

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 671 843**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/48**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.04.2003 PCT/FR2003/01195**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.10.2003 WO03086368**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2003 E 03740610 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018 EP 1499304**

54 Título: **Composiciones líquidas para cápsulas blandas de liberación prolongada y su procedimiento de fabricación**

30 Prioridad:

**15.04.2002 FR 0204697**

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

**08.06.2018**

73 Titular/es:

**PARIS, LAURENCE (100.0%)  
24, rue du Progrès  
03600 Commentry, FR**

72 Inventor/es:

**PARIS, LAURENCE**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 671 843 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

Composiciones líquidas para cápsulas blandas de liberación prolongada y su procedimiento de fabricación

## 5 Campo de aplicación de la invención

La presente invención trata sobre el dominio farmacéutico, cosmético y dietético y más particularmente sobre el de los sistemas de liberación prolongada de los principios activos en el cuerpo humano.

## 10 Descripción de la técnica anterior

Entre las vías de administración de los principios activos en el cuerpo humano, la vía oral representa la vía preferida para la administración de sistemas de liberación prolongada. La mayoría de estos sistemas se presentan en forma sólida. Estos son los comprimidos y algunas cápsulas duras que contienen microgránulos. Estas formas de liberación prolongada o las denominadas programadas son numerosas y pertenecen a diferentes categorías en función de los excipientes utilizados para retardar la liberación de los principios activos. Estos son:

- las formas matriciales:

20 \* las matrices hidrófilas a base de derivados de celulosa, derivados de almidón y otros polisacáridos que tienen propiedades de hinchazón que provocan la formación de una ganga viscosa en contacto con los jugos digestivos. La liberación del principio activo en el caso presente es una función:

25 ◦ del espesor de la ganga viscosa  
 ◦ de las enzimas presentes en el medio digestivo. En el caso de las matrices hidrófilas, las amilasas son muy activas en la celulosa y los almidones  
 ◦ y de un fenómeno de erosión.

30 \* las matrices inertes a base de materiales plásticos tal como PVC, resinas metacrílicas ("Eudragit®"), carbómeros ("Carbopol®"), etc. La liberación del principio activo en el caso presente se realiza por:

◦ un simple mecanismo de solubilización/difusión a través de los canalículos  
 ◦ y por un fenómeno de erosión progresivo de la matriz.

35 \* las matrices minerales a base de fosfatos de calcio, etc. El mecanismo de liberación del principio activo es idéntico al de las matrices inertes.

\* las matrices lipídicas a base de glicéridos (mono-, di- y tri- glicéridos), ácidos y alcoholes grasos, diversos ésteres de ácidos grasos y alcoholes de bajo peso molecular, ceras constituidas principalmente de ésteres de alcoholes y ácidos superiores, etc. La liberación del principio activo en el caso presente es una función:

40 ◦ del punto de fusión de la masa grasa  
 ◦ del equilibrio hidrolipófilo (EHL) de la masa grasa  
 ◦ de las enzimas digestivas tales como lipasas presentes en el jugo pancreático  
 ◦ y del fenómeno de erosión de la matriz.

45 El punto de fusión de la masa, su EHL y la acción de las enzimas digestivas hacen que la liberación del principio activo a partir de dicha matriz sea muy difícil de controlar *in vitro* pero también *in vivo* puesto que la temperatura del cuerpo humano así como la producción de enzimas digestivas conducen a variaciones intra e inter individuales muy importantes.

50 \* Las micromatrices o gránulos a base de diferentes constituyentes mencionados anteriormente. La liberación del principio activo se rige de la misma manera que en los diferentes casos anteriores

- las formas peliculadas. Son comprimidos convencionales y microgránulos que han sido sometidos a un recubrimiento con sustancias que tienen propiedades particulares que permiten una liberación lenta a través de la membrana formada. La liberación puede ser:

55 \* dependiente del pH. La película se disuelve gradualmente en función del pH del tubo digestivo. Generalmente, estas sustancias son muy poco solubles en medio ácido y se convierten progresivamente en función del pH del tubo digestivo que va de 1,2 (estómago) a 5,3 (intestino proximal), 6,8 (intestino distal) y 7,5 (intestino grueso). Estas películas están constituidas generalmente de resinas metacrílicas solubles a diferentes pH.

60 \* independiente del pH. La película no se disuelve sino que se vuelve progresivamente porosa en función del pH del tubo digestivo. Estas películas a base de resinas metacrílicas son ideales puesto que ningún factor biológico interviene en sus propiedades mecánicas. Se forma así membranas osmóticas a través de las cuales se distribuye el principio activo disuelto.

65

La segunda forma de administración de principios activos por vía oral, es la forma líquida. Se presenta en forma de:

- soluciones acuosas o hidroalcohólicas o que contienen disolventes como polioxietilenglicoles, propilenglicol, etc.
- suspensiones acuosas o hidroalcohólicas o que contienen otros disolventes aceptados en el plano toxicológico.

Estas formas pueden ser presentadas "a granel", en viales o en dosis unitaria tales como cápsulas blandas o cápsulas duras "Licaps®" con un contenido líquido. En esta forma, muy pocas formas de liberación prolongada existen debido a la dificultad en evitar la liberación del principio activo *in situ* con el tiempo.

Se llevaron a cabo ensayos mediante la fijación de los principios activos en las resinas de intercambio iónico, tales como resيناتos de codeína, folcodina, feniltoloxamina, etc.

Las patentes de Estados Unidos US 3244588 y de Inglaterra GB 10056458 de MPHILLER Nielsen hacen referencia a la preparación de estas resinas de intercambio iónico para antitusivos. Estos complejos pueden dispersarse en una fase que no permite la liberación del principio activo y se presenta en una forma "a granel" o en forma de cápsulas blandas o cápsulas duras.

Otra patente europea EP0173293 de MERELL DOW hace referencia a la preparación de una matriz lipídica a base de parafina sólida y polietilenglicol para un envasado en cápsulas blandas.

Las patentes US 5776482 y WO9501787 forman parte de un sistema de liberación prolongada presentada en forma de microgránulos recubiertos y dispersos en una fase oleosa convencional. Estos microgránulos tienen la particularidad de estar recubiertos a fin de liberar gradualmente con el tiempo el principio activo después de la apertura de la cápsula y dispersión de estos últimos en los jugos digestivos.

La patente US 5645848 presenta un sistema de liberación prolongada en forma de cápsulas blandas para la limpieza de lentes. La liberación gradual de los constituyentes se obtiene por ataque enzimático de la túnica de gelatina que presenta una composición particular.

Por otra parte, cualquier trabajo realizado por NASHED Norman, tesis de la Universidad Louis Pasteur, Estrasburgo, 1984 -1985, que se refiere a las cápsulas blandas de liberación prolongada, retoma los trabajos en matrices lipídicas ("Witepsol®", "Gelucire®", "Suppocire®", "Precirol®"), en ciertos derivados naturales que presentan un fenómeno de precipitación *in situ* en contacto con el agua (goma laca y colofonia), y en ciertos polímeros tales como siliconas. En todos los casos, los resultados fueron negativos debido a una liberación demasiado rápida o demasiado lenta difícil de controlar.

La liberación *in vivo* demasiado rápida se observó en el caso de matrices lipídicas y a pesar de los resultados totalmente aceptables *in vitro*. Esta diferencia se debe a la acción de las enzimas digestivas, no tomada en cuenta durante los ensayos *in vitro*.

Los únicos resultados positivos se observaron en cápsulas blandas con un año de antigüedad. Un estudio comparativo con ensayos *in vivo* en T = 0, muestra que este tipo de cápsulas blandas envejece mal. De hecho, las grasas utilizadas para la preparación de este tipo de cápsulas presentan un fenómeno de polimorfismo que desempeña un papel predominante en el punto de fusión de la masa grasa. Por lo tanto, un calentamiento de la masa grasa puede causar un cambio significativo en la biodisponibilidad del principio activo a partir de dicha matriz. Esto ha sido estudiado ampliamente por MOES (A) (*Pharma. Acta Helv.*, 1980, 55, 307-311) y (*Sci. Techn. Pharm.*, 1980, 9, 263-288), LUTTON (E.S) (*J. Am. Oil Chem. Soc.*, 1972, 49, 1) y BOYMOND C. y HANS J.B. (*Bulletin de la Société de Pharmacie*, Estrasburgo, 1978, 22, 203-217).

El documento GB1242547 describe una cápsula rellena de una mezcla líquida o fluida. Tan pronto como el contenido de la cápsula entra en contacto con los jugos digestivos, se forma una matriz microporosa, comparable a una espuma. Los agentes formadores de espuma son materiales de origen natural (como etilcelulosa) o polímeros producidos por síntesis como por ejemplo polivinilacetato.

Un estudio exhaustivo de todas las patentes en el campo de la cápsula blanda no pudo revelar una solución eficaz para la obtención de una cápsula blanda de liberación prolongada.

#### Descripción de la invención

Basándose en este hecho y para remediarlo, la invención propone un concepto original de composiciones líquidas según la reivindicación 1. Estas composiciones están destinadas a la preparación de cápsulas de liberación prolongada, notables por que la liberación prolongada del principio activo se obtiene mediante la formación *in situ* de una matriz que, más o menos compacta y biodegradable, se obtiene por modificación física instantánea del contenido de la cápsula en contacto con los jugos digestivos a partir del momento de su apertura que conduce a una liberación durante un periodo superior a una hora del principio activo disuelto o disperso con disolventes, esta liberación se modula por incorporación de adyuvantes apropiados.

La presente invención tiene por objeto realizar *in situ*, después de la apertura de la cápsula blanda o cápsula dura "Licaps®", una matriz biodegradable o no, a partir de la cual la liberación del principio activo se encuentra en la medida del posible pH independiente y/o dependiente de la acción de los jugos digestivos en función de los excipientes utilizados para realizar o para reforzar la solidez de dicha matriz. La preparación de la matriz *in situ* es tal que la misma es casi instantánea desde la apertura de la cápsula incluso iniciada en la cápsula blanda o cápsula dura "Licaps®".

Se entiende por "biodegradable", la degradación de un soporte generado por un mecanismo biológico de modo que la acción de las enzimas, pero también un mecanismo de erosión mecánica se debe al peristaltismo intestinal.

Se entiende por "iniciada", la aparición de una preforma de matriz en la cápsula antes de la apertura o disolución de la túnica de esta última.

Esta invención es aplicable tanto a las cápsulas blandas como a las cápsulas duras de gelatina, pero también a las cápsulas blandas o cápsulas duras con una túnica preparada con otros materiales distintos a la gelatina, tales como carragenanos, almidones y sus derivados, hidroxipropilmetilcelulosas y sus derivados, así como polímeros de alcohol polivinílico.

Esta invención se basa en el hecho de que ciertas sustancias en estado líquido en disolventes no tóxicos para el organismo humano, se gelifican o forman una red porosa, muy rápidamente en contacto con agua o jugos digestivos. Así, se produce una formación de una ganga viscosa o una estructura esponjosa a partir de la cual el principio activo se distribuye gradualmente con el tiempo. Estas sustancias son en su mayoría materiales sintéticos muy utilizados en el campo farmacéutico y cosmético, la liberación del principio activo es poco dependiente del pH, pero sobre todo no se ve afectada o se ve poco afectada por las enzimas digestivas debido a la protección proporcionada por la ganga viscosa contra los aditivos que se pueden añadir para modular la liberación del principio activo con el tiempo.

Se entiende por "gelificar" en el sentido amplio, un espesamiento de una masa líquida ya sea por la obtención de una masa sólida blanda, tal como la observada con gelatina.

Se entiende preferentemente por "rápidamente", la modificación instantánea del contenido después de la apertura de la cápsula en un intervalo de tiempo comprendido entre el segundo y 10 minutos.

La obtención de dichas matrices que son objeto de la presente invención apela a las sustancias denominadas matriciales que, por una gelificación y/o por la formación de una red porosa y en contacto con agua o jugos digestivos, presentan un poder de transformación física casi instantánea. Estas sustancias se pueden utilizar solas y dan lugar a una ganga viscosa o a una estructura esponjosa, en la que se disuelven o dispersan los principios activos. Estas mismas sustancias pueden utilizarse en combinación con otros excipientes que tienen por objeto reforzar la estructura de dicha matriz. En asociación con otros excipientes, estas sustancias matriciales desempeñan el papel de "aglutinante".

Se entiende por "aglutinante", sustancias que actúan como cementos entre las partículas de una red con el objeto de reforzar una estructura más o menos sólida.

Así, estas sustancias matriciales evitan la dispersión de los otros excipientes en los jugos digestivos para su acoplamiento en la ganga viscosa o la estructura esponjosa. Este acoplamiento conduce bien a la hinchazón progresiva bien a la precipitación de excipientes en el mismo seno de la dicha matriz viscosa. Por lo tanto, en función de la resistencia de la matriz obtenida, la liberación de un principio activo incluido en dicho sistema puede variar entre una y veinticuatro horas. Las sustancias matriciales que permiten obtener dichas matrices y que desempeñan el papel de "aglutinante" pertenecen a la clase de látex inversos: Los látex inversos son composiciones listas para su uso ampliamente utilizadas en el campo farmacéutico, cosmético y veterinario y que tienen la propiedad de gelificarse instantáneamente al contacto con agua y jugos digestivos. Se obtienen a partir de una mezcla que contiene:

- una fase oleosa del tipo

- \* aceites minerales: parafina, isoparafina y cilcoparafina, etc.
- \* aceites minerales blancos: isohexadecano, isododecano, etc.
- \* aceites naturales: hexametiltetracosano, escualano, etc.
- \* aceites sintéticos: poliisobuteno, poliisobuteno hidrogenado, etc.

- una fase acuosa,
- un tensioactivo del tipo agua en aceite
- tensioactivo del tipo aceite en agua
- uno o más monómeros del tipo

\* acrilato

- ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido itacónico, ácido maleico, etc.
- 2-hidroxietilmetacrilato, 2,3-dihidroxiopropilacrilato, 2-hidroxietil metacrilato, 2,3-dihidroxiopropilmetacrilato, y derivados etoxilados, etc.
- trimetilolpropano triacrilato, etilenglicol dimetacrilato,

\* acrilamida, acrilamido-2-metilpropansulfonato de sodio, metilénbis(acrilamida), etc.

- un agente complejante del tipo ácido dialliloxiacético y sales, trialilamina, dialilurea etc.

Estas mezclas diferentes se someten a una reacción de polimerización, seguido por una etapa de destilación.

Las preparaciones así obtenidas se presentan en forma líquida más o menos viscosa y son capaces de incorporar principios activos bien en estado líquido bien en estado sólido así como excipientes que modulan la biodisponibilidad de la preparación así obtenida.

La incorporación de estos principios activos lipófilos o hidrosolubles se ve favorecida por la presencia de tensioactivos en estos látex inversos. Estos tensioactivos también permiten jugar con la viscosidad de preparación por adición de diluyentes lipófilos o hidrófilos.

Por otra parte, dichas preparaciones se prestan muy bien a la preparación de cápsulas blandas o cápsulas duras "Licaps®" de liberación prolongada por la cantidad muy pequeña de agua en la mezcla (destilación). Estas diferentes composiciones han sido objeto de un número de patentes a nivel mundial:

- documentos EP0503853, EP1010708, EP1047716, EP1055707, EP1055451, EP1113029, etc.
- documentos FR2810883, FR2808447, FR2808446, FR2807046, FR2802936, FR2794124, FR2789395, etc.
- documentos WO0135922, WO0032639, etc.
- documento US2001053801.

Algunos de estos productos se comercializan con el nombre de "SEPIGEL®" y "SIMULGEL®".

En todos los casos, el estudio de las diversas patentes sobre cápsulas blandas no menciona el uso de estos componentes como agente matricial para formas de liberación prolongada presentadas en forma de cápsulas blandas o cápsulas duras "Licaps®".

En el caso de los látex inversos, los disolventes que pueden utilizarse para diluir o disolver los agentes matriciales son muy variados, de naturaleza lipófila o hidrófila, lo que permite así la incorporación de un gran número de principios activos en dichas matrices, estos últimos son lipófilos, hidrófilos o hidrolipófilos.

Los disolventes que pueden utilizarse para diluir o disolver dichos componentes presentan datos de toxicidad tales que permiten un uso en el campo farmacéutico. Son:

- aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados, aceites vegetales etoxilados: aceite de oliva, avellana, coco, aceite de ricino, aceite de soja, aceite de sésamo, etc.
- aceites minerales: parafina, isoparafina, cicloparafina, aceites de silicona, isohexadecano, isododecano, y derivados, etc.
- aceites naturales, escualano, hexametil tetracosano, mono-, di- y tri-glicéridos, etc.
- aceites sintéticos: poliisobuteno, poliisobuteno hidrogenado, etc.
- y otros disolventes: etanol, propanol-1, propanol-2, polipropileno, propilencarbonato, dimetil isosorbida éter, polioxietilenglicoles (macrogoles), glicerol, ésteres de ácidos grasos de polietileno, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, caprilato/caprato de glicerol, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno/polioxipropilenglicol, triacetina, miristato de isopropilo, glicofurol, ésteres líquidos de ácidos grasos, acetato de etilo, butanol, propilenglicol acetato, butil acetato, etilenglicol monobutil éter, etil lactato, butil acetato, éter monoetílico de dietilenglicol, glicerina monooleato, glicerina linoleato, ésteres de ácidos grasos y glicerol, ésteres de ácidos grasos de glicerol y PEG, etc.

La proporción de estos disolventes diferentes utilizados en estas preparaciones depende de la solubilidad de los principios activos y puede variar de 1 % a 80 % en masa con respecto al peso total de los excipientes.

Como se ha destacado en una serie de ensayos, los látex inversos antes citados, dan lugar a una red viscosa con una consistencia blanda a una consistencia dura que tiene aspecto gelatinoso o a una red sólida en forma esponjosa (aspecto de esponja) con estructura más o menos rígida. Estas estructuras se pueden reforzar mediante la introducción, en el medio, de sustancias que, en contacto con los jugos digestivos, aumentará la resistencia de la red viscosa o esponjosa. Esto se puede obtener:

- por incorporación de sustancias (en forma de adyuvantes hidrófilos) que presentan un poder de hinchazón en contacto con el agua. Acopladas con los látex inversos, tales sustancias se hinchan gradualmente mientras ralentizan, de manera significativa, la liberación del principio activo incluido en dicha matriz. La consistencia de estas matrices mencionadas es cercana a la de la gelatina: estructura dura. Las sustancias que cumplen con este criterio pertenecen a la clase de:

\* celulosas y sus derivados: metilo, hidroxipropilo, hidroxietilo, hidroximetilo, hidroxipropilmetilo, carboximetilo, etc., poco sustituidas o no, reticuladas o no, y cuya viscosidad puede ir de 100 mPa.s (cPs) a más de 100.000 mPa.s (cPs)

\* almidones y sus derivados: almidón de maíz, patata, trigo, arroz, tapioca, nativo o pregelatinizado, que ha sido sometido o no a dextrinización, un tratamiento ácido de cualquier fuerza, oxidación, reticulación en presencia de ácido adípico, acético, fosfórico, esterificación como ocurre con los derivados hidroxipropilados, eterificación, transformación enzimática, etc. o una combinación de dichas reacciones químicas citadas.

\* polisacáridos tales como gomas guar, xantana, tragacanto, arábica, algarroba, pectinas, alginatos, carragenanos, gelanos, quitosano, etc.

\* polímeros de vinilpirrolidona y sus derivados.

Estas sustancias son aún más interesantes ya que su poder de hinchazón en agua se incrementa significativamente cuando se humedecen inicialmente por disolventes orgánicos, como es el caso de hidroxipropilmetilcelulosas, carragenanos, etc. La proporción que puede ser introducida en el medio para obtener una liberación comprendida entre una hora y veinticuatro horas, es del orden de 0 % a 80 % en peso respecto a la masa total de los excipientes. Un factor importante para obtener una estructura compacta y rápida con el tiempo, es el tamaño de las partículas de dichas sustancias. De hecho, cuanto más finas sean las partículas, más importante es el poder de hinchazón y la red formada es mucho más densa (menos intersticios entre las partículas). Por lo tanto, el tamaño de partículas que permiten obtener tal resultado debe estar comprendido entre 1 µm y 1.000 µm con una preferencia para un tamaño comprendido entre 1 µm et 100 µm.

- por incorporación de plastificantes. Estas sustancias tienen por objeto conferir una cierta elasticidad a la matriz de naturaleza esponjosa con el fin de contrarrestar los efectos adversos del peristaltismo intestinal en una estructura rígida. Entre las diversas sustancias utilizadas como plastificante, se señalaron triacetina, dibutil ftalato, dietilftalato, sebacato de dibutilo e isosorbato acetato de sacarosa.

Los principios activos pueden tener una disposición tal que pertenecen a todas las categorías farmacológicas, a saber, analgésicos, antiinflamatorios, antiespasmódicos, citotóxicos, productos cardiovasculares (anti-hipertensivos, hipotensores, antiarrítmicos, etc.), antibióticos, antifúngicos, antisépticos, antiparasitarios, hormonas, antivirales, antiepilépticos, antiparkinsonianos, anti-misasténicos, antimigrañas, antivértigo, antialérgicos, antitusivos, mucolíticos, analépticos respiratorios, neurolépticos, ansiolíticos, hipnóticos, antidepresivos, normotímicos, psicoestimulantes, sedantes, miorrelajantes, diuréticos, etc.

Varios ejemplos dados a continuación ilustran las diversas posibilidades de obtener sistemas matriciales de liberación prolongada encapsulados.

Estos principios activos se pueden incorporar:

- en forma líquida: soluciones hidrolipófilas, emulsiones, microemulsiones auto-dispersables, etc.
- en forma sólida en estado de:

\* polvos que presentan una distribución granulométrica que va del micrón a 1.000 µm

\* microgránulos o gránulos recubiertos o no con una granulometría que va de 10 µm a 1.000 µm

\* absorbatos: productos líquidos fijos en soporte neutro para aumentar la estabilidad del principio activo, la granulometría de estos soportes va del micrón a 1.000 µm.

Los diversos disolventes que pueden utilizarse para solubilizar o dispersar estos principios activos son idénticos a los descritos anteriormente para la dilución de los látex inversos.

A estos diversos disolventes, pueden añadirse tensioactivos que facilitan la dispersión o la solubilización de principios activos. Los tensioactivos que pueden ser útiles en la presente invención son:

- tensioactivos no iónicos:

\* ésteres de sorbitano: polisorbatos, spans, tweens, etc.

\* ácidos grasos polietoxilados: estearato de PEG 8 a estearato de PEG 100;

\* alcoholes grasos polietoxilados: mezcla de éter de monolaurato de PEG que tiene de 4 a 23 grupos oxietilenados en la cadena polioxi-etilénica, etc.

\* ésteres de glicol: estearato de metilglicol;

\* ésteres de glicerol: monoestearato de glicerol, estearato de PEG 75, estearato de glicol y de PEG 6-32, etc.

\* ésteres de PEG;

- \* ésteres de sacarosa;
- \* éteres de alcohol graso y de PEG: Brij;
- \* éteres de alquil fenol y PEG;
- \* tensioactivos que presentan un función amida:

- 5
- monoetanolamida de ácido graso de copra, ácido láurico, etc.
  - dietanolamida de ácido mirístico, ácido láurico, etc.
  - mono-isopropanolamina de ácido láurico.

10 \* lecitinas

- tensioactivos iónicos:

- 15
- \* derivados sulfatados: laurilsulfato de sodio y sus derivados;
  - \* derivados sulfonados: dodecilsulfosuccinato de sodio y sus derivados;
  - \* amonios cuaternarios: cloruro de cetiltrimetilamonio, laurilpiridinio, diestearildimetilamonio, etc.

20 - anfóteros: betaína de amonio de alquildimetil de copra, derivados de amidas de ácido graso con estructura betaínica, ácido lauril-a-iminodipropiónico y sus derivados, ácido lauril-miristil-a-aminopropiónico y sus derivados, etc.

La cantidad de estas sustancias utilizada para favorecer la solubilización o la dispersión de los principios activos puede variar de 0 a 50 % en peso con respecto a la masa total de excipientes.

25 En función del tipo de matriz obtenida en contacto con los jugos digestivos, se pueden incorporar aceleradores de la disolución en la mezcla final. Estas sustancias tienen por objeto, por su rápida disolución al contacto con los jugos digestivos, crear una red porosa si la obtenida con el sistema matricial es demasiado compacta. Estas sustancias se suspenden en un medio lipófilo. Son:

- 30
- lactosa,
  - fosfatos mono y básicos (calcio, sodio, potasio),
  - carbonatos (calcio, sodio, potasio)
  - polioles: sorbitol, maltodextrinas, dextrosa, maltitol, xilitol, maltisorb, manitol, etc.

35 Estas sustancias se utilizan en una concentración que puede variar de 0 a 50 % en peso con respecto a la masa total de los excipientes.

40 En algunos casos, es necesario apelar a sistemas tampón para mantener en suspensión o permitir la solubilización de los principios activos e incluso incrementar la viscosidad intrínseca de la matriz si esta última es sensible a la influencia del pH del medio de disolución. Los componentes que permiten lograr estos objetivos son ácidos y bases y sus sales correspondientes. Por lo tanto, se puede utilizar:

- 45
- ácido cítrico y las sales de sodio, potasio y calcio
  - ácido fosfórico (orto y meta), y las sales de sodio, potasio y calcio, mono y dibásicas
  - carbonatos de sodio, potasio y calcio
  - ácido ftálico y las sales de sodio, potasio y calcio
  - ácido clorhídrico y las sales de sodio, potasio y calcio
  - ácido bórico y las sales de sodio, potasio y calcio
  - ácido acético y las sales de sodio, potasio y calcio
  - 50 - ácido láctico y las sales de sodio, potasio y calcio
  - ácido propiónico y las sales de sodio, potasio y calcio
  - hidróxidos de sodio, potasio y calcio.

55 La proporción de estos diversos adyuvantes utilizados solos o en combinación, y variando en función del objetivo buscado, se comprende entre 0 % y 50 % en peso con respecto a la masa total de los excipientes. Estas sustancias pueden ser introducidas en forma disuelta o en estado sólido en la preparación. En el estado sólido, estos compuestos diferentes forman un microentorno de base o ácido intra-matricial durante su solubilización progresiva que permite de este modo modular la liberación del principio a partir de este sistema.

60 Las soluciones o suspensiones así realizadas dan lugar *in situ* a sistemas matriciales de liberación prolongada, que presentan viscosidades que van de 50 millipascales a 500.000 millipascales. Estas soluciones o suspensiones se envasan en cápsulas blandas o cápsulas duras de tipo "Licaps®".

65 La pared de estas cápsulas duras o cápsulas blandas puede estar constituida de gelatina, pero también carragenanos, almidón o hidroxipropilmetilcelulosa.

Tales sistemas, tras la apertura o disolución de la túnica, permiten la liberación gradual del principio activo durante un periodo que puede ir de una hora a veinticuatro horas, esta cinética de liberación es poco o nada dependiente de factores biológicos ambientales. La cinética de disolución, función o no del pH, puede ser del orden de cero o uno según el tipo de excipientes utilizados para tal liberación.

5 La invención no está limitada en su aplicación ya que los principios activos pueden pertenecer a todas las clases terapéuticas.

10 La presente invención también se refiere al procedimiento de fabricación de dichas composiciones según la reivindicación 23 por una simple mezcla en frío o en caliente de los diversos constituyentes, seguido de un envasado de cápsulas blandas o cápsulas duras. Preparadas en caliente o en frío según los componentes de la fórmula implementada, la fabricación consta de dos o tres etapas principales según el agente matricial implementado. Los ejemplos de realización que figuran a continuación son posibles fórmulas de composiciones según la presente invención que no se limitan de ninguna manera.

15 Ejemplo 1:

Ibuprofeno: cápsulas blandas de liberación prolongada

- 20 - \* Ibuprofeno..... 200,0000 g  
 - Látex inverso ("Sepigel 305®") Q.S. ....600,0000 g

25 En un vaso de precipitados de 2 litros, introducir "Sepigel 305®". Añadir ibuprofeno. Homogeneizar durante 30 minutos hasta la obtención de una mezcla homogénea. Envasar en cápsulas blandas 8 unidades alargadas. El estudio de la cinética de disolución a pH 7,6 muestra que la liberación del principio es superior a 8 horas y a 2 horas a pH 1,2 (cf. fig. 1). El ibuprofeno ("Basf") que se utiliza presenta una granulometría media de 25 µm.

Ejemplo 2:

30 Ibuprofeno: cápsulas blandas de liberación prolongada

- Ibuprofeno..... 200,0000 g  
 - Hidroxipropil almidón.....200,0000 g  
 - Látex inverso ("Sepigel 305®") Q.S. ....600,0000 g

35 Mezclar completamente el ibuprofeno con hidroxipropil almidón. En un vaso de precipitados de 2 litros, introducir "Sepigel 305®". Añadir a la mezcla ibuprofeno/hidroxipropil almidón. Homogeneizar durante 30 minutos hasta la obtención de una mezcla homogénea. Envasar en cápsulas blandas 8 unidades alargadas. El estudio de la cinética de disolución a pH 7,6 muestra que la liberación del principio es superior a 8 horas y a 2 horas a pH 1,2 (cf. fig. 2).

40 Ejemplo 3:

Ibuprofeno: cápsulas blandas de liberación prolongada

- 45 - Ibuprofeno.....200,0000 g  
 - "Montane 20®".....400,0000 g  
 - Látex inverso ("Sepigel 305®") Q.S. ....1100,0000 g

50 Calentar a 40 °C la mezcla de ibuprofeno/"Montane 20®". En un vaso de precipitados de 2 litros, introducir "Sepigel 305®". Añadir a la mezcla ibuprofeno/"Montane 20®". Homogeneizar durante 30 minutos hasta la obtención de una mezcla homogénea. Envasar en cápsulas blandas 8 unidades alargadas. El estudio de la cinética de disolución a pH 7,6 muestra que la liberación del principio es superior a 8 horas y a 2 horas a pH 1,2 (cf. fig. 3).

55 Ejemplo 4:

Ibuprofeno: cápsulas blandas de liberación prolongada

- 60 - Ibuprofeno..... 200.0000 g  
 - Glicerina monooleato.....400,0000 g  
 - Látex inverso ("Sepigel 305®") Q.S. ....1100,0000 g

65 Calentar a 40 °C la mezcla de ibuprofeno/glicerina monooleato .En un vaso de precipitados 2 litros, introducir "Sepigel 305®". Añadir a la mezcla ibuprofeno/glicerina monooleato. Homogeneizar durante 30 minutos hasta la obtención de una mezcla homogénea. Envasar en cápsulas blandas 8 unidades alargadas. El estudio de la cinética de disolución a pH 7,6 muestra que la liberación del principio es superior a 8 horas y a 2 horas a pH 1,2 (cf. fig. 4).



Ejemplo 5:

Ibuprofeno: cápsulas blandas de liberación prolongada

- 5 - Ibuprofeno\*.....200,0000 g  
 - Fosfato potásico monobásico.....6,8050 g  
 - Hidróxido de sodio.....0,0848 g  
 - Látex inverso ("Sepigel 305®") Q.S. ....1000,0000 g. En un vaso de precipitados de 2 litros, introducir "Sepigel 305®".

10 Añadir ibuprofeno, hidróxido de sodio y fosfato monobásico de potasio. Homogeneizar durante 30 minutos hasta la obtención de una mezcla homogénea. Envasar en cápsulas blandas 8 unidades alargadas. El estudio de la cinética de disolución a pH 7,6 muestra que la liberación del principio es superior a 8 horas y a 2 horas a pH 1,2. - El ibuprofeno ("Basf") que se utiliza presenta una granulometría media de 25 µm.

15 Ejemplo 6:

Ibuprofeno: cápsulas blandas de liberación prolongada

- 20 - Ibuprofeno..... 200,0000 g  
 - Fosfato monosódico.....1,3000 g  
 - Fosfato disódico.....24,4000 g  
 - Látex inverso ("Sepigel 305®") Q.S. .... 1000,0000 g

25 En un vaso de precipitados de 2 litros, introducir "Sepigel 305®". Añadir el ibuprofeno, el fosfato monosódico y el fosfato disódico. Homogeneizar durante 30 minutos hasta la obtención de una mezcla homogénea. Envasar en cápsulas blandas 8 unidades alargadas. El estudio de la cinética de disolución a pH 7,6 muestra que la liberación del principio es superior a 8 horas y a 2 horas a pH 1,2.

30 Ejemplo 7:

Paracetamol: cápsulas blandas de liberación prolongada

- 35 - Paracetamol..... 100,0000 g  
 - Glicerina linoleato\*.....450,0000 g  
 - Copolímero neutro de ácido metacrílico \*\* .....100,0000 g  
 - "Sepigel 305®"\*\*\*.....350,0000g

40 Disolver a 100 °C el copolímero neutro de ácido metacrílico en el linoleato de glicerina. Dejar enfriar a 30 °C-35 °C y añadir el paracetamol. Homogeneizar. Añadir Sepigel 305®. Homogeneizar durante 30 minutos. Envasar en cápsulas blandas 8 unidades alargadas. El estudio de la cinética de disolución a pH 7,6 muestra que la liberación del principio es superior a 8 horas y a 2 horas a pH 1,2.

- 45 \* "Maisine®: Gattefossé"  
 \*\*: "Plastoid B®: Röhm Pharma"  
 \*\*\*: Sepigel®: Seppic"

Ejemplo 8:

50 Diclofenaco: cápsulas blandas de liberación prolongada

- Diclofenaco..... 25,0000 g  
 - Éter monoetilico de dietilenglicol \* 450,0000 g  
 - Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución \*\* .....25,0000 g  
 55 - "Sepigel 305®" .....50,0000 g

60 Disolver a 70 °C la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución en el éter monoetilico de dietilenglicol. Dejar enfriar a 25 °C y añadir el diclofenaco. Homogeneizar. Añadir Sepigel 305®. Homogeneizar durante 30 minutos. Envasar en cápsulas blandas 4 unidades alargadas. El estudio de la cinética de disolución a pH 7,6 muestra que la liberación del principio es superior a 8 horas y a 2 horas a pH 1,2.

- \*: "Transcutol P®: Gattefossé"  
 \*\*: "HP 55®: Seppic"  
 \*\*\*: "Sepigel 305®: Seppic"

65

Ejemplo 9:

Dimenhidrinato: cápsulas blandas de liberación prolongada

- 5
- Dimenhidrinato .....50,0000 g
  - Éter monoetílico de dietilenglicol \* 425,0000 g
  - "Sepigel 305®".....400,0000 g
  - Sacarosa acetato isobutirato..... 25,0000 g

10

Disolver la sacarosa acetato isobutirato en el éter monoetílico de dietilenglicol. Añadir dimenhidrinato. Homogeneizar durante 10 minutos. Añadir hidroxipropil almidón. Homogeneizar durante 10 minutos. Añadir "Sepigel 305®". Homogeneizar durante 30 minutos. Envasar en cápsulas blandas 8 unidades alargadas. El estudio de la cinética de disolución a pH 7,6 muestra que la liberación del principio es superior a 8 horas.

15

\*: "Transcutol P®: Gattefossé".

## REIVINDICACIONES

1. Composiciones líquidas en forma de cápsulas de liberación prolongada destinadas a la vía oral, caracterizadas por el hecho de que comprenden:
- 5
- (i) al menos un agente matricial líquido que pertenece a la familia de los látex inversos constituidos por derivados del ácido acrílico o por polímeros de acrilamida
  - (ii) al menos un principio activo
  - (iii) un disolvente de solubilización o dispersión del principio activo
  - (iv) y al menos un excipiente que modula la cinética de liberación del principio activo
- 10 los excipientes mencionados anteriormente que modulan la liberación están compuestos por:
- a) adyuvantes hidrófilos que pertenecen a la clase de celulosas y sus derivados, almidones y sus derivados, polisacáridos tales como las gomas guar, xantana, tragacanto, arábica, algarroba, pectinas, alginatos, carragenanos, gelanos, quitosano, polímeros de vinilpirrolidona,
  - 15 b) plastificantes,
  - c) tensioactivos,
  - d) aceleradores de la disolución,
  - 20 e) sistemas tampón,
- o una combinación de los cinco, que conduce a una liberación prolongada del principio activo a través de un periodo comprendido entre 1 a 24 horas por la formación *in situ* de una red viscosa con una consistencia blanda a una consistencia dura que tiene aspecto gelatinoso o una red sólida con forma esponjosa (aspecto de esponja) con estructura más o menos rígida, por modificación física instantánea de dicho agente matricial líquido en contacto con los jugos digestivos en el momento de la apertura de la cápsula.
- 25
2. Composiciones líquidas según la reivindicación 1, caracterizadas por el hecho de que el principio activo está en estado líquido o en estado sólido.
- 30
3. Composiciones líquidas según la reivindicación 1, caracterizadas por el hecho de que la modificación física instantánea del contenido de la cápsula se obtiene por gelificación y/o por la formación de una red porosa de látex inversos en contacto con los jugos digestivos.
- 35
4. Composiciones líquidas según la reivindicación 1, caracterizadas por el hecho de que la cinética de disolución del principio activo a partir de la matriz es una función o no del pH.
5. Composiciones líquidas según la reivindicación 1, caracterizadas por el hecho de que la cinética de disolución del principio activo a partir de la matriz es una función de las enzimas digestivas.
- 40
6. Composiciones líquidas según la reivindicación 1, caracterizadas por el hecho de que el principio activo se disuelve o dispersa en aceites o disolventes orgánicos de carácter lipófilo, hidrófilo o hidrolipófilo.
7. Composiciones líquidas según la reivindicación 1, caracterizadas por el hecho de que se envasan en una cápsula dura o blanda.
- 45
8. Composiciones líquidas según la reivindicación 1, caracterizadas por el hecho de que la composición de la túnica de la cápsula está constituida por gelatina o almidones o hidroxipropilmetilcelulosas o carragenanos o polímeros de alcohol polivinílico.
- 50
9. Composiciones líquidas según la reivindicación 1, caracterizadas por el hecho de que el principio activo mencionado anteriormente pertenece a todas las clases terapéuticas.
10. Composiciones líquidas según la reivindicación 2, caracterizadas por el hecho de que el principio activo en estado líquido se incorpora en forma de una solución, una emulsión o una microemulsión auto-dispersable.
- 55
11. Composiciones líquidas según la reivindicación 2, caracterizadas por el hecho de que el principio activo en estado sólido se dispersa en forma de polvo recubierto o no, o en forma de adsorbatos de título conocido.
12. Composiciones líquidas según la reivindicación 2, caracterizadas por el hecho de que el principio activo disperso en estado sólido presenta una granulometría comprendida entre 1  $\mu\text{m}$  y 1.000  $\mu\text{m}$ .
- 60
13. Composiciones líquidas según la reivindicación 1, caracterizadas por el hecho de que la concentración de los adyuvantes hidrófilos que modulan la liberación se comprende entre 0 % a 80 % en peso con respecto a la masa total de los excipientes.
- 65

14. Composiciones líquidas según la reivindicación 1, caracterizadas por el hecho de que la granulometría de los adyuvantes hidrófilos debe estar comprendida entre 1  $\mu\text{m}$  y 1.000  $\mu\text{m}$ .
- 5 15. Composiciones líquidas según la reivindicación 1, caracterizadas por el hecho de que los plastificantes están constituidos por triacetina, dibutil ftalato, dietil ftalato, sebacato de dibutilo e isobutirato acetato de sacarosa.
16. Composiciones líquidas según la reivindicación 1, caracterizadas por el hecho de que la concentración de plastificante se comprende entre 0 % a 80 % en peso con respecto a la masa total de los excipientes.
- 10 17. Composiciones líquidas según la reivindicación 1, caracterizadas por el hecho de que los tensioactivos mencionados anteriormente pertenecen a la clase de los tensioactivos iónicos, no iónicos y anfóteros.
18. Composiciones líquidas según la reivindicación 1, caracterizadas por el hecho de que la concentración de tensioactivos se comprende entre 0 y 50 % en masa con respecto a la masa total de los excipientes.
- 15 19. Composiciones líquidas según la reivindicación 1, caracterizadas por el hecho de que los aceleradores de la disolución mencionados anteriormente están constituidos por lactosa o polioles, incluyendo sorbitol, maltitol, xilitol, maltodextrinas, maltisorb, manitol, o carbonatos y fosfatos mono y dibásicos.
- 20 20. Composiciones líquidas según la reivindicación 1, caracterizadas por el hecho de que la concentración de aceleradores de la disolución se comprende entre 0 y 50 % en masa con respecto a la masa total de los excipientes.
21. Composiciones líquidas según la reivindicación 1, caracterizadas por el hecho de que los sistemas tampón mencionados anteriormente están constituidos por ácidos clorhídrico, ftálico, bórico, cítrico, fosfórico, acético, láctico, propiónico y las sales correspondientes y los hidróxidos de sodio, calcio y potasio.
- 25 22. Composiciones líquidas según la reivindicación 1, caracterizadas por el hecho de que la concentración de sistemas tampón se comprende entre 0 % y 50 % en masa con respecto a la masa total de los excipientes.
- 30 23. Procedimiento de fabricación de composiciones líquidas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, caracterizado por que los diferentes constituyentes de dichas composiciones líquidas se mezclan en frío o en caliente y seguido de un envasado en cápsulas blandas o cápsulas duras.

cinética de disolución - Ibuprofeno  
ejemplo 1

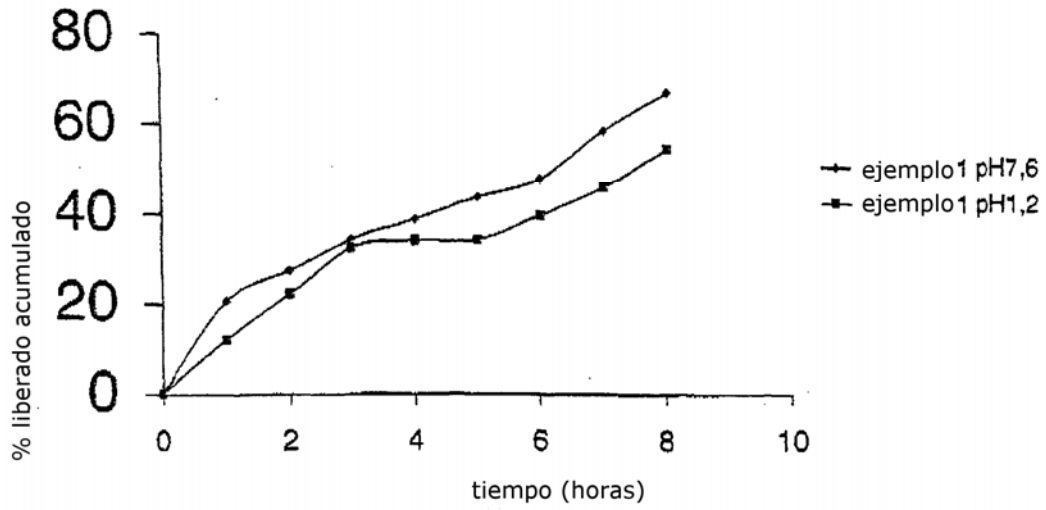


Fig. 1

cinética de disolución - Ibuprofeno  
ejemplo 2

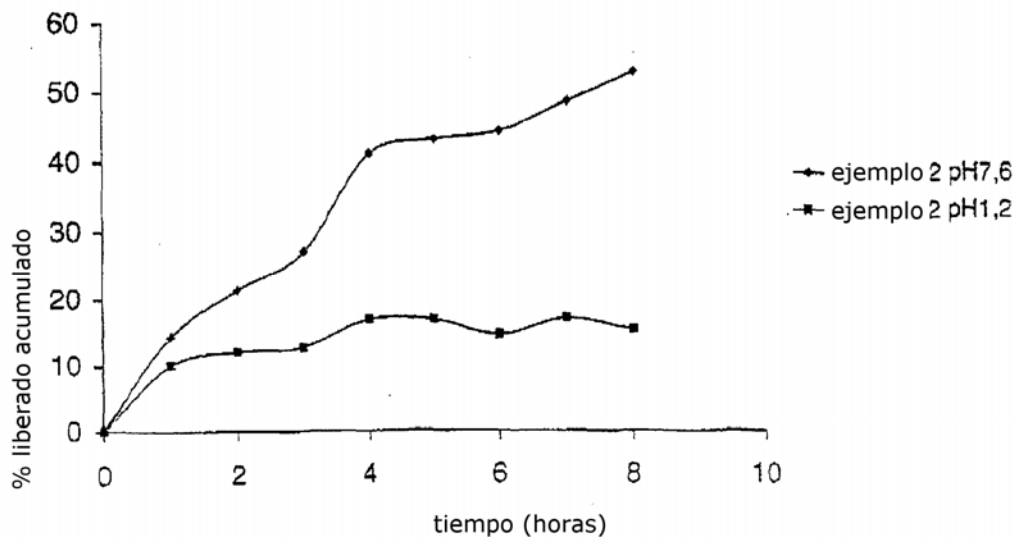


Fig. 2

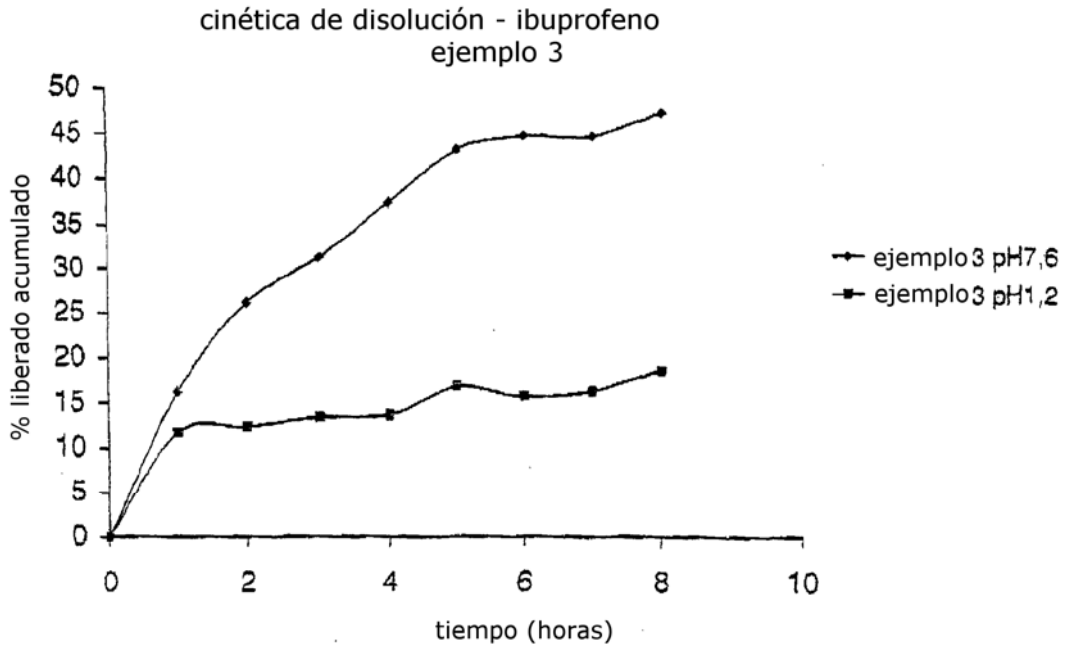


Fig. 3

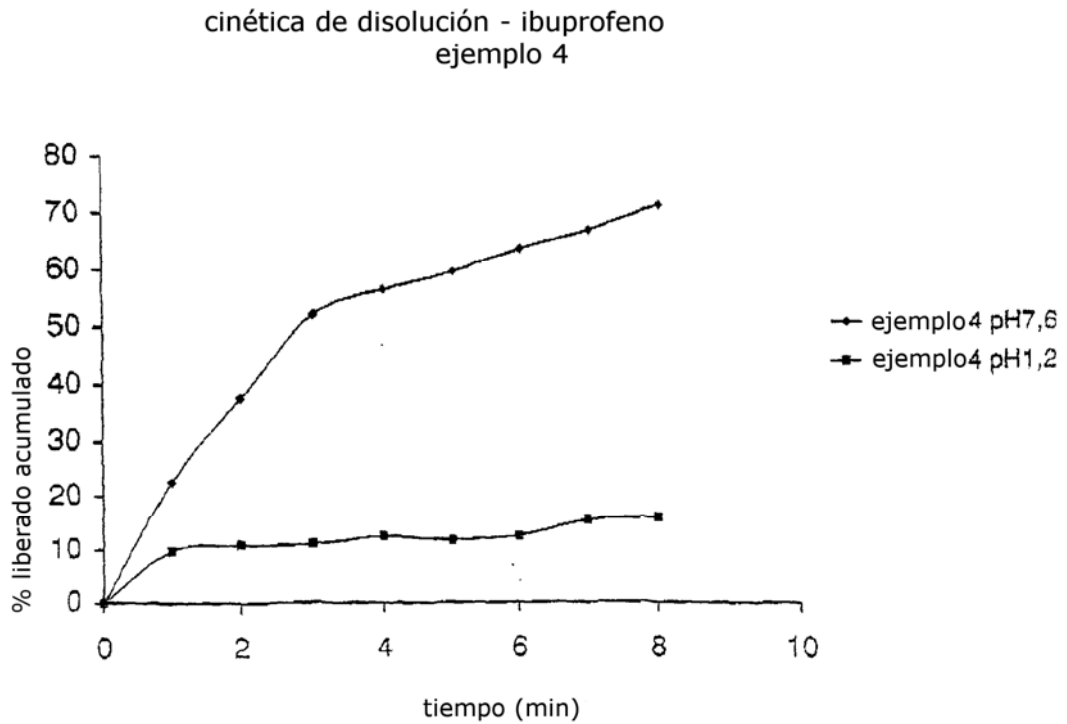


Fig. 4