



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 363 965**

⑫ Número de solicitud: 200931027

⑮ Int. Cl.:
A61K 31/202 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫ Fecha de presentación: **20.11.2009**

⑫ Fecha de publicación de la solicitud: **22.08.2011**

⑫ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
22.08.2011

⑰ 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.

⑰ Inventor/es: **Parente Dueña, Antonio y**
Carminati, Paolo

⑰ Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

⑮ Título: **Cápsulas de principios activos betabloqueantes y ésteres de ácidos grasos poliinsaturados.**

⑮ Resumen:
Cápsulas de principios activos betabloqueantes y ésteres de ácidos grasos poliinsaturados.
Composición farmacéutica de administración oral que contiene ésteres alquílicos de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) y principios activos farmacéuticos betabloqueantes para el tratamiento y/o prevención de enfermedades cardiovasculares.

ES 2 363 965 A1

DESCRIPCIÓN

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

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de administración oral 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 betabloqueante, y su uso para el tratamiento y/o prevención de enfermedades cardiovasculares.

Antecedentes de la invención

Entre los principios activos farmacéuticos más utilizados para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares se encuentran los betabloqueantes.

Los betabloqueantes son antagonistas competitivos de los receptores beta-adrenérgicos y se emplean para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares como hipertensión, angina de pecho, arritmias cardíacas, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca. También son utilizados para el control de los síntomas del síndrome de abstinencia del alcohol, en desórdenes de ansiedad, en el hipertiroidismo y en temblores, así como en la profilaxis de la migraña y del sangrado de varices asociado a hipertensión portal.

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, antihipertrigliceridémico, 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.

Es conocido 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. 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 los betabloqueantes, entre otros. En US 2007009559 A1 se propone una mejora de la biodisponibilidad de diversos activos farmacéuticos poco solubles en agua, tales como el carvedilol, 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 los PUFA o con excipientes de la formulación, que es una causa de degradación para estos principios activos.

Es conocida la inestabilidad de los principios activos betabloqueantes antes mencionados. En 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 de los betabloqueantes puede reaccionar con grupos funcionales aldehído o éster, tal y como se describe, por ejemplo, para el carvedilol en WO 2005/051383 A1.

Sería una ventaja tener una formulación estable que contuviese los dos principios activos, PUFA y betabloqueantes, evitando la degradación originada por la interacción del reactivo grupo funcional amino en posición alfa al grupo hidroxilo de los betabloqueantes con los grupos funcionales éster de los PUFA.

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 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, entre ellos betabloqueantes. El proceso de manufactura es complejo por la fragilidad y solubilidad en

agua de las cubiertas de gelatina y requiere un riguroso control de la temperatura y velocidad de deposición durante el recubrimiento.

En WO 2006/081518 A2, con el objetivo de conseguir una liberación modificada de múltiples principios activos, entre ellos betabloqueantes, se preparan complejos de los principios activos con resinas de intercambio iónico (resinatos), 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 tipo de vehículo "NINA" utilizado sirve para controlar el contacto de la resina con agua. En los ejemplos del mencionado documento, la aplicación de estas formulaciones es únicamente por vía tópica. El uso de resinatos 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 gastrointestinales y provocar desequilibrios electrolíticos.

Así pues, el problema que presenta la técnica es la necesidad de encontrar una composición farmacéutica de administración oral estable que comprenda dos principios activos de uso cardiovascular como son los betabloqueantes y los PUFA y cuya preparación sea más sencilla y no presente los problemas descritos. La solución que propone la presente invención es una composición farmacéutica de administración oral que incorpora los agentes descritos, con el principio activo aislado por medio de un polímero, y que no utiliza excipientes que puedan provocar efectos secundarios adversos en un tratamiento crónico.

El objeto de la presente invención es una composición farmacéutica de administración oral, que contiene una suspensión de microcápsulas de principios activos betabloqueantes en un aceite que contiene ésteres alquílicos de ácidos grasos poliinsaturados. Esta composición proporciona una mayor protección de los principios activos farmacéuticos betabloqueantes frente a la interacción química de éstos con los ésteres alquílicos de PUFA, así como frente a la humedad, la luz y los agentes oxidantes.

Descripción de la invención

Así pues, la presente invención se refiere a una nueva composición farmacéutica de administración oral que evita los problemas de degradación de principios activos betabloqueantes cuando éstos son formulados junto a aceites que contienen ésteres alquílicos de PUFA.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica de administración oral que comprende una suspensión de microcápsulas poliméricas que comprenden al menos un polímero y un principio activo betabloqueante, 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.

En la composición farmacéutica de la presente invención, los principios activos betabloqueantes se encuentran en el interior de las microcápsulas poliméricas en suspensión en un aceite que contiene ésteres alquílicos de PUFA. Los principios activos betabloqueantes 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 composición farmacéutica de la presente invención permite, además de la administración conjunta de principios activos farmacéuticos en una terapia combinada, aislar el principio activo betabloqueante de los ésteres alquílicos de PUFA. El recubrimiento polimérico proporciona estabilidad a estos betabloqueantes, evitando la formación de productos de degradación originados por la interacción del reactivo grupo funcional amino en posición alfa respecto al grupo hidroxilo con los grupos éster de los ésteres alquílicos de PUFA.

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.

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.

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 composición farmacéutica de la presente invención está comprendida entre 0,01 y 4 g, preferentemente entre 0,1 y 2 g.

ES 2 363 965 A1

En una realización particular, el principio activo betabloqueante, se selecciona, 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.

El polímero de las microcápsulas de la composición 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 trimetilamonioetilmetacrilato (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.

Opcionalmente, el polímero de las microcápsulas de la composición 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 acilados 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 y/o sus mezclas.

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.

Opcionalmente, la composición 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.

En una realización particular, las microcápsulas representan entre el 0,001% y el 80% del peso total de la composición 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 composición farmacéutica de la presente invención.

La cantidad de principio activo farmacéutico betabloqueante 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 composición farmacéutica de la presente invención depende de las dosis diarias recomendadas.

En otra realización particular, la composición farmacéutica de administración oral de la presente invención se presenta en forma de cápsula, preferentemente en forma de cápsula blanda. Dicha cápsula puede ser una cápsula 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. Opcionalmente, la 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.

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:

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

ES 2 363 965 A1

principio activo. Ejemplos de estos procedimientos pueden encontrarse en documentos tales como ES 2009346 A6, EP 0052510 A2 y EP 0346879 A1.

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.

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.

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.

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.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de la composición farmacéutica de administración oral de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades cardiovasculares. Preferentemente, dichas enfermedades cardiovasculares están seleccionadas entre arritmias cardíacas, hipertensión, angina de pecho, infarto de miocardio, e insuficiencia cardíaca.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de la composición farmacéutica de administración oral de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de desórdenes y/o patologías seleccionados del grupo formado por los síntomas del síndrome de abstinencia del alcohol, los desórdenes de ansiedad, el hipertiroidismo, los temblores, la migraña, el feocromocitoma y/o el sangrado de varices asociado a hipertensión portal.

Otro aspecto más de la invención es un método de tratamiento y/o prevención de enfermedades cardiovasculares, que comprende administrar una dosis farmacéuticamente eficiente de la composición farmacéutica de la presente invención. Preferentemente, dichas enfermedades cardiovasculares están seleccionadas entre arritmias cardíacas, hipertensión, angina de pecho, infarto de miocardio, e insuficiencia cardíaca.

Otro aspecto más de la invención es un método de tratamiento y/o prevención de desórdenes y/o patologías seleccionados del grupo formado por los síntomas del síndrome de abstinencia del alcohol, los desórdenes de ansiedad, el hipertiroidismo, los temblores, la migraña, el feocromocitoma y/o el sangrado de varices asociado con hipertensión portal, que comprende administrar una dosis farmacéuticamente eficiente de la composición farmacéutica de la presente 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

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

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

ES 2 363 965 A1

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%.

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%.

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 2

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.

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.

Ejemplo 3

Preparación de cápsulas farmacéuticas que contienen microcápsulas de propranolol con copolímero láctico glicólico (PLGA) y vitamina E

Disolución A: Se prepararon 100 mL de una disolución al 10% en diclorometano de PLGA de viscosidad intrínseca (I.V.) 0,17 y relación láctico/glicólico 1/1.

Disolución B: Se disolvieron 4 g de hidrocloreuro de propranolol y 1 g de acetato de vitamina E en 200 mL de etanol.

Con agitación continua, se mezclaron las disoluciones A y B. Sin detener la agitación, se hizo pasar una corriente de nitrógeno por la disolución anterior durante dos horas para eliminar la mayor parte del diclorometano y el etanol. Posteriormente se congeló y liofilizó la suspensión resultante. Se obtuvo un polvo, que se lavó con abundante agua para eliminar el exceso de etanol y se secó a presión reducida.

El polvo de microcápsulas obtenido contenía un 26% de propranolol, 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 propranolol se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1

Dispersión: g microcápsulas/10 g aceite	Peso dispersión/cápsula	Dosis propranolol / cápsula
0,833 g	0,50 g	10 mg
0,400 g	1,00 g	10 mg
1,818 g	1,00 g	40 mg
1,143 g	1,50 g	40 mg

ES 2 363 965 A1

Ejemplo 4

Estudios de estabilidad de las suspensiones de microcápsulas de carvedilol, atenolol y propranolol en un aceite que contiene ésteres alquílicos de PUFA

Se realizaron estudios de estabilidad acelerada ($40\pm 2^{\circ}\text{C}$, $75\pm 5\%$ RH) de los principios activos betabloqueantes en un aceite que contenía ésteres alquílicos de PUFA donde:

a) El principio activo farmacéutico no tiene recubrimiento polimérico, y por tanto está en contacto con los ésteres alquílicos de PUFA (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 tras almacenamiento de las suspensiones de microcápsulas 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 2.

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.

TABLA 2

Activo (%)	Estabilidad ($40\pm 2^{\circ}\text{C}$, $75\pm 5\%$ RH)				
	Inicial	1 mes	2 meses	3 meses	4 meses
Carvedilol (ejemplo 1)					
a	98,7	96,6	93,3	89,6	84,1
b	98,9	99,0	-	99,1	99,0
Atenolol (ejemplo 2)					
a	98,5	97,2	92,5	90,3	86,6
b	98,6	98,5	-	98,3	98,2
Propranolol (ejemplo 3; dosis 40 mg, cápsula 1 g)					
a	97,6	95,4	92,2	88,3	82,7
b	98,1	98,0	-	97,8	97,9

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica de administración oral que comprende una suspensión de microcápsulas poliméricas que comprenden al menos un polímero y un principio activo betabloqueante, estando dichas microcápsulas suspendidas en un aceite que contiene ésteres alquílicos de ácidos grasos poliinsaturados.
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde los ácidos grasos poliinsaturados de dichos ésteres alquílicos pertenecen a la serie omega-3.
3. Composición 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. Composición 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. Composición 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. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde dicho aceite contiene más de un 50% de ésteres alquílicos de ácidos grasos poliinsaturados.
7. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde dicho principio activo 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.
8. Composición 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.
9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, 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.
10. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde dichas microcápsulas representan entre el 0,001% y el 80% del peso total de la composición.
11. Composición 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.
12. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde el polímero de dichas microcápsulas contiene al menos un plastificante, un fluidificante y/o un antioxidante.
13. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, que se presenta en forma de cápsula.
14. Composición farmacéutica según la reivindicación 13, donde dicha cápsula es una cápsula blanda.
15. Composición farmacéutica según la reivindicación 13, 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.
16. Composición farmacéutica según la reivindicación 13, donde dicha cápsula comprende un recubrimiento entérico.
17. Uso de la composición farmacéutica según la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades cardiovasculares.
18. Uso de la composición farmacéutica según la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de desórdenes y/o patologías seleccionados del grupo formado por los síntomas del síndrome de abstinencia del alcohol, los desórdenes de ansiedad, el hipertiroidismo, los temblores, la migraña, el feocromocitoma y/o el sangrado de varices asociado con hipertensión portal.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 200931027

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.	1-18
A	WO 2007103557 A2 (RELIANT PHARMACEUTICALS, INC.) 13.09.2007, ejemplo 5.	1-18
A	US 2009215852 A1 (BASCOMB et al.) 27.08.2009, tabla 1, ejemplos.	1-18

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)

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

A61K

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 1-18	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-18	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 betabloqueante, estando dichas microcápsulas suspendidas en un aceite que contiene ésteres alquílicos de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA). Se intenta solventar así el problema que presenta la técnica sobre la necesidad de mejorar la estabilidad de las formulaciones que incluyen principios activos farmacéuticos betabloqueantes frente a la interacción química de éstos con los ésteres alquílicos de PUFA, así como frente a la humedad, la luz y los agentes oxidantes.

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 al grupo de betabloqueantes, con una expectativa razonable de éxito y así solucionar el problema técnico planteado en la solicitud.

Por ello, se considera que las reivindicaciones 1-18 son nuevas (Artículo 6.1 L.P.), pero no implican actividad inventiva (Artículo 8.1 L.P.).