



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 363 964**

② Número de solicitud: 200931026

⑤ Int. Cl.:

A61K 31/202 (2006.01) **A61K 9/50** (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

② Fecha de presentación: **20.11.2009**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **22.08.2011**

④ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
22.08.2011

⑦ Solicitante/s: **GP PHARM, S.A.**
Polígono Industrial Els Vinyets-Els Fogars
Ctra. Comarcal 244, Km. 22
08777 Sant Quinti de Mediona, Barcelona, ES
DEFIANTE FARMACÉUTICA, S.A.

⑦ Inventor/es: **Parente Dueña, Antonio y**
Carminati, Paolo

⑦ Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

⑤ Título: **Cápsulas de principios activos farmacéuticos y ésteres de ácidos grasos poliinsaturados.**

⑦ Resumen:

Cápsulas de principios activos farmacéuticos y ésteres de ácidos grasos poliinsaturados.

Composición farmacéutica en forma de cápsula que contiene ésteres alquílicos de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) y principios activos farmacéuticos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades cardiovasculares y/o procesos inflamatorios.

ES 2 363 964 A1

DESCRIPCIÓN

Cápsulas de principios activos farmacéuticos y ésteres de ácidos grasos poliinsaturados.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica en forma de cápsula que comprende una suspensión de microcápsulas poliméricas suspendidas en un aceite que contiene ésteres alquílicos de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), donde las microcápsulas contienen al menos un polímero y un principio activo farmacéutico, y su uso para el tratamiento y/o prevención de enfermedades cardiovasculares y/o procesos inflamatorios.

Antecedentes de la invención

Entre los principios activos farmacéuticos más utilizados para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares se encuentran los bloqueadores o antagonistas de los canales de calcio, los betabloqueantes o antagonistas beta-adrenérgicos, los antiagregantes plaquetarios y/o los anticoagulantes.

El principal uso de los antagonistas de los canales de calcio es el tratamiento de la angina de pecho, la hipertensión y las arritmias cardíacas.

Los betabloqueantes son antagonistas competitivos de los receptores beta-adrenérgicos y se emplean para el tratamiento de desórdenes cardiovasculares como hipertensión, angina de pecho, arritmias cardíacas, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca.

Los antiagregantes plaquetarios reducen la agregación plaquetaria y se usan para prevenir eventos tromboembólicos en pacientes que han sufrido infarto de miocardio, infarto cerebral isquémico o ataques isquémicos transitorios, angina inestable y para prevención primaria de eventos tromboembólicos en pacientes de riesgo. Algunos de ellos se usan para la prevención de la reoclusión o restenosis tras una angioplastia o un bypass coronario.

Los fármacos anticoagulantes se usan para el tratamiento y profilaxis de los desórdenes tromboembólicos.

Los antiinflamatorios no esteroideos son fármacos con propiedades analgésicas y antiinflamatorias, de uso generalizado. Están particularmente indicados para el tratamiento de enfermedades o procesos que cursan con inflamación y/o dolor, tales como los desórdenes de tipo reumático, entre otros.

También los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) poseen un conocido efecto beneficioso en la prevención de eventos cardiovasculares y es frecuente su uso en una terapia combinada en pacientes que han sufrido algún tipo de episodio cardiovascular. Hay numerosos estudios sobre los efectos antihipertensivo, de reducción del colesterol sérico, antihipertriglicéridémico, antiarrítmico, antiagregante plaquetario y antiinflamatorio de los PUFA [Bucher H.C. *et al. Am. J. Med.* 112: 298-304 (2002); Benatti P. *et al. J. Am. Coll. Nutr.* 23: 281-302 (2004); Lee J. H. *et al. Mayo Clin. Proc.* 83: 324-332 (2008); Heinz R. *Adv. Ther.* 26: 675-690 (2009)].

Los PUFA son ácidos grasos esenciales y deben obtenerse de la dieta. Se dividen en ácidos grasos omega-3 y omega-6 dependiendo de la posición de la primera insaturación ($n-3$ y $n-6$ respectivamente). Los principales ácidos grasos omega-3 se encuentran en los aceites de pescado, como el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA). Los PUFA pueden encontrarse en forma de triglicéridos o de ésteres alquílicos. Las composiciones comerciales de ésteres alquílicos de ácidos grasos omega-3 varían en pureza y contenido de ácidos grasos y normalmente se expresan en relación al contenido en EPA y DHA.

Los PUFA, en cualquiera de sus formas, se oxidan fácilmente y deben almacenarse bajo atmósfera inerte y protegidos de la luz. Las composiciones comerciales contienen antioxidantes para minimizar su degradación.

También es conocida la inestabilidad de muchos de los principios activos farmacéuticos antes mencionados. Es conocida la fotolabilidad de los antagonistas de los canales de calcio que poseen un anillo de 1,4-dihidropiridina y existen numerosos estudios sobre su fotoestabilidad en la literatura. El anillo de dihidropiridina se oxida y aromatiza fácilmente para dar una piridina como producto de fotodegradación.

El amlodipino presenta problemas de formulación debido a que es higroscópico y puede degradar en presencia de humedad mediante un proceso de oxidación que da lugar, entre otros, a una impureza con el anillo de dihidropiridina aromatizado a piridina [WO 2008/062435 A2]. El besilato de amlodipino es fotosensible y degrada tanto en disolución como en estado sólido formando derivados de tipo piridina que carecen de actividad terapéutica. Los estudios de degradación muestran que el amlodipino degrada lentamente bajo estrés térmico, pero degrada más rápidamente bajo foto-estrés e incluso más en condiciones ácidas, alcalinas y oxidativas, con el grado más alto de degradación en condiciones alcalinas [Aryal, S. *et al. Acta Pharm.* 58: 299-308 (2008)]. Otro problema farmacéutico conocido es que en las composiciones farmacéuticas sólidas de besilato de amlodipino las mezclas de lactosa, excipientes básicos (estearato de magnesio) y agua inducen cierta inestabilidad en el amlodipino debido a la reacción de Maillard entre el grupo amino primario y la lactosa [Abdoh, A. *et al. Pharm. Dev. Technol.* 9: 15-24 (2004)].

ES 2 363 964 A1

En un estudio comparativo de fotoestabilidad entre amlodipino, nilvadipino y nifedipino, éste último activo resultó ser el más fotosensible. Las reacciones de fotodegradación implicadas incluyen aromatización del anillo de dihidropiridina y conversión del grupo nitro del anillo de benceno en nitroso [Kawabe, Y. *et al. J. Pharm. Biomed. Anal.* 47: 618-624 (2008)]. La elevada fotosensibilidad del nifedipino hace necesaria la protección de la luz durante la manufactura, almacenamiento y manipulación de las composiciones farmacéuticas [Aman, W. *et al. Int. J. Pharm.* 243: 33-41 (2002)]. En US 4954346 A se hace mención a la fotosensibilidad de la preparación comercial de nifedipino en cápsulas de gelatina blanda Procardia® (o Adalat®); en dicha patente se propone la mejora de la estabilidad de este tipo de composiciones mediante la adición de agentes solubilizantes tales como diésteres de carbonatos cíclicos al contenido líquido de la cápsula.

Puesto que estos derivados de dihidropiridina son inestables debido a la oxidación catalizada por luz o calor o por la interacción con algunos excipientes, existen limitaciones en la preparación de las composiciones farmacéuticas que los contienen. Además de proponerse la preparación de nuevas sales de amlodipino fotoquímicamente más estables [WO 2008/010659 A1], en EP 1813274 A1 se propone la fotoestabilización de las dihidropiridinas por adición de óxido de hierro y carragenanos, y en WO 2008/062435 A2 mediante la adición de polioles; otras alternativas estudiadas son, por ejemplo, la protección mediante complejos de inclusión con ciclodextrinas [Bayomi, M. A. *et al. Int. J. Pharm.* 243: 107-117 (2002)].

En el caso de los betabloqueantes, la presencia del grupo amino secundario en posición alfa respecto al grupo hidroxilo les confiere inestabilidad química, debido a posibles interacciones con los excipientes, y esto representa un problema durante su almacenamiento. Así, el grupo amino del carvedilol, por ejemplo, puede reaccionar con grupos funcionales aldehído o éster [WO 2005/051383 A1], y degrada en presencia de polivinilpirrolidona y humedad [Galapoulou, O. *et al. J. Pharm. Biomed. Anal.* 48: 70-77 (2008)]. Un estudio de estabilidad del atenolol con diferentes excipientes comunes en la industria farmacéutica concluye que éste es incompatible con algunos de ellos, como el ácido ascórbico, el ácido cítrico o el hidroxianisol butilado [Kumar, V. *et al. J. Pharm. Biomed. Anal.* 49: 880-888 (2009)].

El grupo éster del hidrocloreuro de esmolol es inestable en medio acuoso debido a su gran susceptibilidad frente a la degradación hidrolítica [EP 0403578 B1; EP 1368019 B1], por lo que se debe evitar la presencia de agua en la formulación.

El atenolol, el nadolol y el sotalol presentan, además, problemas de formulación por ser sólidos de naturaleza pegajosa y de difícil compresión; por ello, requieren la adición de elevadas cantidades de excipientes [EP 0454396 A1].

Un antiagregante plaquetario, el clopidogrel, es comercializado en forma de sal. El más utilizado, el hidrogenosulfato de clopidogrel, es una sal muy ácida. Esto da lugar a incompatibilidades de la sal con muchos aditivos o excipientes, influyendo en la estabilidad de las composiciones farmacéuticas. Además, presenta muchos inconvenientes en los procesos de manufactura de los comprimidos, como la corrosión de los equipos, y en la preparación de las cápsulas de gelatina, ya que constituye un relleno muy agresivo que perfora la cubierta. El hidrogenosulfato de clopidogrel es, además, muy higroscópico y degrada en contacto con la atmósfera para dar lugar a racemización e impurezas como el producto de hidrólisis del grupo éster. En la literatura se describen diversos ejemplos de formulaciones para solucionar estos problemas, además de las variaciones en los excipientes farmacéuticos de los comprimidos: en EP 1903046 A1 el problema se intenta solucionar mediante la formación de una nueva sal más estable y menos corrosiva, en WO 2008/072939 A1 se propone la formación de complejos de inclusión con ciclodextrinas que proporcionan estabilidad frente a temperatura y humedad durante el almacenamiento, y en WO 2008/122994 A2 se obtienen comprimidos más estables y solubles utilizando un polímero hidrófilo. También para superar el problema de la naturaleza higroscópica de diversas sales de clopidogrel, en WO 2005/048992 A1 se utilizan las partículas, gránulos o aglomerados del activo recubiertos de un polímero vinílico en la preparación de los comprimidos.

Durante la preparación de composiciones de otro antiagregante plaquetario, el dipiridamol, se generan proporciones significativas de impurezas, parece que debido a incompatibilidades del dipiridamol con excipientes ácidos. En EP 1894561 A1 se estabiliza el dipiridamol en comprimidos mediante su inclusión en una capa intermedia aislada con sucesivos recubrimientos del comprimido.

Respecto a los anticoagulantes, tanto la sal sódica de la warfarina como el clatrato son higroscópicos. La sal sódica de la warfarina tiende a descomponer en presencia de agua y exceso de alcalinidad, especialmente si aumenta la temperatura [US 6673944 B2].

El NSAID más conocido y utilizado, el ibuprofeno, es muy insoluble, tiene un punto de fusión bajo y no es comprimible directamente, ya que da lugar a comprimidos que se adhieren a la prensa y disgregan o se rompen fácilmente. Para evitar este problema, el ibuprofeno normalmente es sometido a un proceso de granulación húmeda como paso previo a la compresión [US 20080131507 A1]. Pero las composiciones obtenidas por granulación húmeda a menudo envejecen durante el almacenamiento, provocando una disminución de la velocidad de disolución del ibuprofeno. Este envejecimiento está influido por factores como la temperatura y la humedad, y provoca una compactación de las partículas de ibuprofeno entre sí, disminuyendo su solubilidad. Una forma de minimizar este problema es incrementar el nivel o porcentaje de excipientes o diluyentes para aislar al máximo las partículas individuales, pero esto da lugar a comprimidos o cápsulas demasiado voluminosos [EP 0172014 B1].

ES 2 363 964 A1

En la literatura se describen ejemplos de formulaciones de ibuprofeno, naproxeno y flurbiprofeno en forma de cápsula de gelatina blanda; en ellos, las suspensiones de estos principios activos farmacéuticos se estabilizan por la adición de diferentes excipientes [US6251426 B1; WO 2008/070950 A1; EP 1365749 B1; WO 97/03655 A1]. En EP 1321140 B1 se considera indispensable el empleo de agentes tensioactivos, pero esto compromete la integridad de la cápsula por interacción del tensioactivo con la membrana de la cubierta.

También presentan problemas de estabilidad las composiciones de otros NSAID, como el ketoprofeno y el pranoprofeno, que son fotolábiles [US 5856345; EP 1688129 A1; EP 1526849 A1], o el piroprofeno, que tiende a descomponer oxidativamente por exposición al calor, la luz o el aire [US 4565807 A]. Los comprimidos de sales de ketoprofeno presentan una gran inestabilidad debido a su gran higroscopicidad, lo que obliga a un almacenamiento en una atmósfera con un estricto control de la humedad [EP 0523153 B1].

El empleo de recubrimientos poliméricos en NSAIDs tiene como objetivo el enmascaramiento de su sabor amargo [EP 524180 B1; WO 95/05166 A1], aumentar la biodisponibilidad [US 5653993 A] y mejorar las propiedades de compactación de los sólidos para su formulación en comprimidos [Palmieri G.F. *et al. Int. J. Pharm.* 242: 175-178 (2002)].

Las fuerzas de compresión que propician la degradación son inevitables en la preparación de formulaciones orales sólidas de tipo comprimido. Una alternativa a este tipo de formulaciones orales sólidas son las cápsulas de gelatina.

Las cápsulas de gelatina, ya sean duras o blandas, permiten incorporar los principios activos farmacéuticos en su interior, pero la protección del activo no es satisfactoria en el caso de que la sustancia sea degradable o inestable en presencia de humedad o de agentes oxidantes.

Las cápsulas de gelatina convencionales poseen una capa externa cuyo ingrediente básico es gelatina, y en general dicha cápsula puede presentarse como dura o blanda, esta última conteniendo plastificantes. La cubierta de las cápsulas de gelatina convencionales consiste en una única capa externa, de grosor y composición uniforme, que envuelve el interior, el cual contiene el principio activo farmacéutico mezclado con los excipientes adecuados. El contenido de las cápsulas de gelatina blanda es normalmente líquido o semi-líquido: aceites, líquidos polares, microemulsiones, suspensiones, ceras o coloides. El contenido en agua del líquido interior no puede superar el 20% para no disolver la capa de gelatina.

La capa externa de la cápsula contiene cierta cantidad de agua como componente. Sin embargo, la presencia de agua en la cubierta de las cápsulas de gelatina convencionales constituye un serio problema, en el caso de que se deseen formular principios activos farmacéuticos o sus sales solubles en agua, degradables en presencia de humedad o inestables al contacto con el agua. De hecho, utilizando los ingredientes y las técnicas habituales para la producción de las cápsulas de gelatina blanda, es imposible evitar el contacto del principio activo farmacéutico contenido en la cápsula con la humedad de la masa de gelatina del estrato exterior, ya sea durante el proceso de producción o durante el proceso de almacenamiento de las cápsulas terminadas, debido a la difusión parcial del agua de la cubierta hacia el interior de la cápsula o al contacto de una parte del principio activo con las paredes de la cápsula. Por otra parte, puesto que la cubierta exterior de la cápsula contiene, además de agua, una notable cantidad de aditivos convencionales como plastificantes, colorantes, opacificantes y conservantes, es también muy difícil prevenir o controlar de manera satisfactoria las posibles incompatibilidades entre éstos y el principio activo. Dichos aditivos pueden facilitar los procesos de oxidación, degradación o hidrólisis, causando una pérdida de actividad del principio activo formulado [EP 0769938 B1]. Otro factor a tener en cuenta es la posible interacción química entre el contenido y la gelatina de la cápsula, que puede favorecer el *cross-linking* y disminuir así la solubilidad en medio acuoso de la cápsula (retardando la velocidad de desintegración de ésta). Ciertos activos farmacéuticos favorecen el *cross-linking* en la cubierta de la cápsula, como el nifedipino [US 5874106 A].

Así pues, aunque las cápsulas de gelatina blanda son ampliamente utilizadas en la industria farmacéutica, su uso no está recomendado en el caso de principios activos que son inestables en presencia de cantidades moderadas de agua.

Con el objetivo de evitar la degradación debida a la humedad en los comprimidos de sales de ketoprofeno, en EP 0523153 B1 preparan cápsulas de gelatina que contienen sales de ketoprofeno en una disolución oleosa de aceites vegetales polietoxilados, aceite de ricino, o ésteres de ácidos grasos o de polioles. Sin embargo, como ya se comentado, las cápsulas de gelatina no constituyen un buen aislamiento de la humedad para los principios activos contenidos en su interior.

Es conocido, además, que las formulaciones basadas en lípidos aumentan la biodisponibilidad de ciertos principios activos farmacéuticos. En la literatura se describen ejemplos de formulaciones que aumentan la biodisponibilidad de los principios activos mediante el empleo de PUFA, generalmente por formación de emulsiones. Así, en US 5447729 A se propone un sistema de liberación que consiste en una emulsión o dispersión de partículas de un activo que puede ser nifedipino, indometacina o naproxeno, entre otros, que alternan diversas capas hidrófobas e hidrófilas; la emulsión puede incorporarse a cápsulas o comprimidos, y para su formación se utilizan como agentes hidrófobos ácidos grasos de cadena larga como los ácidos linolénico, linoleico o araquidónico. En WO 01/021154 A2 se propone como sistema de liberación la formación de partículas de 0,01 a 10 micrómetros de diámetro y con la superficie modificada que comprenden un principio activo insoluble en agua como nifedipino o piroxicam, entre otros, disuelto en un medio no acuoso como aceite de pescado o PUFA, con fosfolípidos como tensioactivos y un alcohol o poliol. Estas

micropartículas pueden incorporarse a comprimidos o cápsulas de gelatina, y se autodispersan formando suspensiones en contacto con medio acuoso. En WO 2006/135415 A2 se describe la preparación de microemulsiones formadas por nanopartículas de aceites biocompatibles tales como el ácido eicosapentaenoico (EPA), que contienen principios activos farmacéuticos tales como bloqueadores de canales de calcio, betabloqueantes o antiinflamatorios, entre otros.

5 En US 2007009559 A1 se propone una mejora de la biodisponibilidad de diversos activos farmacéuticos poco solubles en agua, tales como carvedilol, felodipino o amlodipino, entre otros, mediante su incorporación a composiciones que contienen ácidos grasos insaturados, tales como ácido linoleico o linoleato de etilo, además de agua, un tensioactivo, un poliol y fosfolípidos. En todos estos casos no se evitaría el contacto con agua o con excipientes de la formulación, que es una causa de degradación para muchos de los principios activos.

10 Además de los ejemplos comentados de formulaciones específicamente destinadas a minimizar la degradación de los antagonistas de los canales de calcio, los betabloqueantes, los antiagregantes plaquetarios, los anticoagulantes y los NSAID, existen otros ejemplos en la literatura de formulaciones con el mismo objetivo y que además pueden incorporar PUFA.

15 En WO 2007/103557 A2 se propone, como solución a los problemas de incompatibilidades químicas en las composiciones con dos o más principios activos, la separación física de los componentes en una cápsula de gelatina, dura o blanda, que contiene un primer principio activo como los ácidos grasos omega-3, con uno o más recubrimientos internos de la cápsula donde al menos uno de ellos consiste en un polímero combinado con otro principio activo, y el recubrimiento que contiene este principio activo está aislado de la cápsula y opcionalmente del exterior mediante recubrimientos adicionales. En WO 2007/016256 A2 y WO 2008/063323 A2 la terapia combinada se consigue por sucesivos recubrimientos internos de una cápsula que contiene ácidos grasos omega-3 con recubrimientos que comprenden principios activos antiarrítmicos. En WO 2008/088808 A1 los sucesivos recubrimientos comprenden uno o más NSAID. El proceso de manufactura es complejo por la fragilidad y solubilidad en agua de las cubiertas de gelatina

20 y requiere un riguroso control de la temperatura y velocidad de deposición durante el recubrimiento.

25 En WO 2006/081518 A2, con el objetivo de conseguir una liberación modificada de múltiples principios activos, entre ellos antiarrítmicos, betabloqueantes o antiinflamatorios, se preparan complejos de los principios activos con resinas de intercambio iónico, recubiertos poliméricamente o no, suspendidos en un vehículo no iónico y no acuoso (vehículo "NINA") como alcoholes, polioles, poliéteres, aceites, triglicéridos o ceras, entre ellos omega-3. El principio activo farmacéutico debe contener necesariamente un grupo funcional ácido o básico para poder formar el complejo. En los ejemplos de este documento, además, la aplicación de estas formulaciones es únicamente por vía tópica. El uso de resinas para administración oral es controvertido, ya que la administración de cantidades grandes de resinas de intercambio iónico o su uso prolongado en tratamientos crónicos puede alterar la fuerza iónica de los fluidos

30 gastrointestinales y provocar desequilibrios electrolíticos.

35 En US 2003161884 A1 se preparan formulaciones de anticoagulantes, tales como heparinas, glicosaminoglicanos y heparinoides, mediante la mezcla por extrusión en caliente de los principios activos con lípidos, polímeros y otros excipientes. Los lípidos pueden ser ácidos grasos insaturados, entre ellos el ácido linoleico. Las temperaturas de formación de estas mezclas plásticas normalmente superan los 100°C, y en ellas el principio activo no está completamente aislado, sino mezclado con el polímero, el lípido y los excipientes. Sin embargo, es evidente que las elevadas temperaturas utilizadas favorecen la degradación de los principios activos farmacéuticos inestables.

40 Aunque muchas de las referencias descritas representan un intento de solventar los problemas de inestabilidad asociados a las composiciones farmacéuticas que contienen antagonistas de los canales de calcio, betabloqueantes, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes y/o antiinflamatorios no esteroideos, el problema que plantea la técnica es la necesidad de mejorar la estabilidad de dichas composiciones farmacéuticas, especialmente en presencia de humedad, oxígeno y/o luz. La solución que propone la presente invención es una cápsula farmacéutica que incorpora ésteres alquílicos de PUFA y microcápsulas del principio activo que se desea aislado por medio de un polímero.

45 El objeto de la presente invención es una composición farmacéutica en forma de cápsula, que proporcione una mayor protección de los principios activos farmacéuticos frente a la humedad, los agentes oxidantes y/o las posibles interacciones químicas con los aditivos de la cubierta exterior. La cápsula farmacéutica de la invención permite formular convenientemente principios activos farmacéuticos conocidos por su inestabilidad, tales como antagonistas de los canales de calcio, betabloqueantes, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes y NSAID, evitando su degradación mediante el aislamiento proporcionado por la combinación de un recubrimiento polimérico del principio activo farmacéutico y su suspensión en ésteres alquílicos de PUFA.

50 Descripción de la invención

60 Así pues, la presente invención se refiere a una nueva composición farmacéutica que evita los problemas de degradación de principios activos farmacéuticos tales como antagonistas de los canales de calcio, betabloqueantes, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes y NSAID, cuando éstos son formulados en cápsulas farmacéuticas para su administración oral.

65 En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una cápsula farmacéutica que comprende una suspensión de microcápsulas poliméricas que comprenden al menos un polímero y al menos un principio activo farmacéutico seleccionado del grupo formado por antagonistas de los canales de calcio, betabloqueantes, antiagregantes plaquetarios,

ES 2 363 964 A1

anticoagulantes y antiinflamatorios no esteroideos, estando dichas microcápsulas suspendidas en un aceite que contiene ésteres alquílicos de ácidos grasos poliinsaturados. El polímero de las microcápsulas constituye la parte externa de las mismas y proporciona un recubrimiento completo del principio activo farmacéutico encapsulado.

5 En la cápsula farmacéutica de la invención, los principios activos farmacéuticos se encuentran en el interior de las microcápsulas poliméricas en suspensión en un aceite que contiene ésteres alquílicos de PUFA. Los principios activos farmacéuticos se encuentran aislados tanto del medio exterior como de los ésteres alquílicos de PUFA mediante el polímero, que se desintegra fácilmente en el medio gastrointestinal. La cápsula farmacéutica de la invención permite, además de la administración conjunta de principios activos farmacéuticos en una terapia combinada, aislar el principio activo farmacéutico de la humedad y aditivos de la cubierta de la cápsula, así como de la humedad, luz y oxígeno del exterior. El recubrimiento polimérico proporciona estabilidad a los principios activos farmacéuticos, evitando la formación de productos de degradación originados por la humedad, la compresión y las temperaturas elevadas durante el proceso de preparación de la composición final en forma de cápsulas farmacéuticas.

15 De manera preferida, los ácidos grasos de los ésteres alquílicos de PUFA pertenecen a la serie omega-3. Preferentemente, los PUFA se seleccionan del grupo formado por el ácido (*all-cis*)-5,8,11,14,17-eicosapentaenoico o eicosapentaenoico (EPA) o timnodónico o icosapento (C20:5 *n*-3), el ácido (*all-cis*)-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico o docosahexaenoico (DHA) o cervónico o doconexento (C22:6 *n*-3), y/o sus mezclas, tales como Omacor[®], Lovaza[®] o Zodin[®], entre otras. En una realización preferida, la relación EPA:DHA puede oscilar entre 100:0 y 0:100, preferentemente entre 4:1 y 1:4, y más preferentemente entre 1:2 y 2:1. Los PUFA pueden comprender únicamente EPA o sólo DHA.

25 De manera preferida, el radical alquilo de los ésteres alquílicos de PUFA se selecciona del grupo formado por radicales alquilo de cadena corta, con de 1 a 8 átomos de carbono. Preferentemente, el radical alquilo se selecciona del grupo formado por etilo, metilo, propilo, butilo y/o sus mezclas. Más preferentemente, el radical alquilo es un grupo etilo.

30 De manera preferida, el aceite que contiene ésteres alquílicos de PUFA es un aceite enriquecido en ésteres alquílicos de PUFA, preferentemente, el aceite contiene más de un 50% de ésteres alquílicos de PUFA, más preferentemente más de un 60% de ésteres alquílicos de PUFA y todavía más preferentemente, más de un 85% de ésteres alquílicos de PUFA.

En una realización preferida, la cantidad de ésteres alquílicos de PUFA contenidos en la cápsula farmacéutica de la invención está comprendida entre 0,01 y 4 g, preferentemente entre 0,1 y 2 g.

35 En una realización particular, el principio activo farmacéutico es un antagonista de los canales de calcio, selectivo o no selectivo, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables. El antagonista de los canales de calcio selectivo se selecciona, sin sentido limitativo, del grupo formado por los antagonistas de los canales de calcio de tipo dihidropiridina, tales como amlodipino, aranidipino, azelnidipino, azodipino, barnidipino, benidipino, cilnidipino, clevidipino, dazodipino, efonidipino, felodipino, flordipino, iodipino, isradipino, lacidipino, lercanidipino, manidipino, mesudipino, nicardipino, nifedipino, nilvadipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino, oxodipino, pranidipino, riodipino o ryosidino, antagonistas de canales de calcio de tipo fenilalquilamina, tales como verapamilo, galopamilo, tiapamilo, emopamilo, falipamilo, ronipamilo o anipamilo, antagonistas de los canales de calcio de tipo benzotiazepina tales como diltiazem, clentiazem o fostedilo, y otros como ziconotida. Entre los antagonistas de los canales de calcio no selectivos se encuentran, entre otros, flunarizina, cinarizina, prenilamina, fendilina, mibefradil, bepridil, caroverina, lidoflazina y perhexilina.

50 En otra realización particular, el principio activo farmacéutico es un betabloqueante, seleccionado, sin sentido limitativo, del grupo formado por acebutolol, alprenolol, amosulalol, arotinolol, atenolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucindolol, bupranolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, esatenolol, esmolol, indenolol, labetalol, landiolol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, nadolol, nebivolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol, talinolol, tertatolol, tilisolol, timolol, butoxamina, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

55 En otra realización particular, el principio activo farmacéutico es un antiagregante plaquetario. El antiagregante plaquetario, se selecciona del grupo formado por los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, tales como abciximab, eptifibatida, tirofibán, orbofibán, lamifibán, sibrafibán o xemilofibán; tienopiridinas tales como clopidogrel, ticlopidina o prasugrel; y otros tales como cilostazol, cloricromeno, dipiridamol, ditazol, indobufén, picotamida, sarpogrelato, trapidil, triflusal, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

60 En otra realización particular, el principio activo farmacéutico es un anticoagulante. El anticoagulante se selecciona, sin sentido limitativo, del grupo formado por anticoagulantes directos como las heparinas, los inhibidores directos del factor Xa, los inhibidores directos de trombina (II) y los anticoagulantes indirectos como los antagonistas de la vitamina K, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables. Las heparinas incluyen la propia heparina no fraccionada, las heparinas de bajo peso molecular tales como ardeparina, bemiparina, certoparina, dalteparina, enoxaparina, nadroparina, parnaparina, reviparina o tinzaparina, oligosacáridos como fondaparinux o idraparinux, y heparinoides como danaparoide, sulodexida o sulfato de dermatán. Los inhibidores directos del factor Xa incluyen los xabanos tales como apixaban, otamixaban o rivaroxaban. Los inhibidores directos de trombina II incluyen los bivalentes tales como hirudina, bivalirudina, lepirudina o desirudina, y univalentes tales como argatrobán, dabigatrán, melagatrán o ximela-

ES 2 363 964 A1

gatrán. Los antagonistas de la vitamina K incluyen las cumarinas tales como acenocumarol, dicumarol, biscumacetato de etilo, fenprocumon o warfarina, las 1,3-indanodionas tales como clorindiona, anisindiona, fluindiona o fenindiona, y tiocloamarol, entre otros. Otro compuesto con actividad anticoagulante es la defibrotida.

5 En otra realización particular, el principio activo es un antiinflamatorio no esteroideo (NSAID). El NSAID se selecciona del grupo formado por ácidos arilalcanoicos, ácidos 2-arilpropiónicos o profenos, ácidos *N*-arilntranfílicos, derivados de pirazolidina, oxicams, inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2), sulfonanilidas, CINOD (“COX-inhibiting nitric oxide donors”, inhibidores de la ciclooxigenasa donadores de óxido nítrico) y fluproquazona, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de ácidos arilalcanoicos son diclofenaco, aceclofenaco, acemetacina, alclofenaco, bromfenaco, etodolaco, indometacina, nabumetona, oxametacina, proglumetacina, sulindaco y tolmetina, entre otros. Ejemplos de ácidos 2-arilpropiónicos o profenos incluyen ibuprofeno, dexibuprofeno, alminoprofeno, carprofeno, fenbufén, fenoprofeno, flunoxaprofeno, flurbiprofeno, tarenflurbil, ibuproxam, ketoprofeno, dexketoprofeno, ketorolaco, loxoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina, pranoprofeno, ácido tiaprofénico y suprofeno, entre otros. Ejemplos de ácidos *N*-arilntranfílicos son el ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico y ácido tolfenámico, entre otros. Ejemplos de derivados de pirazolidina incluyen fenilbutazona, azapropazona, clofezona, kebutazona, metamizol, mofebutazona, oxifenbutazona, fenazona y sulfpirazona, entre otros. Ejemplos de oxicams incluyen piroxicam, lornoxicam, meloxicam y tenoxicam, entre otros. Ejemplos de inhibidores COX-2 son celecoxib, etoricoxib, firocoxib, lumiracoxib, parecoxib, rofecoxib, y valdecoxib, entre otros. Un ejemplo de sulfonanilida es la nimesulida, y un ejemplo de CINOD es el naproxcinod.

20 El polímero de las microcápsulas de la cápsula farmacéutica de la presente invención se selecciona, sin sentido limitativo, del grupo formado por proteínas, polisacáridos, poliésteres, poliacrilatos, policianoacrilatos, polietilenglicol y/o sus mezclas. Preferentemente, el recubrimiento polimérico de las microcápsulas se selecciona del grupo formado por gelatina, albúmina, alginatos, carragenanos, pectinas, goma arábiga, quitosano, carboximetilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), nitrato de celulosa, acetobutirato de celulosa, acetoftalato de celulosa, hidroxipropilmetil ftalato de celulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetil celulosa, acetoftalato de polivinilo, poli(ϵ -caprolactona), poli(*p*-dioxanona), poli(δ -valerolactona), poli(β -hidroxibutirato), copolímeros de poli(β -hidroxibutirato) y β -hidroxivalerato, poli(β -hidroxipropionato), copolímeros del ácido metilacrílico (Eudragit[®] L y S), copolímeros de dimetilaminoetilmetacrilato (Eudragit[®] E), copolímeros de trimetilaminoetilmetacrilato (Eudragit[®] RL y RS), polímeros y copolímeros de los ácidos láctico y glicólico, polímeros y copolímeros de los ácidos láctico y glicólico y polietilenglicol y/o sus mezclas. Más preferentemente, el recubrimiento polimérico está formado por copolímeros del ácido metilacrílico (Eudragit[®] L y S), polímeros y copolímeros de los ácidos láctico y glicólico, polímeros y copolímeros de los ácidos láctico y glicólico y polietilenglicol, y/o sus mezclas.

35 Opcionalmente, el polímero de las microcápsulas de la cápsula farmacéutica de la presente invención puede comprender un aditivo plastificante. El aditivo plastificante se selecciona, sin sentido limitativo, del grupo formado por ésteres alquílicos del ácido cítrico tales como el trietilcitrato, tributilcitrato, acetiltributilcitrato y acetiltriethylcitrato, ftalatos tales como ftalato de butilo y ftalato de dietilo, glicerina, sorbitol, maltitol, propilenglicol, polietilenglicol, glucosa, sacarosa, lanolina, ácido palmítico, ácido oleico, ácido esteárico, sales metálicas de ácidos grasos tales como el ácido esteárico o el ácido palmítico, estearato sódico, estearato potásico, monoestearato de propilenglicol, monoglicéridos acetilados tales como glicerina monoacetilada y triacetato de glicerilo o triacetina, gliceril lecitina, monoestearato de glicerilo, sebacatos de alquilo tales como el sebacato de dibutilo o el sebacato de dietilo, fumaratos de alquilo, succinatos de alquilo, triglicéridos de cadena media (MCT), aceite de ricino, aceites vegetales hidrogenados, ceras v/o sus mezclas.

45 Opcionalmente pueden incorporarse otros aditivos técnicos del polímero que mejoren o faciliten el proceso de encapsulación como, por ejemplo, fluidificantes, tales como talco, dióxido de silicio coloidal, glicerina, polietilenglicol, monoestearato de glicerina y/o sales metálicas de estearatos.

50 Opcionalmente, la cápsula farmacéutica de la presente invención comprende al menos un antioxidante, como por ejemplo y sin sentido limitativo, butilhidroxitolueno (BHT), butilhidroxianisol (BHA), terbutilhidroquinona (TBHQ), ésteres del ácido gálico tales como el galato de propilo, tocoferoles tales como el acetato de vitamina E, ésteres del ácido ascórbico tales como el palmitato de ascorbilo y el acetato de ascorbilo, carnitina y/o sus mezclas. Preferentemente, el antioxidante es acetato de vitamina E.

55 En una realización particular, las microcápsulas representan entre el 0,001% y el 80% del peso total de la cápsula farmacéutica de la presente invención, preferentemente entre el 0,01% y el 60%, y más preferentemente entre el 0,1% y el 50% del peso total de la cápsula farmacéutica de la presente invención.

60 La cantidad de principio activo farmacéutico incorporado en dichas microcápsulas está comprendida entre el 1% y el 80% en peso, preferentemente entre el 1% y el 60% en peso con respecto al peso total de las microcápsulas. La cantidad total de principio activo farmacéutico incluido en la cápsula farmacéutica de la presente invención depende de las dosis diarias recomendadas.

65 La cápsula farmacéutica de la presente invención puede ser una cápsula dura o blanda, de gelatina o de cualquier polímero habitual en la preparación de cápsulas en la industria farmacéutica, como por ejemplo y sin sentido limitativo, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), pululano, almidones modificados, carragenanos y/o sus mezclas. Preferentemente, es una cápsula de gelatina. Más preferentemente, dicha cápsula es de gelatina blanda. Opcionalmente, la

ES 2 363 964 A1

cápsula tiene un recubrimiento entérico. La cubierta de la cápsula puede contener otros aditivos tales como plastificantes, colorantes, pigmentos, opacificantes, conservantes, humectantes, tensioactivos, edulcorantes y/o aromatizantes. La preparación de la cápsula se realiza mediante los procedimientos habituales en la industria farmacéutica, y puede tener cualquier forma y tamaño conocidos por el experto en la materia.

5

La preparación de las microcápsulas puede realizarse siguiendo cualquiera de los procedimientos descritos en la literatura. A modo de descripción y sin limitarse a ellos, los diferentes procedimientos de obtención de microcápsulas pueden agruparse en los siguientes apartados:

10 A) *Procedimiento de coacervación simple*

Se prepara una disolución del polímero junto con los posibles aditivos de éste en un disolvente adecuado. En dicha disolución del polímero se suspende el principio activo farmacéutico a encapsular y se adiciona un disolvente en el que el polímero no es soluble para forzar la deposición del polímero sobre los cristales de principio activo. Ejemplos de estos procedimientos pueden encontrarse en documentos tales como ES 2009346 A6, EP 0052510 A2 y EP 0346879 A1.

15

B) *Procedimiento de coacervación compleja*

Se basa en la interacción entre dos coloides de carga eléctrica opuesta para generar un complejo insoluble que se deposita sobre las partículas del principio activo farmacéutico a encapsular formando una membrana que lo aísla. Ejemplos de estos procedimientos se pueden encontrar en documentos tales como GB 1393805 A.

20

C) *Procedimiento de emulsión doble*

El principio activo farmacéutico a encapsular se disuelve en agua o en una disolución de algún otro coadyuvante y se emulsiona en una disolución del polímero y aditivos en un disolvente adecuado como por ejemplo el diclorometano. La emulsión resultante se emulsiona a su vez en agua o en una disolución acuosa de un emulsionante como puede ser el alcohol polivinílico. Una vez realizada esta segunda emulsión se elimina el disolvente en el que se disolvieron el polímero y el plastificante mediante evaporación o extracción. Las microcápsulas resultantes se obtienen directamente por filtración o evaporación. Ejemplos de estos procedimientos pueden encontrarse en documentos tales como US 4652441 A.

25

30

D) *Procedimiento de emulsión simple*

El principio activo farmacéutico a encapsular, el polímero y los aditivos se disuelven conjuntamente en un disolvente orgánico adecuado. Esta disolución se emulsiona en agua o en una disolución de un emulsionante como puede ser el alcohol polivinílico y se elimina el disolvente orgánico por evaporación o por extracción. Las microcápsulas resultantes se recuperan por filtración o secado. Ejemplos de estos procedimientos pueden encontrarse en documentos tales como US 5445832 A.

35

40

E) *Procedimiento de evaporación de disolvente*

El principio activo farmacéutico a encapsular, el polímero y los aditivos se disuelven conjuntamente en un disolvente adecuado. Esta disolución se evapora y el residuo resultante se microniza hasta el tamaño adecuado, o bien se seca mediante *spray-drying*. Ejemplos de este procedimiento se pueden encontrar en documentos tales como GB 2209937 A.

45

50

Otro aspecto de la presente invención se refiere a la cápsula farmacéutica de la invención para el tratamiento y/o prevención de enfermedades cardiovasculares. Preferentemente, las enfermedades cardiovasculares se seleccionan del grupo formado por arritmias cardíacas, hipertensión, angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y/o desórdenes tromboembólicos, entre otros.

55

Otro aspecto más de la presente invención se refiere la cápsula farmacéutica de la invención para el tratamiento de enfermedades y/o procesos que cursan con inflamación y/o dolor, preferentemente de tipo reumático, entre otros.

60

Otro aspecto más de la presente invención es un método de tratamiento y/o prevención de enfermedades cardiovasculares que comprende la administración de la cápsula farmacéutica de la invención. Preferentemente, las enfermedades cardiovasculares se seleccionan del grupo formado por arritmias cardíacas, hipertensión, angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y/o desórdenes tromboembólicos.

65

Otro aspecto más de la presente invención es un método de tratamiento de enfermedades y/o procesos que cursan con inflamación y/o dolor, preferentemente de tipo reumático, que comprende la administración de la cápsula farmacéutica de la invención.

Los siguientes ejemplos específicos que se proporcionan aquí sirven para ilustrar la naturaleza de la presente invención. Estos ejemplos se incluyen solamente con fines ilustrativos y no han de ser interpretados como limitaciones a la invención que aquí se reivindica.

Ejemplos

Ejemplo 1

- 5 *Preparación de cápsulas farmacéuticas que contienen microcápsulas de besilato de amlodipino y un copolímero de ácido metacrílico*

10 En 100 mL de una suspensión de Eudragit FS 30D® (suspensión en agua al 30% de copolímeros del ácido metacrílico, metilmetacrilato de metilo y acrilato de metilo) se suspendieron 10 g de besilato de amlodipino hasta conseguir una suspensión fina. A esta suspensión se le adicionó trietilcitrate (plastificante del polímero) hasta una concentración del 5%.

La suspensión resultante se secó mediante *spray-drying*, obteniéndose un polvo de microcápsulas que contenía un 20% de besilato de amlodipino.

15 El polvo de microcápsulas resultante se dispersó directamente en aceite conteniendo un mínimo de un 90% de ésteres etílicos de PUFA, con un contenido mínimo de EPA/DHA del 85% en una relación 1,2:1. (3,57 g de la suspensión de microcápsulas obtenida por 100 g de aceite). A continuación, 1,00 g de la dispersión de microcápsulas en aceite se incorporó a una cápsula de gelatina blanda, obteniéndose una dosis de 5 mg de amlodipino base (equivalente a 6,9 mg de besilato) por cápsula.

Ejemplo 2

- 25 *Preparación de cápsulas farmacéuticas que contienen microcápsulas de diltiazem con copolímero láctico glicólico (PLGA) y vitamina E. Preparación de las microcápsulas por el método de emulsión sencilla (aceite en agua)*

Disolución A: Se preparó una disolución al 10% en diclorometano de PLGA de viscosidad intrínseca (I.V.) 0,17 y relación láctico/glicólico 1/1.

30 Disolución B: En 100 mL de la disolución A se disolvieron 5 g de hidrocloreuro de diltiazem y 1 g de acetato de vitamina E.

Disolución C: Se preparó una disolución al 1% de alcohol polivinílico (PVA) en agua.

35 Sobre 1000 mL de la disolución C se adicionaron lentamente y bajo intensa agitación 100 mL de disolución B hasta obtener una emulsión lechosa. Sin detener la agitación, se hizo pasar una corriente de nitrógeno por la emulsión anterior durante dos horas para eliminar la mayor parte del DCM. Posteriormente se congeló y liofilizó la suspensión resultante. Se obtuvo un polvo, que se lavó con abundante agua para eliminar el exceso de PVA y se secó a presión reducida.

40 El polvo de microcápsulas obtenido contenía un 21% de diltiazem, y se dispersó directamente en aceite conteniendo un mínimo de un 65% de ésteres etílicos de PUFA, con un contenido mínimo de EPA/DHA del 45% en una relación 1,2:1 (2,35 g de la suspensión de microcápsulas obtenida por 10 g de aceite). A continuación, 1,50 g de la dispersión de microcápsulas en aceite se incorporó a una cápsula de gelatina blanda, obteniéndose una dosis de 60 mg de diltiazem por cápsula.

Ejemplo 3

- 45 *Preparación de cápsulas farmacéuticas que contienen microcápsulas de carvedilol con gelatina mediante un procedimiento de coacervación simple*

50 Se preparó una disolución de gelatina en agua al 1%.

Se tomaron 100 mL de esta disolución y se dispersó en ellos 1 g de carvedilol en polvo. A continuación, se adicionaron 30 mL de disolución saturada de sulfato sódico en agua. La mezcla se mantuvo en agitación durante 1 hora y se adicionaron 0,5 mL de disolución de glutaraldehído en agua al 50%.

55 Se recogieron las microcápsulas formadas por filtración, se lavaron con agua y se secaron en estufa de vacío. El contenido en carvedilol de estas microcápsulas era del 39%.

60 El polvo de microcápsulas resultante se dispersó directamente en aceite conteniendo un mínimo de un 90% de ésteres etílicos de PUFA, con un contenido mínimo de EPA/DHA del 85% en una relación 1,2:1 (1,63 g de la suspensión de microcápsulas obtenida por 100 g de aceite). A continuación, 1,00 g de la dispersión de microcápsulas en aceite se incorporó a una cápsula de gelatina blanda, obteniéndose una dosis de 6,25 mg de carvedilol por cápsula.

Ejemplo 4

- 65 *Preparación de cápsulas farmacéuticas que contienen microcápsulas de atenolol con polietilenglicol*

Se preparó una disolución de polietilenglicol de peso molecular 35000 (PEG-35000) al 10% en agua.

ES 2 363 964 A1

En 100 mL de esta disolución se dispersaron 5 g de atenolol mediante agitación intensa. Una vez obtenida una dispersión fina y sin grumos se secó la disolución mediante *spray-drying*.

El polvo de microcápsulas obtenido presentaba una concentración de atenolol del 33%, y se dispersó directamente en aceite conteniendo un mínimo de un 65% de ésteres etílicos de PUFA, con un contenido mínimo de EPA/DHA del 45% en una relación 1,2:1 (17,9 g de la suspensión de microcápsulas obtenida por 100 g de aceite). A continuación, 1,00 g de la dispersión de microcápsulas en aceite se incorporó a una cápsula de gelatina blanda, obteniéndose una dosis de 50 mg de atenolol por cápsula.

10 Ejemplo 5

Preparación de cápsulas farmacéuticas que contienen microcápsulas de dipiridamol con acetofalato de celulosa

Se preparó una disolución en agua de acetofalato sódico de celulosa al 2%. En 100 mL de esta disolución se suspendieron 2 g de dipiridamol polvo. La suspensión resultante se secó mediante *spray-drying*.

El polvo de microcápsulas resultante contenía un 50% de dipiridamol, y se dispersó directamente en aceite conteniendo un mínimo de un 90% de ésteres etílicos de PUFA, con un contenido mínimo de EPA/DHA del 85% en una relación 1,2:1 (2,5 g de la suspensión de microcápsulas obtenida por 10 g de aceite). A continuación, 1,00 g de la dispersión de microcápsulas en aceite se incorporó a una cápsula de gelatina blanda, obteniéndose una dosis de 100 mg de dipiridamol por cápsula.

Ejemplo 6

Preparación de cápsulas farmacéuticas que contienen microcápsulas de warfarina sódica con copolímero láctico glicólico (PLGA) preparadas por el método de emulsión triple

Disolución A: Se disolvieron 2,5 g de PLGA de viscosidad intrínseca (I.V.) 0,4 dL/g y relación láctico/glicólico 1/1 en 10 mL de diclorometano (DCM).

Disolución B: Se disolvieron 1 g de warfarina sódica en 20 mL de agua.

Disolución C: Se preparó una disolución de alcohol polivinílico (PVA) en agua al 0,5% de concentración p/v.

Se emulsionó la fase acuosa (disolución B) en la disolución de PLGA (disolución A) con la ayuda de un homogeneizador Ultra Turrax (emulsión W/O).

Sobre 250 mL de la disolución de PVA (disolución C) se adicionó la emulsión W/O anteriormente preparada agitando intensamente. La nueva emulsión formada se mantuvo en agitación mientras se hacía pasar por el reactor una corriente de nitrógeno a un flujo no inferior a 50 L/minuto para evaporar el DCM. Las microcápsulas se recuperaron por filtración a través de una membrana de diámetro de poro de 5 μ m, se lavaron con agua abundante para eliminar el exceso de PVA y se secaron por liofilización.

El polvo de microcápsulas obtenido contenía un 28% de warfarina sódica, y se dispersó directamente en aceite conteniendo un mínimo de un 90% de ésteres etílicos de PUFA, con un contenido mínimo de EPA/DHA del 85% en una relación 1,2:1. A continuación, la dispersión de microcápsulas en aceite obtenida se incorporó a una cápsula de gelatina blanda. Las cantidades utilizadas para preparar cápsulas de diferentes dosis de warfarina sódica se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1

Dispersión: mg microcápsulas/10 g aceite	Peso dispersión/cápsula	Dosis warfarina sódica / cápsula
35,8 mg	1,00 g	1 mg
108,3 mg	1,00 g	3 mg
181,8 mg	1,00 g	5 mg
370,4 mg	1,00 g	10 mg

ES 2 363 964 A1

Ejemplo 7

Preparación de cápsulas farmacéuticas que contienen microcápsulas de acenocumarol con alginato preparadas mediante un procedimiento de coacervación simple

Se preparó una disolución de alginato de sodio en agua al 1,5%.

Se tomaron 100 mL de esta disolución y se dispersó en ellos 1 g de acenocumarol en polvo. A continuación, la dispersión se adicionó sobre una dispersión al 2% de cloruro de calcio en agua.

Se recogieron las microcápsulas formadas por filtración, se lavaron con agua y se secaron en estufa de vacío. El contenido en acenocumarol de estas microcápsulas era del 40%.

El polvo de microcápsulas resultante se dispersó directamente en aceite conteniendo un mínimo de un 90% de ésteres etílicos de PUFA, con un contenido mínimo de EPA/DHA del 85% en una relación 1,2:1. A continuación, la dispersión de microcápsulas en aceite obtenida se incorporó a una cápsula de gelatina blanda. Las cantidades utilizadas para preparar cápsulas de diferentes dosis de acenocumarol se muestran en la Tabla 2.

TABLA 2

Dispersión: g microcápsulas/100 g aceite	Peso dispersión/cápsula	Dosis acenocumarol / cápsula
0,502 g	0,50 g	1 mg
0,251 g	1,00 g	1 mg
2,04 g	0,50 g	4 mg
1,01 g	1,00 g	4 mg

Ejemplo 8

Preparación de cápsulas farmacéuticas que contienen microcápsulas de dabigatrán etexilato con gelatina, goma arábica y pectina preparadas mediante un procedimiento de coacervación compleja

Disolución A: Se preparó una disolución al 1% de gelatina en agua y se ajustó el pH para que fuera igual o superior a 7.

Disolución B: Se preparó otra disolución de goma arábica y pectina en agua al 2% (relación 1,2:1) y se ajustó el pH para que fuera igual o superior a 7.

Se mezclaron 100 mL de la disolución A y 100 mL de la disolución B y se calentó a 40°C. En la mezcla se dispersaron 2 g de dabigatrán etexilato en polvo. Cuando todo el polvo estaba dispersado y no se apreciaban grumos se ajustó el pH a 4-4,5 mediante la adición de ácido acético. La mezcla se mantuvo en agitación durante 1 hora a 40°C y después se enfrió la disolución hasta 10°C, manteniéndose esta temperatura durante 1 hora más. Se adicionó 1 mL de disolución de glutaraldehído en agua al 50%.

La suspensión resultante se secó mediante *spray-drying*, obteniéndose un polvo de microcápsulas que contenía un 20% de dabigatrán etexilato.

Este polvo de microcápsulas se dispersó directamente en aceite conteniendo un mínimo de un 60% de ésteres etílicos de PUFA, con un contenido mínimo de DHA del 40% (4,58 g de la suspensión de microcápsulas obtenida por 10 g de aceite). A continuación, 1,00 g de la dispersión de microcápsulas en aceite se incorporó a una cápsula de gelatina blanda, obteniéndose una dosis de 110 mg de dabigatrán etexilato por cápsula.

Ejemplo 9

Preparación de cápsulas farmacéuticas que contienen microcápsulas de ibuprofeno con gelatina y carboximetilcelulosa preparadas mediante un procedimiento de coacervación compleja

Disolución A: Se preparó una disolución al 1% de gelatina en agua y se ajustó el pH para que fuera igual o superior a 7.

Disolución B: Se preparó otra disolución al 1% de carboximetilcelulosa sódica en agua y se ajustó el pH para que fuera igual o superior a 7.

ES 2 363 964 A1

Se mezclaron 250 mL de la disolución A y 250 mL de la disolución B y se calentó a 40°C. En la mezcla se dispersaron 4 g de ibuprofeno en polvo. Cuando todo el polvo estaba dispersado y no se apreciaban grumos se ajustó el pH a 4-4,5 mediante la adición de ácido acético. La mezcla se mantuvo en agitación durante 1 hora a 40°C y después se enfrió la disolución hasta 10°C, manteniéndose esta temperatura durante 1 hora más. Se adicionaron 2 mL de disolución de glutaraldehído en agua al 50%.

La suspensión resultante se secó mediante *spray-drying*, obteniéndose un polvo de microcápsulas que contenía un 38% de ibuprofeno.

Este polvo de microcápsulas se dispersó directamente en aceite conteniendo un mínimo de un 90% de ésteres etílicos de PUFA, con un contenido mínimo de EPA/DHA del 85% en una relación 1,2:1 (5,40 g de la suspensión de microcápsulas obtenida por 10 g de aceite). A continuación, 1,50 g de la dispersión de microcápsulas en aceite se incorporó a una cápsula de gelatina blanda, obteniéndose una dosis de 200 mg de ibuprofeno por cápsula.

15 Ejemplo 10

Preparación de cápsulas farmacéuticas que contienen microcápsulas de ketoprofeno y un copolímero de ácido metacrílico

En 100 mL de una suspensión de Eudragit FS 30D® (suspensión en agua al 30% de copolímeros del ácido metacrílico, metilmetacrilato de metilo y acrilato de metilo) se suspendieron 10 g de ketoprofeno hasta conseguir una suspensión fina. A esta suspensión se le adicionó trietilcitrate (plastificante del polímero) hasta una concentración del 5%.

La suspensión resultante se secó mediante *spray-drying*, obteniéndose un polvo de microcápsulas que contenía un 22% de ketoprofeno.

El polvo de microcápsulas resultante se dispersó directamente en aceite conteniendo un mínimo de un 60% de ésteres etílicos de PUFA, con un contenido mínimo de DHA del 40% (12,8 g de la suspensión de microcápsulas obtenida por 100 g de aceite). A continuación, 1,00 g de la dispersión de microcápsulas en aceite se incorporó a una cápsula de gelatina blanda, obteniéndose una dosis de 25 mg de ketoprofeno por cápsula.

Ejemplo 11

Estudios de estabilidad de las cápsulas farmacéuticas de gelatina blanda que contienen suspensiones de microcápsulas de besilato de amlodipino, diltiazem, carvedilol, atenolol, dipiridamol, warfarina, acenocumarol, dabigatran etexilato, ibuprofeno y ketoprofeno en un aceite que contiene ésteres alquílicos de PUFA

Se realizaron estudios de estabilidad acelerada (40±2°C, 75±5% RH) de las cápsulas de gelatina blanda que contenían suspensiones de los principios activos farmacéuticos en un aceite que contenía ésteres alquílicos de PUFA, donde:

- a) El principio activo farmacéutico no tiene recubrimiento polimérico (composición control).
- b) El principio activo farmacéutico está en microcápsulas preparadas según los ejemplos anteriores (composición de la invención).

Se determinaron mediante HPLC los porcentajes de principio activo farmacéutico en las cápsulas tras almacenamiento de éstas en contenedores de vidrio ámbar durante 1 mes, 2 meses, 3 meses y 4 meses. Los porcentajes de principio activo farmacéutico se muestran en la Tabla 3.

También se estudió la estabilidad de los PUFA (concentración de ésteres alquílicos de EPA y DHA, así como relación EPA/DHA) mediante cromatografía de gases, aunque no se observaron variaciones en la composición.

ES 2 363 964 A1

TABLA 3

Activo (%)	Estabilidad (40±2 °C, 75±5 % RH)				
	Inicial	1 mes	2 meses	3 meses	4 meses
Besilato de amlodipino (ejemplo 1)					
a	98,3	96,0	90,3	85,1	77,8
b	98,5	98,3	-	98,2	98,2
Diltiazem (ejemplo 2)					
a	98,0	96,2	90,9	86,6	81,8
b	98,3	98,2	-	98,1	98,2
Carvedilol (ejemplo 3)					
a	98,7	96,6	93,3	89,6	84,1
b	98,9	99,0	-	99,1	99,0
Atenolol (ejemplo 4)					
a	98,5	96,9	93,4	90,3	86,6
b	98,6	98,5	-	98,3	98,2
Dipiridamol (ejemplo 5)					
a	99,0	97,2	94,5	91,6	88,2
b	99,2	99,3	-	99,2	99,1
Warfarina (ejemplo 6; dosis 5 mg, cápsula 1 g)					
a	98,0	96,9	95,8	93,3	90,0
b	98,3	98,2	-	98,1	98,2
Acenocumarol (ejemplo 7; dosis 4 mg, cápsula 1 g)					
a	98,2	97,3	95,2	92,6	88,7
b	98,5	98,6	-	98,5	98,4
Dabigatrán etexilato (ejemplo 8)					
a	97,9	97,4	95,0	93,1	89,9
b	98,1	98,1	-	98,0	97,9
Ibuprofeno (ejemplo 9)					
a	98,4	97,9	96,3	95,5	94,3
b	98,2	98,4	-	98,3	98,2
Ketoprofeno (ejemplo 10)					
a	99,0	98,2	97,1	95,3	93,5
b	99,1	99,0	-	98,9	98,9

REIVINDICACIONES

1. Cápsula farmacéutica que comprende una suspensión de microcápsulas poliméricas que comprenden al menos un polímero y al menos un principio activo farmacéutico seleccionado del grupo formado por antagonistas de los canales de calcio, betabloqueantes, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes y antiinflamatorios no esteroideos, estando dichas microcápsulas suspendidas en un aceite que contiene ésteres alquílicos de ácidos grasos poliinsaturados.
2. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 1, donde los ácidos grasos poliinsaturados de dichos ésteres alquílicos pertenecen a la serie omega-3.
3. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 2, donde los ácidos grasos poliinsaturados de dichos ésteres alquílicos se seleccionan del grupo formado por ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, y/o sus mezclas.
4. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 1, donde el radical alquilo de dichos ésteres alquílicos se selecciona del grupo formado por radicales alquilo de cadena corta, con de 1 a 8 átomos de carbono.
5. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 4, donde el radical alquilo de dichos ésteres alquílicos se selecciona del grupo formado por etilo, metilo, propilo, butilo y/o sus mezclas.
6. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 1, donde dicho aceite contiene más de un 50% de ésteres alquílicos de ácidos grasos poliinsaturados.
7. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 1, donde dicho antagonista de los canales de calcio se selecciona del grupo formado por antagonistas de los canales de calcio selectivos, antagonistas de los canales de calcio de tipo dihidropiridina, amlodipino, aranidipino, azelnidipino, azodipino, barnidipino, benidipino, cilnidipino, clevidipino, dazodipino, efonidipino, felodipino, flordipino, iodipino, isradipino, lacidipino, lercanidipino, manidipino, mesudipino, nicardipino, nifedipino, nilvadipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino, oxodipino, pranidipino, riodipino, ryosidino, antagonistas de canales de calcio de tipo fenilalquilamina, verapamilo, galopamilo, tiapamilo, emopamilo, falipamilo, ronipamilo, anipamilo, antagonistas de los canales de calcio de tipo benzotiazepina, diltiazem, clentiazem, fostedilo, ziconotida, antagonistas de los canales de calcio no selectivos, flunarizina, cinarizina, prenilamina, fendilina, mibefradil, bepridil, caroverina, lidoflazina, perhexilina, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.
8. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 1, donde dicho betabloqueante se selecciona del grupo formado por acebutolol, alprenolol, amosulalol, arotinolol, atenolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucindolol, bupranolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, esatenolol, esmolol, indenolol, labetalol, landiolol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, nadolol, nebivolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol, talinolol, tertatolol, tilisolol, timolol, butoxamina, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.
9. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 1, donde dicho antiagregante plaquetario se selecciona del grupo formado por inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, abciximab, eptifibatida, tirofibán, orbofibán, lamifibán, sibrafibán, xemilofibán, tienopiridinas, clopidogrel, ticlopidina, prasugrel, cilostazol, cloricromeno, dipiridamol, ditazol, indobufén, picotamida, sarpogrelato, trapidil, triflusal, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.
10. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 1, donde dicho anticoagulante se selecciona del grupo formado por anticoagulantes directos, anticoagulantes indirectos, heparinas, heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular, ardeparina, bemiparina, certoparina, dalteparina, enoxaparina, nadroparina, parnaparina, reviparina, tinzaparina, oligosacáridos, fondaparinux, idraparinux, heparinoides, danaparoides, sulodexida, sulfato de dermatán, inhibidores directos del factor Xa, xabans, apixaban, otamixaban, rivaroxaban, inhibidores directos de trombina II, hirudina, bivalirudina, lepirudina, desirudina, argatrobán, dabigatrán, melagatrán, ximelagatrán, antagonistas de la vitamina K, cumarinas, acenocumarol, dicumarol, biscumacetato de etilo, fenprocumon, warfarina, 1,3-indanodionas, clorindiona, anisindiona, fluidiona, fenindiona, tiocloamarol, defibrotida, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.
11. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 1, donde dicho antiinflamatorio no esteroideo, se selecciona del grupo formado por ácidos arilalcanoicos, diclofenaco, aceclofenaco, acemetacina, alclofenaco, bromfenaco, etodolaco, indometacina, nabumetona, oxametacina, proglumetacina, sulindaco, tolmetina, ácidos 2-arilpropiónicos o profenos, ibuprofeno, dexibuprofeno, alminoprofeno, carprofeno, fenbufén, fenoprofeno, flunoxaprofeno, flurbiprofeno, tarenflurbil, ibuproxam, ketoprofeno, dexketoprofeno, ketorolaco, loxoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina, pranoprofeno, ácido tiaprofénico, suprofeno, ácidos *N*-arilnfantriflicos, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido tolfenámico, derivados de pirazolidina, fenilbutazona, azapropazona, clofezona, kebusona, metamizol, mofebutazona, oxifenbutazona, fenazona, sulfinpirazona, oxicams, piroxicam, lornoxicam, meloxicam, tenoxicam, inhibidores COX-2, celecoxib, etoricoxib, firocoxib, lumiracoxib, parecoxib, rofecoxib, valdecoxib, sulfonanilidas, nimesulida, CINOD, naproxcinod, fluproquazona, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.
12. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 1, donde el polímero de dichas microcápsulas se selecciona del grupo formado por proteínas, poliésteres, poliacrilatos, policianoacrilatos, polisacáridos, polietilenglicol y/o sus mezclas.

ES 2 363 964 A1

13. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 12, donde el polímero de dichas microcápsulas se selecciona del grupo formado por gelatina, albúmina, alginatos, carragenanos, pectinas, goma arábiga, quitosano, carboximetilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, nitrato de celulosa, acetobutirato de celulosa, acetofalato de celulosa, hidroxipropilmetil ftalato de celulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetil celulosa, acetofalato de polivinilo, poli (ϵ -caprolactona), poli(*p*-dioxanona), poli(δ -valerolactona), poli(β -hidroxibutirato), copolímeros de poli(β -hidroxibutirato) y β -hidroxivalerato, poli(β -hidroxipropionato), copolímeros del ácido metilacrílico, copolímeros de dimetilaminoetilmetacrilato, copolímeros de trimetilamonioetilmetacrilato, polímeros y copolímeros de los ácidos láctico y glicólico, polímeros y copolímeros de los ácidos láctico y glicólico y polietilenglicol y/o sus mezclas.
14. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 1, donde dichas microcápsulas representan entre el 0,001% y el 80% del peso total de la cápsula.
15. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 1, donde la cantidad de principio activo farmacéutico incorporado en dichas microcápsulas está comprendida entre el 1% y el 80% en peso.
16. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 1, donde el polímero de dichas microcápsulas contiene al menos un plastificante, un fluidificante y/o un antioxidante.
17. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 1, donde la composición de la cubierta de dicha cápsula se selecciona del grupo formado por gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa, pululano, almidones modificados, carragenanos y/o sus mezclas.
18. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 17, donde dicha cubierta es de gelatina blanda.
19. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 1, donde dicha cápsula tiene un recubrimiento entérico.
20. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 1, para el tratamiento y/o prevención de enfermedades cardiovasculares.
21. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 1, para el tratamiento de enfermedades y/o procesos que cursan con inflamación y/o dolor.

35

40

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 200931026

②② Fecha de presentación de la solicitud: 20.11.2009

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	ES 2255426 A1 (GP PHARM, S.A.) 16.06.2006, todo el documento.	1-21
A	WO 2007103557 A2 (RELIANT PHARMACEUTICALS, INC.) 13.09.2007, ejemplo 5.	1-21
A	US 2009215852 A1 (BASCOMB et al.) 27.08.2009, tabla 1, ejemplos.	1-21

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
05.08.2011

Examinador
N. Vera Gutiérrez

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/202 (2006.01)

A61K9/50 (2006.01)

A61K9/48 (2006.01)

A61K9/10 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, CAS, WPI, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, NPL

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 02.08.2011

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-21	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-21	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	ES 2255426 A1	16.06.2006

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La invención se refiere a una cápsula farmacéutica que comprende una suspensión de microcápsulas poliméricas que comprenden al menos un polímero y un principio activo farmacéutico seleccionado del grupo formado por antagonistas de los canales del calcio, betabloqueantes, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes y antiinflamatorios no esteroideos, estando dichas microcápsulas suspendidas en un aceite que contiene ésteres alquílicos de ácidos grasos poliinsaturados. Se intenta solventar así el problema que presenta la técnica sobre la necesidad de mejorar la estabilidad de las formulaciones que incluyen principios activos de ese grupo frente a la humedad, los agentes oxidantes y/o las posibles interacciones químicas con los aditivos de la cubierta exterior.

En el documento D01 se describe una formulación farmacéutica compuesta por una suspensión que comprende un aceite con elevado contenido de ésteres alquílicos de ácido graso poliinsaturado (PUFA) y microcápsulas, las cuales comprenden al menos un polímero y una estatina. La suspensión está encapsulada en cápsulas de gelatina blanda con un recubrimiento gastroprotector, para ser administrada por vía oral (columna 2, línea 22 – columna 3, línea 24). Mediante esta formulación se evitan los problemas de degradación de las estatinas al estar aisladas del contacto con el éster alquílico de PUFA mediante una membrana polimérica.

Se considera que un experto en la materia intentaría aplicar los conocimientos recogidos en D01 para obtener una formulación farmacéutica con esas características en la que el principio activo perteneciera a los grupos detallados en la reivindicación 1, con una expectativa razonable de éxito y así solucionar el problema técnico planteado en la solicitud.

Por ello, se considera que las reivindicaciones 1-21 son nuevas (Artículo 6.1 L.P.), pero no implican actividad inventiva (Artículo 8.1 L.P.).