

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 464**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2004** E 11165235 (0)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018** EP 2359817

54 Título: **Forma de dosificación oral sólida que contiene microcápsulas sin costuras**

30 Prioridad:

28.03.2003 US 458599 P

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

25.04.2018

73 Titular/es:

**SIGMOID PHARMA LIMITED (100.0%)
Invent Centre Dublin City University
Dublin 9, IE**

72 Inventor/es:

**MOODLEY, JOEY y
COULTER, IVAN**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 665 464 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

Forma de dosificación oral sólida que contiene microcápsulas sin costuras

Campo de la invención

5 La presente invención se relaciona con una forma de dosificación oral sólida que comprende una multiplicidad de microcápsulas sin costuras que contienen un ingrediente farmacéuticamente activo solubilizado o dispersado en un solvente farmacéuticamente aceptable o fase líquida.

Antecedentes

10 Los fármacos para uso en la terapia y profilaxis de varias afecciones médicas tienen diversas características de solubilidad con rango de insoluble a soluble en lípido y soluble en agua con diversas sensibilidades a pH. Esta variación en la solubilidad puede afectar la eficacia terapéutica de los fármacos. La disolución del fármaco es un requisito previo para la absorción del fármaco. Excepto en casos muy especiales, los fármacos no se pueden absorber hasta que se solubilizan. Si un fármaco está ya en solución en el momento de la administración, su absorción a través del tracto gastrointestinal y por lo tanto su biodisponibilidad es rápida resultando en un efecto terapéutico rápido. La biodisponibilidad rápida o instantánea se caracteriza por niveles en sangre significativos dentro de aproximadamente 10 a 60 minutos después de la administración del fármaco.

15 Los fármacos que son muy poco solubles en agua y/o sensibles al pH se deben formular de un modo que mejore su solubilidad y por lo tanto su biodisponibilidad. Generalmente, un fármaco que está en solución o suspensión cuando se administra por la ruta oral se absorbe rápidamente, y frecuentemente de forma instantánea, desde el tracto gastrointestinal resultando en una acción terapéutica rápida. Sin embargo, en muchos casos, se desea controlar la tasa del fármaco después de la administración oral para lograr el perfil de plasma deseado o la prolongación de la acción del fármaco.

20 Numerosos procesos y formulaciones existen para mejorar la solubilidad de los compuestos de fármacos muy poco solubles. La solubilización de tales fármacos en solventes, aceites, emulsiones y microemulsiones son bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica y se ha usado para suministrar de forma oral tales fármacos. Tales formulaciones se encapsulan después en cápsulas de gelatina blanda para la administración oral. La encapsulación en gelatina blanda es un proceso especializado, por medio del cual los productos finales, las cápsulas de gelatina blanda no se proporcionan fácilmente para el procesamiento adicional tal como la adición de recubrimientos de liberación retardada o sostenida. Por lo tanto tales formas de dosificación son particularmente adecuadas para el suministro instantáneo de los fármacos activos encapsulados.

25 Los procesos de reducción del tamaño de la partícula tal como la molienda, micronización y secado por aspersión son bien conocidos además por incrementar el área de la superficie y por lo tanto las tasas de solubilización de los fármacos muy poco solubles. La Patente de los Estados Unidos núm. 5,510,118 y Patente de los Estados Unidos núm. 5,145,684 enseñan la molienda de tales fármacos en los solventes farmacéuticamente aceptables para producir nanosuspensiones de los fármacos con solubilidad resultante mejorada del fármaco. La producción de nanosuspensión/nanodispersión de fármacos muy poco solubles se puede realizar usando un proceso doble de secado por aspersión con boquilla. Estas nanosuspensiones o nanodispersiones resultan en tasas de disolución incrementadas de absorción incrementada y activa y la biodisponibilidad. Sin embargo para la administración como una forma de dosificación sólida oral con características de liberación controlada y/o sostenida, las nanodispersiones o nanosuspensiones se secan posteriormente para producir polvo fluente libre para el procesamiento adicional en una forma de dosificación sólida oral tales como comprimidos, minicomprimidos que se pueden recubrir después con unos polímeros de liberación controlada o sostenida para controlar la tasa del suministro del activo. La recuperación de la distribución del tamaño de la nanopartícula en la disolución de estas formas de dosificación se limita sin embargo frecuentemente resultando en tasa de disolución reducida del activo.

30 El documento EP 1184038 divulga un sistema en el que una sustancia que se toma por vía oral y se suministra en el tracto digestivo inferior se suministra selectivamente en el tracto digestivo inferior. Más particularmente, se proporciona un sistema que hace posible el suministro seguro y rápido de la sustancia dirigida al tracto digestivo inferior sin verse afectado por el cambio de pH en el tracto digestivo debido al cambio en la flora bacteriana. Este documento divulga composiciones que se desintegran en el tracto digestivo inferior caracterizadas por contener un compuesto <A>, que tiene un peso molecular de 1000 o menos y tiene un enlace disulfuro, y un polímero, que tiene un peso molecular superior a 1000 y es digerido por bacterias entéricas y/o sufre ablandamiento, hinchamiento o disolución debido a una disminución en el pH. También se contemplan en este documento productos moldeados con el uso de estas composiciones y preparaciones con el uso de estos productos moldeados.

35 Existe una necesidad, por lo tanto, de una formulación oral o proceso que se puede usar para administrar los solubilizados y/o dispersiones que incluyen las nanosuspensiones de los ingredientes activos de manera que permitan a la formulación que se recubre posteriormente para suministrar el ingrediente activo en un sitio predeterminado de absorción y/o en una tasa predeterminada de suministro consistente con la absorción óptima y biodisponibilidad o perfil plasmático del fármaco.

Además, existe una necesidad de una formulación oral que se puede usar para administrar uno o más ingredientes activos de diferente solubilidad que se liberan en una manera predeterminada en los sitios objetivo en el tracto gastrointestinal para lograr la máxima absorción en el sitio de liberación del ingrediente activo.

5 Existe además una necesidad de una formulación oral que toma en consideración la liberación de un ingrediente activo en el tracto gastrointestinal de manera que minimice las altas concentraciones locales de ingrediente activo sólido. Los sistemas de suministro de los fármacos multiparticulados por su naturaleza, permiten la liberación del ingrediente activo sobre un área de superficie más grande del tracto gastrointestinal minimizando de ese modo la alta concentración de fármaco localizado para los fármacos que son irritantes al tracto gastrointestinal.

10 Los fármacos que son muy poco permeables se administran frecuentemente con uno o más potenciadores de la permeabilidad para mejorar su permeabilidad y absorción. Numerosos potenciadores de la absorción potenciales se han identificado. Los ácidos grasos y triglicéridos de cadena media han demostrado la capacidad para mejorar la absorción de los fármacos hidrofílicos a través de la mucosa gastrointestinal (Pharm.Res., 1994, 11, 1148-54), (Pharm. Res.1993, 10,857-864). La Patente de Estados Unidos núm. 4,656,161 (BASF AG) describe un procedimiento para incrementar la biodisponibilidad de heparinas y heparinoides por la adición de tensioactivos no iónicos con un ácido graso, un alcohol graso, un alquilfenol o un éster de ácido graso de sorbitán o glicerol. Se conoce además que la administración de ácidos de grasos de cadena media y derivados, que incluyen derivados de aminoácidos en conjunto con el fármaco puede mejorar la permeabilidad del fármaco.

20 Para la mejora máxima, es deseable que tanto el potenciador como el fármaco estén en solución en la misma proporción. Las solubilidades del potenciador y fármaco son frecuentemente diferentes resultados en diferentes tasas de solubilización del potenciador y el fármaco y por lo tanto la pérdida de biodisponibilidad del fármaco en comparación con la biodisponibilidad a partir de una solución del fármaco y potenciador. Adicionalmente los fármacos muy poco permeables que incluyen los fármacos macromoleculares y fármacos biotecnológicos tales como péptidos, proteínas, vacunas, oligosacáridos, polisacáridos que incluyen TRH, Calcitonina, acetato de Leuprolide, alendronato, vasopresina, desmopresina y oligonucleótidos antisentido son ácido lábil y no se pueden suministrar al estómago como una solución.

25 Se conoce además el uso de aceites esenciales para mejorar la biodisponibilidad reduciendo el metabolismo de citocromo P450 y/o transporte regulado por P-glicoproteína del activo por la corriente de la sangre de vuelta al intestino, (US 5,66,386 a AvMax Inc. y otros).

30 Existe una necesidad, por lo tanto, de una tecnología de liberación controlada que permitirá el suministro de un fármaco y potenciador en solución al sitio óptimo de absorción/acción en el tracto gastrointestinal.

Resumen de la invención

35 La invención proporciona una formulación de liberación controlada en forma de dosificación unitaria sólida, dicha formulación que comprende una multiplicidad de microcápsulas sin costuras, cuya microcápsula contiene uno o más ingredientes activos en una fase líquida. Las microcápsulas se pueden obtener mediante un método en el que dos soluciones diferentes, que no se disuelven entre sí o apenas se disuelven entre sí, entran en contacto entre sí, siendo las soluciones una solución núcleo que es una solución o suspensión hidrófoba de un ingrediente activo y un solución de cubierta, y en donde una suspensión mixta de cubierta/núcleo se procesa a través de una boquilla que tiene un único orificio, para formar una cápsula o una perla de suspensión mixta de cubierta/núcleo que luego se expulsa a una solución de enfriamiento o endurecimiento y en donde la solución es gelificada o solidificada, conteniendo el núcleo un agente tensioactivo como un agente auxiliar. Cada microcápsula tiene una tasa de liberación predeterminada de cada ingrediente activo en el tracto gastrointestinal después de la administración. Las microcápsulas tienen colectivamente una o más tasas de liberación de cada ingrediente activo que dependen de una permeabilidad predeterminada de las microcápsulas respectivas.

45 La invención también proporciona un proceso de formación de microcápsulas sin costuras en el que dos soluciones diferentes, que no se disuelven entre sí o apenas se disuelven entre sí, se ponen en contacto entre sí, siendo las soluciones una solución central que es una solución hidrófoba o suspensión de una sustancia activa. ingrediente y una solución de envoltura, y en donde una suspensión mixta de cubierta/núcleo se procesa a través de una boquilla que tiene un único orificio, para formar una cápsula o una perla de suspensión mixta de cubierta/núcleo que luego se expulsa a una solución de enfriamiento o endurecimiento y la solución de cubierta se gelifica o se solidifica, conteniendo el núcleo un agente tensioactivo como agente auxiliar.

50 Las microcápsulas se pueden administrar como una aspersion en la comida o se rellenan en una cápsula de gelatina dura o como una matriz en comprimidos, comprimidos en bicapa o múltiples capas. La forma de dosificación final se puede recubrir además para liberar las microcápsulas en tasas predeterminadas y/o sitio del tracto gastrointestinal.

55 Las microcápsulas de la formulación de acuerdo con la invención permiten eficazmente administrar soluciones o suspensiones de ingredientes activos como si fueran formas de dosificación oral sólidas multiparticuladas. Las microcápsulas liberan su contenido en el tracto gastrointestinal de manera que minimiza las altas concentraciones locales de ingrediente activo que podrían de cualquier otra forma resultar en irritación y otros efectos secundarios indeseables, pero, además, el fármaco se libera en una forma ya solubilizada que ayuda a la absorción.

- Las paredes de las microcápsulas tendrán adecuadamente un espesor en el rango 30-1,000µm, especialmente en 100-500µm.
- 5 Las paredes de las microcápsulas tienen una permeabilidad predeterminada por lo cual significa que se disuelven o tienen una permeabilidad natural al fluido gastrointestinal de manera que el ingrediente activo se libera de la misma como se desea en el tracto gastrointestinal.
- Las microcápsulas con paredes permeables de forma natural pueden ser solubles, porosas o, alternativamente, la solubilidad o porosidad pueden desarrollarse como un resultado del cambio en las condiciones ambientales como la formulación pasa a través del tracto gastrointestinal.
- 10 Por lo tanto, la pared de cada microcápsula se puede formar a partir de un polímero o mezcla de polímeros formadores de película farmacéuticamente aceptable que sea soluble en el tracto gastrointestinal.
- 15 En una realización preferida, la pared de la microcápsula se forma de gelatina blanda o dura (tal como un material de gelatina bovina o porcina) u otros materiales de gel blando fabricados a partir de polímeros adecuados. Ejemplos de otros materiales de gel blando incluyen almidones que forman un gel blando o glicoles de polietileno de alto peso molecular o Agar/Agar. Sin embargo, en la práctica, se puede usar cualquier material que se puede disolver en el fluido gastrointestinal. Un material de ese tipo puede ser un material que se incorpora en la pared y que se disuelve en el fluido gastrointestinal, denominado, un porosigen.
- La pared de la microcápsula tendrá una composición y/o estructura polimérica que permite la liberación rápida y así la absorción rápida de ingrediente activo una vez que la pared es parcial o totalmente permeable.
- 20 Una vez que la pared de la microcápsula tiene la permeabilidad requerida, el ingrediente activo en su portador líquido pasa dentro del tracto gastrointestinal para la absorción inmediata. El portador líquido puede incluir uno o más agentes auxiliares con biodisponibilidad y/o citoprotector, especialmente gastroprotectores, mejorando las propiedades.
- La formulación de acuerdo con la invención puede comprender una mezcla de microcápsulas que tienen paredes de permeabilidad variable, pero predeterminada para lograr la liberación inmediata, intermedia o sostenida del ingrediente activo durante un determinado período de tiempo en el tracto gastrointestinal.
- 25 Como consecuencia, se apreciará que la formulación de acuerdo con la invención tiene ventajas sobre las micropartículas sólidas convencionales en los que la liberación de ingrediente activo es dependiente de la solubilización progresiva en el tracto gastrointestinal.
- 30 La permeabilidad de las paredes de las microcápsulas puede ser dependiente del pH, temperatura y otras condiciones físicas que prevalecen en el tracto gastrointestinal.
- Las propiedades de liberación controlada de las microcápsulas de acuerdo con la invención serán principalmente una función del espesor de las paredes de las microcápsulas, o por la inclusión de sustancias dependientes de pH tales como polímeros o goma laca.
- 35 Las microcápsulas pueden contener dos o más ingredientes activos que tienen diferentes solubilidades en el medio ambiente acuoso del tracto gastrointestinal, pero con capacidad de solubilidad o suspensión compatible en el medio líquido de la microcápsula. Alternativamente, las microcápsulas pueden contener ingredientes activos individuales solubilizados en diferentes medios pero que se pueden liberar para la absorción simultánea a partir de microcápsulas que tienen paredes de diferentes materiales, pero con características de permeabilidad similares o diferentes.
- 40 Las microcápsulas pueden contener además dos o más ingredientes activos que tienen diferentes vidas media después de la absorción desde el tracto gastrointestinal.
- La solubilidad del o de cada ingrediente activo puede ser dependiente del pH de una región determinada del tracto gastrointestinal.
- 45 Las microcápsulas se pueden fabricar de manera que liberan su contenido en el tracto gastrointestinal en un punto en el que el fármaco es más soluble. Esta característica le permite a uno maximizar la absorción porque las microcápsulas liberan su contenido cuando las condiciones de pH son óptimas.
- El pH interno de las microcápsulas se puede optimizar por el uso de una solución ácida o una alcalina, según se necesite para maximizar la absorción de los ingredientes activos que son sensibles al pH.
- 50 Un ejemplo de una formulación con microcápsulas capaces de lograr la liberación de ingrediente activo inmediata, intermedia y sostenida durante un determinado período de tiempo en el tracto gastrointestinal puede ser una formulación para uso en el tratamiento del resfriado e influenza común. Tales formulaciones son convencionalmente formulaciones de ingredientes activos múltiples. El resfriado común y la influenza se caracterizan cada uno por una

variedad de síntomas que no se pueden generalmente aliviar por un solo ingrediente activo. Por ejemplo, se podría desear administrar un antihistamínico, un descongestionante y uno o más supresores de la tos.

Además se puede desear añadir un diurético tal como la hidroclorotiazida y/o un anti hipertensivo tal como Losartán.

5 La formulación de acuerdo con la presente invención es idealmente adecuada para el uso como una formulación múltiple de ingrediente activo.

Las microcápsulas pueden contener un ingrediente activo suspendido o solubilizado en una solución de un potenciador de la permeabilidad en una relación de potenciador a fármaco con rango de 0 fármaco: 100 potenciador a 100 fármaco: 0 potenciador que se puede liberar para la absorción simultánea de microcápsulas que tienen paredes de diferentes materiales, pero con características de permeabilidad similares o diferentes.

10 Además las microcápsulas que contienen la solución potenciadora sin el fármaco se pueden liberar a una tasa más lenta a partir de las microcápsulas que contienen las soluciones de fármaco y el potenciador para maximizar la mejora de la permeabilidad del fármaco no absorbido en el tracto gastrointestinal.

Las paredes de las microcápsulas pueden tener propiedades mucoadhesivas inherentes y así por tanto se unen a la pared del tracto gastrointestinal durante la liberación del ingrediente activo.

15 Las paredes de las microcápsulas pueden tener además propiedades inherentes de recubrimiento entérico.

Algunas o todas las microcápsulas en la formulación puede tener un recubrimiento entérico, por ejemplo, una membrana exterior de goma laca u otro recubrimiento entérico.

Se apreciará que se puede lograr la absorción selectiva de los ingredientes activos usando una formulación de acuerdo con la invención.

20 Esencialmente, la solución en la que se disuelve o suspende el fármaco puede ser cualquier solvente farmacéuticamente aceptable o fase líquida siempre que el solvente o fase líquida no disuelve la pared de las microcápsulas.

La fase líquida puede ser adecuadamente un aceite. Cuando el aceite es aceite de soja o aceite mineral, el agente activo típicamente formaría una suspensión en tales aceites. La fase oleosa puede ser un aceite de beneficio nutricional o tener actividad farmacológica, tal como ácidos grasos omega-3 y ácidos grasos omega-6

25 Tal fase líquida incluye, por ejemplo, mono- di y/o tri-glicéridos de cadena corta o media.

De manera adecuada, el o cada ingrediente activo se puede disolver en un poliol en el núcleo de las microcápsulas. Ejemplos de polioles son polietilenglicoles y derivados de celulosa.

30 El núcleo puede contener además uno o más agentes auxiliares seleccionados a partir de un agente de control de pH, un antioxidante, un humectante, un tensioactivo y un vasodilatador.

Agentes de control de pH adecuados incluyen, por ejemplo, ácido cítrico, ácido fumárico, citrato de sodio y similares.

Los ejemplos de antioxidantes son el metabisulfito de sodio, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado o una mezcla de estos.

Los ejemplos de humectantes adecuados son glicerol y sorbitol.

35 Los ejemplos de tensioactivos adecuados incluyen lauril sulfato de sodio, monoestearato de dietilenglicol, monoestearato de propilenglicol, polietilenglicol, polisorbatos y alcohol de polivinilo o mezclas de estos.

Las microcápsulas pueden contener hasta 90% en peso de ingrediente activo. Sin embargo, en general, las microcápsulas podrán contener entre 25 y 75% en peso de ingrediente activo.

40 Cada formulación podrá contener adecuadamente entre 10 y 300 microcápsulas, preferentemente entre 100 y 250 microcápsulas.

Las microcápsulas se podrán administrar convenientemente cargándolos en una cápsula de gelatina dura que se tragará en la forma normal o cargándolos en otro recipiente tal como una bolsita, contenidos que se pueden después tragar o espolvorear sobre la comida y tragarse. En ciertas circunstancias especiales las microcápsulas se pueden incorporar en un comprimido de manera que mantiene su integridad.

45 Una formulación de acuerdo con la invención se puede diseñar para lograr la liberación rápida, media y lenta de uno o más ingredientes activos. Así, se apreciará que la formulación de acuerdo con la invención se puede usar para lograr la biodisponibilidad máxima resultante de la absorción máxima de uno o más ingredientes activos a partir del tracto gastrointestinal.

La formulación de acuerdo con la invención es adecuada para la administración de una amplia variedad de ingredientes activos.

5 Por ejemplo, la formulación se puede usar en el caso de ingredientes activos insolubles tal como la Nifedipina, ingredientes activos solubles en lípidos tal como gemfibrozil, e ingredientes activos sensibles al pH tal como captopril.

La formulación de acuerdo con la invención es adecuada además para la administración de ingredientes activos que son sensibles al medio ambiente de pH en el estómago, tales como omeprazol y otros inhibidores de la bomba de protones usados en el tratamiento anti-úlceras

10 La formulación de acuerdo con la invención se puede usar además para mejorar la biodisponibilidad de los ingredientes activos, tal como terfenadina que tienen una biodisponibilidad oral baja.

La formulación de acuerdo con la invención se puede usar además para incrementar drásticamente la absorción de los ingredientes activos que se absorben muy poco desde o se destruyen en el tracto gastrointestinal, tales como captopril, ciclosporina, calcitonina, heparinas y heparinoides.

15 Las clases adecuadas de agentes terapéuticos que se pueden suministrar usando esta invención incluyen, pero sin limitarse a fármacos muy poco solubles en agua tales como agentes cardiovasculares, agentes reductores de lípidos, agentes anti-diabéticos, anti-epilépticos, anti-infecciosos, agentes anti-fúngico, agentes anti-virales, agentes antipsicóticos, inmunosupresores, inhibidores de proteasa, péptidos cíclicos.

20 Las clases adecuadas de agentes terapéuticos que se pueden suministrar usando esta invención incluyen, pero sin limitarse a péptidos, proteínas, vacunas, y oligonucleótidos, que incluyen versiones modificados no covalentes o covalentes de estos.

25 Un ejemplo de una formulación de un fármaco insoluble que proporciona tanto liberación inmediata como sostenida de acuerdo con la invención comprende una cápsula que contiene una mezcla de microcápsulas sin costuras de liberación inmediata y sostenida de diferentes tamaños, por ejemplo 1-8mm. El ingrediente activo, por ejemplo, Nifedipina o ciclosporina, se disuelve o suspende, según sea apropiado, por ejemplo, en un polietilenglicol, una base oleosa, una suspensión de un polietilenglicol y un aceite mineral, o ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitano o una combinación adecuada de un aceite y tensioactivos o un preconcentrado de emulsión o microemulsión. Un líquido de la membrana exterior, por ejemplo, gelatina y un líquido del ingrediente activo interno se combinan para formar gotitas es decir, microcápsulas. Las microcápsulas se hacen pasar a través de un sistema de enfriamiento, por ejemplo, aceite. Las microcápsulas sin costuras que contienen el ingrediente activo se eliminan del sistema de enfriamiento y limpian y secan en instalaciones separadas.

35 La acción sostenida de las microcápsulas se determina por el espesor de la membrana exterior o por la adición de una variedad de polímeros de liberación sostenida al líquido interior o el líquido de la membrana exterior, por ejemplo, polimetacrilatos, derivados de celulosa, polivinilpirrolidonas. Como se indicó anteriormente, las microcápsulas se pueden formular para liberar el ingrediente activo líquido en un sitio de absorción específica, por ejemplo por el uso de polimetacrilatos dependientes del pH.

40 La invención proporciona una formulación oral que permite la protección del ingrediente activo a partir de medios ambientes agresivos, tales como el ácido gástrico y proteasas intestinales y otros procesos de degradación. El recubrimiento entérico protege los fármacos de la liberación en medios ambientes ácidos, proteasa e inhibidores de nucleasa reduce la degradación proteolítica y de ácido nucleico mientras que los recubrimientos mucoadherentes minimizan la exposición a las enzimas de degradación.

45 Para la máxima protección de los procesos de degradación, puede ser deseable que el fármaco que se protege se formule como una solución o emulsión que contiene el inhibidor de la degradación adecuado, tal como un inhibidor de nucleasa o proteasa. De cualquier otra forma, puede ser necesario formular el inhibidor de proceso de degradación y fármacos como minicápsulas separadas. Adicionalmente, puede ser necesario recubrir las minicápsulas tanto con un recubrimiento entérico exterior como un recubrimiento mucoadhesivo interior para reducir el tiempo de exposición a las enzimas degradativas mitigando de ese modo la degradación.

La invención se podrá ilustrar además por los siguientes ejemplos:

Esquema general de la formación de microcápsulas sin costuras

50 El principio de la formación de la microcápsula sin costuras es la utilización de la "tensión superficial," cuando dos soluciones diferentes (que no o casi no se disuelven entre sí) contactan mutuamente, las cuales trabajan reduciendo el área de contacto de las dos soluciones diferentes.

Después de encapsular la solución núcleo, que se expulsa a través de un orificio con un diámetro determinado, con la solución de la cubierta que se expulsa además a través de un orificio exterior, la esfera encapsulada se expulsa

después en una solución de enfriamiento o endurecimiento y la solución de la cubierta exterior se gelifica o solidifica. Así se forman las microcápsulas sin costuras.

5 La solución núcleo es principalmente una solución o suspensión hidrófoba. La solución de la cubierta exterior se basa normalmente en gelatina. Sin embargo, una solución hidrofílica también se puede encapsular con la existencia de una solución intermedia, que puede evitar el contacto directo de la solución de núcleo hidrofílico con la cubierta exterior.

10 Con la boquilla que tiene un solo orificio, se puede procesar una cápsula o una perla de suspensión mixta cubierta/núcleo. Con la boquilla que tiene dos orificios (centro y exterior), una solución hidrófoba se puede encapsular. Con la boquilla que tiene tres o más orificios se pueden procesar las microcápsulas sin costuras para diversas aplicaciones.

15 Los siguientes ejemplos describen la fabricación de microcápsulas sin costuras de acuerdo con el principio de formación descrito más arriba. Sin embargo, se recordará que las reivindicaciones de esta especificación están confinadas a procesos en los que una suspensión mixta de cubierta/núcleo se procesa a través de una boquilla que tiene un único orificio y a formulaciones de liberación controlada que comprenden microcápsulas obtenibles mediante tal proceso.

Ejemplo 1

La Nifedipina se disuelve en aceite de soja y forma en microcápsulas sin costuras de acuerdo con los métodos descritos en la Patentes U.S. Nos. 5,478,508 y 5,882,680 con un recubrimiento exterior de gelatina como se describió anteriormente. Estas microcápsulas tienen una distribución de tamaño de 1-3 mm.

20 Las microcápsulas de Nifedipina se recubren después de una manera convencional con un recubrimiento de polímero de celulosa para proporcionar una tasa de disolución de liberación controlada.

Las microcápsulas recubiertas se encapsulan finalmente en una cubierta de cápsula de gelatina dura.

Los detalles de este ejemplo son como sigue:

<i>Solución núcleo</i>	<i>Porcentaje en peso</i>
-- Nifedipina USP	9.1
-- Polietilenglicol (grado 200;300;400;600)	90.9

Solución intermedia

-- Aceite vegetal	100.0
-------------------	-------

Solución película

--Gelatina	12.0 - 22.5
-- Sorbitol	1.5 - 2.5
-- Agua purificada	75 - 85

Formación Microcápsula

<i>Ingredientes</i>	<i>Porcentaje en peso</i>
-- Solución núcleo	30-70
-- Solución intermedia	5-25
-- Solución película	15-65

La solución núcleo se forma en microcápsulas sin costuras con una capa de solución intermedia y una capa película exterior de gelatina dura. La capa intermedia actúa como una barrera que impide que emigre de la solución núcleo a la capa exterior de gelatina.

Las microcápsulas producidas tienen un rango de tamaño de partícula de entre 1.00 - 3.00 mm.

- 5 Tasa de disolución media de Nifedipina (lauril sulfato de sodio al 1,25%)

Tiempo	Mg/Liberación	% de liberación
5 min	93.2	28.6
10min	190.3	58.4
15 min	230.5	70.8
30 min	279.1	85.7
45 min	324.8	99.8

Ejemplo 2

Las microcápsulas sin costuras de Nifedipina se formulan como se describe en el Ejemplo 1, sin embargo, las características de liberación inherentes de las pellas se varían a partir del Ejemplo 1.

- 10 Estas microcápsulas proporcionan una acción de liberación controlada más larga.

Los detalles para este ejemplo son los siguientes:

Ingredientes

- Microcápsulas de Nifedipina (1.50 - 1.80 mm) 500 Gramos
- Copolímero de amino metacrilato (Eudragit® RL) 5-50 p/p
- 15 • Copolímero de metacrilato de amonio (Eudragit® RS) 50-95 p/p
- Alcohol isopropílico* ---
- Acetona * ---

* Utilizado en el procesamiento, que ocurre en cantidades traza en producto terminado

- 20 Se colocaron 500 gramos de microcápsulas de Nifedipina preparadas de la misma manera que en el Ejemplo 1 en un sistema de lecho fluidizado adecuado (por ejemplo Glatt GPCG 1 o Unidad de Vector FL-M-1). Se recubrieron con aspersión las microcápsulas con una solución 6.25 que contenía Eudragit® RL (10% p/p) y Eudragit® RS (90% p/p) disueltos en alcohol isopropílico/acetona. El talco se añadió simultáneamente a través de un alimentador de barrena para evitar la aglomeración.

- 25 El producto resultante consistió en una microcápsula recubierta con un polímero que controla la tasa que proporciona una liberación sostenida de Nifedipina en todo el tracto gastrointestinal durante 12 o 24 horas de duración. Las microcápsulas recubiertas se cargan a continuación en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo 2A

- 30 Se prepararon microcápsulas sin costuras de Nifedipina de la misma manera que para las microcápsulas en el Ejemplo 1, sin embargo, las características de liberación inherentes de las microcápsulas se variaron a partir del Ejemplo 1, aumentando el espesor de pared de la capa de gelatina externa de la microcápsula.

Las microcápsulas se colocaron en un recubridor de lecho fluidizado adecuado y se recubrieron por aspersión con la misma formulación de recubrimiento de polímero que en el Ejemplo 2, proporcionando así una acción de liberación prolongada más prolongada típicamente 24 horas.

Ejemplo 3

Gemfibrozil (un fármaco soluble en líquido) se formula junto con varios tensioactivos y gelatina en microcápsulas sin costuras de diverso espesor.

- 5 Una porción de estos gránulos se recubre con un sistema de polímero de metacrilato y combinan en una relación de 4:1 con microcápsulas sin recubrir, después, se llenan en cubiertas de cápsula de gelatina dura, proporcionando de ese modo una formulación de fármaco que tiene tanto características de disolución de liberación inmediata como sostenida.

Ejemplo 4

El captopril se disuelve en aceite de soja y se forma en microcápsulas sin costuras con un recubrimiento de gelatina exterior. Estas microcápsulas tienen una distribución de tamaño de 1-3 mm.

- 10 Las microcápsulas se recubren entonces de manera convencional con un recubrimiento de polímero de celulosa para proporcionar una tasa de disolución de liberación controlada.

Las microcápsulas recubiertas finalmente se encapsulan en una cubierta de cápsula de gelatina dura.

Ejemplo 4A

Solución de núcleo

- 15
- Captopril 60 gramos
 - Polietilenglicol (grado 200; 300; 400; 600) 100 gramos
 - Ajustador de pH anhidro de ácido cítrico
 - Agua purificada 100 gramos

Solución intermedia

- 20 Como en el Ejemplo 1

Solución de película

Como en el Ejemplo 1

- 25 Se colocaron 100 gramos de polietilenglicol (grado 200; 300; 400; 600) y 100 gramos de agua purificada en un recipiente adecuado y se mezclaron usando un mezclador mecánico. Se agregó una cantidad adecuada de ácido cítrico a la mezcla de glicol/agua, para obtener un valor de pH predeterminado. Se agregó Captopril a la solución. Se puede agregar ácido cítrico adicional si no se alcanza el valor de pH predeterminado.

La potencia objetivo teórica de la solución del núcleo debe estar en el rango de 200 - 300 mg/g.

Las microcápsulas sin costura se producen como se describe en los Ejemplos 1 y 2.

Ejemplo 5

- 30 Las microcápsulas sin costura de captopril se formulan como se describe en el Ejemplo 4, sin embargo, las características de liberación inherentes de las microcápsulas se varían a partir del Ejemplo 4, aumentando el espesor de pared de las microcápsulas.

Estas microcápsulas, cuando se recubren con el mismo recubrimiento de polímero que en el Ejemplo 4, proporcionan una acción de liberación controlada más larga.

- 35 Ejemplo 6

La ciclosporina se solubiliza en un triglicérido de cadena media adecuado y se forma en microcápsulas sin costuras con un recubrimiento de gelatina exterior como se describió aquí anteriormente. Estas microcápsulas tienen una distribución de tamaño de 3-6 mm.

Las microcápsulas de ciclosporina se encapsulan a continuación en una cubierta de cápsula de gelatina dura.

- 40 Ejemplo 7

La dispersión de ciclosporina se prepara y se forma en microcápsulas sin costuras con un recubrimiento de gelatina exterior como se describió aquí anteriormente. Estas microcápsulas tienen una distribución de tamaño de 3-6 mm.

Las microcápsulas de ciclosporina se encapsulan a continuación en una cubierta de cápsula de gelatina dura.

Ejemplo 8

La ciclosporina se solubiliza en un triglicérido de cadena media adecuado, y se forma en microcápsulas sin costuras con un recubrimiento de gelatina exterior como se describe anteriormente en este documento. Estas microcápsulas tienen una distribución de tamaño de 3-6 mm.

- 5 Los ácidos grasos Omega-3 se encapsulan en microcápsulas sin costuras como se describe en el Ejemplo 1. Las microcápsulas de ciclosporina y las microcápsulas de ácidos grasos omega-3 se mezclan en la relación de 100: 300 y se introducen en cápsulas de gelatina dura para dar un contenido de ciclosporina de 25 mg/cápsula

Las microcápsulas de ciclosporina se encapsulan a continuación en una cubierta de cápsula de gelatina dura.

Ejemplo 8A

- 10 La ciclosporina se solubiliza en un triglicérido de cadena media adecuado y se forma en microcápsulas sin costuras con una capa de gelatina externa como se describe en el Ejemplo 1 y en la descripción de la tecnología básica sola. Las microcápsulas producidas tienen una distribución de tamaño de partícula en el rango de 1.00-3.00 mm.

- 15 Los ácidos grasos omega-3 se producen en microcápsulas sin costuras como se describe en el Ejemplo 1 y la descripción de la tecnología básica. Las microcápsulas producidas tienen una distribución de partículas en el rango de 1.00-3.00 mm.

Las microcápsulas de ciclosporina y las microcápsulas de ácidos grasos omega-3 se encapsulan en cápsulas de gelatina dura usando una máquina de encapsulación de pellas Multi-Dosificación Macofar en la relación 100: 300 para dar un Contenido activo de ciclosporina de 25 mg/cápsula.

Ejemplo 9

- 20 La Nimodipina se solubiliza en un solvente adecuado tal como PEG 400 y se forma en microcápsulas sin costuras con un recubrimiento exterior de gelatina como se describió anteriormente. Estas microcápsulas tienen una distribución de tamaño de 3-6 mm.

Las microcápsulas de Nimodipina se encapsulan después en una cubierta de cápsula de gelatina dura.

Ejemplo 10

- 25 Las microcápsulas sin costuras de Nimodipina se formulan como se describió en el Ejemplo 9, sin embargo, las características de liberación inherentes de los gránulos se diferencian del Ejemplo 9, incrementando el espesor de la pared de las microcápsulas.

Estas microcápsulas, cuando se recubren con el mismo recubrimiento de polímero como en el Ejemplo 1, proporcionan una acción de liberación controlada más larga.

- 30 Ejemplo 11

La ciclosporina se solubiliza en un triglicérido de cadena media adecuado al que se añade el potenciador de sal biliar o sales biliares, y se forma en microcápsulas sin costuras con un recubrimiento exterior de gelatina como se ha descrito antes en la presente descripción. Estas microcápsulas tienen una distribución de tamaño de 3-6 mm.

- 35 La ciclosporina y el potenciador de sales biliares o microcápsulas con sales biliares se encapsulan después en una cubierta de cápsula de gelatina dura para dar un contenido de ciclosporina de 25-50 mg/cápsula.

Ejemplo 12

La ciclosporina se solubiliza en un triglicérido de cadena media adecuado, y se forma en microcápsulas sin costuras con un recubrimiento de gelatina exterior como se describe anteriormente en este documento. Estas microcápsulas tienen una distribución de tamaño de 3-6 mm.

- 40 El potenciador de sal biliar o sales biliares se encapsulan en microcápsulas sin costuras como se describe en el Ejemplo 1. Las microcápsulas de ciclosporina y las microcápsulas de sal biliar o potenciador de sal biliar se mezclan y se introducen en cápsulas de gelatina dura para dar un contenido de ciclosporina de 25-50 mg/cápsula

La ciclosporina y las microcápsulas de las sales biliares o de las sales biliares se encapsulan en una cubierta de cápsula de gelatina dura.

- 45 Ejemplo 13

Se preparan soluciones separadas de ciclosporina y potenciador de sal biliar o sales biliares como en el Ejemplo 12.

Las respectivas microcápsulas de ciclosporina y potenciador de sal biliar o las sales biliares están recubiertas como en el Ejemplo 1 para proporcionar diferentes perfiles de liberación controlada. El potenciador de la sal biliar o sales biliares es liberado antes de la liberación de la ciclosporina.

Ejemplo 14

- 5 Un inhibidor de la P-glicoproteína tal como la ciclosporina se solubiliza en un triglicérido de cadena media adecuado, y se forma en microcápsulas sin costuras con un recubrimiento de gelatina exterior como se describió aquí anteriormente. Estas microcápsulas tienen una distribución de tamaño de 3-6 mm.

10 Los fármacos sensibles a P-glicoproteína tales como bioflavonoides o moléculas antineoplásicas tales como paclitaxel se encapsulan en microcápsulas sin costuras como se describe en el Ejemplo 1. Las microcápsulas de ciclosporina y las microcápsulas de fármaco sensibles a P-glicoproteína se mezclan y se introducen en cápsulas de gelatina dura.

Ref:-Inhibition of P-glycoprotein by flavonoid derivatives in adriamycin-resistant human myelogenous leukaemia (K562/ADM) cells, Cancer Lett.2002 Mar 8;177(1):89-93

Ejemplo 15

- 15 Los moduladores de la permeabilidad a la barrera hematoencefálica, tales como la ciclosporina, se solubilizan en un triglicérido de cadena media adecuado, y se forman en microcápsulas sin costuras con un recubrimiento de gelatina exterior como se describió aquí anteriormente. Estas microcápsulas tienen una distribución de tamaño de 3-6 mm.

Los fármacos con permeabilidad limitada a la barrera hematoencefálica tal como Nimodipina se encapsulan en microcápsulas sin costuras como se describe en el Ejemplo 1.

- 20 Las microcápsulas del modulador de la permeabilidad a la barrera hematoencefálica y las microcápsulas del compuesto de permeabilidad limitada a la barrera hematoencefálica se mezclan y se introducen en cápsulas de gelatina dura.

Ref:- P-glycoprotein restricted transport of Nimodipine across blood brain barrier,Acta Pharmacol Sin. 2003 Sep,24(9);903-6

- 25 Ejemplo 16

Un modulador de la permeabilidad intestinal tal como Nifedipina se formula como en el Ejemplo 1 y se forma en microcápsulas sin costuras con un recubrimiento de gelatina exterior como se describió aquí anteriormente. Estas microcápsulas tienen una distribución de tamaño de 3-6 mm.

- 30 Se solubiliza un fármaco con permeabilidad intestinal limitada, tal como ciclosporina, en un triglicérido de cadena media adecuado, y se forma en microcápsulas sin costuras con un recubrimiento de gelatina exterior como se describió aquí anteriormente. Estas microcápsulas tienen una distribución de tamaño de 3-6 mm.

Las microcápsulas del modulador de la permeabilidad intestinal y el compuesto con microcápsulas de permeabilidad intestinal limitadas se mezclan y se introducen en cápsulas de gelatina dura.

- 35 Ref:- Nifedipine improves immediate, 6 and 12 month graft function in cyclosporine (CyA) treated renal allograft recipients, TransplInt. 1992;5 Suppl 1;S69-72

Ejemplo 17

- 40 Un inhibidor de P-glicoproteína tal como ciclosporina se solubiliza en un triglicérido de cadena media adecuado, se mezcla con un modulador de pH adecuado tal como citrato de sodio, y se forma en microcápsulas sin costuras con un recubrimiento de gelatina exterior como se describió aquí anteriormente. Estas microcápsulas tienen una distribución de tamaño de 3-6 mm.

Un fármaco sensible a la P-glicoproteína y al pH como la Berberina se encapsulan en microcápsulas sin costuras como se describe en el ejemplo 1. Las microcápsulas de ciclosporina y las microcápsulas de fármaco sensibles a la P-glicoproteína/pH se mezclan y se introducen en cápsulas de gelatina dura.

- 45 Ref:-Transport and uptake characteristics of a new derivative of berberine (CPU-86017 in human intestinal epithelial cell line: Caco-2, Acta Pharmacol Sin.2003 Dec, 24(12):1185-91

Ejemplo 18

Un inhibidor de hidroximetil-glutaril-coenzima (HMG-CoA) reductasa, tal como simvastatina, se encapsula en microcápsulas sin costuras como se describe en el Ejemplo 1.

Un estimulador de RES tal como un carbohidrato complejo se solubiliza y se forma en microcápsulas sin costuras con un recubrimiento de gelatina exterior como se describió aquí anteriormente. Estas microcápsulas tienen una distribución de tamaño de 3-6 mm.

5 Las microcápsulas del inhibidor de hidroximetil-glutaril-coenzima (HMG-CoA) reductasa y las microcápsulas estimuladoras de RES se mezclan y se introducen en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo 19

Ciclosporina USP	100
Labrafil M1944	50-300
Cremophor® RH40	50-400
Tween® 80	0-200
Polietilenglicol (grado 200;300;400;600)	50-200
Etanol	---

10

Colocar Labrifil®, Cremophor® y Tween® (si es necesario) en un recipiente adecuado y mezclar usando un mezclador mecánico hasta que se dispersa o se disuelve uniformemente. (Etiquetar como Mezcla 1)

15

Colocar polietilenglicol y etanol (según sea necesario) en un recipiente adecuado. Añadir ciclosporina y mezclar usando un mezclador mecánico hasta que la ciclosporina esté completamente solubilizada.(Etiquetar como Mezcla 2)

Añadir la Mezcla 1 a la Mezcla 2 y continuar mezclando hasta que todos los ingredientes se dispersan uniformemente. Esta es la Solución Núcleo Activo.

20

La solución núcleo activo se procesa de la misma manera como se describió en el Ejemplo 1 para formar microcápsulas sin costuras que tienen un rango de tamaño de partícula de 1.50-2.00 mm.

Las microcápsulas de ciclosporina, se encapsulan después en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo 20

25

Las microcápsulas del Ejemplo 19 se administraron a 8 voluntarios sanos de sexo masculino y la biodisponibilidad se comparó con una formulación de ciclosporina convencional de gel blando que está disponible bajo la Marca Registrada Sandimmune® de Novartis.

30

Los datos de biodisponibilidad resultantes demuestran que la Tmax se redujo de 3.25 h a 1.75 h (100% tasa incrementada para la absorción) y la Cmax se incrementó de 580ng/ml a 750 ng/ml (>40% absorción del fármaco incrementada) cuando se compara con la formulación convencional. En general, el AUC (área bajo la curva) se incrementó más de 20% cuando se comparó con la formulación de referencia. Los datos se presentan en la siguiente tabla. Los datos de biodisponibilidad se ilustran en la Figura 1 en la que la línea continua representa la biodisponibilidad del producto del Ejemplo 19 y la línea interrumpida es la biodisponibilidad del producto convencional de referencia.

35

Parámetros PK		Formulación del ejemplo 19	Referencia	Resumen
Biodisponibilidad Relativa (%)	Basado en	103.14 ± 44.62		-
	AUCinf	43.3		-
AUCinf (ng/mL.h) CV%		3040.00 ± 1091.71	2586.23 ± 341.15	> 20% Incremento
		35.9	13.2	
AUClast (ng/mL.h)		2855.09 ± 1043.08	2410.68 ± 332.93	> 20% Incremento
CV%		36.5	13.8	
Cmax (ng/mL) CV%		732.31 ± 273.67	581.06 ± 109.13	-40% Incremento
		37.4	18.8	
Tmax(h) CV%		2.00 ± 0.93	3.00 ± 1.31	100%
		46.3	43.6	Más rápido
Rango medio		1.75 (1.00-3.50)	3.25 (1.00-5.00)	
Tmedio (h) CV%		8.12 ± 0.50	7.95 ± 1.30	Equivalente
		6.1	16.3	

5

La presente invención tiene en cuenta un ingrediente farmacéutico activo que se mantiene en una fase líquida y se encapsula después en microcápsulas. La presente invención permite además al ingrediente activo que se mantenga en su fase líquida mejorando así la solubilidad de un ingrediente farmacéutico soluble parcialmente insoluble.

10

REIVINDICACIONES

1. Un proceso de formación de microcápsulas sin costuras en el que dos soluciones diferentes, que no se disuelven entre sí o apenas se disuelven entre sí, se ponen en contacto entre sí, siendo las soluciones una solución de núcleo que es una solución o suspensión hidrófoba de un ingrediente activo y una solución de cubierta, y en donde una suspensión mixta de cubierta/núcleo se procesa a través de una boquilla que tiene un único orificio, para formar una cápsula o una perla de suspensión mixta de cubierta/núcleo que luego se expulsa a una solución de enfriamiento o endurecimiento y es gelificada o solidificada, conteniendo el núcleo un tensioactivo como agente auxiliar.
2. Un proceso de la reivindicación 1, en el que la solución de cubierta está basada en gelatina.
3. Un procedimiento de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la microcápsula tiene un diámetro de 0.5 mm a 5 mm.
4. Un proceso de cualquier reivindicación precedente que comprende además recubrir la microcápsula con un material seleccionado de un recubrimiento de polímero de celulosa y un recubrimiento entérico.
5. Un proceso de cualquier reivindicación precedente en el que la solución de cubierta comprende un polímero de liberación sostenida.
6. Un proceso de cualquier reivindicación precedente que comprende además formar una multiplicidad de microcápsulas sin costuras en una formulación de liberación controlada en forma de dosificación unitaria sólida, opcionalmente en donde la forma de dosificación unitaria sólida es una cápsula de gelatina dura.
7. Una formulación de liberación controlada en forma de dosificación unitaria sólida, comprendiendo dicha formulación una multiplicidad de microcápsulas sin costuras, comprendiendo cada microcápsula uno o más ingredientes activos en una fase líquida, y que puede obtenerse mediante un método en el que dos soluciones diferentes, que no se disuelven con entre sí o apenas se disuelven entre sí, en contacto entre sí, siendo las soluciones una solución de núcleo, que es una solución o suspensión hidrófoba de un ingrediente activo y una solución de cubierta, y en el que una suspensión mixta de cubierta/núcleo se procesa a través de una boquilla que tiene un único orificio, para formar una cápsula o una perla de suspensión mixta de cubierta/núcleo que luego se expulsa a una solución de enfriamiento o endurecimiento y en la que la solución de cubierta se gelifica o se solidifica, conteniendo el núcleo un tensioactivo como agente auxiliar;
- y teniendo cada microcápsula una tasa de liberación predeterminada de cada uno de dichos ingredientes activos en el tracto gastrointestinal después de la administración, teniendo colectivamente las microcápsulas una o más tasas de liberación de cada uno de dichos ingredientes activos que dependen de una permeabilidad predeterminada de las microcápsulas respectivas.
8. Una formulación de la reivindicación 7 en la que la solución de cubierta está basada en gelatina.
9. Una formulación de la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en la que uno o más ingredientes activos se disuelven en la fase líquida farmacéuticamente aceptable.
10. Una formulación de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en la que la solución de cubierta incluye adicionalmente un polímero de liberación sostenida y/o en la que algunas o todas las microcápsulas en la formulación tienen un recubrimiento entérico.
11. Una formulación de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10 en la que las microcápsulas tienen un diámetro promedio en el rango de 0,5-5 mm.
12. Una formulación de la reivindicación 9, en la que las microcápsulas comprenden además un recubrimiento de polímero de celulosa.
13. Una formulación de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12 que comprende además una característica seleccionada de (a), (b) y (c):
- (a) la formulación es una formulación de ingrediente activo múltiple;
- (b) las microcápsulas contienen dos o más ingredientes activos que tienen diferentes solubilidades en el entorno acuoso del tracto gastrointestinal;
- (c) las microcápsulas contienen dos o más ingredientes activos que tienen vidas medias diferentes después de la absorción del tracto gastrointestinal.
14. El asunto objeto de cualquier reivindicación precedente, en el que el tensioactivo se selecciona de lauril sulfato de sodio, monoestearato de dietilenglicol, monoestearato de propilenglicol, polietilenglicol, polisorbatos y polivinil alcohol o una mezcla de los mismos.

15. El asunto objeto de cualquier reivindicación precedente, en el que el ingrediente activo es un fármaco y opcionalmente se selecciona de nifedipina, gemfibrozil, terfenadina, captopril, ciclosporina, calcitonina, heparinas y heparinoides, por ejemplo en donde el ingrediente activo es ciclosporina, o en donde el ingrediente activo es un agente terapéutico seleccionado de péptidos, proteínas, vacunas y oligonucleótidos.

5 16. El asunto objeto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que el ingrediente activo es nimodipina.