

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 767**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.03.2006 PCT/US2006/007788**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.09.2006 WO06096580**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2006 E 06737018 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016 EP 1863458**

54 Título: **Sistema de disolvente para mejorar la solubilidad de agentes farmacéuticos**

30 Prioridad:

08.03.2005 US 659679 P

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

27.03.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CHIDAMBARAM, NACHIAPPAN y
FATMI, AQEEL**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 606 767 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

Sistema de disolvente para mejorar la solubilidad de agentes farmacéuticos

5 **Campo de la invención**

La presente invención está en el campo de los materiales de carga encapsulados en cápsulas de gelatina blanda.

Antecedentes de la invención

10

Las cápsulas de gelatina blanda de una pieza cargadas ("cápsulas blandas") se han usado ampliamente durante años para encapsular materiales consumibles, tales como vitaminas y sustancias farmacéuticas en un vehículo o excipiente líquido. Dado que las cápsulas blandas tienen propiedades que son bastante diferentes de las de las cápsulas de dos piezas de cubierta dura, las cápsulas blandas son más capaces de retener un material de carga líquido.

15

20

No todos los líquidos se pueden introducir en una cápsula de gelatina blanda. Los líquidos que contienen más de aproximadamente 20 % de agua en peso, en general, no se introducen en las cápsulas blandas, dado que el agua tiende a disolver la cubierta de gelatina. Otros disolventes, tales como propilenglicol, glicerina, alcoholes de bajo peso molecular, cetonas, ácidos, aminas y ésteres tienden todos ellos a degradar o disolver la cubierta de gelatina en cierta medida.

25

Las cápsulas blandas también son algo sensibles al pH y, generalmente, requieren un pH en el líquido encapsulado de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 7,5. Los líquidos muy ácidos pueden hidrolizar la gelatina y dan como resultando fugas, mientras que los líquidos básicos pueden quemar la gelatina, lo que da como resultado una disminución de la solubilidad de la cubierta de gelatina.

30

Habitualmente, los líquidos farmacéuticos están encerrados en cápsulas blandas, ya sea como soluciones viscosas o como suspensiones. Las suspensiones son farmacéuticamente menos deseables, ya que pueden sedimentar durante la fabricación, lo que conduce a un producto menos uniforme. Por el contrario, las soluciones proporcionan la mejor forma líquida para obtener una "uniformidad de contenido" óptima en un lote. Adicionalmente, las soluciones normalmente proporcionan una absorción más rápida y más uniforme de un agente activo que las suspensiones.

35

Sin embargo, puede ser difícil lograr soluciones de gelatina blanda adecuadas. Una limitación es el tamaño. Muchos agentes farmacéuticos requieren volúmenes de disolvente demasiado grandes para producir una cápsula de gelatina blanda suficientemente pequeña como para que la puedan tomar los pacientes. El disolvente también debe tener suficiente potencia disolvente para disolver una gran cantidad del agente farmacéutico para producir una solución concentrada y, sin embargo, no disolver, hidrolizar ni quemar la cubierta de gelatina.

40

Se han descrito soluciones concentradas de agentes farmacéuticos para su uso en cápsulas de gelatina blanda. La mayoría de estos sistemas implican la ionización del agente farmacéutico libre *in situ* en la sal correspondiente. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 5.360.615 de Yu et al. da a conocer un sistema de disolvente para mejorar la solubilidad de los agentes farmacéuticos ácidos, básicos o anfóteros. El sistema de disolvente comprende polietilenglicol, un agente ionizante y agua. El agente ionizante funciona causando la ionización parcial del agente farmacéutico libre. En la patente de Estados Unidos n.º 6.383.515, la publicación de la solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2002/0187195 y la publicación de la solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2001/0007668 de Sawyer et al. se dan a conocer soluciones farmacéuticamente aceptables que contienen un medicamento adecuado para cargar cápsulas de gelatina blanda que comprenden un polímero, tal como polietilenglicol, y una sal ácida de un compuesto que tiene tres o más átomos de carbono, tal como propionato de sodio. La sal ayuda a ionizar el medicamento y sin depender del uso de ácidos o bases fuertes. En la patente de Estados Unidos n.º 6.689.382 de Berthel et al. se describe una formulación farmacéutica adecuada para cargar cápsulas de gelatina blanda que comprenden (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE); y (b) un sistema de disolvente que comprende de 40 % a 60 % en peso de un éter de polioxietileno, de 15 % a 35 % en peso de glicerina y de 15 % a 35 % en peso de agua. En los casos en que el AINE tiene un grupo funcional carboxilo o ácido, el sistema de disolvente incluye también iones hidróxido. En la patente de Estados Unidos n.º 5.505.961 de Shelley et al se describe un método para aumentar la solubilidad del paracetamol solo o en combinación con otros agentes farmacéuticamente activos para formar una solución transparente para encapsular en una cápsula de gelatina blanda. El procedimiento comprende la solubilización del paracetamol en una mezcla de propilenglicol, polietilenglicol, agua, polivinilpirrolidona y acetato de sodio o de potasio.

60

Todos los métodos descritos anteriormente implican la conversión del agente farmacéutico libre en la sal correspondiente. En los casos en los que el agente farmacéutico libre es ácido, el anión resultante puede reaccionar con el polietilenglicol en la carga para producir ésteres de polietilenglicol, reduciendo de este modo la cantidad de agente farmacéutico disponible.

65

Se necesita un sistema de disolvente que contenga un medicamento, que se pueda encapsular en una cápsula de gelatina blanda, en el que la formación de ésteres de PEG se reduzca al mínimo.

- 5 Por lo tanto es un objetivo de la invención proporcionar un sistema de disolvente estable para agentes farmacéuticos, que sea adecuado para la encapsulación en una cápsula de gelatina blanda, en el que la formación de ésteres de PEG se reduzca al mínimo.

Breve resumen de la invención

- 10 La presente invención proporciona una cápsula de gelatina blanda de acuerdo con la reivindicación 1 y un uso de acuerdo con la reivindicación 13. El líquido y las composiciones farmacéuticas semisólidas, que se pueden administrar en forma líquida o se pueden utilizar para la preparación de cápsulas, se describen en el presente documento. El ácido presente en las composiciones de la invención produce desionización (neutralización) parcial
15 de ésteres de polietilenglicol (PEG). Por tanto, en lo sucesivo en el presente documento, se puede hacer referencia al ácido como agente desionizante.

Descripción detallada de la invención

20 I. Composición

A. Materiales de carga

1. Fármacos que se van a formular

- 25 En la presente invención, el material de carga comprende naproxeno sódico. Otras formulaciones descritas en el presente documento pueden contener cualquier agente terapéutico, diagnóstico, profiláctico o nutracéutico. Entre los agentes de ejemplo se incluyen, sin carácter limitante, agentes analépticos; agentes analgésicos; agentes anestésicos; agentes antiinflamatorios; agentes antiartríticos; agentes contra el cáncer; agentes anticolinérgicos; agentes anticonvulsivos; agentes antidepresivos; agentes antidiabéticos; agentes antidiarreicos; agentes antieméticos; agentes antihelmínticos; antihistamínicos; agentes antihiperlipidémicos; agentes antihipertensores; agentes antiinfecciosos; agentes antiinflamatorios; agentes contra la migraña; agentes antineoplásicos; fármacos antiparkinsonianos; agentes antipruriginosos; agentes antipsicóticos; agentes antipiréticos; agentes antiespasmódicos; agentes antituberculosos; agentes antiulcerosos; agentes antivirales; agentes ansiolíticos; supresores del apetito (agentes anoréxicos); fármacos para el trastorno por déficit de atención y trastorno de hiperactividad con déficit de atención; agentes cardiovasculares que incluyen bloqueantes de los canales de calcio, agentes antianginosos, agentes del sistema nervioso central ("SNC"), betabloqueantes y antiarrítmicos; estimulantes del sistema nervioso central; diuréticos; materiales genéticos; hormonolíticos; hipnóticos; agentes hipoglucemiantes; agentes inmunosupresores; relajantes musculares; antagonistas de narcóticos; nicotina; agentes nutricionales; parasimpaticolíticos; fármacos peptídicos; psicoestimulantes; sedantes; sialagogos, esteroides; agentes para dejar
40 de fumar; simpaticomiméticos; tranquilizantes; vasodilatadores; beta-agonistas y agentes tocolíticos.

- Cualquier fármaco que lleva un grupo funcional ácido o básico, por ejemplo, una amina, imina, imidazolilo, guanidina, piperidinilo, piridinilo, amonio cuaternario, u otro grupo básico, o un ácido carboxílico, fosfórico, fenólico, sulfúrico, sulfónico u otro grupo ácido, puede reaccionar con el agente desionizante.

- Algunos otros fármacos que llevan grupos funcionales básicos y, por lo tanto, se pueden convertir en la correspondiente sal para su uso en las formulaciones descritas en el presente documento incluyen, sin carácter limitante, paracetamol, ácido acetilsalicílico, ácido alendrónico, alosetrón, amantadina, amlolidino, anagrelida, argatrobán, atomoxetina, atorvastatina, azitromicina dehidrato, balsalazida, bromocriptán, bupropión, candesartán, carboplatino, ceftriaxona, ácido clavulánico, clindamicina, cimetadina, (ácido) deshidrocólico, dexmetilfenidato, diclofenaco, diclomina, diflunisal, diltiazem, donepezilo, doxorubicina, doxepina, epirubicina, ácido etodólico, ácido etacrínico, fenoprofeno, fluoxetina, flurbiprofeno, furosemida, gemfibrozilo, hidroxizina, ibuprofeno, imipramina, indometacina, ketoprofeno, levotiroxina, maprolitlina, meclizina, metadona, metilfenidato, minociclina, mitoxantona, moxifloxacino, ácido micofenólico, ácido niflúmico, ofloxacino, ondansetrón, pantoprazol, paroxetina, pergolida, pramipexol, fenitoína, pravastatina, probenecid, rabeprazol, ácido risedrónico, ácido retinoico, ropinirol, selegilina, sulindac, tamsulosina, telmisertán, terbinafina, teofilina, ácido tiludrónico, tinzaparina, ticarcilina, tometin, ácido valproico, ácido salicílico, sevelamer, ziprasidona, ácido zoledrónico, acetofenacina, albuterol, almotriptán, amitriptilina, anfetamina, atracurio, beclometasona, benzotropina, biperideno, bosentano, bromodifenhidramina, bromfeniramina carbinoxamina, cafeína, capecitabina, cabergolina, cetirizina, clocilizina, clorfeniramina, clorfenoxamina, clorpromazina, citalopram, clavulanato potásico, ciprofloxacino, clemastina, clomifeno, clonidina, copidogrel, codeína, ciclizina, ciclobenzaprina, ciproheptadina, delavirdina, dietilpropión, divalproex, desipramina, dexmetilfenidato, dexbromfeniramina, dexclorfeniramina, dexclor, dextroanfetamina, dexedrina, dextrometorfano, fflunisal, metilsulfato difemanil, difenhidramina, dolasetrón, doxilamina, enoxaparina, ergotamina, eripenem, eprosartán, escitalopram, esomeprazol, fenoldopam, fentanilo, fexofenadina, ácido flufenámico, fluvastatina, flufenazina, fluticasona, fosinopriilo, frovatriptán, gabapentina, galantamina, gatifloxacino, gemcitabina, haloperidol,

hialuronato, hidrocodona, hidroxyclorequina, hiosciamina, imatinib, imipenem, ipatropina, lisinopril, leuprolida, levopropoxifeno, losartán, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, mesalamina, mepenzolato, meperidina, mefenamina, mesalimina, mesoridazina, metaproteranol, metformina, metdialazina, metescopolamina, metisergida, metoprolol, metronidazol, mibefradilo, montelukast, morfina, mometasona, naratriptán, nelfinavir, nortriptileno, noscapina, nilindrina, omeprazol, orfenadrina, oseltamivir, oxibutinina, papaverina, pentazocina, fendimetrazina, fentermina, pioglitazona, pilocarpina, procloroperazina, pirilamina, quetapina, ranitidina, rivastigmina, rosiglitazona, salmetrol, sertralina, sotalol, sumatriptán, tazobactam, tacrolimus, tamoxifeno, ticlopidina, topiramato, tolterodina, triptorelina, triplennamina, triprolidina, tramadol, trovofloxacin, ursodiol, promazina, propoxifeno, propranolol, pseudoefedrina, mepiramina, quinidina, oxibato de sodio, sermorelina, tacrolimus, tegaseroid, teriparatida, tolterodina, pamoato, escopolamina, venlafaxina, zamivir, ácido aminocaproico, ácido aminosalicílico, hidromorfona, isosuprina, levorfanol, melfalán, ácido nalidixico y ácido para-aminosalicílico.

2. Agente desionizante

El material de carga de la presente invención comprende ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pirúvico, ácido butanoico o ácido láctico, en una cantidad de 0,2 to 1,0 moles equivalentes por mol de naproxeno sódico. Estos ácidos actúan como agentes desionizantes.

El agente desionizante actúa provocando la desionización parcial (neutralización) de la sal del agente farmacéuticamente activo (en la presente invención naproxeno sódico). Como se describe en el presente documento, cuando el agente activo es la sal de un ácido débil y una base fuerte, el agente desionizante es, preferiblemente, una especie de ion hidróxido, tal como un ácido como se ha descrito anteriormente o cuando el agente activo es la sal de una base débil y un ácido fuerte, el agente desionizante es, preferiblemente, una especie de ion hidróxido, tal como un hidróxido metálico tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio.

Se puede añadir ácido o base adicional para ajustar el pH de la composición de carga. En una realización preferente, el pH de la composición de carga es de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 7,5.

3. Excipientes

Las formulaciones se pueden preparar usando un vehículo farmacéuticamente aceptable compuesto por materiales que se consideran seguros y eficaces y se pueden administrar a un individuo sin causar efectos secundarios biológicos indeseables o interacciones no deseadas. El excipiente es todos los componentes presentes en la formulación farmacéutica que no sea el ingrediente o ingredientes activos. Tal como se usa generalmente en el presente documento, "excipiente" incluye, pero sin carácter limitante, plastificantes, inhibidores de la cristalización, agentes humectantes, agentes de carga espesantes, solubilizantes, potenciadores de la biodisponibilidad, disolventes, agentes de ajuste del pH y combinaciones de los mismos.

Se usa una mezcla de polietilenglicol y agua como disolvente para el naproxeno sódico y el agente desionizante. El polietilenglicol está presente en una cantidad de aproximadamente 10 % a aproximadamente 80 % en peso. El agua está presente en una cantidad de aproximadamente 1 % a 18 % en peso. El peso molecular del polietilenglicol es de entre 300 y 1.500. Entre otros disolventes adecuados se incluyen en el presente documento tensioactivos y copolímeros de polietilenglicol. El material de carga de la presente invención también comprende un solubilizante seleccionado del grupo que consiste en glicerina, polivinilpirrolidona (PVP) o propilenglicol (PPG) y combinaciones de los mismos.

B. Composición de la cubierta

1. Gelatina

La gelatina es el producto de la hidrólisis parcial de colágeno. La gelatina se clasifica como gelatina de tipo A o de tipo B. La gelatina de tipo A deriva de la hidrólisis ácida de colágeno, mientras que la gelatina de tipo B deriva de la hidrólisis alcalina de colágeno. Tradicionalmente, se han usado huesos y pieles de bovino como materias primas para la fabricación de gelatina de tipo A y de tipo B, mientras que las pieles porcinas se han utilizado ampliamente para la fabricación de gelatina de tipo A. En general, las gelatinas procesadas con ácido forman geles más fuertes que las gelatinas procesadas con cal del mismo peso molecular promedio.

2. Otros aditivos a la cubierta

Otros aditivos de la cubierta adecuados incluyen plastificantes, opacificantes, colorantes, humectantes, conservantes, aromatizantes y sales y ácidos de tamponamiento.

Los plastificantes son agentes químicos añadidos a la gelatina para hacer que el material sea más suave y más flexible. Entre los plastificantes adecuados se incluyen glicerina, soluciones de sorbitol que son mezclas de sorbitol y sorbitán, y otros alcoholes polihídricos, tales como propilenglicol y maltitol o combinaciones de los mismos.

Los opacificantes se utilizan para opacificar la cubierta de la cápsula cuando los agentes activos encapsulados son sensibles a la luz. Los opacificantes adecuados incluyen dióxido de titanio, óxido de cinc, carbonato de calcio y combinaciones de los mismos.

5 Se pueden utilizar colorantes con fines de comercialización e identificación / diferenciación del producto. Los colorantes adecuados incluyen tintes sintéticos naturales y combinaciones de los mismos.

10 Se pueden usar humectantes para suprimir la actividad de agua de la cápsula blanda. Entre los humectantes adecuados se incluyen glicerina y sorbitol, que son, a menudo, componentes de la composición plastificante. Debido a la baja actividad de agua de las cápsulas blandas secas y adecuadamente almacenadas, el mayor riesgo de los microorganismos proviene de mohos y levaduras. Por esta razón, se pueden incorporar conservantes en la cubierta de la cápsula. Entre los conservantes adecuados se incluyen ésteres de alquilo de ácido p-hidroxibenzoico, tales como metilo, etilo, propilo, butilo y heptilo (conocidos colectivamente como "parabenes") o combinaciones de los mismos.

15 Se pueden usar aromatizantes para enmascarar los olores y sabores desagradables de las de carga. Entre los aromatizantes adecuados se incluyen aromatizantes naturales y sintéticos. El uso de los aromatizantes puede ser problemático debido a la presencia de aldehídos que se pueden reticular la gelatina. Como resultado, se pueden usar sales y ácidos de tamponamiento junto con aromatizantes que contienen aldehídos con el fin de inhibir la reticulación de la gelatina.

II. Método de fabricar

A. Material de carga

25 El material de carga se prepara mezclando el agente (tal como una sal del fármaco), el agente desionizante, agua, y polietilenglicol a una temperatura de 50 °C a 70 °C. La solución resultante se encapsula usando la masa de gel apropiada. El agente farmacéutico está presente en una cantidad de aproximadamente 10 % a aproximadamente 50 % en peso. El agente de desionización está presente en una cantidad de aproximadamente 0,2 a 1,0 moles por mol del agente farmacéutico. El agua está presente en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 % en peso y polietilenglicol está presente en cantidad de aproximadamente 10 % a aproximadamente 80 % en peso. Opcionalmente, hay propilenglicol y / o polivinilpirrolidona presentes en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 %.

B. Masa de gel

40 Los principales ingredientes de la cubierta de la cápsula de gelatina blanda son gelatina, plastificante y agua purificada. Las formulaciones de gel típicas contienen (p / p) 40-50 % de gelatina, 20-30 % de plastificante y 30-40 % de agua purificada. La mayor parte del agua se pierde posteriormente durante el secado de la cápsula. Los ingredientes se combinan para formar una masa de gelatina fundida usando una masa fundida fría o un proceso de fusión en caliente. Las masas de gel preparadas se transfieren a tanques de retención con camisa, de temperatura controlada y precalentados, en los que la masa de gel se envejece a 50-60 °C hasta su utilización para la encapsulación.

1. Proceso de fusión en frío

50 El proceso de fusión en frío implica mezclar gelatina con plastificante y agua fría, y, después, transferir la mezcla a un tanque de camisa calentado. Normalmente, se añade gelatina al plastificante a temperatura ambiente (18-22 °C). La mezcla se cocina (57-95 °C) al vacío durante 15-30 minutos hasta obtener una masa homogénea de gel, desaireada. Se pueden añadir aditivos de la cubierta adicionales a la masa de gel en cualquier momento durante el proceso de fabricación del gel o pueden incorporarse en la masa de gel acabado, utilizando un mezclador de alto par de torsión.

2. Proceso de fusión en caliente

55 El proceso de fusión en caliente consiste en añadir, con agitación suave, la gelatina a una mezcla precalentada (60-80) de plastificante y agua, y agitar la mezcla hasta que se logra la fusión completa. Mientras que el proceso de fusión en caliente es más rápido que el proceso de fusión en frío, se controla con menor precisión y es más susceptible a la formación de espuma y la formación de polvo.

C. Cápsula de gelatina blanda

65 Las cápsulas de gelatina blanda se fabrican normalmente usando un proceso de encapsulación en molde rotatorio. La masa de gel se alimenta por gravedad o a través de un bombeo de desplazamiento positivo a dos dispositivos de medición calentados (48-65 °C). Los dispositivos de medición controlan el flujo de gel en los tambores de colada rotatorios enfriados (10-18 °C). Las cintas se forman como las masas de gel fundido dispuestas en contacto con la

superficie de los tambores.

Las cintas se alimentan a través de una serie de rodillos de guía y entre las cuñas de inyección y las matrices de la cápsula de formación. Se aplica un aceite lubricante de calidad alimentaria sobre las cintas para reducir su pegajosidad y facilitar su transferencia. Los lubricantes adecuados incluyen aceite mineral, triglicéridos de cadena media y aceite de soja. Las formulaciones de carga se introducen en la máquina de encapsulación por gravedad. En la realización preferida, las cápsulas blandas contienen impresiones sobre la superficie, con las que se identifican opcionalmente el agente encapsulado y / o la dosificación.

10 **III. Método de uso**

Se pueden usar cápsulas blandas para encapsular una amplia gama de agentes farmacéuticamente activos, agentes nutricionales y productos para el cuidado personal. Las cápsulas de gelatina blanda se pueden administrar por vía oral a un paciente para administrar un agente farmacéuticamente activo.

15 **Ejemplos**

En los siguientes ejemplos, el material de carga puede prepararse mezclando la sal de uno o más agentes farmacéuticamente activos, el agente desionizante, agua y polietilenglicol a una temperatura de 50 °C a 70 °C. La solución resultante se puede encapsular en una cápsula de gelatina blanda usando la masa de gel apropiada.

20

Ejemplo 1. Naproxeno sódico con ácido acético como agente desionizante

Material de carga:

<u>Ingredientes</u>	<u>% (en peso)</u>
Naproxeno sódico	25,50
Ácido acético	3,00
PVP	1,85
PEG 400	62,30
Agua	7,40

25

Ejemplo 2. Naproxeno sódico con ácido cítrico como agente desionizante

Material de carga:

<u>Ingredientes</u>	<u>% (en peso)</u>
Naproxeno sódico	25,50
Ácido cítrico	4,75
PVP	1,85
PEG 400	60,50
Agua	7,40

30

Ejemplo de referencia 3. Naproxeno sódico con ácido clorhídrico como agente desionizante

Material de carga:

<u>Ingredientes</u>	<u>% (en peso)</u>
Naproxeno sódico	25,50
Ácido clorhídrico	4,72
PVP	1,85
PEG 400	63,52
Agua	7,40

35

Ejemplo 4. Naproxeno sódico con ácido acético como agente desionizante

Material de carga:

<u>Ingredientes</u>	<u>% (en peso)</u>
Naproxeno sódico	25,50
Ácido acético	3,00
PVP	1,85

ES 2 606 767 T3

PEG 400	31,15
Agua	7,40
PEG 600	31,15

Ejemplo 5. Naproxeno sódico con ácido cítrico como agente desionizante

Material de carga:

<u>Ingredientes</u>	<u>% (en peso)</u>
Naproxeno sódico	25,50
Ácido cítrico	4075
PVP	1,85
PEG 400	30,25
Agua	7,40
PEG 600	30,25

5

Ejemplo de referencia 6. Naproxeno sódico con ácido clorhídrico como agente desionizante

Material de carga:

<u>Ingredientes</u>	<u>% (en peso)</u>
Naproxeno sódico	25,50
Ácido clorhídrico	4072
PVP	1,85
PEG 400	30,25
Agua	7,40
PEG 600	30,25

10 Ejemplo 7. Naproxeno sódico con ácido láctico como agente desionizante

Material de carga:

<u>Ingredientes</u>	<u>% (en peso)</u>
Naproxeno sódico	27,50
Ácido láctico	5,27
Propilenglicol	2,00
PEG 400	64,64
Agua	0,60

Ejemplo 8. Naproxeno sódico con ácido láctico como agente desionizante

15

Material de carga:

<u>Ingredientes</u>	<u>% (en peso)</u>
Naproxeno sódico	25,00
Ácido láctico	0,24–0,35 M
Propilenglicol	2,00
PEG 600.	c.s.

Ejemplo 9. Naproxeno sódico con ácido láctico como agente desionizante

20

Material de carga:

<u>Ingredientes</u>	<u>% (en peso)</u>
Naproxeno sódico	25,00
Ácido láctico	5,00
Propilenglicol	2,00
PEG 600	61,2
PEG 1000	6,80

Ejemplo 10. Naproxeno sódico con ácido láctico como agente desionizante

Material de carga:

<u>Ingredientes</u>	<u>% (en peso)</u>
Naproxeno sódico	25,00
Ácido láctico	5,00
Propilenglicol	2,00
PEG 600	51,00
PEG 1000	17,00

5 **Ejemplo 11. Naproxeno sódico con ácido láctico como agente desionizante**

Material de carga:

<u>Ingredientes</u>	<u>% (en peso)</u>
Naproxeno sódico	25,00
Ácido láctico	5,00
Propilenglicol	2,00
PEG 600	34,00
PEG 1000	34,00

10 **Ejemplo 12. Naproxeno sódico con ácido láctico como agente desionizante**

Material de carga:

<u>Ingredientes</u>	<u>% (en peso)</u>
Naproxeno sódico	25,00
Ácido láctico	5,00
Propilenglicol	2,00
PEG 600	17,00
PEG 1000	51,00

15 Se entiende que la invención divulgada no se limita a la metodología, protocolos y reactivos particulares descritos, ya que éstos pueden variar. También debe entenderse que la terminología que se utiliza en la presente memoria descriptiva tiene la finalidad de describir únicamente formas de realización particulares y que no pretende limitar el ámbito de la misma, estando ésta únicamente limitada por las reivindicaciones adjuntas.

20 A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos que se utilizan en el presente documento tienen los mismos significados que habitualmente entiende un experto en la técnica a la que pertenece la invención divulgada. Aunque en la práctica o análisis de la presente invención se pueden usar procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, a continuación se describen métodos, dispositivos y materiales preferidos.

REIVINDICACIONES

1. Una cápsula de gelatina blanda que comprende un material de carga, en donde el material de carga comprende
 - 5 (a) naproxeno sódico;
 - (b) ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pirúvico, ácido butanoico o ácido láctico, en una cantidad de 0,2 a 1,0 moles equivalentes por mol de naproxeno sódico;
 - (c) polietilenglicol;
 - 10 (d) agua; y
 - (e) un solubilizante seleccionado del grupo que consiste en glicerina, polivinilpirrolidona, propilenglicol y combinaciones de los mismos.
- 15 2. La cápsula de la reivindicación 1, en la que (b) es ácido cítrico o ácido láctico.
3. La cápsula de la reivindicación 2, en la que (b) es ácido láctico.
4. La cápsula de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el polietilenglicol está presente en una cantidad del 10 % al 80 % en peso.
- 20 5. La cápsula de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el polietilenglicol es uno o más polietilenglicoles con un peso molecular entre 300 y 1.500.
6. La cápsula de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el agua está presente en una cantidad del 1 % al 18 % en peso.
- 25 7. La cápsula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en plastificantes, inhibidores de la cristalización, agentes humectantes, agentes de carga espesantes, solubilizantes, potenciadores de la biodisponibilidad, disolventes, colorantes, conservantes, tensioactivos y combinaciones de los mismos.
- 30 8. La cápsula de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el solubilizante está presente en una cantidad del 1 % al 10 % en peso.
- 35 9. La cápsula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el material de carga es líquido.
10. Una cápsula de cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso como un medicamento.
- 40 11. Un método para fabricar la cápsula de la reivindicación 1, que comprende
 - (a) mezclar los componentes (a), (b), (c), (d) y (e) como se definen en la reivindicación 1; y
 - (b) encapsular la mezcla en una cápsula de gelatina blanda.
- 45 12. El método de la reivindicación 11, en el que la etapa (a) se lleva a cabo a una temperatura de 50 °C a 70 °C.
13. El uso de
 - 50 (a) naproxeno sódico;
 - (b) ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pirúvico, ácido butanoico o ácido láctico, en una cantidad de 0,2 a 1,0 moles equivalentes por mol de naproxeno sódico;
 - (c) polietilenglicol;
 - (d) agua; y
 - 55 (e) un solubilizante seleccionado del grupo que consiste en glicerina, polivinilpirrolidona, propilenglicol y combinaciones de los mismos,

en la fabricación de un medicamento en forma de una cápsula para la administración del naproxeno sódico a un paciente que lo necesite.