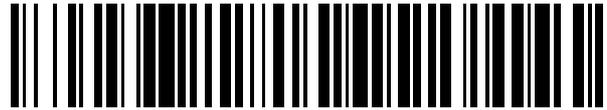


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 717 470**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 9/48</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/216</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/16</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/10</b>	(2007.01)
<b>A61K 47/14</b>	(2007.01)
<b>A61K 47/38</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/70</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.12.2012 PCT/IB2012/003123**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.08.2013 WO13114153**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2012 E 12865541 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2018 EP 2790680**

54 Título: **Formulaciones de obleas y cápsulas con velocidades de disolución aumentadas para fenofibrato**

30 Prioridad:

**14.12.2011 US 201161570381 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**21.06.2019**

73 Titular/es:

**LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG  
(100.0%)  
Lohmannstrasse 2  
56626 Andernach, DE**

72 Inventor/es:

**LI, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 717 470 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

Formulaciones de obleas y cápsulas con velocidades de disolución aumentadas para fenofibrato

## 1. Campo de la invención

5 Se observa que la citación o identificación de cualquier documento en esta solicitud no es una admisión de que dicho documento esté disponible como técnica anterior a la presente invención.

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS, en inglés) de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. proporciona una guía para predecir la absorción gastrointestinal de los medicamentos. Los medicamentos se clasifican en BCS basándose en los parámetros de solubilidad y permeabilidad. Cook *et al.*, *AAPS J.*, 2008; 10(2): 206-310.

10 Los límites de la clasificación del BCS son:

1. Límites de solubilidad – Se basa en la concentración más alta de la dosis de un producto de liberación inmediata. Se considera que un medicamento es altamente soluble cuando es soluble la concentración más alta de la dosis en 250 ml o menos de medio acuoso en el intervalo de pH de 1 a 7,5. La estimación del volumen de 250 ml deriva de protocolos típicos de estudios de bioequivalencia que prescriben la administración de una medicina a voluntarios humanos en ayunas con un vaso de agua.

Por otra parte, los compuestos también pueden caracterizarse por sus velocidades de disolución, en donde un compuesto que disuelve rápidamente es un compuesto donde no se disuelve menos de un 85 % de la cantidad etiquetada de la sustancia farmacéutica en 30 minutos usando el aparato 1 de disolución a 10,5 rad/s (100 rpm) o el aparato 2 a 5,2 rad/s (50 rpm), de la USP (*Farmacopea de EE. UU.*), en un volumen de 900 ml o menos en el siguiente medio: HCl 0,1 N o fluido gástrico simulado o tampón de pH 4,5 y tampón de pH 6,8 o fluido intestinal simulado.

2. Límites de la permeabilidad – Se basa indirectamente en la extensión de la absorción de una sustancia farmacéutica en seres humanos y directamente en la medición de las velocidades de transferencia de masa a través de la membrana intestinal humana. Alternativamente, pueden usarse sistemas no humanos capaces de predecir los sistemas de absorción de los medicamentos capaces de predecir la absorción de los medicamentos en seres humanos (tales como métodos de cultivo *in vitro*). Una sustancia farmacéutica se considera altamente permeable cuando se determina que la extensión de la absorción en seres humanos es un 90 % o más de la dosis administrada basándose en la determinación de equilibrio másico o en comparación con una dosis intravenosa.

30 Los compuestos de la clasificación II del BCS son sustancias farmacéuticas con alta permeabilidad y baja solubilidad. Los ejemplos de esta categoría son glibenclamida/gliburida (antidiabético), fenofibrato (un antilipémico), griseofulvina (antifúngico) y lamotrigina (anticonvulsivo). La biodisponibilidad de estos compuestos está limitada por su solubilidad (velocidad de solvatación). Puede encontrarse una correlación *in vitro* e *in vivo* entre la solubilidad del medicamento y su biodisponibilidad.

35 Desafortunadamente, las velocidades de liberación *in vitro* de los compuestos farmacéuticos activos de la clasificación II, según la definición del BCS, son tales que estos tipos de compuestos solo son muy poco solubles en agua, lo que es problemático para el suministro de un medicamento para uso *in vivo* por un paciente con necesidad del compuesto farmacéutico. De ahí, la absorción de un compuesto escasamente soluble en agua a partir de una forma farmacéutica sólida administrada por vía oral se controla por su velocidad de disolución en el fluido gastrointestinal presente en el sitio de absorción.

45 Una solución al problema de la baja solubilidad acuosa de los productos farmacéuticos de la clasificación II es el uso de sistemas sólido-líquido para formar comprimidos y cápsulas, por los que se combina una solución del medicamento activo, no acuosa, o un medicamento activo líquido, no polar, con un material portador adecuado para formar partículas húmedas que después se combinan con un material de recubrimiento para formar un sistema sólido-líquido. El sistema sólido-líquido se trata después además para formar comprimidos y cápsulas. Véase, por ejemplo, la Patente de EE. UU. 6,096,337 y Yadav *et al.*, *Enhancement of solubility and dissolution rate of BCS class II pharmaceuticals by nonaqueous granulation technique*, *Int. J. Pharma. Res. Dev.*, vol. 1, edición 12, páginas 1-12, febrero de 2008 (ISSN: 0974-9446).

50 Sin embargo, la formación de sistemas sólido-líquido impone requerimientos especiales en los componentes usados tal como que se requieren de manera simultánea buenas propiedades de flujo y buenas propiedades de compresión cuando se forma el sistema sólido-líquido. Además, cualquier excipiente usado debe poseer grandes superficies y tamaños de partícula finos al tiempo que no se vean afectados el buen flujo y la buena compresión conseguidos por los otros componentes del sistema sólido-líquido.

Otra solución es el uso de poli(óxido de etileno) (PEO, en inglés) junto con griseofulvina para formar la denominada «solución sólida». La solución sólida se forma mezclando el medicamento activo con los PEO y se granula después y, con posterioridad, se comprime en comprimidos.

5 Sin embargo, la formación de solución sólida requiere mezclado de alta demanda energética usando mezcladores de tipo AMF y el tamaño de partícula de la granulación no puede controlarse fácilmente.

Como tal, aún existe la necesidad en la técnica de producir una forma farmacéutica que permita la administración de compuestos activos de la clasificación II del BCS, tal como fenofibrato, que sea sencilla, fácil de administrar y que produzca también un efecto farmacéutico deseable a pesar de su baja solubilidad en medio acuoso. En la Patente de EE. UU. 2005096390, la Patente Internacional WO2005034920, la Patente de EE. UU. 2007014846 y la Patente Internacional WO03013501 se describen formas farmacéuticas que contienen fenofibrato.

10

Sumario de la invención

El objeto de esta invención es desarrollar una nueva formulación de obleas y cápsulas usando fenofibrato que sea difícil de disolver y controlar su velocidad de liberación *in vitro*. Puesto que se puede encontrar una correlación *in vitro* e *in vivo* para esta clasificación de los compuestos, es por lo tanto altamente deseable diseñar una formulación con velocidad de liberación *in vitro* controlable.

15

Se describen estas y otras realizaciones o son evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y se incluyen en la misma.

Breve descripción de los dibujos

La siguiente descripción detallada, dada como ejemplo, pero no destinada a limitar la invención solamente a las realizaciones específicas descritas, puede entenderse mejor en combinación con los dibujos adjuntos, en los que:

20

La figura 1 representa la velocidad de disolución de las obleas de los ejemplos 1 y 2.

La figura 2 representa la velocidad de disolución de las obleas de los ejemplos 3 y 4.

La figura 3 representa el control de la velocidad de liberación ajustando la concentración de Cremophor RH 40.

25 La figura 4 representa la velocidad de disolución de la formulación de cápsulas sin superdisgregantes para el ejemplo 2 (cápsulas de dosis baja y de dosis alta).

La figura 5 representa la velocidad de disolución de la formulación de cápsulas sin superdisgregantes para el ejemplo 3 (cápsulas de dosis baja y de dosis alta).

30 La figura 6 representa la velocidad de disolución de la formulación de cápsulas sin superdisgregantes para el ejemplo 4 (cápsulas de dosis baja y de dosis alta).

La figura 7 representa la velocidad de disolución de la formulación de cápsulas con superdisgregantes.

35 La figura 8 representa la comparación de varias velocidades de disolución de dosis baja (parte superior - Trilipix (fenofibrato) a dosis baja de Abbott Laboratories; medio - Lofibra® (fenofibrato) a dosis baja de Teva Pharmaceuticals; fondo - fenofibrato a dosis bajas de LTS Lohmann (Chitopharm M al 10 %, descrito en la tabla 3) no disponible comercialmente.

La figura 9 representa la comparación de varias velocidades de disolución de dosis alta (parte superior - Trilipix (fenofibrato) a dosis alta de Abbott Laboratories; medio - Lofibra® (fenofibrato) a dosis alta de Teva Pharmaceuticals; fondo - fenofibrato a dosis alta de LTS Lohmann (Chitopharm M al 10 %, descrito en la tabla 4) no disponible comercialmente.

40 Descripción detallada de las realizaciones

Se tiene que entender que las figuras y las descripciones de la presente invención se han simplificado para ilustrar los elementos que son relevantes para un entendimiento claro de la presente invención, al tiempo que se eliminan, por fines de claridad, otros muchos elementos que son convencionales en esta técnica.

La presente invención se describirá ahora con detalle sobre la base de realizaciones ejemplares.

45 Se ha encontrado que pueden formarse formas farmacéuticas de obleas o cápsulas que permitan la administración de compuestos activos de la clasificación II con una velocidad de liberación controlada y/o disolución aumentada que produzcan el efecto farmacéutico deseado a pesar de su baja solubilidad en medio acuoso.

Para los fines de esta invención, los términos tiras, película fina y obleas se consideran indistintos.

Un aspecto de la invención es una oblea que comprende: fenofibrato, tensioactivo, cera portadora, formador de película, plastificante y opcionalmente ingredientes adicionales.

En una realización de la invención, la oblea comprende:

- (a) de 10 % p/p a 50 % p/p de fenofibrato;
- 5 (b) de 10 % p/p a 50 % p/p de tensioactivo;
- (c) de 1 % p/p a 30 % p/p de cera portadora;
- (d) de 10 % p/p a 60 % p/p de formador de película y
- (e) de 1 % p/p a 10 % p/p de plastificante.

En otra realización de la invención, la oblea comprende:

- 10 (a) de 20 % p/p a 40 % p/p de fenofibrato;
- (b) de 15 % p/p a 45 % p/p de tensioactivo;
- (c) de 2 % p/p a 20 % p/p de cera portadora;
- (d) de 20 % p/p a 50 % p/p de formador de película y
- (e) de 2 % p/p a 8 % p/p de plastificante.

15 En otra realización de la invención, la oblea comprende:

- (a) de 25 % p/p a 35 % p/p de fenofibrato;
- (b) de 20 % p/p a 30 % p/p de tensioactivo;
- (c) de 4 % p/p a 10 % p/p de cera portadora;
- (d) de 30 % p/p a 40 % p/p de formador de película y
- 20 (e) de 3 % p/p a 6 % p/p de plastificante.

En otra realización de este aspecto de la invención, las realizaciones anteriores no contienen superdisgregante.

En otra realización de la invención, la oblea contiene adicionalmente un 40 % p/p; de 25 % p/p a 35 % p/p; de 10 % p/p a 20 % p/p y de 2 % p/p a 10 % p/p.

25 Otro aspecto de la invención es una cápsula que encapsula una composición de fenofibrato, tensioactivo, cera portadora, formador de película, plastificante, superdisgregante y opcionalmente ingredientes adicionales.

En una realización de la invención, la composición encapsulada por la cápsula comprende:

- (a) de 10 % p/p a 50 % p/p de fenofibrato;
- (b) de 10 % p/p a 50 % p/p de tensioactivo;
- (c) de 1 % p/p a 30 % p/p de cera portadora;
- 30 (d) de 2 % p/p a 40 % p/p de formador de película;
- (e) de 1 % p/p a 10 % p/p de plastificante y
- (f) de 2 % p/p a 40 % p/p de superdisgregante.

En otra realización de la invención, la composición encapsulada por la cápsula comprende:

- (a) de 20 % p/p a 40 % p/p de fenofibrato;
- 35 (b) de 15 % p/p a 45 % p/p de tensioactivo;
- (c) de 2 % p/p a 20 % p/p de cera portadora;
- (d) de 15 % p/p a 35 % p/p de formador de película;

- (e) de 2 % p/p a 8 % p/p de plastificante y
- (f) de 10 % p/p a 20 % p/p de superdisgregante.

En otra realización de la invención, la composición encapsulada por la cápsula comprende:

- (a) de 25 % p/p a 35 % p/p de fenofibrato;
- 5 (b) de 20 % p/p a 30 % p/p de tensioactivo;
- (c) de 4 % p/p a 10 % p/p de cera portadora;
- (d) de 15 % p/p a 35 % p/p de formador de película;
- (e) de 3 % p/p a 6 % p/p de plastificante y
- (f) de 10 % p/p a 20 % p/p de superdisgregante.

10 En otra realización de la invención, cuando la cantidad de formador de película es de 2 % p/p a 10 % p/p, la cantidad de superdisgregante es de 25 % p/p a 35 % p/p. En otra realización de la invención, cuando la cantidad de formador de película es de 15 % p/p a 25 % p/p, la cantidad de superdisgregante es de 10 % p/p a 20 % p/p. En otra realización de la invención, cuando la cantidad de formador de película es de 25 % p/p a 35 % p/p, la cantidad de superdisgregante es de 2 % p/p a 10 % p/p.

15 En otra realización de la invención, la composición encapsulada por la cápsula está en la forma de partículas finas con intervalos de tamaño seleccionados del grupo de desde 40  $\mu\text{m}$  a 400  $\mu\text{m}$ , de 40  $\mu\text{m}$  a 200  $\mu\text{m}$ , de 50  $\mu\text{m}$  a 100  $\mu\text{m}$ , de 5  $\mu\text{m}$  a 100  $\mu\text{m}$ , de 5  $\mu\text{m}$  a 50  $\mu\text{m}$  y de 10  $\mu\text{m}$  a 25  $\mu\text{m}$  de diámetro.

20 En otra realización de esta invención, el fenofibrato tiene una solubilidad en agua (a temperatura ambiente (de 20 °C a 25 °C) y pH fisiológico) seleccionada de los intervalos: menor que 0,20 mg/ml; menor que 0,10 mg/ml y menor que 0,05 mg/ml.

En otra realización de la invención, la oblea o cápsula tiene un resto residual seleccionado de los intervalos: menor que 10 % en peso, menor que 5 % en peso y menor que 1 % en peso (todos los pesos basados en el peso total de la oblea o cápsula).

25 En una realización de la invención, los tensioactivos incluyen aquellos tensioactivos usados en películas mucoadhesivas tales como las descritas en las Patentes de EE. UU. 5,948,430; 6,284,264; 6,592,887 y 6,709,671 (cedida a LTS LohmannTherapie-Systeme AG), pero no limitándose a estos tensioactivos, y pueden ser uno o más tensioactivos catiónicos, tensioactivos aniónicos, tensioactivos no iónicos. La combinación de tensioactivos puede incluir realizaciones en las que el primer componente puede ser un éster de ácido graso de polioxietileno y sorbitán o un copolímero de bloque de  $\alpha$ -hidro- $\Omega$ -hidroxipoli(oxietileno)poli(oxipropileno)poli(oxietileno), mientras el segundo

30 componente puede ser un polioxietileno alquil éter o un derivado de aceite de ricino polioxietileno. Una realización del tensioactivo es que el valor HLB de éster de ácido graso de polioxietileno y sorbitán esté entre 10 y 20, por ejemplo, en un intervalo de 13 a 17. El copolímero de bloque de  $\alpha$ -hidro- $\Omega$ -hidroxipoli(oxietileno)poli(oxipropileno)poli(oxietileno) puede contener al menos 35 unidades oxipropileno, por ejemplo, no menos de 50 unidades oxipropileno.

35 Alternativamente, otros tensioactivos, incluyen, lecitina, alcohol cetílico, laurilsulfato de sodio, los Spans™ y Tweens™ que están comercialmente disponibles en ICI Americas, Inc., pero no limitándose a estos. También son útiles los aceites etoxilados, incluyendo aceites de ricino etoxilados, tales como Cremophor® que está comercialmente disponible en BASF. Carbowax™ es otro modificador más que es muy útil en la presente invención. Pueden usarse Tween™ o combinaciones de agentes tensioactivos para conseguir el equilibrio deseado

40 hidrófilo-lipófilo («HLB», en inglés). La presente invención, sin embargo, no requiere el uso de tensioactivo y las películas o composiciones formadoras de película de la presente invención pueden estar esencialmente exentas de tensioactivo mientras se proporcionen aún las características deseables de uniformidad de la presente invención.

45 En una realización de la invención, los tensioactivos se seleccionan del grupo que consiste en: PEG 8000, PEG 400, mono-, di- y triglicéridos de ácido behénico, aceite de ricino polioxil40hidrogenado, monooleato de sorbitán polioxietileno (80) y mezclas de los mismos.

En una realización de este aspecto de la invención, el material ceroso portador incluye, ceras animales, ceras vegetales, ceras minerales, ceras de petróleo y ceras sintéticas, pero no se limita a estas.

50 Las ceras animales incluyen cera de abejas, esperma de ballena (principal constituyente palmitato de cetilo) y lanolina, pero no se limitan a estas. Las ceras vegetales incluyen cera de carnauba, cera de candelilla, cera de uricuri, cera de caña de azúcar, cera de retamo, aceite de jojoba y ceras epicuticulares. Las ceras de petróleo incluyen parafinas, cera microcristalina, vaselina, cera montana y mezclas de alcanos saturados. Las ceras

sintéticas incluyen ceras del craqueo de polietilenos, ceras de Fischer-Tropsch, ceras de amidas sustituidas y  $\alpha$ -olefinas polimerizadas, pero no se limitan a estas.

En una realización de la invención, la cera portadora es estearato de sorbitán.

5 En una realización de este aspecto de la invención, los polímeros formadores de película incluyen: celulosa y derivados de celulosa, tales como, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, gomas sintéticas o naturales, tales como, goma xantana, goma de tragacanto, goma guar, goma de acacia, goma arábica, goma garrofín, polímeros de ácido metacrílico, copolímeros de ácido metacrílico, polímeros de ácido acrílico, copolímeros de ácido acrílico, poliacrilamidas, poli(óxidos de alquileno), polialquilenglicoles, pululano, almidones de frijón, almidones de guisante, 10 polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, carragenina, ácido alginico, sales de ácido alginico, polímeros de carboxivinilo, pectina, derivados de pectina, goma xantana, derivados de goma xantana, almidón y derivados de almidón y mezclas de los mismos.

En otra realización de la invención, el polímero formador de película es: hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, alginato de sodio y mezclas de los mismos.

15 En una realización de la invención, los plastificantes incluyen: adipatos, benzoatos, 1,2-propanodiol y/o 1,3- y/o 1,4-butanodiol y/o poliésteres de polipropilenglicol con ácido adípico, ácido acético o ácidos grasos C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub> o n-octanol y/o n-decanol, trimelitados, fosfatos, sebacatos, sulfonatos de alquilo, aceites de linaza y de soja epoxidados, DINCH® y/o citratos, alquilenglicoles, polialquilenglicoles, glicerol (glicerina), triacetina, monoglicérido desacetilado, polietilenglicoles, salato de dietilo, citrato de trietilo y mezclas de los mismos, pero sin limitarse a estos.

20 El término «superdisgregantes» es un término de la técnica que se refiere a las sustancias que pueden usarse como disgregantes en niveles inferiores que el almidón, un disgregante ampliamente usado en comprimidos. Augsburg *et al.*, «Super Disintegrants: Characterization and Function» de la *Encyclopedia of pharmaceutical technology*, tercera edición, volumen 6, ed. por James Swarbrick, páginas 3553-3567 (2008). Ejemplos de superdisgregantes incluyen almidones modificados tales como carboximetil almidón sódico, almidón glicolato sódico, 25 polivinilpirrolidonas reticuladas tales como crosprovidona; celulosas modificadas tales como carboximetilcelulosa sódica reticulada de manera interna, por ejemplo, croscarmelosa y quitosanos de varios pesos moleculares, pero sin limitarse a estos.

En otra realización de la invención, el superdisgregante es quitosán.

30 En otra realización de la invención, el intervalo de peso molecular promedio del quitosán se selecciona de los intervalos: de 25 kD a 10 000 kD, de 500 kD a 5000 kD, de 100 kD a 2000 kD y de 50 kD a 1000 kD (peso molecular promedio ponderal cuando se determina por cromatografía de permeación en gel (GPC)/cromatografía de exclusión por tamaño (SEC)).

35 En otra realización de este aspecto de la invención, las obleas y las cápsulas de la invención pueden contener opcionalmente uno o más ingredientes adicionales que incluyen: disgregantes, agentes enmascarantes del sabor, agente saborizantes, edulcorantes, agentes colorantes, antioxidantes, agentes quelantes, agentes antimicrobianos, conservantes, mucoadhesivos, potenciadores de la permeación y mezclas de los mismos, pero no sin limitarse a estos.

40 Estos ingredientes opcionales pueden estar presentes en una cantidad de 0 % a 10 % p/p. En otra realización de la invención, la cantidad de ingredientes opcionales es de 0,1 % p/p a 2 % p/p. En otra realización de la invención, la cantidad de ingredientes opcionales es de 0,5 % p/p a 5 % p/p.

En una realización de este aspecto de la invención, las obleas y cápsulas comprenden además disgregantes que incluyen: bentonita, pectina, gel de sílice, carbopol, carragenina, alginato de sodio, goma xantana, goma gellan, goma guar, hidroxipropil almidón Aratex, almidón de maíz, goma arábica, goma garrofín, goma tragacanto, PEG con 45 varios pesos moleculares, resinas de intercambio iónico aniónicas y catiónicas y maltodextrina.

45 En otra realización de la invención, las obleas y cápsulas comprenden además un principio activo usado en la película pueden estar recubiertas para enmascarar el sabor del principio activo o para prevenir que el principio activo entumezca la lengua u otras superficies en la cavidad oral. Los recubrimientos que pueden usarse son conocidos para los expertos en la materia. Estos incluyen polímeros tales como Eudragit® E, productos celulósicos, tales como etilcelulosa, y similares.

50 Una manera adicional de enmascarar el sabor del principio activo es usando una resina de intercambio iónico tal como Amberlite IRP-69, disponible en Rohm and Haas, y Dow XYS-40010.00, disponible en the Dow Chemical Co. o por otros medios conocidos en la técnica, por ejemplo, en la patente de EE. UU. 7,615,235 se describe la formación de preparaciones farmacéuticas con forma de película o con forma de oblea que contienen al menos una sustancia activa y al menos un componente formador de gas (por ejemplo, una sustancia formadora de dióxido de carbono) 55 para enmascarar el sabor.

En la patente de EE. UU. 5,593,684 se describe el uso de secreciones de plantas que contienen terpeno como «aceites etéreos» en rombos para aplicación oral para enmascarar el sabor desagradable de la nicotina.

5 En otra realización de la invención, las obleas y cápsulas comprenden además agentes saborizantes que incluyen, aceites esenciales o extractos de mentol, gaulteria, menta, menta dulce, hierbabuena, vainillina, cereza, caramelo duro, chocolate, canela, clavo, limón, naranja, frambuesa, rosa, especia, violeta, hierba, fruta, fresa, uva, piña, vainilla, menta, melocotón, kiwi, papaya, mango, coco, manzana, café, ciruela, sandía, nueces, té verde, pomelo, banana, mantequilla y camomila, pero sin limitarse a estos.

10 En otra realización de la invención, las obleas y cápsulas comprenden además edulcorantes que incluyen: dextrosa, lactosa, fructosa, manitol, sacarosa, trehalosa, sucralosa, xilitol, manitol, aspartamo, sacarina, sorbitol, sacarina sódica, ciclamato sódico, acesulfamo, miel, isomaltitol, maltodextrina, dextrina, dextratos y mezclas de los mismos, pero sin limitarse a estos.

En otra realización de la invención, las obleas y cápsulas comprenden además agentes colorantes que incluyen: pigmentos comestibles, tintes, colores alimentarios naturales y colorantes sintéticos tales como agentes colorantes FD&C y mezclas de los mismos, pero sin limitarse a estos.

15 En otra realización de la invención, las obleas y cápsulas comprenden además antioxidantes que incluyen: agentes quelantes, bisulfito sódico, metabisulfito sódico, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, pero sin limitarse a estos.

En otra realización de la invención, las obleas y cápsulas comprenden además agentes quelantes que incluyen EDTA y EGTA, pero si limitarse a estos.

20 En otra realización de la invención, las obleas y cápsulas comprenden además agentes antimicrobianos y conservantes que incluyen: hidroxianisol butilado, hidroxiltolueno butilado, parabenos, derivados de parabenos, ácidos sórbicos y derivados, ácido benzoico y derivados, ácido propiónico y derivados, ácido acético y derivados, y mezclas de los mismos, pero sin limitarse a estos.

En otra realización de la invención, las obleas y cápsulas comprenden además mucoadhesivos que incluyen: silicona comestible, poli(ácidos acrílicos), Carbopols®, etc., pero sin limitarse a estos.

25 En otra realización de la invención, los potenciadores de la permeación incluyen: tensioactivos no iónicos, tales como poloxámero, Brij®, Span®, Myrj®, Tween®, sales biliares, glicodesoxicolato de sodio, glicocolato de sodio, taurodesoxicolato de sodio, taurocolato de sodio, Ozone®, ácidos grasos, tales como derivados de ácido oleico y caprílico, ciclodextrinas, tales como  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrinas metiladas, quelantes, tales como EDTA, citrato sódico y poliacrilatos y aminoácidos catiónicos, tales como poli-L-arginina, L-lisina, pero sin limitarse a estos.

30 Pueden añadirse también otros excipientes y agentes farmacéuticamente aceptables tales como los descritos en Remington - *The science and practice of pharmacy*, 21ª edición (2005), *The pharmacological basis of therapeutics* de Goodman & Gilman, 11ª edición (2005) y *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems* de Ansel (8ª edición), editado por Allen *et al.*, Lippincott Williams & Wilkins, (2005).

35 Otro aspecto de la invención se refiere al procedimiento de preparación de una oblea con una dosis de un fenofibrato que comprende:

- (a) formar una masa fundida caliente con un fenofibrato, un emulsionante y un material ceroso portador;
- (b) homogeneizar la masa fundida caliente y añadir la masa fundida caliente a una disolución acuosa para formar una emulsión de aceite en agua (O/W) con micropartículas del compuesto de la clasificación II del BCS;
- 40 (c) enfriar la emulsión O/W y añadir un polímero formador de película y, opcionalmente, un superdisgregante, para formar una masa líquida y
- (d) secar la masa líquida para formar una película y
- (e) cortar la película para formar la oblea.

Otro aspecto de la invención se refiere al procedimiento de preparación de una cápsula con una dosis de fenofibrato que comprende:

- 45 (a) formar una masa fundida caliente con fenofibrato, un emulsionante y un material ceroso portador;
- (b) homogeneizar la masa fundida caliente y añadir la masa fundida caliente a una disolución acuosa para formar una emulsión de aceite en agua (O/W) con micropartículas de fenofibrato;
- (c) enfriar la emulsión O/W y añadir un polímero formador de película y, opcionalmente, un superdisgregante, para formar una masa líquida y

- (d) secar la masa líquida para formar una película;
- (e) cortar la película para formar la oblea;
- (f) formar las partículas finas a partir de la oblea;
- (g) mezclar las partículas finas con un superdisgregante para formar una mezcla de partículas y
- 5 (h) cargar una cápsula con la mezcla de partículas.

En otra realización de la invención, la formación de las partículas finas puede llevarse a cabo usando una cuchilla para producir partículas con unos intervalos de tamaño de diámetro de 40 µm a 400 µm, de 40 µm a 200 µm y de 50 µm a 100 µm.

- 10 En otra realización de la invención, la formación de las películas finas puede llevarse a cabo congelando la molienda para producir partículas con intervalos de tamaño de diámetro de 5 µm a 100 µm, de 5 µm a 50 µm y de 10 µm a 25 µm.

Otro aspecto de la invención es un método para reducir el colesterol y/o los niveles de triglicéridos por administración a un paciente, con necesidad de lo mismo, de la oblea o cápsula de la invención.

En una realización de la invención, la administración es por vía oral, administración bucal, sublingual o transmucosal.

- 15 En otra realización de la invención, el agente activo se libera a una velocidad seleccionada de las velocidades que consisten en al menos un 75 % en peso en 60 minutos de administración; al menos un 85 % en 60 minutos de administración y al menos un 90 % en 60 minutos de administración (% en peso basado en el peso total del principio activo presente).

- 20 En otra realización de la invención, el agente activo se libera a una velocidad seleccionada de las velocidades que consisten en al menos un 75 % en peso en 45 minutos de administración; al menos un 85 % en 45 minutos de administración y al menos un 90 % en 45 minutos de administración (% en peso basado en el peso total del principio activo presente).

- 25 En otra realización de la invención, el agente activo se libera a una velocidad seleccionada de las velocidades que consisten en al menos un 75 % en peso en 30 minutos de administración; al menos un 85 % en 30 minutos de administración y al menos un 90 % en 30 minutos de administración (% en peso basado en el peso total del principio activo presente).

### Ejemplos

Formación de obleas y cápsulas

I. Formación de masa fundida caliente

- 30 Fenofibrato

Compitrol® 888 (mono-, di- y triglicéridos de ácido behénico)

Estearato de sorbitán

Cremophor® RH40 (aceite de ricino polioxil40hidrogenado)

- 35 Se calienta fenofibrato junto con Compitrol® 888, estearato de sorbitán y Cremphor® RH40 en un vaso de precipitados pequeño hasta 100 °C, hasta que se disuelve. Se agita la mezcla de masa fundida caliente con una espátula hasta que es uniforme si es necesario.

II. Formación de emulsión con micropartículas de fenofibrato

Mezcla de masa fundida caliente

Agua purificada

- 40 Polisorbato 80 (monooleato de sorbitán polioxietileno (80))

- 45 Se calienta agua purificada y polisorbato 80 a 100 °C en una placa caliente. Se homogeniza y se agita la mezcla a 2251 rad/s (21 500 rpm) (se ajusta la rapidez para evitar salpicadura). Se añade gradualmente la masa fundida caliente y se continúa la homogeneización para formar una emulsión de aceite en agua (O/W) con micropartículas de fenofibrato. Al tiempo que se homogeniza, se retira la placa caliente (calor). Se detiene la homogenización y se mezcla a 105 rad/s (1000 rpm). Se añaden cubos de hielo triturados a la velocidad de una cucharadita por segundo

y se registra la temperatura final de la emulsión con micropartículas de fenofibrato. Se usa un baño del hielo para mantener la temperatura a 15 °C.

III. Formación de obleas

Emulsión con micropartículas de fenofibrato

5 CMC sódica (carboximetilcelulosa)

Chitopharm® M (quitosán) – opcional

Cremophor® RH 40

Glicerina

10 A la emulsión con micropartículas de fenofibrato, al tiempo que se mezcla a 42 rad/s (400 rpm), se añade CMC sódica (Cekol® 30P) y opcionalmente, se añade gradualmente quitosán (Chitopharm® M). Se incrementa la velocidad de mezcla a 84 rad/s (800 rpm) durante 60 minutos. Se añaden Cremphor® RH 40 y glicerina y se continúa la mezcla a 84 rad/s (800 rpm) durante 15 minutos para formar una masa líquida.

15 Se funde la masa líquida en un revestimiento intermedio (revestimiento del procedimiento) usando una abertura húmeda de 1000 µm, con la máquina de recubrimiento manual en el laboratorio. Se secó en estufa la masa líquida a 35 °C durante un periodo de 15 a 20 minutos, dando como resultado una película seca.

Se cortaron las obleas en tamaños definidos de la película seca resultante con una troqueladora adecuada. Las obleas cortadas se separaron después de la película y se insertaron en bolsas prefabricadas.

Ejemplos de obleas

Tabla 1 (sin superdisgregante)

Compuesto	% p/p				
	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5
Fenofibrato	35,0	27,8	33,0	30,0	30,0
PEG 8000	22,0				
PEG 400	3,0				
Compitrol® 888		18,5	12,0	10,0	10,0
Polysorbate® 80		2,8	3,0	5,0	5,0
Cremophor® RH40		4,6	7,0	10,0	11,0
Estearato de sorbitán (cera)		9,3	5,0	5,0	6,0
Metolose® 60SH50 (hidroxipropilmetilcelulosa/metilcelulosa)	5,0	4,6	5,0	5,0	5,0
Pharmacoat® 603 (hidroxipropilmetilcelulosa)	29,0				
Cekol® 30P (carboximetilcelulosa sódica)		27,6	30,0	30,0	30,0
Glicerina	6,0	4,6	5,0	5,0	3,0

Tabla 2 (con superdisgregante)

Compuesto	% p/p					
	Ej. 6	Ej. 7	Ej. 8	Ej. 9	Ej. 10	Ej. 11
Fenofibrato	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0
Compitrol® 888	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Polysorbate® 80	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Cremophor ®RH40	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Estearato de sorbitán (cera)	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Metolose® 60SH50 (hidroxipropilmetilcelulosa/metilcelulosa)	5,0					
Cekol® 30P (carboximetilcelulosa sódica)		20,0	20,0	30,0		
Manucol ® LD (alginato de sodio)					30,0	20,0
Glicerina	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Almidón glicolato sódico	30,0	15,0				
Chitopharm ® M (molido o no molido)			15,0			15,0
Chitopharm ® M (molido)				5,0	5,0	

5 La velocidad de disolución de la oblea se muestra en la figura 1 (para el ejemplo 2) y la figura 2 (para los ejemplos 3 y 4). La velocidad de liberación de fenofibrato se controló ajustando la concentración de Cremophor® RH 40 y se representa en la figura 3, que muestra una relación lineal entre la cantidad de tensioactivo y el porcentaje de liberación de fenofibrato.

#### IV. Formación de las cápsulas

10 Se cortaron las obleas usando un bisturí o cuchilla a un tamaño de partícula entre 40 µm y 400 µm de ancho. Se llenaron con las partículas cápsulas de 150 mg y 450 mg, que correspondían a un contenido de fenofibrato de aproximadamente 50 mg (dosis baja) y 150 mg (dosis alta), respectivamente. Después se sometieron las cápsulas a disolución USP usando muestras por triplicado.

#### V. Velocidad de disolución de las cápsulas sin superdisgregantes

15 Las velocidades de disolución de las cápsulas sin superdisgregantes se muestran en las figuras 4, 5 y 6. Como puede observarse a partir de estas figuras, el porcentaje, p/p, de fenofibrato liberado es lineal con respecto al tiempo.

#### VI. Velocidad de disolución de las cápsulas con superdisgregantes

20 La velocidad de disolución de las cápsulas con superdisgregantes (Chitopharm® - quitosán) se muestra en la figura 7. Como puede observarse a partir de la figura 7, el porcentaje, p/p, de fenofibrato liberado es hiperbólico con respecto al tiempo. Se consiguió un 60 % de liberación de fenofibrato en 20 minutos para un 6,3 % de quitosán y se consiguió un 70 % de liberación de fenofibrato para un 10 % de quitosán.

#### VII. Estudios de identificación sistemática comparativos (identificación sistemática de superdisgregante frente a disgregantes)

5 Los superdisgregantes, tales como, croscarmelosa (carboximetilcelulosa sódica reticulada), almidón glicolato sódico, crospovidona (polivinilpirrolidona), además de Chitopharm® L, M y S (quitosán) se estudiaron usando un método de identificación sistemática de disolución y se comparó frente al uso de disgregantes tales como tecnología de efervescencia, bentonita, pectina, Carbopol® (polímeros de ácido acrílico reticulado con polialqueni éteres o divinilglicol), carragenina, alginato de sodio, goma xantana, goma gellam, goma tragacanto. Se usaron el mismo baño de disolución, los mismos medios de disolución y platina. Se observó el tiempo de disolución de las cápsulas.

Resultados de identificación sistemática de superdisgregante y disgregante

Tabla 3: Varios polímeros para dosis baja de fenofibrato (peso de la cápsula 167 mg)

Formulación (Ej. #)	Polímero añadido	10 min	20 min	30 min	40 min	50 min	Comentarios
5	3 % de Kollidon CL	0 %	20 %	40 %	60 %	100 %	Flotación de partículas
5	5 % de croscarmelosa	0 %	25 %	40 %	50 %	60 %	70 % fuera en 60 min
5	5 % de bentonita	0 %	0 %	10 %	30 %	70 %	100 % fuera en 60 min
5	5 % de bentonita y 5 % de crospovidona	5 %	10 %	25 %	35 %	45 %	100 % fuera en 60 min
5	2,5 % de pectina y 2,5 % de gel de sílice	0 %	15 %	20 %	50 %	100 %	Flotación de partículas
5	5 % de Carbopol 971	5 %	10 %	15 %	25 %	50 %	60 % fuera en 60 min
5	5 % de carragenina	0 %	20 %	50 %	60 %	75 %	100 % fuera en 60 min
5	5 % de alginato de sodio	5 %	10 %	15 %	20 %	40 %	60 % p/p en 60 min
5	5 % de goma xantana	10 %	15 %	20 %	25 %	60 %	100 % fuera en 60 min
5	5 % de goma gellam	5 %	10 %	15 %	20 %	95 %	100 % fuera en 60 min
5	5 % de goma tragacanto	0 %	0 %	40 %	50 %	60 %	70 % fuera en 60 min
5	10 % de Chitopharm® L	50 %	80 %	100 %	100 %	100 %	100 % fuera en 30 min
5	10 % de Chitopharm® M	30 %	95 %	100 %	100 %	100 %	95 % fuera en 20 min
5	10 % de Chitopharm® S	40 %	95 %	100 %	100 %	100 %	95 % fuera en 20 min
5	7 % de Chitopharm® M y 3 % de Kollidon® CL	30 %	70 %	100 %	100 %	100 %	100 % fuera en 26 min

ES 2 717 470 T3

Formulación (Ej. #)	Polímero añadido	10 min	20 min	30 min	40 min	50 min	Comentarios
7	10 % de Chitopharm® M	40 %	60 %	65 %	100 %	100 %	100 % fuera en 40 min
7	10 % de Kollidon® CL	10 %	50 %	60 %	100 %	100 %	100 % fuera en 40 min
8	10 % de Chitopharm® M	75 %	95 %	100 %	100 %	100 %	100 % fuera en 25 min
8	10 % de Kollidon® CL	10 %	30 %	50 %	90 %	100 %	100 % fuera en 47 min
9	10 % de Chitopharm M	40 %	80 %	100 %	100 %	100 %	100 % fuera en 27 min
9	10 % de Kollidon® CL	25 %	50 %	60 %	70 %	100 %	100 % fuera en 45 min
10	(Manucol LD & Chitopharm® M molido embebido) 10 % de Chitopharm® M	80 %	98 %	99 %	100 %	100 %	100 % fuera en 33 min
10	(Manucol LD & Chitopharm® M molido embebido) 10 % de Kollidon® CL	20 %	40 %	50 %	80 %	98 %	100 % fuera en 66 min
11	(Manucol LD & Chitopharm® M embebido) 10 % de Chitopharm® M	50 %	70 %	100 %	100 %	100 %	100 % fuera en 23 min
11	(Manucol LD & Chitopharm® M embebido) 10 % de Kollidon® CL	0 %	35 %	80 %	100 %	100 %	100 % fuera en 36 min

Tabla 4: Varios polímeros para fenofibrato de dosis alta (peso de las cápsulas de 500 mg a 550 mg)

Formulación (Ej. #)	Polímero añadido	10 min	20 min	30 min	40 min	50 min	Comentarios
5	10 % de Chitopharm® L	10 %	20 %	30 %	50 %	100 %	100 % fuera en 49 min
5	10 % de Chitopharm® M	15 %	25 %	40 %	60 %	100 %	100 % fuera en 47 min
5	10 % de Chitopharm® S	15 %	30 %	50 %	70 %	80 %	100 % fuera en 62 min
5	7 % de Chitopharm® M y 3 % de Kollidon® CL	20 %	40 %	60 %	80 %	85 %	90 % fuera en 60 min
5	10 % de Hidroxipropil almidón C-Aratex	0 %	10 %	15 %	20 %	25 %	30 % fuera en 60 min
5	10 % de almidón de maíz	0 %	15 %	20 %	25 %	30 %	35 % fuera en 60 min

ES 2 717 470 T3

Formulación (Ej. #)	Polímero añadido	10 min	20 min	30 min	40 min	50 min	Comentarios
5	10 % de goma arábica	0 %	5 %	10 %	15 %	20 %	30 % fuera en 60 min
5	10 % de goma garrofín	5 %	10 %	15 %	20 %	25 %	30 % fuera en 60 min
5	10 % de PEG 8000	0 %	5 %	10 %	15 %	20 %	25 % fuera en 60 min
5	10 % de Amberlite IRP64	1 %	5 %	10 %	15 %	20 %	25 % fuera en 60 min
5	10 % de Amberlite IRP69	0 %	1 %	5 %	10 %	15 %	20 % fuera en 60 min
5	10 % de Amberlite IRP88	0 %	1 %	5 %	10 %	15 %	20 % fuera en 60 min
5	10 % de maltodextrina	1 %	2 %	5 %	10 %	15 %	20 % fuera en 60 min
5	9,09 % de Kollidon® CL, 4,55 % de ácido tartárico, 4,55 % de bicarbonato de amonio	5 %	10 %	15 %	20 %	25 %	40 % fuera en 60 min
7	10 % de Chitopharm® M	5 %	10 %	15 %	20 %	30 %	50 % fuera en 70 min
7	10 % de Kollidon® CL	0 %	5 %	10 %	15 %	20 %	30 % fuera en 60 min
8	10 % de Chitopharm® M	10 %	20 %	35 %	45 %	50 %	65 % fuera en 60 min
8	10 % de Kollidon® CL	5 %	10 %	20 %	30 %	35 %	40 % fuera en 60 min
9	10 % de Chitopharm® M	20 %	30 %	40 %	45 %	50 %	60 % fuera en 70 min
9	10 % de Kollidon® CL	5 %	10 %	20 %	30 %	35 %	45 % fuera en 70 min
10	10 % de Chitopharm® M	15 %	35 %	41 %	60 %	68 %	100 % fuera en 58 min
10	10 % de Kollidon® CL	10 %	20 %	25 %	30 %	35 %	45 % fuera en 70 min
11	10 % de Chitopharm® M	20 %	35 %	50 %	75 %	98 %	90 % fuera en 41 min
11	10 % de Kollidon® CL	5 %	10 %	30 %	50 %	80 %	85 % fuera en 60 min

**REIVINDICACIONES**

1. Una oblea que comprende:

- (a) de 10 % p/p a 50 % p/p de fenofibrato;
- (b) de 10 % p/p a 50 % p/p de tensioactivo;
- 5 (c) de 1 % p/p a 30 % p/p de cera portadora;
- (d) de 10 % p/p a 60 % p/p de formador de película;
- (e) de 1 % p/p a 10 % p/p de plastificante y

opcionalmente ingredientes adicionales.

10 2. La oblea según una o más de las reivindicaciones precedentes, que adicionalmente contiene una cantidad de superdisgregante en un intervalo seleccionado del grupo que consiste en una cantidad de 2 % p/p a 40 % p/p; de 25 % p/p a 35 % p/p; de 10 % p/p a 20 % p/p y de 2 % p/p a 10 % p/p.

3. Una cápsula que encapsula una composición que comprende:

- (a) de 10 % p/p a 50 % p/p de fenofibrato;
- (b) de 10 % p/p a 50 % p/p de tensioactivo;
- 15 (c) de 1 % p/p a 30 % p/p de cera portadora;
- (d) de 2 % p/p a 40 % p/p de formador de película;
- (e) de 1 % p/p a 10 % p/p de plastificante y
- (f) de 2 % p/p a 40 % p/p de superdisgregante y

opcionalmente ingredientes adicionales;

20 que se hace por un procedimiento que comprende:

- (a) formar una masa fundida caliente con fenofibrato, un emulsionante y un material ceroso portador;
- (b) homogeneizar la masa fundida caliente y añadir la masa fundida caliente a una disolución acuosa para formar una emulsión de aceite en agua (O/W) con micropartículas de fenofibrato;
- 25 (c) enfriar la emulsión O/W y añadir un polímero formador de película y, opcionalmente, un superdisgregante, para formar una masa líquida y
- (d) secar la masa líquida para formar una película;
- (e) cortar la película para formar la oblea;
- (f) formar las partículas finas a partir de la oblea;
- (g) mezclar las partículas finas con un superdisgregante para formar una mezcla de partículas y
- 30 (h) cargar una cápsula con la mezcla de partículas.

4. La oblea o cápsula según una o más de las reivindicaciones precedentes, en donde:

35 el tensioactivo es uno o más tensioactivos catiónicos, tensioactivos aniónicos, tensioactivos no iónicos, éster de ácido graso de sorbitán polioxietileno, copolímero de bloque de  $\alpha$ -hidro- $\Omega$ -hidroxipoli(oxietileno)poli(oxipropileno)poli(oxietileno), polioxietileno alquil éter o un derivado de aceite de ricino polioxietileno, lecitina, alcohol cetílico, laurilsulfato de sodio, ésteres de sorbitán, éster de ácido graso de sorbitán polioxietileno, aceites etoxilados, incluyendo aceites de ricino etoxilados, tales como aceite de ricino polioxietileno, polietilenglicoles, PEG 8000, PEG 400, mono-, di- y triglicéridos de ácido behénico, aceite de ricino polioxil40hidrogenado, monooleato de sorbitán (80) polioxietileno o mezclas de los mismos;

40 el material ceroso portador es uno o más de ceras animales, ceras vegetales, ceras minerales, ceras de petróleo, ceras sintéticas, cera de abejas, esperma de ballena (principal constituyente palmitato de cetilo), lanolina, cera de carnauba, cera de candelilla, cera de uricuri, cera de caña de azúcar, cera de retamo,

aceite de jojoba, ceras epicuticulares, parafinas, cera microcristalina, vaselina, cera montana y mezclas de alcanos saturados, ceras del craqueo de polietilenos, ceras de Fischer-Tropsch, ceras de amidas sustituidas,  $\alpha$ -olefinas polimerizadas o estearato de sorbitán;

5 el polímero formador de película es uno o más de: celulosa, derivados de celulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, gomas sintéticas o naturales, goma xantana, goma de tragacanto, goma guar, goma de acacia, goma arábica, goma garrofín, polímeros de ácido metacrílico, copolímeros de ácido metacrílico, polímeros de ácido acrílico, copolímeros de ácido acrílico, poli(acrilamidas), poli(óxidos de alquileo), polialquilenglicoles, pululano, almidones de fríjol, almidones de guisante, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, carragenina, ácido algínico, sales de ácido algínico, 10 polímeros de carboxivinilo, pectina, derivados de pectina, goma xantana, derivados de goma xantana, almidón, derivados de almidón y mezclas de los mismos;

15 el plastificante es uno o más de: adipatos, benzoatos, 1,2-propanodiol y/o 1,3- y/o 1,4-butanodiol y/o poliésteres de polipropilenglicol con ácido adípico, ácido acético o ácidos grasos  $C_{10}$ - $C_{18}$  o n-octanol y/o n-decanol, trimelitatos, fosfatos, sebacatos, sulfonatos de alquilo, aceites de linaza y de soja epoxidados, hexahidroftalato de diisononilo y/o citratos, alquilenglicoles, polialquilenglicoles, glicerol (glicerina), triacetina, monoglicérido desacetilado, polietilenglicoles, salato de dietilo, citrato de trietilo y mezclas de los mismos y

el superdisgregante es uno o más de: almidones modificados, carboximetil almidón sódico, almidón glicolato sódico; polivinilpirrolidonas reticuladas, crospovidona; celulosas modificadas, carboximetilcelulosa sódica reticulada, croscarmelosa y quitosán.

20 5. La oblea o cápsula según una o más de las reivindicaciones precedentes, que además comprende un disgregante.

6. La oblea o cápsula según una o más de las reivindicaciones precedentes, que además comprende:

un principio activo usado en la película para recubrimiento para enmascarar el sabor del principio activo o para prevenir que el principio activo entumezca la lengua u otras superficies en la cavidad oral.

25 7. La oblea o cápsula según una o más de las reivindicaciones precedentes, que además comprende uno o más de: disgregantes, agentes enmascarantes del sabor, agentes saborizantes, edulcorantes, agentes colorantes, antioxidantes, agentes quelantes, agentes antimicrobianos, conservantes, mucoadhesivos, potenciadores de la permeación y mezclas de los mismos.

30 8. Un procedimiento para preparar una oblea según una o más de las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 7 con una dosis de un fenofibrato que comprende:

(a) formar una masa fundida caliente con un fenofibrato, un emulsionante y un material ceroso portador;

(b) homogeneizar la masa fundida caliente y añadir la masa fundida caliente a una disolución acuosa para formar una emulsión de aceite en agua (O/W) con micropartículas del compuesto de la clasificación II del BCS;

35 (c) enfriar la emulsión O/W y añadir un polímero formador de película y, opcionalmente, un superdisgregante, para formar una masa líquida y

(d) secar la masa líquida para formar una película y

(e) cortar la película para formar la oblea.

9. Un procedimiento para preparar una cápsula según una o más de las reivindicaciones 3 a 7, con una dosis de fenofibrato que comprende:

40 (a) formar una masa fundida caliente con fenofibrato, un emulsionante y un material ceroso portador;

(b) homogeneizar la masa fundida caliente y añadir la masa fundida caliente a una disolución acuosa para formar una emulsión de aceite en agua (O/W) con micropartículas de fenofibrato;

(c) enfriar la emulsión O/W y añadir un polímero formador de película y, opcionalmente, un superdisgregante, para formar una masa líquida y

45 (d) secar la masa líquida para formar una película;

(e) cortar la película para formar la oblea;

(f) formar las partículas finas a partir de la oblea;

(g) mezclar las partículas finas con un superdisgregante para formar una mezcla de partículas y

(h) cargar una cápsula con la mezcla de partículas.

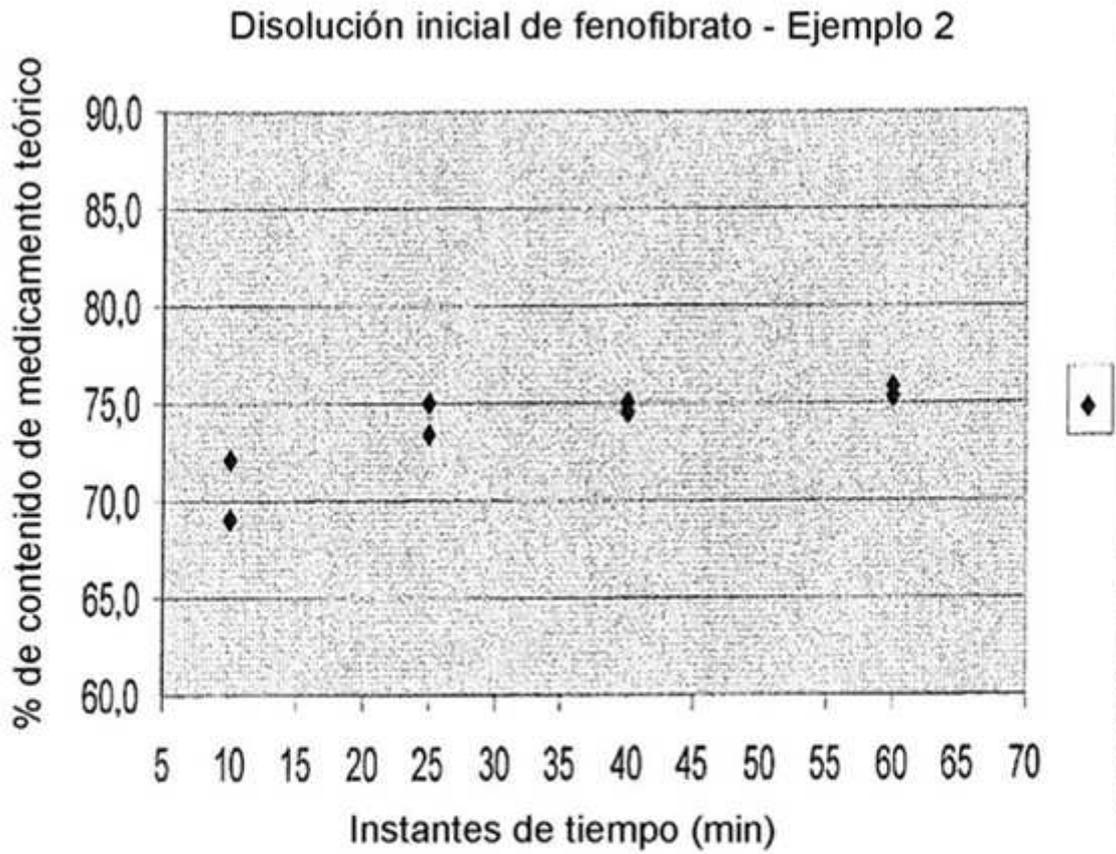


Figura 1 Disolución inicial de fenofibrato - Ejemplo 2

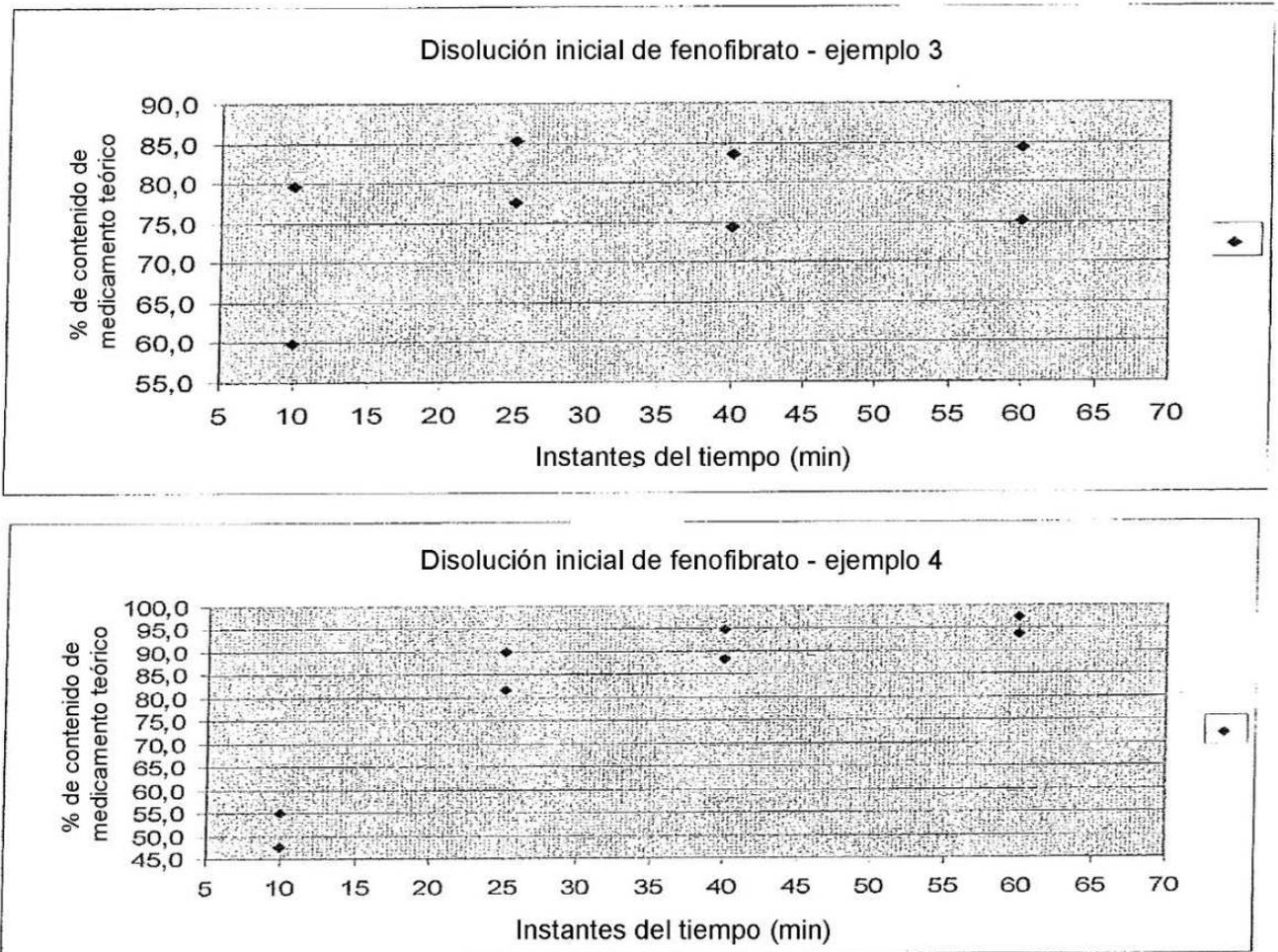


Figura 2 - Velocidad de disolución de las obleas para los ejemplos 3 y 4

Velocidad de liberación de la formulación  
de fenofibrato

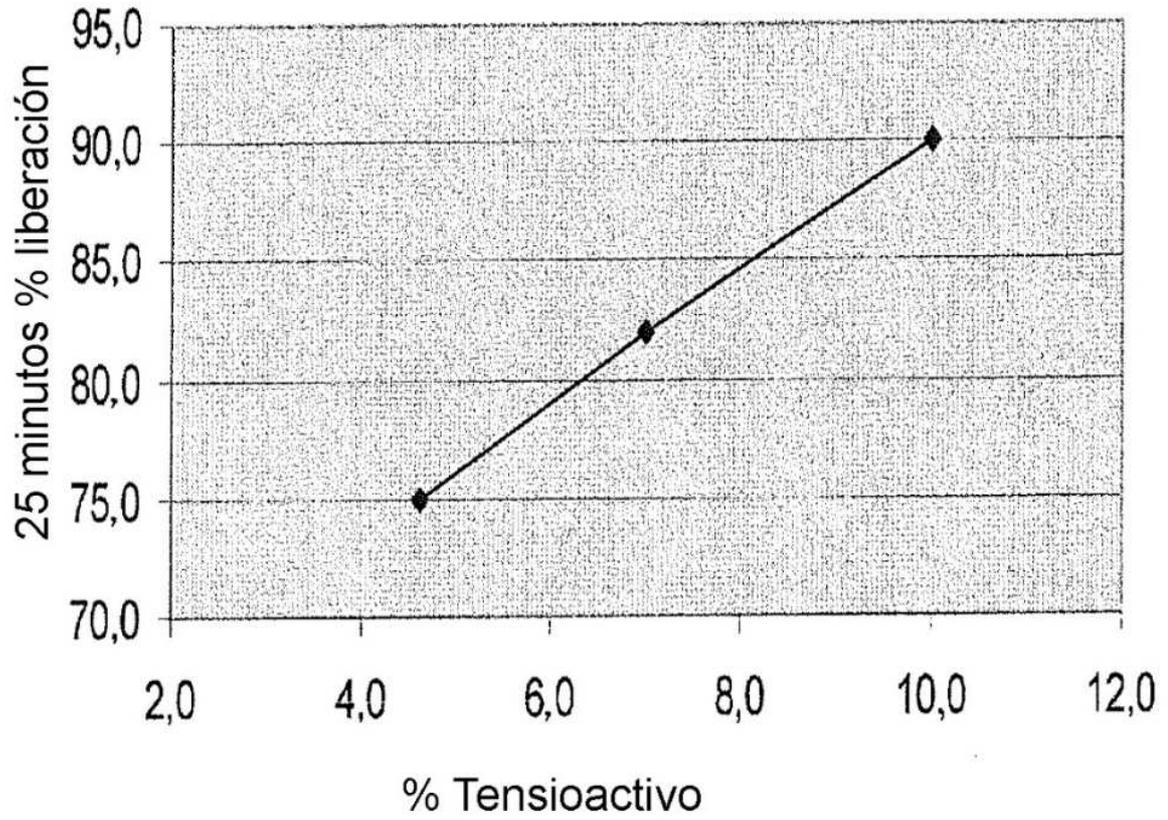


Figura 3

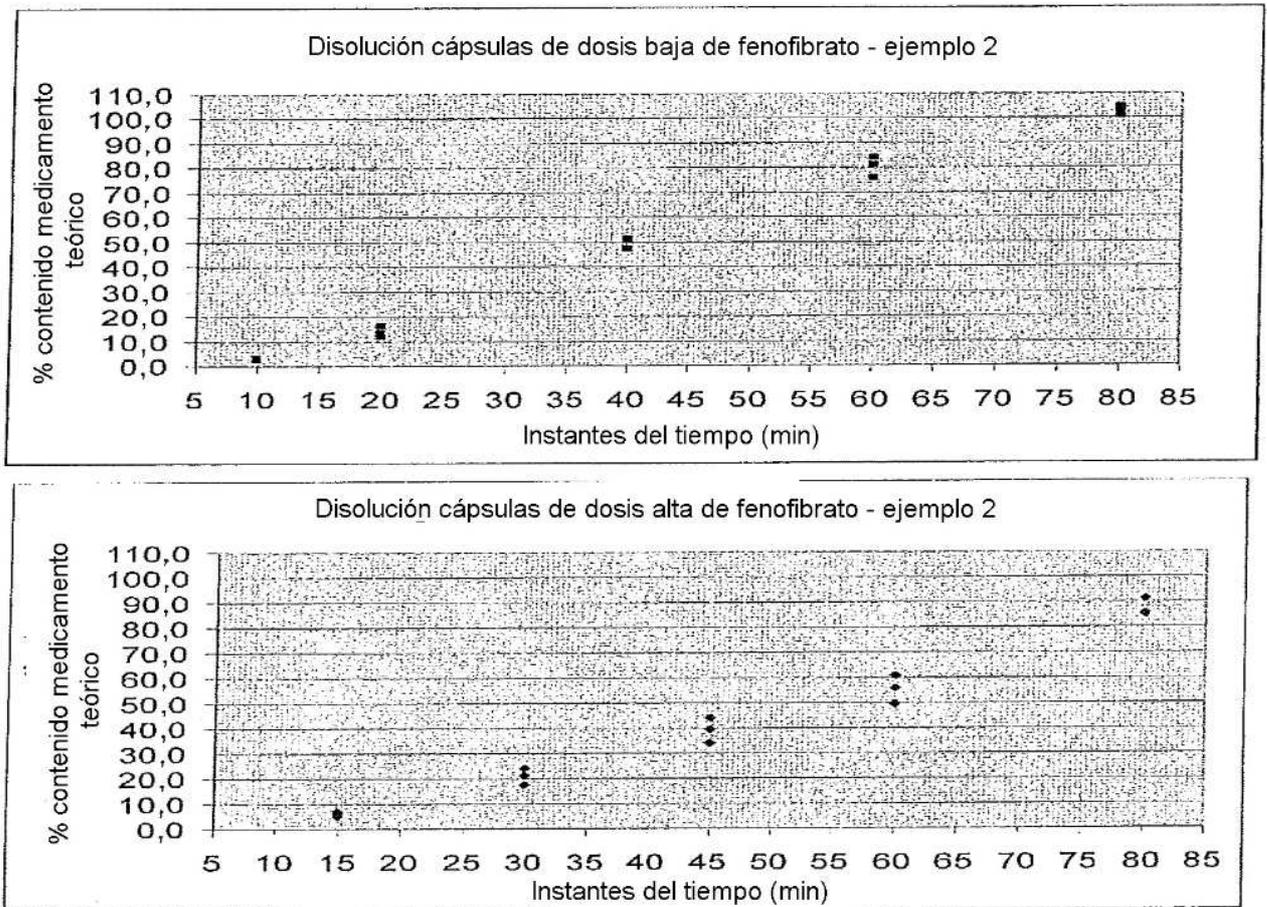


Figura 4

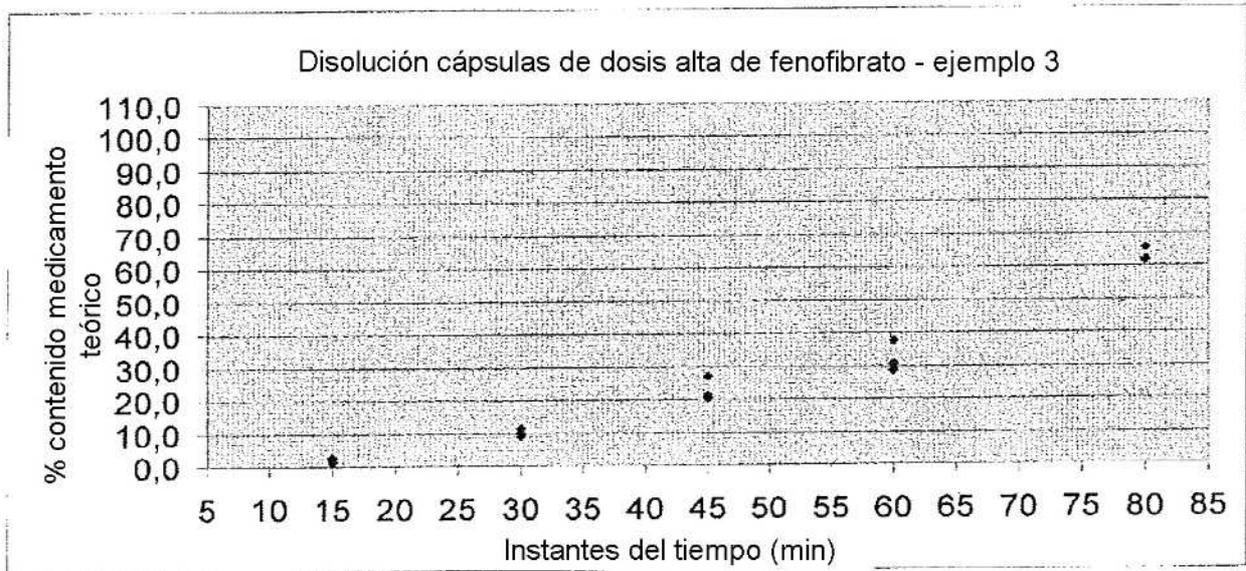
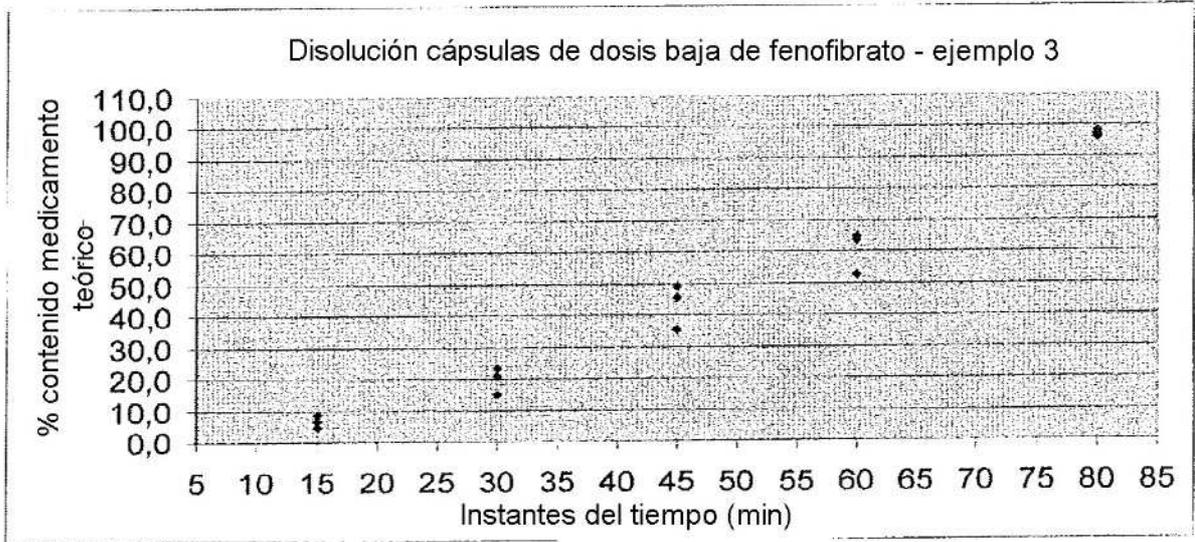


Figura 5

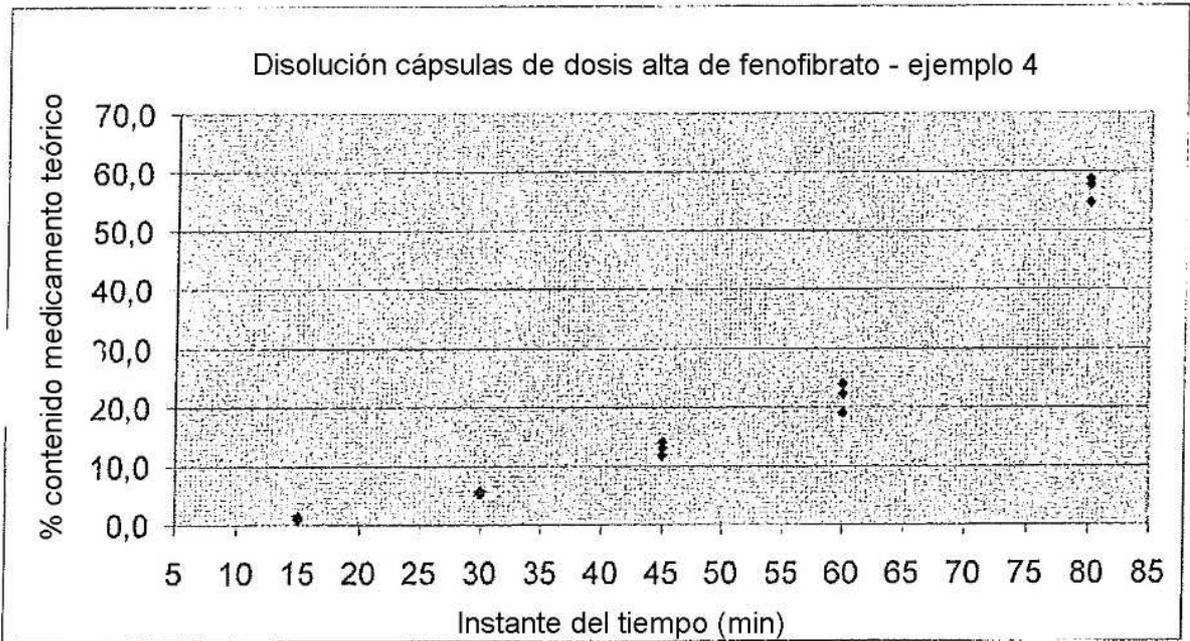
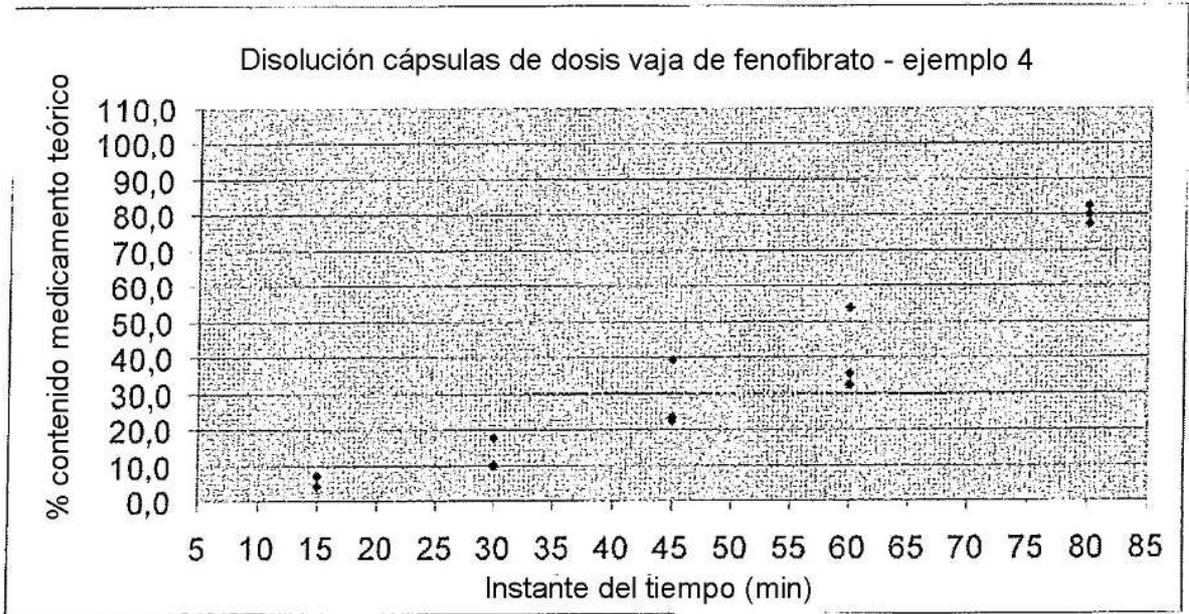


Figura 6

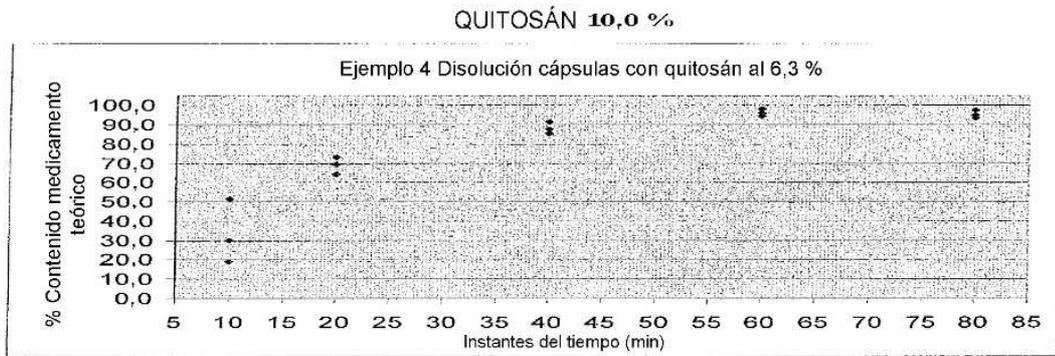
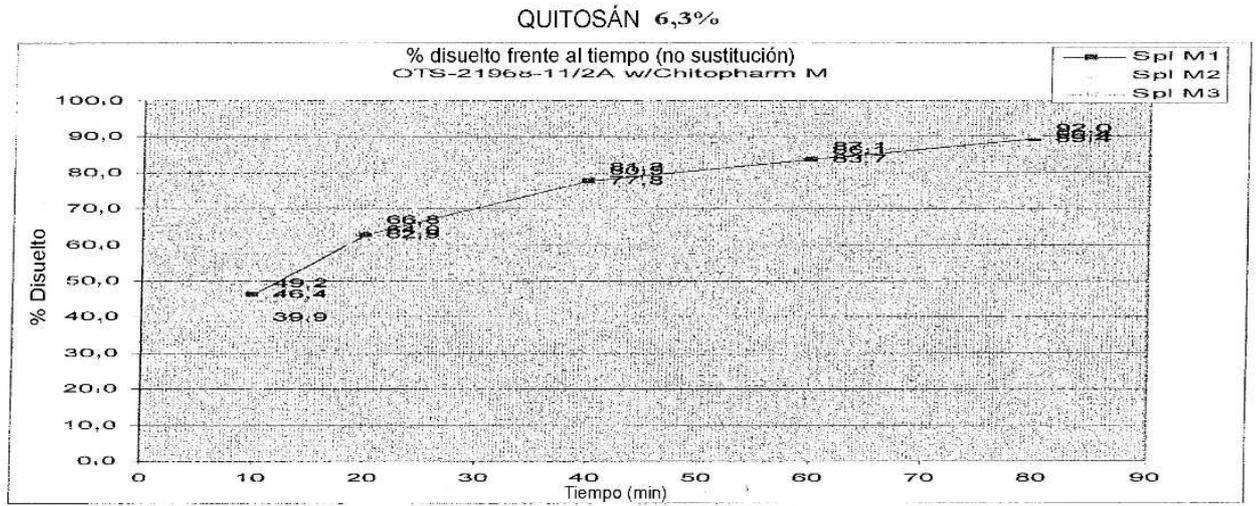


Figura 7

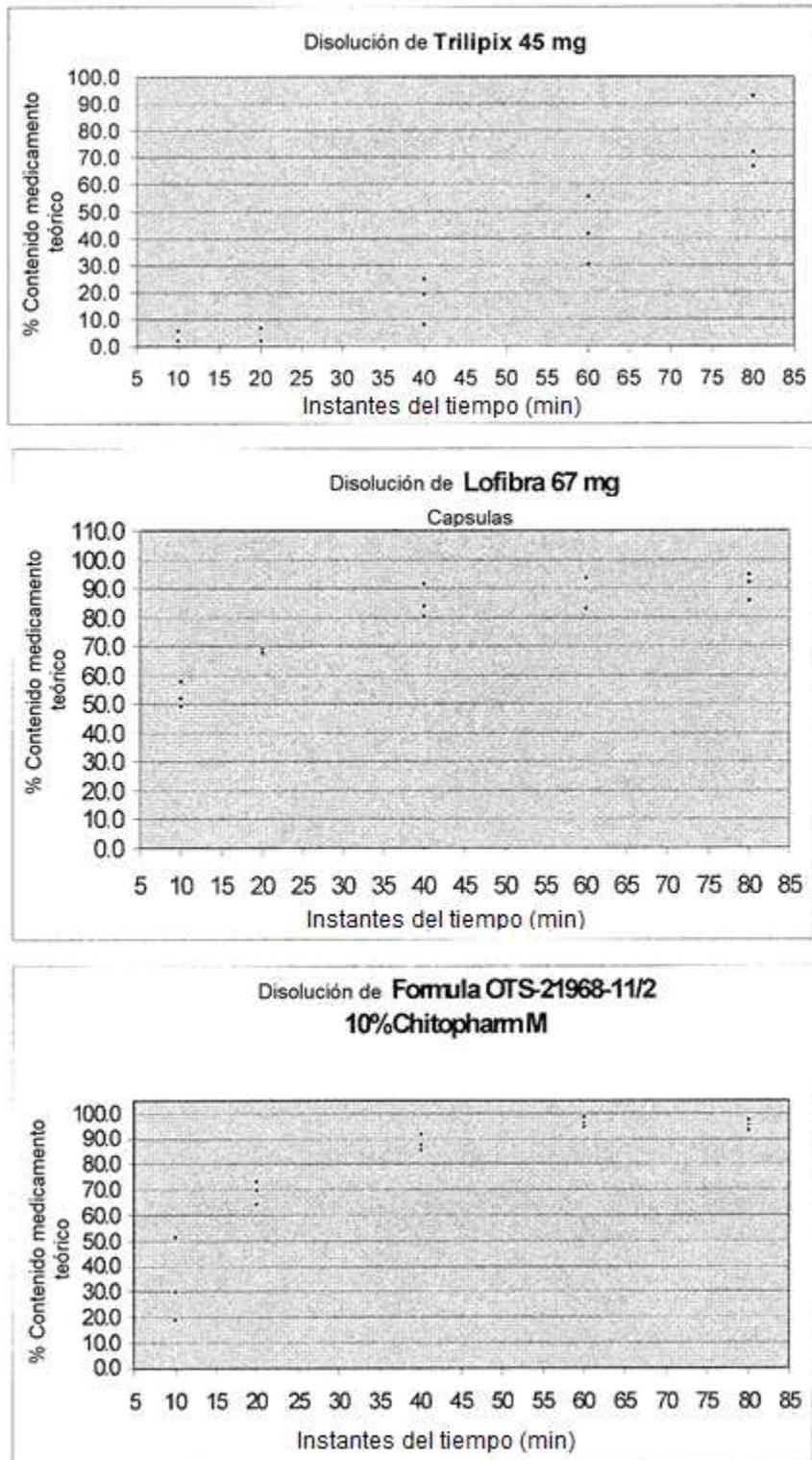


Figura 8

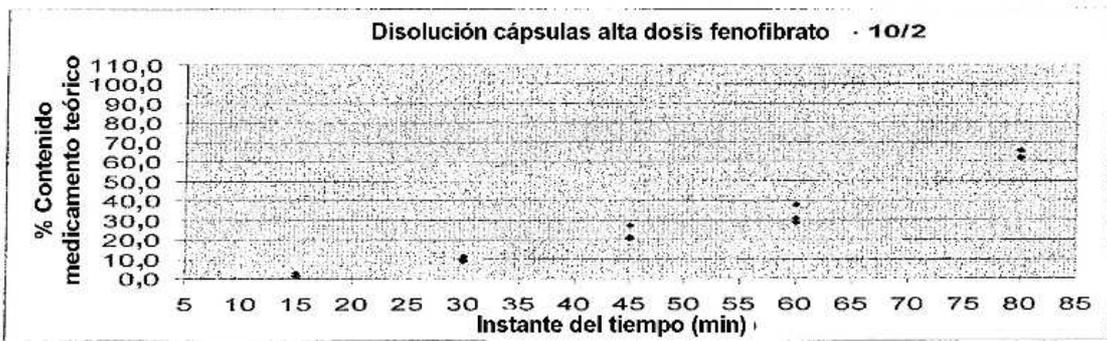
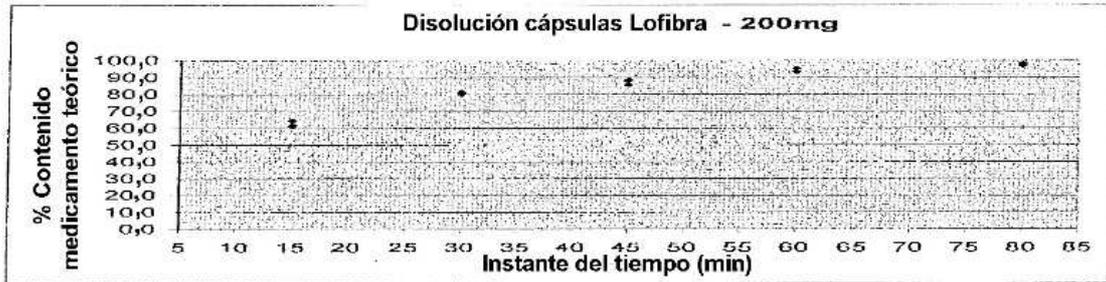
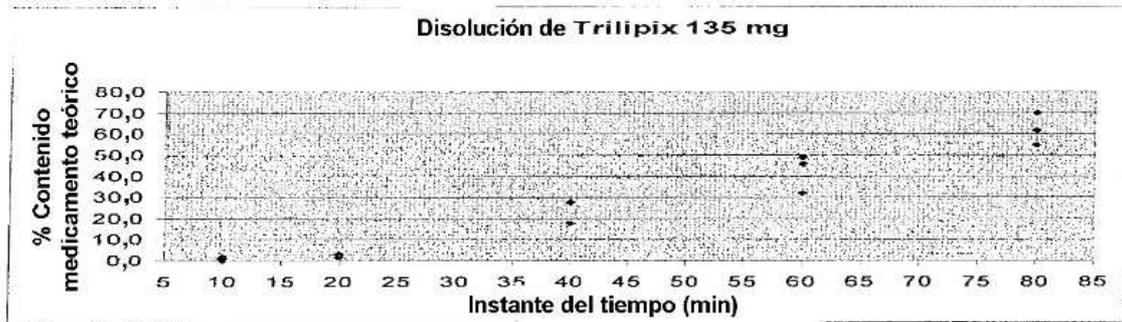


Figura 9