriz bifásica. La matriz bifásica comprende una emulsión de material hidrófilo como la fase interna, o fase hidrófoba, y una fase externa lipídica o lipófila.

En un aspecto, la invención se refiere a una cápsula blanda de liberación controlada que tiene una carcasa y un relleno de matriz, en la que el relleno de matriz incluye un principio activo o un fármaco incorporados como partículas sólidas en un líquido o material lipófilo. El lípido o material lipófilo puede ser un aceite vegetal, aceite vegetal hidrogenado, ácido graso, cera, éster de ácido graso o una combinación de los mismos. El relleno de matriz puede incluir un regulador de liberación que puede ser una sal de ácido graso, éster de ácido graso o derivado de polioxietileno de ácido graso. El regulador de liberación puede ser un tensioactivo que tenga un valor del equilibrio hidrófilo/lipófilo (HLB) entre aproximadamente 3 y aproximadamente 40.

El principio activo o fármaco puede ser un fármaco antiinflamatorio no esteroideo o un antiasmático. El principio activo o el fármaco pueden ser diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno, ketoprofeno, celecoxib o teofilina. La relación del principio activo o del fármaco respecto al relleno de matriz puede ser de aproximadamente 1:9 a aproximadamente 1:1 en peso. La relación puede ser también de aproximadamente 1:8 a aproximadamente 1:1 en peso.

La presente invención se refiere a una cápsula blanda de liberación controlada que tiene una carcasa y un relleno de matriz que incluye un principio activo o un fármaco, en la que el estado físico de la matriz puede ser un semifluido o un estado sólido estructurado. En algunas realizaciones, la matriz puede ser un fluido o semifluido a temperatura ambiente o a una temperatura corporal del sujeto a la cual se pretende administrar la cápsula. En algunas realizaciones, el principio activo o el fármaco pueden ser parcialmente solubles en la matriz y al menos una porción del principio activo o del fármaco puede estar en forma sólida en la matriz.

La presente invención se refiere a una cápsula blanda de liberación controlada que incluye una carcasa y un relleno de matriz, en la que el relleno de matriz incluye dos fases en forma de una emulsión. En algunas realizaciones, la emulsión puede ser una emulsión de tipo agua en aceite. La emulsión puede incluir un tensioactivo o una combinación de tensioactivos que tienen valores de HLB que varían de aproximadamente 2 a aproximadamente 20. Los valores de HLB pueden variar también de aproximadamente 5 a aproximadamente 15.

En algunas realizaciones, el principio activo o el fármaco pueden ser un antiasmático, analgésico narcótico, antagonista narcótico o fármaco cardiovascular. El principio activo o el fármaco pueden ser diltiazem, nifedipina,

oxicodona, morfina, análogos de morfina o antagonistas de morfina.

En algunas realizaciones, la relación del principio activo o del fármaco al relleno de matriz puede ser de aproximadamente 1:100 a aproximadamente 1:2 en peso. La relación puede ser también de aproximadamente 1:50 a aproximadamente 1:3 en peso.

5 La emulsión incluye una fase interna hidrófila y una fase externa lipídica o lipófila. La fase interna consiste esencialmente en polietilenglicol de peso molecular que varía de aproximadamente 200 a aproximadamente 8.000, metil celulosa y un principio activo o un fármaco. La fase interna también puede estar estructurada.

10 La fase externa puede incluir un aceite vegetal, aceite vegetal hidrogenado, ácido graso, cera, éster de ácido graso o una combinación de los mismos.

El principio activo o el fármaco pueden dispersarse en la fase interna como una forma de solución o suspensión.

15 La relación de la fase interna a la fase externa es de aproximadamente 0,5:10 a aproximadamente 1:1 en peso. La relación puede ser también de aproximadamente 1:9 a aproximadamente 1:1 en peso.

20 En otro aspecto, la invención se refiere a una cápsula blanda de liberación controlada que tiene una carcasa y un relleno de matriz, en la que el relleno de matriz incluye dos fases en forma de una emulsión, con un principio activo o un fármaco distribuidos en ambas fase interna y externa. El principio activo o el fármaco pueden estar en forma de partículas sólidas. El principio activo o el fármaco pueden estar presente como partículas sólidas incorporadas tanto en la fase interna como en la fase externa.

25 También se describe en este documento un método de fabricación de un relleno de matriz para una cápsula blanda de liberación controlada que incluye aplicar calor a los componentes de la matriz durante el mezclado, o antes del mezclado, a aproximadamente el punto de fusión de la composición del relleno de matriz; y mezclar el principio activo o el fármaco con los ingredientes de matriz lipídicos o lipófilos usando fuerzas mecánicas o ultrasónicas para formar el relleno de matriz. El relleno de matriz puede ser fluido, de manera que pueda encapsularse usando una máquina de encapsulación de troquel rotatorio. Los componentes de matriz pueden calentarse a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 70 °C. Los componentes de matriz pueden calentarse también a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 50 °C.

35 La presente invención se refiere a un método de fabricación de una cápsula blanda de liberación controlada, en la que el relleno de matriz incluye dos fases en forma de una emulsión. El método incluye (a) dispersar el principio activo o el fármaco en una fase interna para formar una solución transparente o suspensión usando mezcladoras de propulsión u homogeneización; (b) añadir los materiales de fase interna a una fase externa fundida que contiene al menos un tensioactivo en una cantidad de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 % en peso para formar una mezcla resultante; (c) formar una emulsión a partir de la mezcla resultante sometiendo la mezcla a fuerzas mecánicas generadas por una mezcladora de propulsión, una homogeneizadora o una microfluidizadora; (d) enfriar la emulsión de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 35 °C; y (e) encapsular la emulsión usando una máquina de encapsulación de troquel rotatorio para formar la cápsula de liberación controlada.

Descripción detallada de la invención

45 Las cápsulas blandas de liberación controlada de acuerdo con la invención comprenden una carcasa y un relleno de matriz. El relleno de matriz es una matriz de tipo emulsión.

50 Como se describe en este documento en un relleno de matriz de tipo suspensión, el principio activo o el fármaco se incorporan en el relleno de matriz como partículas sólidas en materiales lipídicos o lipófilos tales como aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados, ácidos grasos, ceras o ésteres de ácido graso o una combinación de los mismos. La composición de matriz puede contener además un regulador de liberación para modificar el perfil de liberación para adecuarlo a un requisito terapéutico óptimo. El regulador de liberación puede ser un agente superficialmente activo que potencie la penetración de agua en la matriz lipídica o lipófila, para aumentar la liberación de fármaco. Los ejemplos de reguladores de liberación son sales de ácido graso, ésteres de ácido graso o derivados de polioxietileno de ácido graso. Los tensioactivos que tienen valor de HLB entre aproximadamente 3 y aproximadamente 40 pueden seleccionarse como reguladores de liberación. La característica de equilibrio hidrófilo/lipófilo (HLB) de los tensioactivos puede determinarse de acuerdo con "Physical Pharmacy: Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences," cuarta edición, pág. 371-373, A. Martin, Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (1993).

60 En un relleno de matriz de tipo suspensión, como se describe en este documento, la matriz, a temperatura ambiente o corporal, puede estar en un estado fluido o de sólido estructurado (sólido, semisólido o gel). El fármaco puede ser parcialmente soluble en la matriz mientras que el resto del fármaco está en una forma sólida. La presencia de fármaco en dos formas físicas, en particular sólidas y solución, puede ser útil proporcionando patrones de liberación 65 dobles donde un estado del fármaco se libera más rápido que la otra forma.

La invención se refiere a rellenos de tipo emulsión. Tales rellenos se describen en este documento como rellenos de "tipo emulsión" porque comprenden una emulsión. Los rellenos de matriz para estas realizaciones pueden caracterizarse generalmente como rellenos de tipo emulsión, incluso aunque el principio activo o fármaco pueda estar presente como una suspensión en una o más fases de las emulsiones de las realizaciones como se describe en este documento.

El relleno de matriz de gel blando de la presente invención comprende dos fases en forma de una emulsión (matriz de tipo emulsión). La emulsión puede ser una emulsión de tipo agua en aceite. La fase interna hidrófila consiste esencialmente en el polietilenglicol con un peso molecular que varía de aproximadamente 200 a aproximadamente 8.000, metil celulosa, y un principio activo o un fármaco. El estado de fase interna puede ser "fluido" o "estructurado". Una fase interna "fluida", como se usa en este documento, significa un líquido fluible cuyos glóbulos pueden agregarse para formar un glóbulo más grande. Una fase interna "estructurada", como se usa en este documento, significa un sólido, semisólido o un gel cuya forma es relativamente estable y que normalmente no se agrega para formar un glóbulo grande. Una fase interna estructurada, por lo tanto, proporciona una liberación de fármaco más controlada y estabiliza el estado físico de la matriz.

La fase externa de la emulsión del relleno de matriz comprende materiales lipídicos o lipófilos similares a aquellos descritos anteriormente. El principio activo o el fármaco pueden dispersarse en la fase interna como una solución y/o una suspensión. La matriz de emulsión puede contener un tensioactivo o combinación de tensioactivos que tienen valores de HLB que varían de aproximadamente 2 a aproximadamente 20. El intervalo de HLB puede ser también de aproximadamente 5 a aproximadamente 15.

Donde el relleno de matriz es de un tipo emulsión, el fármaco se distribuye en ambas fases externa e interna. Una porción del principio activo o del fármaco en forma de partículas sólidas puede incorporarse en la fase interna, mientras que otra porción se dispersa en la fase externa como partículas sólidas.

Esta invención proporciona también métodos para preparar productos de liberación controlada en una forma de cápsula blanda. Los métodos son aplicables para la producción de preparaciones de liberación controlada de fármacos de baja dosis (potencia) que son altamente solubles en agua. Los métodos son adecuados también para preparar productos de liberación controlada de fármacos moderadamente solubles en agua y relativamente menos potentes.

Las composiciones de relleno de matriz de tipo suspensión pueden usarse para fármacos que son moderadamente solubles en agua a una dosificación entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 500 mg.

Tales fármacos incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos y antiasmáticos, por ejemplo diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno, ketoprofeno, celecoxib, y teofilina.

El relleno de matriz de tipo emulsión de la presente invención puede usarse para moléculas altamente solubles en agua tales como antiasmáticos, analgésicos narcóticos y antagonistas analgésicos así como fármacos cardiovasculares, por ejemplo diltiazem, nifedipina, oxicodona, morfina, análogos de morfina y antagonistas de morfina.

El relleno de matriz de tipo suspensión puede fabricarse mezclando el principio activo o el fármaco con los ingredientes de matriz lipídicos o lipófilos usando fuerzas mecánicas e ultrasónicas. La aplicación de calor durante o antes del mezclado tiene el beneficio de reducir la viscosidad de la matriz. Una viscosidad de matriz reducida, a su vez, da como resultado un mezclado más eficiente. Los materiales de matriz pueden calentarse a una temperatura a o cerca del punto de fusión de la matriz compuesta. El punto de fusión de la matriz compuesta puede funcionar en el intervalo de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 70 °C. El intervalo del punto de fusión de la composición de matriz puede ser también de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 50 °C. La relación de fármaco a matriz puede concentrarse lo suficiente para proporcionar una masa total baja por dosis unitaria, aunque aún puede ser fluida para permitir la encapsulación usando una máquina de encapsulación de troquel rotatorio. Una relación de fármaco a matriz trabajable es de aproximadamente 1:9 a aproximadamente 1:1 en peso. El intervalo de relación de fármaco a matriz puede ser también de aproximadamente 1:8 a aproximadamente 1:1 en peso.

El relleno de matriz de tipo emulsión de la presente invención puede fabricarse dispersando el principio activo o el fármaco en la fase interna para proporcionar una solución o suspensión transparente. El principio activo o el fármaco pueden dispersarse usando mezcladoras de propulsión u homogeneización. Los materiales de fase interna pueden añadirse después a la fase externa fundida que contiene tensioactivo de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 % en peso. La emulsión puede prepararse usando fuerzas mecánicas generadas por una mezcladora de propulsión, una homogeneizadora o una microfluidizadora. La matriz después se enfría a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 35 °C para encapsulación usando una máquina de encapsulación de troquel rotatorio. La relación de trabajo de fase interna a externa es de aproximadamente 0,5:10 a aproximadamente 1:1 en peso. El intervalo de relación puede ser también de aproximadamente 1:9 a aproximadamente 1:1 en peso. La relación de fármaco a matriz trabajable puede ser de aproximadamente 1:100 a aproximadamente 1:2 en peso. El intervalo de fármaco a matriz puede ser también de aproximadamente 1:50 a

aproximadamente 1:3 en peso.

Se describen también en este documento rellenos de matriz que se encapsulan en cápsulas de carcasa dura. Una guía respecto a la tecnología de relleno de cápsulas duras puede encontrarse en Walker, S.E., *et al.*, "The filling of molten and thixotropic formulaci3n into hard gelatin capsules," J. Pharm. Pharmacol. 32: 389-393 (1980); McTaggart, C., *et al.*, "The evaluation of an automatic system for filling liquids into hard gelatin capsules," J. Pharm. Pharmacol. 36: 119-121 (1984); Hawley, A.R. *et al.*, "Physical and chemical characterization of thermosoftened bases for molten filled hard gelatin capsule formulaci3n," Drug. Devel. Ind. Pharm. 18 (16): 1719 (1992); y Cade, D., *et al.*, "Liquid filled and sealed hard gelatin capsules," Acta Pharm. Technol. 33 (2): 97-100 (1987).

Los siguientes ejemplos est3n destinados a fines de ilustraci3n 3nicamente y no deben interpretarse como limitativos de ninguna manera del alcance de la invenci3n.

15 Ejemplos

Formulaci3n 1:

| <i>Ingredientes</i> | <i>Cantidad (% p/p)</i> |
|---------------------------------|-------------------------|
| Clorhidrato de diltiazem | 5,00 |
| Aceite de semilla de soja | 6,24 |
| Manteca vegetal | 60,00 |
| Copos vegetales | 12,00 |
| Monooleato de glicerilo | 2,35 |
| Span 60* | 0,16 |
| Metil celulosa | 1,50 |
| PEG 3350 | 4,50 |
| PEG 400 | 8,25 |
| <i>*estearato de sorbitano.</i> | |

Procedimiento:

La manteca vegetal, los copos vegetales, el monooleato de glicerilo, el Span 60 y el aceite de semilla de soja se fundieron juntos de 50° a 70 °C (fase cerosa o lip3fila). La metil celulosa, el PEG 3350 y el PEG 400 se fundieron por separado de 50 ° a 70 °C (fase acuosa). Se dispers3 el clorhidrato de diltiazem en la fase acuosa fundida y se a3adi3 lentamente a la fase cerosa con homogeneizaci3n, mientras se mantenía la temperatura entre 50 °C y 70 °C. La fase de emulsi3n homogénea resultante se enfri3 y encapsul3.

Evaluaci3n:

Las cápsulas rellenas se sometieron a disoluci3n como para USP usando el m3todo de paletas en agua destilada a 100 RPM.

Resultado:

El T₅₀ (tiempo requerido para una disoluci3n del 50 %) es de aproximadamente 18 h.

Nota: el procedimiento y evaluaci3n seguidos para la Formulaci3n 1 se usaron tambi3n para las Formulaciones 2-24 a continuaci3n.

Formulaci3n 2:

| <i>Ingredientes</i> | <i>Cantidad (% p/p)</i> |
|---------------------------|-------------------------|
| Clorhidrato de diltiazem | 5,00 |
| Aceite de semilla de soja | 27,84 |
| Manteca vegetal | 38,40 |
| Copos vegetales | 12,00 |
| Monooleato de glicerilo | 2,35 |
| Span 60 | 0,16 |
| Metil celulosa | 1,50 |
| PEG 3350 | 4,50 |
| PEG 400 | 8,25 |

Resultado: el T₅₀ (tiempo requerido para una disoluci3n del 50 %) es de aproximadamente 3 h.

Formulaci3n 3:

| <i>Ingredientes</i> | <i>Cantidad (% p/p)</i> |
|--------------------------|-------------------------|
| Clorhidrato de diltiazem | 5,00 |

ES 2 592 504 T3

| | |
|---------------------------|-------|
| Aceite de semilla de soja | 23,84 |
| Manteca vegetal | 42,40 |
| Copos vegetales | 12,00 |
| Monooleato de glicerilo | 2,35 |
| Span 60 | 0,16 |
| Metil celulosa | 1,50 |
| PEG 3350 | 4,50 |
| PEG 400 | 8,25 |

Resultado: el T₅₀ (tiempo requerido para una disolución del 50 %) es de aproximadamente 1 h.

Formulación 4

| <i>Ingredientes</i> | <i>Cantidad (% p/p)</i> |
|---------------------------|-------------------------|
| Clorhidrato de diltiazem | 10,00 |
| Aceite de semilla de soja | 4,68 |
| Manteca vegetal | 44,70 |
| Copos vegetales | 9,00 |
| Monooleato de glicerilo | 2,70 |
| Span 60 | 0,12 |
| Lecitina | 0,30 |
| Metil celulosa | 3,00 |
| PEG 3350 | 9,00 |
| PEG 400 | 16,50 |

5

Resultado: el T₅₀ (tiempo requerido para una disolución del 50 %) es de aproximadamente 4 h.

Formulación 5:

| <i>Ingredientes</i> | <i>Cantidad (% p/p)</i> |
|---------------------------|-------------------------|
| Clorhidrato de diltiazem | 10,00 |
| Aceite de semilla de soja | 20,88 |
| Manteca vegetal | 25,50 |
| Copos vegetales | 12,00 |
| Monooleato de glicerilo | 2,70 |
| Span 60 | 0,12 |
| Lecitina | 0,30 |
| Metil celulosa | 3,00 |
| PEG 3350 | 9,00 |
| PEG 400 | 16,50 |

10 Resultado: el T₅₀ (tiempo requerido para una disolución del 50 %) es de aproximadamente 8 h.

Formulación 6:

| <i>Ingredientes</i> | <i>Cantidad (% p/p)</i> |
|---------------------------|-------------------------|
| Clorhidrato de diltiazem | 10,00 |
| Aceite de semilla de soja | 20,88 |
| Manteca vegetal | 28,50 |
| Copos vegetales | 9,00 |
| Monooleato de glicerilo | 2,70 |
| Span 60 | 0,12 |
| Lecitina | 0,30 |
| Metil celulosa | 3,00 |
| PEG 3350 | 12,00 |
| PEG 400 | 13,50 |

Resultado: T₅₀ (el tiempo requerido para una disolución del 50 %) es de aproximadamente 3,5 h.

15

Formulación 7

| <i>Ingredientes</i> | <i>Cantidad (% p/p)</i> |
|---------------------------|-------------------------|
| Clorhidrato de diltiazem | 10,00 |
| Aceite de semilla de soja | 27,00 |
| Manteca vegetal | 13,88 |
| Copos vegetales | 18,00 |
| Monooleato de glicerilo | 2,70 |
| Span 60 | 0,12 |
| Lecitina | 0,30 |
| Metil celulosa | 3,00 |

ES 2 592 504 T3

| | |
|----------|-------|
| PEG 3350 | 9,00 |
| PEG 400 | 16,50 |

Resultado: el T₅₀ (el tiempo requerido para una disolución del 50 %) es de aproximadamente 4 h.

Formulación 8:

| <i>Ingredientes</i> | <i>Cantidad (% p/p)</i> |
|---------------------------|-------------------------|
| Clorhidrato de diltiazem | 10,00 |
| Aceite de semilla de soja | 27,00 |
| Manteca vegetal | 13,88 |
| Copos vegetales | 18,00 |
| Monooleato de glicerilo | 2,70 |
| Span 60 | 0,12 |
| Lecitina | 0,30 |
| Metil celulosa | 3,00 |
| PEG 3350 | 12,00 |
| PEG 400 | 13,50 |

5 Resultado: el T₅₀ (tiempo requerido para una disolución del 50 %) es de aproximadamente 11 h.

Formulación 9:

| <i>Ingredientes</i> | <i>Cantidad (% p/p)</i> |
|---------------------------|-------------------------|
| Clorhidrato de diltiazem | 10,00 |
| Aceite de semilla de soja | 23,38 |
| Manteca vegetal | 24,00 |
| Cera de abejas amarilla | 6,00 |
| Copos vegetales | 6,00 |
| Monooleato de glicerilo | 2,70 |
| Span 60 | 0,12 |
| Lecitina | 0,30 |
| Metil celulosa | 3,00 |
| PEG 3350 | 9,00 |
| PEG 400 | 16,50 |

Resultado: el T₅₀ (tiempo requerido para una disolución del 50 %) es de aproximadamente 10 h.

10

Formulación 10:

| <i>Ingredientes</i> | <i>Cantidad (% p/p)</i> |
|---------------------------|-------------------------|
| Clorhidrato de diltiazem | 10,00 |
| Aceite de semilla de soja | 18,65 |
| Manteca vegetal | 20,00 |
| Cera de abejas amarilla | 5,00 |
| Copos vegetales | 5,00 |
| Monooleato de glicerilo | 3,00 |
| Span 60 | 0,12 |
| Lecitina | 0,30 |
| Metil celulosa | 3,00 |
| PEG 3350 | 9,00 |
| PEG 400 | 16,50 |

Resultado: el T₅₀ (tiempo requerido para una disolución del 50 %) es de aproximadamente 3,5 h.

15

Formulación 11:

| <i>Ingredientes</i> | <i>Cantidad (% p/p)</i> |
|---------------------------|-------------------------|
| Clorhidrato de diltiazem | 10,00 |
| Aceite de semilla de soja | 23,38 |
| Manteca vegetal | 24,00 |
| Cera de abejas amarilla | 6,00 |
| Copos vegetales | 6,00 |
| Monooleato de glicerilo | 2,70 |
| Span 60 | 0,12 |
| Lecitina | 0,30 |
| Metil celulosa | 3,00 |
| PEG 3350 | 15,00 |
| PEG 400 | 10,50 |

ES 2 592 504 T3

Resultado: el T₅₀ (tiempo requerido para una disolución del 50 %) es aproximadamente >24 h.

Formulación 12:

| <i>Ingredientes</i> | <i>Cantidad (% p/p)</i> |
|---------------------------|-------------------------|
| Clorhidrato de diltiazem | 10,00 |
| Aceite de semilla de soja | 18,65 |
| Manteca vegetal | 20,00 |
| Cera de abejas amarilla | 5,00 |
| Copos vegetales | 5,00 |
| Monooleato de glicerilo | 3,00 |
| Span 60 | 0,12 |
| Lecitina | 0,30 |
| Metil celulosa | 3,00 |
| PEG 3350 | 15,00 |
| PEG 400 | 10,50 |

5 Resultado: el T₅₀ (tiempo requerido para una disolución del 50 %) es aproximadamente >24 h.

Formulación 13:

| <i>Ingredientes</i> | <i>Cantidad (% p/p)</i> |
|---------------------------|-------------------------|
| Clorhidrato de diltiazem | 10,00 |
| Aceite de semilla de soja | 10,39 |
| Manteca vegetal | 31,99 |
| Cera de abejas amarilla | 8,00 |
| Copos vegetales | 8,00 |
| Monooleato de glicerilo | 2,70 |
| Span 60 | 0,12 |
| Lecitina | 0,30 |
| Metil celulosa | 3,00 |
| PEG 3350 | 9,00 |
| PEG 400 | 16,50 |

Resultado: el T₅₀ (tiempo requerido para una disolución del 50 %) es de aproximadamente 6,5 h.

10

Formulación 14:

| <i>Ingredientes</i> | <i>Cantidad (% p/p)</i> |
|---------------------------|-------------------------|
| Clorhidrato de diltiazem | 10,00 |
| Aceite de semilla de soja | 8,66 |
| Manteca vegetal | 26,67 |
| Cera de abejas amarilla | 6,67 |
| Copos vegetales | 6,67 |
| Monooleato de glicerilo | 3,00 |
| Span 60 | 0,10 |
| Lecitina | 0,25 |
| Metil celulosa | 4,00 |
| PEG 3350 | 12,00 |
| PEG 400 | 22,00 |

Resultado: el T₅₀ (tiempo requerido para una disolución del 50 %) es de aproximadamente 3,5 h.

15

Formulación 15:

| <i>Ingredientes</i> | <i>Cantidad (% p/p)</i> |
|---------------------------|-------------------------|
| Clorhidrato de diltiazem | 10,00 |
| Aceite de semilla de soja | 10,34 |
| Manteca vegetal | 32,00 |
| Cera de abejas amarilla | 8,00 |
| Copos vegetales | 8,00 |
| Monooleato de glicerilo | 2,50 |
| Span 60 | 0,10 |
| Lecitina | 0,30 |
| Metil celulosa | 3,00 |
| PEG 3350 | 15,00 |
| PEG 400 | 10,50 |

Resultado: el T₅₀ (tiempo requerido para una disolución del 50 %) es aproximadamente >24 h.

Formulación 16:

| <i>Ingredientes</i> | <i>Cantidad (% p/p)</i> |
|---------------------------|-------------------------|
| Clorhidrato de diltiazem | 10,00 |
| Aceite de semilla de soja | 8,66 |
| Manteca vegetal | 26,67 |
| Cera de abejas amarilla | 6,67 |
| Copos vegetales | 6,67 |
| Monooleato de glicerilo | 3,00 |
| Span 60 | 0,10 |
| Lecitina | 0,25 |
| Metil celulosa | 4,00 |
| PEG 3350 | 20,00 |
| PEG 400 | 14,00 |

Resultado: el T₅₀ (tiempo requerido para una disolución del 50 %) es de aproximadamente 6,5 h.

5

Formulación 17:

| <i>Ingredientes</i> | <i>Cantidad (% p/p)</i> |
|---------------------------|-------------------------|
| Clorhidrato de diltiazem | 10,00 |
| Aceite de semilla de soja | 46,34 |
| Manteca vegetal | 8,00 |
| Cera de abejas amarilla | 2,00 |
| Copos vegetales | 2,00 |
| Monooleato de glicerilo | 2,70 |
| Span 60 | 0,12 |
| Lecitina | 0,30 |
| Metil celulosa | 3,00 |
| PEG 3350 | 15,00 |
| PEG 400 | 10,50 |

Resultado: el T₅₀ (tiempo requerido para una disolución del 50 %) es de aproximadamente 1,5 h.

Formulación 18:

| <i>Ingredientes</i> | <i>Cantidad (% p/p)</i> |
|---------------------------|-------------------------|
| Clorhidrato de diltiazem | 10,00 |
| Aceite de semilla de soja | 38,66 |
| Manteca vegetal | 6,67 |
| Cera de abejas amarilla | 1,67 |
| Copos vegetales | 1,67 |
| Monooleato de glicerilo | 3,00 |
| Span 60 | 0,10 |
| Lecitina | 0,25 |
| Metil celulosa | 4,00 |
| PEG 3350 | 20,00 |
| PEG 400 | 14,00 |

10

Resultado: el T₅₀ (tiempo requerido para una disolución del 50 %) es de aproximadamente 1,5 h.

Formulación 19:

| <i>Ingredientes</i> | <i>Cantidad (% p/p)</i> |
|---------------------------|-------------------------|
| Clorhidrato de diltiazem | 10,00 |
| Aceite de semilla de soja | 34,34 |
| Manteca vegetal | 16,00 |
| Cera de abejas amarilla | 4,00 |
| Copos vegetales | 4,00 |
| Monooleato de glicerilo | 2,70 |
| Span 60 | 0,12 |
| Lecitina | 0,30 |
| Metil celulosa | 3,00 |
| PEG 3350 | 15,00 |
| PEG 400 | 10,50 |

15 Resultado: el T₅₀ (tiempo requerido para una disolución del 50 %) es de aproximadamente 20 h.

Formulación 20:

| <i>Ingredientes</i> | <i>Cantidad (% p/p)</i> |
|---------------------------|-------------------------|
| Clorhidrato de diltiazem | 10,00 |
| Aceite de semilla de soja | 28,66 |
| Manteca vegetal | 13,33 |
| Cera de abejas amarilla | 3,33 |
| Copos vegetales | 3,33 |
| Monooleato de glicerilo | 3,00 |
| Span 60 | 0,10 |
| Lecitina | 0,25 |
| Metil celulosa | 4,00 |
| PEG 3350 | 20,00 |
| PEG 400 | 14,00 |

Resultado: el T₅₀ (tiempo requerido para una disolución del 50 %) es de aproximadamente 20 h.

5

Formulación 21:

| <i>Ingredientes</i> | <i>Cantidad (% p/p)</i> |
|---------------------------|-------------------------|
| Clorhidrato de diltiazem | 5,00 |
| Aceite de semilla de soja | 12,46 |
| Manteca vegetal | 52,50 |
| Copos vegetales | 3,50 |
| Monooleato de glicerilo | 2,65 |
| Span 60 | 0,20 |
| Metil celulosa | 2,50 |
| PEG 900 | 15,75 |
| PEG 400 | 5,25 |

Resultado: el T₅₀ (tiempo requerido para una disolución del 50 %) es de aproximadamente 0,3 h.

Formulación 22:

| <i>Ingredientes</i> | <i>Cantidad (% p/p)</i> |
|----------------------------|-------------------------|
| Clorhidrato de diltiazem | 5,00 |
| Aceite de semilla de soja | 9,79 |
| Manteca vegetal | 27,50 |
| Copos vegetales | 2,75 |
| Monooleato de glicerilo | 2,75 |
| Monoestearato de glicerilo | 2,00 |
| Span 60 | 1,00 |
| Metil celulosa | 4,00 |
| PEG 900 | 8,40 |
| PEG 400 | 25,20 |

10

Resultado: el T₅₀ (tiempo requerido para una disolución del 50 %) es de aproximadamente 0,3 h.

Formulación de Referencia 23:

| <i>Ingredientes</i> | <i>Cantidad (% p/p)</i> |
|----------------------------|-------------------------|
| Famotidina | 1,00 |
| Aceite de semilla de soja | 12,00 |
| Manteca vegetal | 15,00 |
| Copos vegetales | 1,50 |
| Monooleato de glicerilo | 1,50 |
| Span 60 | 0,06 |
| Metil celulosa | 6,90 |
| Cremophor RH 40 | 0,69 |
| Monoestearato de glicerilo | 3,45 |
| PEG 400 | 57,96 |

15 Resultado: el T₅₀ (tiempo requerido para una disolución del 50 %) es de aproximadamente 0,6 h.

Formulación de Referencia 24:

| <i>Ingredientes</i> | <i>Cantidad (% p/p)</i> |
|----------------------------|-------------------------|
| Manteca vegetal | 25,00 |
| Metil celulosa | 11,30 |
| Cremophor RH 40 | 0,70 |
| Monoestearato de glicerilo | 3,50 |

ES 2 592 504 T3

PEG 400 59,50

Formulación 25 (doble liberación):

| <i>Ingredientes</i> | <i>Cantidad (% p/p)</i> |
|---------------------------|-------------------------|
| Clorhidrato de diltiazem | 10,33 |
| Aceite de semilla de soja | 36,15 |
| Manteca vegetal | 10,74 |
| Cera de abejas amarilla | 2,69 |
| Copos vegetales | 2,69 |
| Monooleato de glicerilo | 2,87 |
| Span 60 | 0,11 |
| Lecitina | 0,27 |
| Metil celulosa | 3,60 |
| PEG 3350 | 17,98 |
| PEG 400 | 12,59 |

Procedimiento:

5 La manteca vegetal, los copos vegetales, la cera de abejas amarilla, el monooleato de glicerilo, la lecitina, el Span 60 y el aceite de semilla de soja se fundieron juntos de 50° a 70 °C (fase cerosa). La metil celulosa, el PEG 3350 y el PEG 400 se fundieron por separado de 50° a 70 °C (fase acuosa). Aproximadamente un 77 % del clorhidrato de diltiazem se dispersó en la fase acuosa fundida y se añadió lentamente a la fase cerosa con homogeneización, mientras se mantenía la temperatura entre 50 ° y 70 °C. El 23 % del clorhidrato de diltiazem restante se añadió a la emulsión homogénea resultante final. La emulsión se enfrió y se encapsuló.

Evaluación:

15 Las cápsulas rellenas se sometieron a disolución tal como para USP usando el método de paletas en agua destilada a 100 RPM.

Resultado: el T₅₀ (tiempo requerido para una disolución del 50 %) es de aproximadamente 4,2 h.

20

Formulación 26:

| <i>Ingredientes</i> | <i>Cantidad (% p/p)</i> |
|---------------------------|-------------------------|
| Clorhidrato de oxicodona | 5,00 |
| Aceite de semilla de soja | 36,56 |
| Manteca vegetal | 11,00 |
| Cera de abejas amarilla | 2,75 |
| Copos vegetales | 2,75 |
| Monooleato de glicerilo | 3,35 |
| Span 60 | 0,55 |
| Lecitina | 0,28 |
| Metil celulosa | 4,00 |
| PEG 3350 | 20,00 |
| PEG 400 | 14,00 |

Procedimiento y Evaluación: el procedimiento adoptado fue como el descrito en la Formulación 1.

Resultado: el T₅₀ (tiempo requerido para una disolución del 50 %) es de aproximadamente 3,5 h.

25

Formulación 27:

| <i>Ingredientes</i> | <i>Cantidad (% p/p)</i> |
|---------------------------|-------------------------|
| Clorhidrato de oxicodona | 5,00 |
| Agua | 6,00 |
| Aceite de semilla de soja | 36,56 |
| Manteca vegetal | 11,00 |
| Cera de abejas amarilla | 2,75 |
| Copos vegetales | 2,75 |
| Monooleato de glicerilo | 3,10 |
| Span 60 | 0,55 |
| Lecitina | 0,28 |
| Metil celulosa | 4,00 |
| PEG 3350 | 20,00 |
| PEG 400 | 8,00 |

Procedimiento:

El procedimiento adoptado fue similar al de la Formulación 25, pero el fármaco modelo se disolvió en agua antes de añadirlo al resto de la formulación.

5

Evaluación:

Se sometieron cápsulas rellenas a disolución tal como para USP usando el método de paletas en agua destilada a 100 RPM.

10

Resultado: el T₅₀ (tiempo requerido para una disolución del 50 %) es aproximadamente >8 h.

Formulación de Referencia 28:

| <i>Ingredientes</i> | <i>Cantidad (% p/p)</i> |
|---------------------------|-------------------------|
| Teofilina | 10,00 |
| Aceite de semilla de soja | 36,36 |
| Manteca vegetal | 45,45 |
| Copos vegetales | 3,64 |
| Monooleato de glicerilo | 4,54 |
| Cremophor EL 40 | 0,91 |

Procedimiento:

15

La manteca vegetal, los copos vegetales, el GMO y el cremophor EL 40 se fundieron con el aceite de semilla de soja entre 50 y 70 °C. A esta masa fundida, se le añadió teofilina y se homogeneizó. La mezcla resultante se enfrió mientras se mezclaba y encapsulaba.

20

Resultado: el T₅₀ (tiempo requerido para una disolución del 50 %) es de aproximadamente 1 h.

Formulación de Referencia 29:

| <i>Ingredientes</i> | <i>Cantidad (% p/p)</i> |
|---------------------------|-------------------------|
| Teofilina | 10,00 |
| Aceite de semilla de soja | 36,36 |
| Manteca vegetal | 45,45 |
| Copos vegetales | 4,32 |
| Monooleato de glicerilo | 4,54 |
| Cremophor RH 40 | 0,23 |

Procedimiento: el procedimiento adoptado fue similar al de la Formulación 28.

25

Resultado: el T₅₀ (tiempo requerido para una disolución del 50 %) es aproximadamente >24 h.

Formulación de Referencia 30:

| <i>Ingredientes</i> | <i>Cantidad (% p/p)</i> |
|---------------------------|-------------------------|
| Teofilina | 10,00 |
| Aceite de semilla de soja | 36,36 |
| Manteca vegetal | 45,45 |
| Copos vegetales | 3,86 |
| Monooleato de glicerilo | 4,54 |
| Cremophor RH 40 | 0,68 |

30

Procedimiento: el procedimiento adoptado fue similar al de la Formulación 28.

Resultado: el T₅₀ (tiempo requerido para una disolución del 50 %) es de aproximadamente 16 h.

Formulación de Referencia 31:

| <i>Ingredientes</i> | <i>Cantidad (% p/p)</i> |
|---------------------------|-------------------------|
| Teofilina | 10,00 |
| Aceite de semilla de soja | 36,36 |
| Manteca vegetal | 45,45 |
| Copos vegetales | 4,09 |
| Monooleato de glicerilo | 4,54 |
| Cremophor RH 40 | 0,45 |

35

Procedimiento: el procedimiento adoptado fue similar al de la Formulación 28.

Resultado: el T₅₀ (tiempo requerido para una disolución del 50 %) es de aproximadamente 12 h.

REIVINDICACIONES

1. Una cápsula blanda de liberación controlada que tiene una carcasa y un relleno de matriz que comprende un principio activo o fármaco, en la que el relleno de matriz consiste en dos fases en forma de una emulsión, en donde la emulsión comprende una fase interna hidrófila, que consiste esencialmente en polietilenglicol de peso molecular que varía de aproximadamente 200 a aproximadamente 8.000, metil celulosa y un principio activo o un fármaco, y una fase externa lipídica o lipófila; y en la que la relación de la fase interna a la fase externa es de aproximadamente 0,5:10 a aproximadamente 1:1 en peso.
2. La cápsula blanda de liberación controlada de la reivindicación 1, en la que la fase externa comprende un aceite vegetal, un aceite vegetal hidrogenado, un ácido graso, una cera, un éster de ácido graso o una combinación de los mismos.
3. La cápsula blanda de liberación controlada de las reivindicaciones 1 o 2, en la que la fase interna está estructurada.
4. La cápsula blanda de liberación controlada de la reivindicación 3, en la que la fase interna es un sólido, un semisólido o un gel.
5. La cápsula blanda de liberación controlada de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el principio activo o el fármaco están dispersados en la fase interna como una forma de solución o suspensión.
6. La cápsula blanda de liberación controlada de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la relación de fase interna a fase externa es de 1:9 a 1:1 en peso.
7. La cápsula blanda de liberación controlada de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la relación de principio activo o de fármaco a relleno de matriz es de aproximadamente 1:100 a aproximadamente 1:2 en peso.
8. La cápsula blanda de liberación controlada de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la emulsión comprende un tensioactivo o una combinación de tensioactivos que tienen valores de HLB que varían de aproximadamente 2 a aproximadamente 20.
9. La cápsula blanda de liberación controlada de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el principio activo o el fármaco están distribuidos en ambas fases externa e interna.
10. La cápsula blanda de liberación controlada de la reivindicación 9, en la que el principio activo o el fármaco están en forma de partículas sólidas.
11. La cápsula blanda de liberación controlada de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el principio activo o el fármaco se seleccionan del grupo que consiste en antiasmáticos, analgésicos narcóticos, antagonistas narcóticos y fármacos cardiovasculares, y/o se selecciona del grupo que consiste en diltiazem, nifedipina, oxicodona, morfina, análogos de morfina y antagonistas de morfina.
12. Un método de fabricación de una cápsula blanda de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo el método
- dispersar el principio activo o el fármaco en una fase interna para formar una solución o una suspensión transparentes, usando una mezcladora de propulsión o de homogeneización;
 - añadir la fase interna a una fase externa fundida que contiene, al menos, un tensioactivo en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % en peso para formar una mezcla resultante;
 - formar una emulsión a partir de la mezcla resultante sometiendo la mezcla a fuerzas mecánicas generadas por una mezcladora de propulsión, una homogeneizadora o una microfluidizadora;
 - enfriar la emulsión de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 35 °C; y
 - encapsular la emulsión usando una máquina de encapsulación de troquel rotatorio para formar la cápsula de liberación controlada.