

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 761 868**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48	(2006.01)
A61K 31/05	(2006.01)
A61K 47/44	(2007.01)
A61K 47/36	(2006.01)
A61K 47/22	(2006.01)
A61K 47/10	(2007.01)
A61P 25/08	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.08.2012 PCT/CN2012/079589**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.01.2014 WO14005363**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.08.2012 E 12880562 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2019 EP 2868317**

54 Título: **Cápsula blanda de 2,2,6,6-tetraisopropil-4,4-2-bifenol y método para la preparación de la misma**

30 Prioridad:

02.07.2012 CN 201210224673

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.05.2020

73 Titular/es:

**XI'AN LIBANG PHARMACEUTICAL CO., LTD
(100.0%)
No.18 Gao Xin 2nd Road
Xi'an, Shaanxi 710075, CN**

72 Inventor/es:

**WANG, RUTAO;
AN, LONG;
HU, HUIJING;
GUO, SHUPAN;
CHEN, TAO y
WANG, WEIJIAO**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 761 868 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

Cápsula blanda de 2,2',6,6'-tetraisopropil-4,4'-2-bifenol y método para la preparación de la misma

5 Campo de la invención

La presente invención pertenece al campo de las formulaciones farmacéuticas y se refiere a una nueva formulación de 2,2',6,6'-tetraisopropil-4,4'-bifenol y, en particular, a una cápsula blanda de 2,2',6,6'-tetraisopropil-4,4'-bifenol.

10 Antecedentes

En el mercado actual, el 2,2',6,6'-tetraisopropil-4,4'-bifenol (abreviado como "bifenol" en lo sucesivo en el presente documento) es un compuesto contra las crisis epilépticas (véase el documento CN 101804043 A, titulado "Uso de bifenoles y derivados de los mismos como medicamentos para el tratamiento de la epilepsia"). Se puede usar para tratar muchos síntomas epilépticos tales como crisis tónico-clónicas generalizadas (gran mal), crisis de ausencias (pequeño mal), crisis parciales simples, crisis parciales complejas (crisis psicomotoras) y crisis autonómicas (crisis episódicas). Estudios experimentales han demostrado que el bifenol tiene una muy fuerte afinidad por los receptores GABA, tiene actividad agonista para GABA y también actividad antagonista para receptores de NMDA, regula el flujo de Ca^{2+} a través de los canales de Ca^{2+} y proporciona protección frente a la excitotoxicidad causada por el ácido kaínico.

Puesto que el bifenol es un compuesto altamente soluble en lípidos, insoluble en agua y con tendencia a la oxidación, los presentes autores han ensayado tensioactivos tales como ciclodextrinas, Tween 80, VC y DMSO para ayudar a disolver o para solubilizar el bifenol, aunque encuentran difícil conseguir resultados deseables, lo que afecta al aprovechamiento de la eficacia del fármaco y limita las aplicaciones clínicas del bifenol.

Para la solubilización del dipropofol, un agente antibacteriano, usando un sacárido y ácido ascórbico, Ogata *et al.*, *Bio. and Pharma. Bulletin of Japan*, Vol. 30, N.º 8, 1565-1568, 2007, divulgan el uso del ácido ascórbico como antioxidante para prevenir la oxidación de un difenol debida al aire.

Mientras tanto, el documento CN 102475770 A divulga una cápsula blanda que comprende un líquido encapsulado y una cubierta de cápsula; en la que el líquido encapsulado consiste en 100-200 partes en peso de saponinas de *Panax notoginseng*, 50-90 partes de extracto de espino, 10-30 partes de aceite de soja, 0,1-0,3 partes de vitamina E, 0,95-1,05 partes de gelatina y 0,6-0,8 partes de glicerina. La cápsula no implica el uso de bifenol.

A fin de ejercer mejor el efecto terapéutico del bifenol, la investigación actual se ha centrado en la selección de una formulación particular adecuada para el bifenol, que es también una demanda urgente de la medicina clínica actual.

Un objeto de la presente invención es proporcionar una cápsula blanda de bifenol que sea fácil de preparar y que sea conveniente y segura de administrar.

Uno de los objetos de la presente invención es proporcionar una cápsula blanda de bifenol que, no solo mejore la estabilidad, la biodisponibilidad y el efecto antiepiléptico de este fármaco, sino que también facilite el almacenamiento y transporte del mismo.

Aunque las cápsulas blandas se conocen desde hace bastante tiempo como medio convencional para solucionar la baja solubilidad de los fármacos, el problema que pretende resolver la presente invención es crear de forma racional una formulación de acuerdo con las especiales propiedades físicas y químicas del bifenol en particular, a fin de producir una cápsula blanda de bifenol eficaz, estable y segura.

En general, las cápsulas blandas se preparan a partir de una cubierta de cápsula y el contenido que se va a encapsular en la cápsula mediante una máquina de formación de cápsulas blandas. Las mejoras de la estabilidad y la eficacia de los fármacos están asociadas, no solo a la composición del contenido del interior de las cápsulas, sino también a los materiales para la cubierta de la cápsula.

55 Sumario de la invención

La presente invención es tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

60 Así, en un aspecto, la presente invención proporciona una cápsula blanda de 2,2',6,6'-tetraisopropil-4,4'-bifenol, caracterizada por que el contenido encapsulado en la cápsula blanda comprende los siguientes componentes:

de un 1 % a un 30 % de 2,2',6,6'-tetraisopropil-4,4'-bifenol,
de un 60 % a un 90 % de un dispersante,
65 de un 1 % a un 20 % de un antioxidante,
de un 0 % a un 0,3 % de un conservante, sobre la base del contenido de la cápsula,

en la que el dispersante se selecciona entre uno de los siguientes: aceites vegetales, aceites de cadena media y aceites estructurados, o una mezcla de al menos dos de ellos, y los aceites vegetales se seleccionan entre aceite de perilla, aceite de algodón, aceite de oliva, ácido linolénico, aceite de soja, aceite de cacahuete, aceite de cártamo y aceite de maíz.

5 Los presentes autores han llevado a cabo una investigación a largo plazo y han encontrado de forma sorprendente que una cápsula blanda hecha con 2,2',6,6'-tetraisopropil-4,4'-bifenol (abreviado como "bifenol" a lo largo de la presente memoria descriptiva) no solo supera los inconvenientes de la baja solubilidad en agua, sino que permite también una administración oral conveniente y una buena biodisponibilidad.

10 Considerando que los grupos fenólicos hidroxilo del bifenol, el principio activo de la presente invención, se oxidan con facilidad, los presentes autores han realizado estudios y han encontrado de forma sorprendente que la vitamina E y sus derivados son particularmente adecuados para evitar la oxidación del bifenol, ya que la adición de vitamina E y sus derivados por un lado mejora la estabilidad de la formulación y, por otro, potencia de forma inesperada la eficacia de la formulación. En particular, la adición de un 5 % a un 10 % de un antioxidante con respecto al peso del contenido de la cápsula puede asegurar una mejor estabilidad del fármaco en la formulación.

15 El antioxidante se selecciona opcionalmente entre la vitamina E y sus derivados, preferentemente uno o más de los siguientes: tocoferol, acetato de tocoferilo, tocotrienol y tocotrienoles, en particular preferentemente acetato de tocoferilo.

20 El dispersante preferente de acuerdo con la presente invención no solo puede disolver bien el bifenol, sino también mejorar la estabilidad del bifenol.

25 La expresión "aceites estructurados" de acuerdo con la presente invención se refiere a aceites obtenidos mediante reordenaciones estructurales aleatorias de ácidos grasos de cadena media y ácidos grasos de cadena larga sobre la cadena principal de una sola molécula del glicerol mediante hidrólisis y reesterificación de estos ácidos grasos a una temperatura elevada con un catalizador presente.

30 Los aceites vegetales son preferentemente uno o una combinación de más de uno de los siguientes: aceite de perilla, aceite de algodón, aceite de oliva, aceite de soja, aceite de cacahuete, aceite de cártamo y aceite de maíz.

El conservante se selecciona opcionalmente entre uno o más de los siguientes: ácido sórbico, sorbato de metilo, p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de etilo y p-hidroxibenzoato de propilo.

35 De acuerdo con una realización preferente de la presente invención, el conservante se puede añadir no solo al contenido del interior de la cápsula, sino también a la cubierta de la cápsula, pudiendo efectuar ambos una mejora considerable de la estabilidad de la cápsula blanda.

40 Un objeto de la presente invención es proporcionar una cubierta de cápsula adecuada para cápsulas blandas de bifenol y la cubierta de la cápsula se puede seleccionar simplemente entre materiales convencionales para cubiertas de cápsula de la técnica.

45 De acuerdo con una realización preferente de la presente invención, la cápsula blanda de la presente invención puede comprender una cubierta de cápsula que está compuesta por un material de gel, un plastificante y un disolvente, en la que el material de gel se selecciona entre goma arábica, carragenano y gelatina, preferentemente gelatina; el plastificante se selecciona entre uno o más de los siguientes: glicerol, xilitol, sorbitol y sorbato de metilo; se selecciona el agua como disolvente; y la proporción en peso entre los componentes es preferentemente material de gel : plastificante : agua = 1 : 0,3 a 0,6 : 1.

50 De acuerdo con una realización preferente de la presente invención, la cubierta de cápsula de la presente invención consiste en un material de gel, un plastificante, un conservante y un disolvente; y la proporción en peso entre los componentes es preferentemente material de gel : plastificante : conservante : agua = 1 : 0,3 a 0,6 : 0,005 a 0,05 : 1.

55 Un método para preparar una cápsula blanda de bifenol puede comprender las etapas de:

(1) preparación de una cubierta de cápsula: se toma un material de gel y agua en una cantidad apropiada y se mezclan por completo; por separado se toma un plastificante y se mezcla por completo con una cantidad adecuada de agua, se funde esta mezcla mediante calentamiento y después se añade a la misma la solución de material de gel preparada, se calienta la mezcla con agitación hasta un estado fundido, seguido de una mezcla a fondo y una evacuación, y se mantiene la temperatura hasta su uso;

(2) preparación del contenido que se va a encapsular en la cápsula: se mezcla el bifenol con un dispersante y un antioxidante, se añade a los mismos un conservante, se calienta la mezcla hasta una temperatura de aproximadamente 55 °C a 80 °C en atmósfera protectora de gas nitrógeno, seguido de una agitación a fondo hasta su disolución y se mantiene la temperatura hasta su uso;

(3) preparación de una cápsula blanda: se prepara una cápsula blanda a partir del contenido que se va a

encapsular en la cápsula y del material para la cubierta de cápsula preparados anteriormente usando una máquina de formación de cápsulas blandas, seguido de un secado para producir la cápsula blanda de bifenol.

Un método para preparar una cápsula blanda de bifenol puede comprender las etapas de

(1) preparación de una cubierta de cápsula: se toma un material de gel y agua en una cantidad apropiada y se mezclan por completo; por separado se toma un plastificante y se mezcla por completo con una cantidad adecuada de agua, se funde esta mezcla mediante calentamiento y después se añade a la misma la solución de material de gel preparada, se añade un conservante a la misma con agitación, se calienta la mezcla hasta un estado fundido, seguido de una mezcla a fondo y una evacuación, y se mantiene la temperatura hasta su uso;

(2) preparación del contenido que se va a encapsular en la cápsula: se mezcla el bifenol con un dispersante y un antioxidante, se calienta la mezcla hasta una temperatura de aproximadamente 55 °C a 80 °C en atmósfera protectora de gas nitrógeno, seguido de una agitación a fondo hasta su disolución y se mantiene la temperatura hasta su uso;

(3) preparación de una cápsula blanda: se prepara una cápsula blanda a partir del contenido que se va a encapsular en la cápsula y del material para la cubierta de cápsula preparados anteriormente usando una máquina de formación de cápsulas blandas, seguido de un secado para producir la cápsula blanda de bifenol;

en el que la temperatura mantenida en la etapa (2) es preferentemente de aproximadamente 60 °C a 75 °C.

El dispersante basado en aceite vegetal usado en la presente invención puede disolver bien al bifenol. Debido a que el fármaco está completamente disuelto en un aceite comestible, se puede obtener una formulación muy segura. El dispersante se puede digerir rápidamente en los ácidos grasos libres debido a su biocompatibilidad, proporcionando de este modo una alta biodisponibilidad y un efecto antiepiléptico excelente.

La adición de vitamina E y sus derivados al contenido en el interior de la cápsula blanda de la presente invención puede mejorar estructuralmente la estabilidad del bifenol en gran medida. Además, y más importante, los aceites vegetales añadidos forman un disolvente compuesto junto con los antioxidantes tales como la vitamina E para disolver el bifenol a fin de proporcionar una formulación líquida estable de bifenol molecular.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención comprende una cápsula blanda de 2,2',6,6'-tetraisopropil-4,4'-bifenol, dispersante y antioxidante para su uso en el tratamiento de la epilepsia, incluyendo éste el tratamiento de varios síntomas epilépticos tales como crisis tónico-clónicas generalizadas, crisis de ausencias, crisis parciales simples, crisis parciales complejas y crisis autonómicas, en la que el dispersante se selecciona entre uno de los siguientes: aceites vegetales, aceites de cadena media y aceites estructurados, o una mezcla de al menos dos de ellos, y los aceites vegetales se seleccionan entre aceite de perilla, aceite de algodón, aceite de oliva, ácido linolénico, aceite de soja, aceite de cacahuete, aceite de cártamo y aceite de maíz.

La formulación se puede preparar convenientemente para administración oral.

La cápsula blanda de la presente invención se puede preparar mediante un proceso simple con buena estabilidad y se puede administrar convenientemente y cumple los requerimientos de seguridad de la medicación clínica.

Descripción detallada

Los siguientes ejemplos se pretende que ilustren adicionalmente la presente invención, si bien no limitan en modo alguno el alcance de la presente invención. La presente invención se explicará con más detalle con referencia a los ejemplos que siguen. El experto en la técnica entenderá que la presente invención no se limita a estos ejemplos ni a los métodos de preparación usados. Asimismo, el experto en la técnica puede efectuar sustituciones de equivalentes, combinaciones, mejoras o modificaciones con respecto a la presente invención, estando englobados todos ellos en el alcance de la presente invención.

Parte I. Cápsulas blandas preparadas con bifenol a varias concentraciones

Ejemplo 1. Cápsula blanda con un 20 % de bifenol

Bifenol	100 g
Aceite de soja	350 g
Acetato de tocoferilo	50 g
p-Hidroxibenzoato de metilo	1 g

Se prepararon en total 1000 cápsulas blandas.

Procedimiento de preparación:

ES 2 761 868 T3

5 1) preparación del contenido que se va a encapsular en la cápsula: se mezclan 100 g de bifenol con 350 g de aceite de soja y 50 g de acetato de tocoferilo, se añade 1 g de p-hidroxibenzoato de metilo a los mismos, se calienta la mezcla a 70 °C en atmósfera protectora de gas nitrógeno, seguido de una agitación hasta su disolución y se mantiene la temperatura hasta su uso;

10 2) preparación de una cubierta de cápsula: se pesan 100 g de gelatina y una cantidad adecuada de agua, y se mezclan por completo; por separado se pesan 40 g de glicerol y se mezclan por completo con agua, después se añade a los mismos la solución de material de gel preparada, se calienta la mezcla con agitación hasta un estado fundido, seguido de una mezcla a fondo y una evacuación, y se mantiene la temperatura hasta su uso;

15 3) preparación de una cápsula blanda: se prepara una cápsula blanda a partir del contenido y el material para la cubierta de cápsula preparados anteriormente usando una máquina de formación de cápsulas blandas, seguido de un secado para producir la cápsula blanda de bifenol.

Ejemplo 2. Cápsula blanda con un 10 % de bifenol

Bifenol	50 g
Aceite de maíz	400 g
Tocotrienol	50 g
p-Hidroxibenzoato de etilo	1 g

Se prepararon en total 1000 cápsulas blandas.

Procedimiento de preparación:

20 1) preparación del contenido que se va a encapsular en la cápsula: se mezclan 50 g de bifenol con 400 g de aceite de maíz y 50 g de tocotrienol, se calienta la mezcla a 70 °C en atmósfera protectora de gas nitrógeno, seguido de una agitación hasta su disolución y se mantiene la temperatura hasta su uso;

25 2) preparación de una cubierta de cápsula: se pesan 100 g de gelatina y una cantidad adecuada de agua, y se mezclan por completo; por separado se pesan 40 g de glicerol y se mezclan por completo con agua, después se añade a los mismos la solución de material de gel preparada, se añade 1 g de p-hidroxibenzoato de metilo a los mismos con agitación, se calienta la mezcla hasta un estado fundido, seguido de una mezcla a fondo y una evacuación, y se mantiene la temperatura hasta su uso;

30 3) preparación de una cápsula blanda: se prepara una cápsula blanda a partir del contenido y el material para la cubierta de cápsula preparados anteriormente usando una máquina de formación de cápsulas blandas, seguido de un secado para producir la cápsula blanda de bifenol.

35 Ejemplo 3. Cápsula blanda con un 30 % de bifenol

Bifenol	150 g
Aceite de soja	300 g
Acetato de tocoferilo	50 g
p-hidroxibenzoato de propilo	1,5 g

Se prepararon en total 1000 cápsulas blandas.

El procedimiento de preparación era el mismo que el del Ejemplo 1.

40 Ejemplo 4. Cápsula blanda con un 5 % de bifenol

Bifenol	25 g
Aceite de maíz	450 g
Tocoferol	25 g
p-Hidroxibenzoato de metilo	0,5 g

Se prepararon en total 1000 cápsulas blandas.

45 El procedimiento de preparación era el mismo que el del Ejemplo 2.

ES 2 761 868 T3

Parte II. Cápsulas blandas preparadas con dispersantes en varias cantidades

Ejemplo 5. Cápsula blanda de bifenol con un 60 % de aceite de soja

Bifenol	60 g
Aceite de soja	180 g
Tocoferol	60 g
p-Hidroxibenzoato de metilo	0,5 g

5 Se prepararon en total 1000 cápsulas blandas.

El procedimiento de preparación era el mismo que el del Ejemplo 1.

Ejemplo 6. Cápsula blanda de bifenol con un 70 % de aceite de cártamo

Bifenol	100 g
Aceite de cártamo	350 g
Acetato de tocoferilo	50 g
p-Hidroxibenzoato de etilo	0,5 g

10

Se prepararon en total 1000 cápsulas blandas.

El procedimiento de preparación era el mismo que el del Ejemplo 2.

15

Ejemplo 7. Cápsula blanda de bifenol con un 80 % de aceite de maíz

Bifenol	75 g
Aceite de maíz	400 g
Acetato de tocoferilo	25 g
p-hidroxibenzoato de propilo	1 g

Se prepararon en total 1000 cápsulas blandas.

El procedimiento de preparación era el mismo que el del Ejemplo 1.

20

Ejemplo 8. Cápsula blanda de bifenol con un 90 % de aceite de perilla

Bifenol	30 g
Aceite de perilla	450 g
Tocotrienol	20 g
p-Hidroxibenzoato de metilo	0,5 g

Se prepararon en total 1000 cápsulas blandas.

25 Parte III. Cápsulas blandas preparadas con antioxidantes en varias cantidades

El procedimiento de preparación era el mismo que el del Ejemplo 2.

Ejemplo 9. Cápsula blanda con un 5 % de vitamina E

Bifenol	50 g
Aceite de soja	425 g
Acetato de tocoferilo	25 g
p-Hidroxibenzoato de etilo	1 g

30

Se prepararon en total 1000 cápsulas blandas.

El procedimiento de preparación era el mismo que el del Ejemplo 1.

Ejemplo 10. Cápsula blanda con un 10 % de vitamina E

Bifenol	100 g
Aceite de soja	350 g
Tocoferol	50 g
p-Hidroxibenzoato de metilo	1 g

Se prepararon en total 1000 cápsulas blandas.

5

El procedimiento de preparación era el mismo que el del Ejemplo 2.

Ejemplo 11. Cápsula blanda con un 20 % de vitamina E

Bifenol	100 g
Aceite de maíz	300 g
Tocotrienol	100 g
p-Hidroxibenzoato de etilo	0,5 g

Se prepararon en total 1000 cápsulas blandas.

10

Parte IV. Cápsulas blandas preparadas con conservantes en varias cantidades

El procedimiento de preparación era el mismo que el del Ejemplo 1.

15

Ejemplo 12. Cápsula blanda con un 0,3 % de conservante

Bifenol	100 g
Aceite de maíz	350 g
Acetato de tocoferilo	50 g
p-Hidroxibenzoato de metilo	1,5 g

Se prepararon en total 1000 cápsulas blandas.

20

El procedimiento de preparación era el mismo que el del Ejemplo 1.

Ejemplo 13. Cápsula blanda con un 0,1 % de conservante

Bifenol	50 g
Aceite de maíz	400 g
Tocotrienol	50 g
p-Hidroxibenzoato de etilo	0,5 g

Se prepararon en total 1000 cápsulas blandas.

25

El procedimiento de preparación era el mismo que el del Ejemplo 2.

Ejemplo 14. Cápsula blanda sin conservante

Bifenol	50 g
Aceite de maíz	400 g
Tocoferol	50 g

Se prepararon en total 1000 cápsulas blandas.

30

El procedimiento de preparación era el mismo que el del Ejemplo 1.

Ejemplo 15. Cápsula blanda con un 1 % de bifenol

Bifenol	5 g
Aceite de maíz	450 g
Tocoferol	25 g
p-Hidroxibenzoato de metilo	0,5 g

Se prepararon en total 1000 cápsulas blandas.

- 5 El procedimiento de preparación era el mismo que el del Ejemplo 2.

Ejemplo 16. Cápsula blanda con un 1 % de vitamina E

Bifenol	50 g
Aceite de soja	425 g
Tocoferol	5 g
p-Hidroxibenzoato de etilo	1 g

Se prepararon en total 1000 cápsulas blandas.

- 10 El procedimiento de preparación era el mismo que el del Ejemplo 1.

Ejemplo de ensayo 1. Solubilidad del bifenol en aceites de cadena media, aceites estructurados y aceites vegetales.

- 15 Se midió la solubilidad del bifenol en aceites de cadena media, aceites estructurados y aceites vegetales mediante un método de medición de la solubilidad. Los resultados se muestran a continuación.

Tipo de aceites	Solubilidad del bifenol en el aceite (mg/g)
Aceite de perilla	440
Aceite de algodón	420
Aceite de oliva	370
Aceite de soja	480
Aceite de cacahuete	420
Aceite de cártamo	410
Aceite de maíz	390
Aceite de cadena media	340
Aceite estructurado	330

- 20 La solubilidad del bifenol en todos los aceites anteriores es superior a 300 mg de bifenol/g de aceite, siendo la máxima solubilidad en aceite de soja, es decir, 480 mg de bifenol/g de aceite de soja.

Ejemplo de ensayo 2. Ensayo antioxidante

Debido a que el bifenol tiene grupos fenólicos hidroxilo y se degrada fácilmente por oxidación, se ha de añadir un antioxidante a la formulación. Se investigó el efecto antioxidante de un 5 % de acetato de tocoferilo en aceite de soja. Se preparó una solución de 100 mg/g de bifenol en aceite y se llevó a cabo la degradación acelerada a 80 °C durante 3 días. Los resultados se muestran a continuación.

- 25

	Condiciones para el ensayo de estabilidad	Contenido de bifenol (% del contenido etiquetado)
Cápsula blanda de bifenol	0 h, no calentada y no degradada	99,56
Cápsula blanda de bifenol (sin acetato de tocoferilo)	Degradación a 80 °C durante 72 h	71,04

(continuación)

	Condiciones para el ensayo de estabilidad	Contenido de bifenoI (% del contenido etiquetado)
Cápsula blanda de bifenoI (con un 5 % de acetato de tocoferilo)	Degradación a 80 °C durante 72 h	98,34

5 Los resultados demuestran que la cápsula blanda de bifenoI con un 5 % de antioxidante apenas mostraba una reducción del contenido tras el ensayo de estabilidad, mientras que la cápsula blanda de bifenoI sin antioxidante mostraba una reducción del contenido de un 30 %.

Ejemplo de ensayo 3. Selección de la concentración del antioxidante

10 Los presentes autores efectuaron igualmente estudios en profundidad sobre el efecto antioxidante de la vitamina E (acetato de tocoferilo) en la formulación de la presente invención. Se investigaron formulaciones con concentraciones de acetato de tocoferilo del 0 %, 1 %, 5 %, 10 %, 20 % y 30 %, respectivamente, llevando a cabo la degradación a 80 °C durante 3 días y ensayos de HPLC (100 mg de bifenoI disueltos en 1 g de aceite de soja en las soluciones de muestra). Los resultados se muestran a continuación.

	Concentración de acetato de tocoferilo	Contenido de bifenoI (% del contenido etiquetado)
Cápsula blanda de bifenoI	0 %	70,39 %
Cápsula blanda de bifenoI	1 %	75,12 %
Cápsula blanda de bifenoI	2 %	81,3 %
Cápsula blanda de bifenoI	5 %	98,23 %
Cápsula blanda de bifenoI	10 %	99,31 %
Cápsula blanda de bifenoI	20 %	99,54 %
Cápsula blanda de bifenoI	30 %	99,52 %

15 Los resultados muestran que la vitamina E a una concentración del 5 % o más producía un mejor efecto antioxidante, y que el contenido de fármaco ya no variaba cuando la concentración superaba el 20 %. Teniendo en cuenta que no es adecuado usar una cantidad excesiva de vitamina E como antioxidante, se recomienda una concentración del 5 % al 10 %. En este caso, la concentración de vitamina E se calcula como (vitamina E/aceite de soja) * 100 %.

Ejemplo de ensayo 4. Ensayos de estabilidad en cápsulas blandas de bifenoI

25 1. Ensayos de factores relevantes

30 Se dispusieron cápsulas blandas de bifenoI en una condición de alta temperatura de 40 °C, una condición de alta temperatura de 60 °C, una condición de alta humedad (humedad relativa: 90 % ± 5 %) y una condición de luz intensa (4500 lx ± 500 lx), respectivamente, durante 10 días. Se tomaron muestras el día 5 y el día 10 para efectuar las mediciones. Los resultados se muestran a continuación.

Condiciones de investigación	Tiempo (día)	Aspecto del contenido de la cápsula	Tiempo de desintegración (min)	Contenido (% del contenido etiquetado)
Alta temperatura 40 °C	0	Líquido oleoso amarillo	7,7	99,97
	5	Líquido oleoso amarillo	8,6	99,65
	10	Líquido oleoso amarillo	8,8	99,46
Alta temperatura 60 °C	0	Líquido oleoso amarillo	8,7	99,87
	5	Líquido oleoso amarillo	7,9	99,65
	10	Líquido oleoso amarillo	8,4	99,13
Alta humedad 90 % ± 5 %	0	Líquido oleoso amarillo	8,9	99,96
	5	Líquido oleoso amarillo	6,8	99,78
	10	Líquido oleoso amarillo	7,6	99,67

(continuación)

Condiciones de investigación	Tiempo (día)	Aspecto del contenido de la cápsula	Tiempo de desintegración (min)	Contenido (% del contenido etiquetado)
Irradiación con luz intensa	0	Líquido oleoso amarillo	8,6	99,89
	5	Líquido oleoso amarillo	9,1	99,91
	10	Líquido oleoso amarillo	8,3	99,83

- 5 Los resultados anteriores demuestran que las cápsulas blandas de bifenol eran esencialmente las mismas que el control del "día 0" en términos de aspecto, tiempo de desintegración y contenido, lo que indica que las cápsulas blandas de bifenol son estables en cuanto a su calidad en condiciones de alta temperatura, alta humedad y luz intensa.

2. Ensayo acelerado

- 10 Se tomaron las muestras preparadas de acuerdo con los Ejemplos 1, 3, 5, 9, 11 y 14 y se dispusieron a una temperatura de $40\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ y una humedad relativa del $75\% \pm 5\%$ durante 6 meses a fin de llevar a cabo un ensayo acelerado. Los resultados se muestran a continuación.

Muestras	Tiempo (meses)	Aspecto del contenido de la cápsula	Tiempo de desintegración (min)	Contenido (% del contenido etiquetado)
Ejemplo 1	0	Líquido oleoso amarillo	7,7	99,97
	1	Líquido oleoso amarillo	8,6	99,65
	2	Líquido oleoso amarillo	8,8	99,76
	3	Líquido oleoso amarillo	8,4	99,54
	6	Líquido oleoso amarillo	9,3	99,12
Ejemplo 3	0	Líquido oleoso amarillo	8,7	99,87
	1	Líquido oleoso amarillo	7,9	99,85
	2	Líquido oleoso amarillo	8,4	99,73
	3	Líquido oleoso amarillo	7,9	99,12
	6	Líquido oleoso amarillo	8,9	98,77
Ejemplo 5	0	Líquido oleoso amarillo	8,9	99,96
	1	Líquido oleoso amarillo	6,8	99,78
	2	Líquido oleoso amarillo	7,6	99,67
	3	Líquido oleoso amarillo	7,9	99,32
	6	Líquido oleoso amarillo	8,6	99,07
Ejemplo 9	0	Líquido oleoso amarillo	8,6	99,89
	1	Líquido oleoso amarillo	9,1	99,91
	2	Líquido oleoso amarillo	8,3	99,83
	3	Líquido oleoso amarillo	8,8	99,41
	6	Líquido oleoso amarillo	7,9	99,43
Ejemplo 11	0	Líquido oleoso amarillo	7,6	99,96
	1	Líquido oleoso amarillo	8,5	99,88
	2	Líquido oleoso amarillo	8,7	99,83
	3	Líquido oleoso amarillo	8,8	99,65
	6	Líquido oleoso amarillo	8,5	99,44
Ejemplo 14	0	Líquido oleoso amarillo	8,5	99,88
	1	Líquido oleoso amarillo	9,2	99,87
	2	Líquido oleoso amarillo	8,2	99,68
	3	Líquido oleoso amarillo	8,4	99,32
	6	Líquido oleoso amarillo	7,3	99,22

- 15 Los resultados anteriores demuestran que las cápsulas blandas de bifenol eran esencialmente las mismas que el

control del "mes 0" en términos de aspecto, tiempo de desintegración y contenido, lo que indica que las cápsulas blandas de bifenol son estables en cuanto a su calidad.

3. Ensayo a largo plazo

5 Se dispusieron muestras preparadas de acuerdo con los Ejemplos 1, 3, 5, 9, 11 y 14 a una temperatura de 25 °C ± 2 °C y una humedad relativa del 60 % ± 10 % durante 12 meses a fin de llevar a cabo un ensayo a largo plazo. Los resultados se muestran a continuación.

Muestras	Tiempo (meses)	Aspecto del contenido de la cápsula	Tiempo de desintegración (min)	Contenido (% del contenido etiquetado)
Ejemplo 1	0	Líquido oleoso amarillo	7,7	99,97
	3	Líquido oleoso amarillo	8,6	99,65
	6	Líquido oleoso amarillo	8,6	99,43
	9	Líquido oleoso amarillo	9,3	99,17
	12	Líquido oleoso amarillo	9,1	98,65
Ejemplo 3	0	Líquido oleoso amarillo	8,7	99,87
	3	Líquido oleoso amarillo	8,4	99,73
	6	Líquido oleoso amarillo	7,6	99,23
	9	Líquido oleoso amarillo	8,6	99,01
Ejemplo 5	0	Líquido oleoso amarillo	8,9	99,96
	3	Líquido oleoso amarillo	7,6	99,67
	6	Líquido oleoso amarillo	7,9	99,45
	9	Líquido oleoso amarillo	8,4	99,27
	12	Líquido oleoso amarillo	8,5	99,18
Ejemplo 9	0	Líquido oleoso amarillo	8,6	99,89
	3	Líquido oleoso amarillo	8,3	99,83
	6	Líquido oleoso amarillo	8,6	99,76
	9	Líquido oleoso amarillo	7,9	99,21
	12	Líquido oleoso amarillo	9,2	98,67
Ejemplo 11	0	Líquido oleoso amarillo	7,9	99,97
	3	Líquido oleoso amarillo	8,6	99,78
	6	Líquido oleoso amarillo	8,6	99,56
	9	Líquido oleoso amarillo	8,3	99,38
	12	Líquido oleoso amarillo	9,3	98,90
Ejemplo 14	0	Líquido oleoso amarillo	8,2	99,87
	3	Líquido oleoso amarillo	8,4	99,76
	6	Líquido oleoso amarillo	9,3	99,62
	9	Líquido oleoso amarillo	8,8	99,39

10 Los resultados anteriores demuestran que las cápsulas blandas de bifenol eran esencialmente las mismas que el control del "mes 0" en términos de aspecto, tiempo de desintegración y contenido, lo que indica que las cápsulas blandas de bifenol son estables en cuanto a su calidad.

15 Ejemplo de ensayo 5. Experimentos farmacodinámicos

Para estos experimentos, se dividieron ratones Kunming en 5 grupos, en concreto el grupo modelo, el grupo control (grupo CMC-Na-bifenol), el grupo de administración 1, el grupo de administración 2 y el grupo de administración 3 (se seleccionaron cápsulas blandas preparadas de acuerdo con el Ejemplo 1 para cada grupo de administración), con 20 ratones por grupo.

1. Experimentos farmacodinámicos para ensayar el efecto de cápsulas blandas con varias concentraciones de bifenol en el tratamiento de la epilepsia inducida por pentilentetrazol (PTZ) en ratones.

25 Los experimentos se llevaron a cabo en 5 grupos, para los que se muestran la vía de administración, el agente administrado y la dosificación en la tabla siguiente. A fin de establecer modelos, 2 horas después de la

administración, se inyectó PTZ (75 mg/kg) intraperitonealmente. Los resultados se muestran a continuación.

Grupos	Vía de administración	Agente administrado	Dosificación (mg/kg)	Grado de crisis						Porcentaje de eficacia (\leq III)
				0	I	II	III	IV	V	
Grupo modelo (n = 20)	Intragástrica	Solución del contenido en una cápsula blanda blanco	volumen igual	0	0	0	0	18	2	0 %
Grupo control (n = 20)	Intragástrica	CMC-Na-Bifenol	200	0	0	2	3	15	0	25 %
Grupo de administración 1 (n = 20)	Intragástrica	Solución del contenido en una cápsula blanda de bifenol	200	20	0	0	0	0	0	100 %
Grupo de administración 2 (n = 20)	Intragástrica	Solución del contenido en una cápsula blanda de bifenol	100	17	3	0	0	0		100 %
Grupo de administración 3 (n = 20)	Intragástrica	Solución del contenido en una cápsula blanda de bifenol	50	14	3	3	0	0	0	100 %

5 Los grados de las crisis se estimaron para los modelos animales de epilepsia de acuerdo con la escala estándar de Racine (Grado 0: sin reacción; Grado I: espasmos rítmicos faciales y bucales; Grado II: cabeceo o sacudida de la cola; Grado III: espasmos en una extremidad; Grado IV: crisis tónica o espasmos en más extremidades; Grado V: crisis tónico-clónica generalizada).

10 2. Experimentos farmacodinámicos para ensayar el efecto de cápsulas blandas con varias concentraciones de bifenol en el tratamiento de epilepsia inducida por bicuculina en ratones.

15 Los experimentos se llevaron a cabo en 5 grupos, para los que se muestran la vía de administración, el agente administrado y la dosificación en la tabla siguiente. A fin de establecer modelos, 2 horas después de la administración, se inyectó Bic (2,7 mg/kg) subcutáneamente. Los resultados se muestran a continuación.

Grupos	Vía de administración	Agente administrado	Dosificación (mg/kg)	Grado de crisis						Porcentaje de eficacia (\leq IV)
				0	I	II	III	IV	V	
Grupo modelo (n = 20)	Intragástrica	Solución del contenido en una cápsula blanda blanco	volumen igual	0	0	0	0	0	20	0 %
Grupo control (n = 20)	Intragástrica	CMC-Na-Bifenol	200	0	0	2	4	2	14	30 %
Grupo de administración 1 (n = 20)	Intragástrica	Solución del contenido en una cápsula blanda de bifenol	200	20	0	0	0	0	0	100 %
Grupo de administración 2 (n = 20)	Intragástrica	Solución del contenido en una cápsula blanda de bifenol	100	15	3	2	0	0	0	100 %

(continuación)

Grupos	Vía de administración	Agente administrado	Dosificación (mg/kg)	Grado de crisis						Porcentaje de eficacia (\leq IV)
				0	I	II	III	IV	V	
Grupo de administración 3 (n = 20)	Intragástrica	Solución del contenido en una cápsula blanda de bifenol	50	12	3	3	2	0	0	100 %

Criterios de evaluación para el modelo de la bicuculina (Bic): puesto que este modelo lleva a una tasa de mortalidad del 100 %, cualquier supervivencia tras la administración indica eficacia.

5 3. Experimentos farmacodinámicos para ensayar el efecto de cápsulas blandas con varias concentraciones de bifenol en el tratamiento de la epilepsia inducida por ácido 3-mercaptopropiónico en ratones.

10 Los experimentos se llevaron a cabo en 5 grupos, para los que se muestran la vía de administración, el agente administrado y la dosificación en la tabla siguiente. A fin de establecer modelos, 2 horas después de la administración, se inyectó 3-MP (60 mg/kg) subcutáneamente. Los resultados se muestran a continuación.

Grupos	Vía de administración	Agente administrado	Dosificación (mg/kg)	Grado de crisis				Porcentaje de eficacia (\leq III)
				0	I	II	III	
Grupo modelo (n = 20)	Intragástrica	Solución del contenido en una cápsula blanda blanco	volumen igual	0	0	0	20	0 %
Grupo control (n = 20)	Intragástrica	CMC-Na-Bifenol	200	1	1	3	15	25 %
Grupo de administración 1 (n = 20)	Intragástrica	Solución del contenido en una cápsula blanda de bifenol	200	20	0	0	0	100 %
Grupo de administración 2 (n = 20)	Intragástrica	Solución del contenido en una cápsula blanda de bifenol	100	20	0	0	0	100 %
Grupo de administración 3 (n = 20)	Intragástrica	Solución del contenido en una cápsula blanda de bifenol	50	18	1	1	0	100 %

15 Criterios de evaluación para el modelo del ácido 3-mercaptopropiónico (3-MP): Grado I: periodo latente; Grado II: crisis convulsivas clónicas (extremidad anterior clónica); Grado III: crisis convulsivas tónicas (extremidad posterior tónica).

20 3. Experimentos farmacodinámicos para ensayar el efecto de cápsulas blandas con varias concentraciones de bifenol en el tratamiento de la epilepsia inducida por electrochoque en ratones.

Los experimentos se llevaron a cabo en 5 grupos, para los que se muestran la vía de administración, el agente administrado y la dosificación en la tabla siguiente. A fin de establecer modelos, 2 horas después de la administración, se aplicó MES. Los resultados se muestran a continuación.

Grupos	Vía de administración	Agente administrado	Dosificación (mg/kg)	Grado de crisis		Porcentaje de eficacia
				sin crisis	con crisis	
Grupo modelo (n = 20)	Intragástrica	Solución del contenido en una cápsula blanda blanco	volumen igual	0	20	0 %

(continuación)

Grupos	Vía de administración	Agente administrado	Dosificación (mg/kg)	Grado de crisis		Porcentaje de eficacia
				sin crisis	con crisis	
Grupo control (n = 20)	Intragástrica	CMC-Na-Bifenol	200	3	17	15 %
Grupo de administración 1 (n = 20)	Intragástrica	Solución del contenido en una cápsula blanda de bifenol	200	17	3	85 %
Grupo de administración 2 (n = 20)	Intragástrica	Solución del contenido en una cápsula blanda de bifenol	100	14	6	70 %
Grupo de administración 3 (n = 20)	Intragástrica	Solución del contenido en una cápsula blanda de bifenol	50	12	8	60 %

Criterios de evaluación para el modelo de electrochoque (MES): la presencia o la ausencia de extremidades tónicas en los animales se consideran con crisis o sin crisis.

- 5 5. Experimentos farmacodinámicos para ensayar el efecto de cápsulas blandas con varias concentraciones de bifenol en el tratamiento de la epilepsia inducida por penicilina en ratones.

- 10 Los experimentos se llevaron a cabo en 5 grupos, para los que se muestran la vía de administración, el agente administrado y la dosificación en la tabla siguiente. A fin de establecer modelos, 2 horas después de la administración, se inyectó penicilina (6 millones U/kg) intraperitonealmente. Los resultados se muestran a continuación.

Grupos	Vía de administración	Agente administrado	Dosificación n (mg/kg)	Grado de crisis						Porcentaje de eficacia (\leq III)
				0	I	II	III	IV	V	
Grupo modelo (n = 20)	Intragástrica	Solución del contenido en una cápsula blanda blanco	volumen igual	0	0	0	0	16	4	0 %
Grupo control (n = 20)	Intragástrica	CMC-Na-Bifenol	200	0	0	2	2	16	0	20 %
Grupo de administración 1 (n = 20)	Intragástrica	Solución del contenido en una cápsula blanda de bifenol	200	18	1	1	0	0	0	100 %
Grupo de administración 2 (n = 20)	Intragástrica	Solución del contenido en una cápsula blanda de bifenol	100	15	2	2	1	0	0	100 %
Grupo de administración 3 (n = 20)	Intragástrica	Solución del contenido en una cápsula blanda de bifenol	50	12	3	1	2	2	0	90 %

- 15 Los grados de las crisis tras la inducción por penicilina se estimaron para los modelos animales de epilepsia de acuerdo con la escala estándar de Racine (Grado 0: sin reacción; Grado I: espasmos rítmicos faciales y bucales; Grado II: cabeceo o sacudida de la cola; Grado III: espasmos en una extremidad; Grado IV: crisis tónica o espasmos en más extremidades; Grado V: crisis tónico-clónica generalizada).

Los resultados experimentales demuestran que las cápsulas blandas de bifenol mostraban un incremento de varias veces de la eficacia del fármaco en comparación con el CMC-Na-Bifenol, lo que indicaba que la disolución del bifenol en los aceites de la fórmula de acuerdo con la presente invención mejora la absorción del fármaco y potencia significativamente el efecto terapéutico.

5

Ejemplos comparativos 1-8

Ingredientes	Ej. Comp. 1	Ej. Comp. 2	Ej. Comp. 3	Ej. Comp. 4	Ej. Comp. 5	Ej. Comp. 5	Ej. Comp. 7	Ej. Comp. 8
Bifenol	100	100	100	100	100	100	100	100
Inositol	50				50			
Ácido málico		50				50		
Butilhidroxianisol			50				50	
Galato de propilo				50				50
Aceite de soja	350							350
Aceite de maíz		350			350			
Aceite de cártamo			350				350	
Aceite de perilla				350		350		

Los ejemplos comparativos 1-4 siguieron el mismo procedimiento de preparación que el del Ejemplo 1; y los ejemplos comparativos 5-8 siguieron el mismo procedimiento de preparación que el del Ejemplo 2.

Ensayos para la comparación de la estabilidad

10

Se tomaron las muestras preparadas de acuerdo con los Ejemplos 1, 2, 5, 6, 9, 10, 12 y 13 y los Ejemplos comparativos 1-8 y se dispusieron a una temperatura de 40 °C ± 2 °C y una humedad relativa del 75 % ± 5 % durante 6 meses a fin de llevar a cabo un ensayo acelerado. Los resultados se muestran a continuación.

Muestras	Tiempo (meses)	Aspecto del contenido de la cápsula	Tiempo de desintegración (min)	Contenido (% del contenido etiquetado)
Ejemplo 1	0	Líquido oleoso amarillo	7,8	99,87
	1	Líquido oleoso amarillo	7,6	99,75
	2	Líquido oleoso amarillo	8,3	99,67
	3	Líquido oleoso amarillo	8,1	99,45
	6	Líquido oleoso amarillo	8,3	99,13
Ejemplo 2	0	Líquido oleoso amarillo	7,7	99,97
	1	Líquido oleoso amarillo	8,1	99,91
	2	Líquido oleoso amarillo	8,5	99,82
	3	Líquido oleoso amarillo	8,4	99,55
	6	Líquido oleoso amarillo	9,1	98,37
Ejemplo 5	0	Líquido oleoso amarillo	8,5	99,88
	1	Líquido oleoso amarillo	7,1	99,74
	2	Líquido oleoso amarillo	7,3	99,61
	3	Líquido oleoso amarillo	7,7	99,55
	6	Líquido oleoso amarillo	8,2	99,17
Ejemplo 6	0	Líquido oleoso amarillo	8,3	99,94
	1	Líquido oleoso amarillo	9,3	99,88
	2	Líquido oleoso amarillo	7,5	99,73
	3	Líquido oleoso amarillo	8,2	99,34
	6	Líquido oleoso amarillo	7,5	99,32

ES 2 761 868 T3

(continuación)

Muestras	Tiempo (meses)	Aspecto del contenido de la cápsula	Tiempo de desintegración (min)	Contenido (% del contenido etiquetado)
Ejemplo 9	0	Líquido oleoso amarillo	8,2	99,83
	1	Líquido oleoso amarillo	8,4	99,82
	2	Líquido oleoso amarillo	8,9	99,69
	3	Líquido oleoso amarillo	8,7	99,66
	6	Líquido oleoso amarillo	8,4	99,23
Ejemplo 10	0	Líquido oleoso amarillo	7,8	99,97
	1	Líquido oleoso amarillo	8,2	99,82
	2	Líquido oleoso amarillo	8,3	99,76
	3	Líquido oleoso amarillo	9,2	99,69
	6	Líquido oleoso amarillo	8,9	99,42
Ejemplo 12	0	Líquido oleoso amarillo	8,6	99,83
	1	Líquido oleoso amarillo	8,4	99,81
	2	Líquido oleoso amarillo	8,9	99,64
	3	Líquido oleoso amarillo	8,4	99,45
	6	Líquido oleoso amarillo	9,3	99,12
Ejemplo 13	0	Líquido oleoso amarillo	8,3	99,85
	1	Líquido oleoso amarillo	7,8	99,78
	2	Líquido oleoso amarillo	8,4	99,56
	3	Líquido oleoso amarillo	8,8	99,47
	6	Líquido oleoso amarillo	9,1	99,04
Ej. Comp. 1	0	Líquido oleoso amarillo	8,3	99,98
	1	Líquido oleoso amarillo	7,7	99,75
	2	Líquido oleoso amarillo	8,5	99,32
	3	Líquido oleoso amarillo	8,3	98,92
	6	Líquido oleoso amarillo	8,6	97,01
Ej. Comp. 2	0	Líquido oleoso amarillo	8,7	99,86
	1	Líquido oleoso amarillo	8,4	99,54
	2	Líquido oleoso amarillo	7,6	99,13
	3	Líquido oleoso amarillo	8,6	98,42
	6	Líquido oleoso amarillo	7,8	96,26
Ej. Comp. 3	0	Líquido oleoso amarillo	7,6	99,93
	1	Líquido oleoso amarillo	8,8	99,44
	2	Líquido oleoso amarillo	8,3	99,25
	3	Líquido oleoso amarillo	8,9	98,76
	6	Líquido oleoso amarillo	8,4	98,18
Ej. Comp. 4	0	Líquido oleoso amarillo	7,8	99,79
	1	Líquido oleoso amarillo	8,4	98,88
	2	Líquido oleoso amarillo	8,9	98,64
	3	Líquido oleoso amarillo	9,3	97,37
	6	Líquido oleoso amarillo	8,7	95,96

(continuación)

Muestras	Tiempo (meses)	Aspecto del contenido de la cápsula	Tiempo de desintegración (min)	Contenido (% del contenido etiquetado)
Ej. Comp. 5	0	Líquido oleoso amarillo	8,3	99,76
	1	Líquido oleoso amarillo	7,7	99,17
	2	Líquido oleoso amarillo	8,6	98,45
	3	Líquido oleoso amarillo	8,5	98,12
	6	Líquido oleoso amarillo	8,3	97,09
Ej. Comp. 6	0	Líquido oleoso amarillo	7,6	99,88
	1	Líquido oleoso amarillo	8,7	99,87
	2	Líquido oleoso amarillo	8,1	99,68
	3	Líquido oleoso amarillo	8,0	99,32
	6	Líquido oleoso amarillo	8,2	99,22
Ej. Comp. 7	0	Líquido oleoso amarillo	8,1	99,89
	1	Líquido oleoso amarillo	8,7	99,65
	2	Líquido oleoso amarillo	8,9	99,11
	3	Líquido oleoso amarillo	9,1	98,56
	6	Líquido oleoso amarillo	9,2	98,02
Ej. Comp. 8	0	Líquido oleoso amarillo	8,1	99,78
	1	Líquido oleoso amarillo	8,2	99,18
	2	Líquido oleoso amarillo	7,5	98,26
	3	Líquido oleoso amarillo	8,6	97,23
	6	Líquido oleoso amarillo	9,3	96,66

5 Los resultados demuestran que las cápsulas blandas de bifenol de los Ejemplos tenían el mismo aspecto y tiempo de desintegración que los de los Ejemplos comparativos, aunque mostraban una estabilidad del contenido significativamente mayor que la de los Ejemplos comparativos, lo que indica que la formulación y el proceso usado de acuerdo con la presente invención estabilizan adicionalmente la calidad de las cápsulas blandas de bifenol.

Experimentos para la comparación de las farmacodinámicas

10 Se tomaron las muestras preparadas de acuerdo con los Ejemplos 1, 2, 5, 6, 9, 10, 12 y 13 y los Ejemplos comparativos 1-8 y se ensayaron para determinar la eficacia del fármaco sobre la epilepsia inducida por PTZ en ratones. Los experimentos se llevaron a cabo en 17 grupos, para los que se muestran la vía de administración, el agente administrado y la dosificación en la tabla siguiente. A fin de establecer modelos, 2 horas después de la administración, se inyectó PTZ (75 mg/kg) intraperitonealmente. Los resultados se muestran a continuación.

15

Grupos	Vía de administración	Agente administrado	Dosificación (mg/kg)	Grado de crisis						Porcentaje de eficacia (\leq III)
				0	I	II	III	IV	V	
Grupo modelo (n = 20)	Intragástrica	Solución del contenido en una cápsula blanda blanco	volumen igual	0	0	0	0	17	3	0 %
Ejemplo 1 (n = 20)	Intragástrica	Solución del contenido en una cápsula blanda de bifenol	200	19	0	1	0	0	0	100 %

(continuación)

Grupos	Vía de administración	Agente administrado	Dosificación (mg/kg)	Grado de crisis						Porcentaje de eficacia (\leq III)
				0	I	II	III	IV	V	
Ejemplo 2 (n = 20)	Intragástrica	Solución del contenido en una cápsula blanda de bifenol	200	18	1	1	0	0	0	100 %
Ejemplo 5 (n = 20)	Intragástrica	Solución del contenido en una cápsula blanda de bifenol	200	17	3	0	0	0	0	100 %
Ejemplo 6 (n = 20)	Intragástrica	Solución del contenido en una cápsula blanda de bifenol	200	18	0	2	0	0	0	100 %
Ejemplo 9 (n = 20)	Intragástrica	Solución del contenido en una cápsula blanda de bifenol	200	17	1	1	1	0	0	100 %
Ejemplo 10 (n = 20)	Intragástrica	Solución del contenido en una cápsula blanda de bifenol	200	18	2	0	0	0	0	100 %
Ejemplo 12 (n = 20)	Intragástrica	Solución del contenido en una cápsula blanda de bifenol	200	16	1	2	1	0	0	100 %
Ejemplo 13 (n = 20)	Intragástrica	Solución del contenido en una cápsula blanda de bifenol	200	17	1	2	0	0	0	100 %
Ej. Comp. 1 (n = 20)	Intragástrica	Solución del contenido en una cápsula blanda de bifenol	200	12	2	1	3	2	0	90 %
Ej. Comp. 2 (n = 20)	Intragástrica	Solución del contenido en una cápsula blanda de bifenol	200	13	1	2	1	3	0	85 %
Ej. Comp. 3 (n = 20)	Intragástrica	Solución del contenido en una cápsula blanda de bifenol	200	14	2	2	1	1	0	95 %
Ej. Comp. 4 (n = 20)	Intragástrica	Solución del contenido en una cápsula blanda de bifenol	200	11	1	3	2	3	0	85 %

(continuación)

Grupos	Vía de administración	Agente administrado	Dosificación (mg/kg)	Grado de crisis						Porcentaje de eficacia (< III)
				0	1	2	3	4	5	
Ej. Comp. 5 (n = 20)	Intragástrica	Solución del contenido en una cápsula blanda de bifenol	200	11	2	3	1	3	0	85 %
Ej. Comp. 6 (n = 20)	Intragástrica	Solución del contenido en una cápsula blanda de bifenol	200	10	3	1	2	4	0	80 %
Ej. Comp. 7 (n = 20)	Intragástrica	Solución del contenido en una cápsula blanda de bifenol	200	15	1	2	1	1	0	95 %
Ej. Comp. 8 (n = 20)	Intragástrica	Solución del contenido en una cápsula blanda de bifenol	200	12	2	1	2	3	0	85 %

Los grados de las crisis se estimaron para los modelos animales de epilepsia de acuerdo con la escala estándar de Racine (Grado 0: sin reacción; Grado I: espasmos rítmicos faciales y bucales; Grado II: cabeceo o sacudida de la cola; Grado III: espasmos en una extremidad; Grado IV: crisis tónica o espasmos en más extremidades; Grado V: crisis tónico-clónica generalizada).

5

Los resultados experimentales demuestran que todas las cápsulas blandas de bifenol de acuerdo con los Ejemplos mostraban una mejor eficacia del fármaco que la de los Ejemplos comparativos.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una cápsula blanda de 2,2',6,6'-tetrakisopropil-4,4'-bifenol, caracterizada por que el contenido encapsulado en la cápsula blanda comprende los siguientes componentes:
- de un 1 % a un 30 % de 2,2',6,6'-tetrakisopropil-4,4'-bifenol,
de un 60 % a un 90 % de un dispersante,
de un 1 % a un 20 % de un antioxidante,
de un 0 % a un 0,3 % de un conservante, sobre la base del contenido de la cápsula,
- 10 en la que el dispersante se selecciona entre uno de aceites vegetales, aceites de cadena media y aceites estructurados, o una mezcla de al menos dos de ellos, y los aceites vegetales se seleccionan entre aceite de perilla, aceite de algodón, aceite de oliva, ácido linolénico, aceite de soja, aceite de cacahuete, aceite de cártamo y aceite de maíz.
- 15 2. La cápsula blanda de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el contenido encapsulado en la cápsula blanda comprende de un 5 % a un 20 % de un antioxidante sobre la base del contenido de la cápsula.
- 20 3. La cápsula blanda de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el contenido encapsulado en la cápsula blanda comprende de un 5 % a un 10 % de un antioxidante sobre la base del contenido de la cápsula.
- 25 4. La cápsula blanda de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que la cubierta de cápsula está compuesta por un material de gel, un plastificante y un disolvente, en la que el material de gel se selecciona entre goma arábica, carragenano y gelatina, preferentemente gelatina; el plastificante se selecciona entre uno o más de glicerol, xilitol, sorbitol y sorbato de metilo; el disolvente se selecciona entre agua; y la proporción en peso entre los componentes de la cubierta de cápsula es material de gel : plastificante : agua = 1 : 0,3 a 0,6 : 1.
- 30 5. Una cápsula blanda de 2,2',6,6'-tetrakisopropil-4,4'-bifenol, dispersante y antioxidante para su uso en el tratamiento de la epilepsia, incluyendo éste el tratamiento de varios síntomas epilépticos tales como crisis tónico-clónicas generalizadas, crisis de ausencias, crisis parciales simples, crisis parciales complejas y crisis autonómicas, en la que el dispersante se selecciona entre uno de aceites vegetales, aceites de cadena media y aceites estructurados, o una mezcla de al menos dos de ellos, y los aceites vegetales se seleccionan entre aceite de perilla, aceite de algodón, aceite de oliva, ácido linolénico, aceite de soja, aceite de cacahuete, aceite de cártamo y aceite de maíz.