

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 201**

51 Int. Cl.:
A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07721990 .5**
- 96 Fecha de presentación: **09.02.2007**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1986613**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.11.2008**

54 Título: **Preparación farmacéutica a base de microcomprimidos**

30 Prioridad:
10.02.2006 DE 102006006532

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.11.2012

73 Titular/es:
**BIOGENERICS PHARMA GMBH (100.0%)
LOOGESTIEG 7
20249 HAMBURG, DE**

72 Inventor/es:
RÖHR, WOLFGANG

74 Agente/Representante:
VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 391 201 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Preparación farmacéutica a base de microcomprimidos

La invención se refiere a una nueva preparación farmacéutica según la reivindicación 1.

5 Los microcomprimidos se dan a conocer, por ejemplo, en el documento DE 342 26 19 A1. En el documento se describen cuerpos moldeados cilíndricos con un lado superior y un lado inferior, cuyo diámetro cilíndrico y altura son independientemente entre sí de 1,0 a 2,5 mm y en una proporción entre sí de 1:0,5 a 1,5.

Se conoce la administración farmacéutica mediante microcomprimidos de diferentes principios activos como, por ejemplo, pantoprazol (DE 696 261 16 T 2), analgésicos (DE 199 016 83 B4), alquilhidrógenofumarato y omeprazol (196 260 45 C2).

10 La problemática de la administración farmacéutica de principios activos se describe en el documento WO 00/67695, de lo que se deriva la administración de microcomprimidos, habitualmente en cápsulas. El inconveniente para el paciente es la dosis individual complicada y difícil de tomar (WO 00/67695, página 1, líneas 19 a 21). En el documento se menciona además, que el uso de cápsulas duras de gelatina no soluciona este problema, ya que el paciente no puede tragar estas cápsulas o las traga con dificultad (WO 00/67695, página 1, líneas 22 a 26). En la práctica no es posible una administración individual segura mediante la separación y división del contenido de la cápsula, ya que el contenido de una o varias cápsulas debería dividirse en la cantidad requerida. Esto sólo lo puede conseguir un paciente con un gran esfuerzo o incluso no llegar a conseguirlo (WO 00/67695, página 1, líneas 33 a 37).

20 En el documento EP 1 185 253 B, se describen unidades de administración oral con los principios activos tramadol y diclofenaco. Ambos principios activos están contenidos en subunidades formuladas por separado en la unidad de administración [0007].

En las subunidades en el sentido del documento EP 1 185 253 B1 se trata de formulaciones farmacéuticas sólidas que además del correspondiente principio activo y/o sus sales fisiológicamente aceptables, contienen adyuvantes habituales [0010].

25 Las subunidades en el sentido del documento EP 1 185 253 B1 pueden estar en forma multiparticular, por ejemplo, como microcomprimidos [011].

La unidad de administración oral descrita en el documento EP 1 185 253 B1 puede estar en forma de un sobre, una cápsula o un comprimido [0023].

30 Es objeto de la presente invención una nueva preparación farmacéutica en la que los microcomprimidos se disponen según las necesidades del paciente y pueden ser administrados fácilmente por los pacientes.

Se ha descubierto una preparación farmacéutica en forma fluida a base de microcomprimidos, caracterizada por que la preparación farmacéutica contiene diferentes microcomprimidos con diferentes principios activos, donde todos los comprimidos presentan la misma forma tridimensional, el mismo peso y la misma densidad y donde los microcomprimidos están en una mezcla homogénea.

35 Todos los microcomprimidos para las preparaciones farmacéuticas según la invención presentan la misma densidad, por lo que se pueden dosificar fácilmente y constituir las preparaciones individuales.

Las preparaciones de la invención están en forma fluida. Debido a que los diferentes microcomprimidos tienen la misma densidad, no se produce una separación de la mezcla de los diferentes microcomprimidos, de forma que se pueden administrar de forma similar a un líquido.

40 Las preparaciones según la invención pueden administrarse fácilmente por el propio paciente.

En la presente invención, los microcomprimidos de la preparación farmacéutica según la invención están en una mezcla homogénea.

45 En las preparaciones farmacéuticas según la invención, los componentes están distribuidos fundamentalmente de forma uniforme. Debido al hecho de que los microcomprimidos tienen la misma densidad, la distribución uniforme de los componentes permanece constante; no puede producirse ninguna separación de los microcomprimidos en la preparación según la invención como consecuencia de la existencia de diferentes densidades.

Los componentes de los microcomprimidos pueden ser principios activos, otros adyuvantes y agentes de relleno.

50 En el marco de la presente invención, los diferentes principios activos o combinaciones de principios activos están distribuidos en los diferentes microcomprimidos, por lo que es posible variar fácilmente el contenido del principio activo en las preparaciones individuales y adaptarse a las necesidades individuales de los distintos pacientes.

De esta forma, es posible de acuerdo con la invención componer fácilmente individualmente las preparaciones de microcomprimidos a modo de “elementos estructurales”, por ejemplo, siguiendo las indicaciones del médico y conseguir una forma fácil de administrar. La elaboración de la preparación puede realizarse, por ejemplo, también en la farmacia con los métodos habitualmente disponibles.

- 5 En el contexto de la presente invención es posible también, por supuesto, proporcionar preparaciones estándar individualizadas.

La elaboración de las preparaciones según la invención se realiza en su forma más sencilla pesando los diferentes tipos de microcomprimidos para una preparación.

- 10 La administración de las preparaciones farmacéuticas según la invención puede realizarse fácilmente mediante una cucharilla de dosificación, ya que debido a la distribución uniforme de los microcomprimidos, los componentes también están distribuidos uniformemente. Por lo tanto, no es necesario empaquetar los microcomprimidos en cápsulas.

Como principios activos para los microcomprimidos se pueden considerar fundamentalmente todos los principios activos sólidos que se puedan procesar en los microcomprimidos.

- 15 Entre los principios activos en el sentido de la presente invención se incluyen, por ejemplo, sustancias farmacéuticas conocidas, sustancias homeopáticas, vitaminas, minerales, principios activos probióticos, enzimas, complementos alimenticios y extractos vegetales.

A modo de ejemplo cabe citar los siguientes principios activos:

- 20 Vitaminas como, por ejemplo, biotina, colina, cobalamina (B12), folatos, inositol, niacina (B3), PABA (ácido para-amino- benzoico), ácido pantoténico (B5), piridoxina (B6), riboflavina (B2), tiamina (B1), tocoferoles, tocotrienoles, vitamina A, vitamina B, vitamina C, vitamina D, vitamina E natural, vitamina E sintética y vitamina K. Las vitaminas pueden ser de origen sintético o natural y pueden estar encapsuladas.

- 25 Minerales como, por ejemplo, boro, calcio, cloro, cromo, cobre, germanio, yodo, hierro, magnesio, manganeso, minerales (quelados), minerales (coloidales), minerales (coral), minerales (microencapsulados), minerales (levadura), molibdeno, fósforo, calcio, selenio, silicio, sodio, vanadio, zinc.

Aminoácidos como, por ejemplo, L-Alanina, L-Arginina, L-Carnitina, L-Carnosina, L-Citrullina, L-Cisteína, L-Glutamina, L-Histidina, L-Isoleucina, L-Leucina, L-Lisina, L- Metionina, L-Ornitina, L-Fenilalanina, L-Prolina, L-Serina, L-Taurina, L-Teanina, L-Tirosina, L-Valina.

- 30 Complementos alimenticios como, por ejemplo, 5-HTP, acetil-L-carnitina, ácido alfa-lipoico, alfa-caroteno, antocianidina, arabinogalactano, arabinosilano, ácido araquidónico, astaxantina, ATP (adenosín trifosfato), polen de abeja, própolis de abeja, berberina, beta-1,3-glucano, beta-1,6-glucano, beta-carotenos, bromelaína, carotenoides, carragenina, cartílago (bovino), cartílago (tiburón), caseína, catequina, celulosa, miristoleato de cetilo, quitosán, clorofila, condroitínsulfato, citicolina, flavonoides cítricos, CLA (ácido linoleico conjugado), colágeno (bovino), colágeno de pollo, colágeno de pescado, colágeno (porcino), calostro, CoQ10 (coenzima Q10), creatina, curcumina, D-manosa, aceite de DAG (diacilglicerol), daidzeína, DHA (ácido docosahexaenoico), DHEA, diindolimetano, EGCG (epigallocatequina-3 galato), EPA (ácido eicosapentaenoico), ácidos grasos esenciales, fibra, aceite de pescado, flavonoides, FOS (fructooligosacáridos), genisteína, GLA (ácido gamma-linoleico), glucomanano, glucosamina HCL, sulfato de glucosamina, glutatión, GPC (glicerofosfolina), mejillón de labio verde, goma arábiga, goma guar, hesperidina, huperzina, ácido hialurónico, inmunoglobulina, indol-3-carbinol, inositol, inulina, IP-6 (inositol hexafosfato), ipriflavona, isoflavona, isomalta, lactoferrina, lactosa, lanolina, lecitina, lignanos, luteína, ésteres de luteína, licopeno, maltitol, melatonina, hidroxipatita microcristalina, MSM (metilsulfonilmetano), N-acetil-cisteína, N-acetil-glucosamina, octacosanol, octopamina, proantocianidinas oligoméricas (OPC), ácidos grasos Omega-3, AGE Omega-6, cáscara de ostra, papaína, polvo de perla, pectina, pepsina, fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfolípidos, esteroles vegetal/ésteres de estanol, policosanol, polifenoles, albúmina, proteína de pescado, proteína de arroz, 45 proteína de la seda, proteína de la soja, proteína del suero, piruvato, quercetina, arroz de levadura roja, resveratrol, ribosa, jalea real, rutina, salivarius, SAM-e, pepino de mar, silmarina, proteína de soja aislada, escualeno, superóxido dismutasa, teobromina, terciopelo de los cuernos de venado, vincamina, vinpocetina, proteína del suero aislada, xantano, xilitol, zeaxantina, zeína.

- 50 Extractos vegetales como, por ejemplo, asaí, acerola, AFA (Aphanizomenon Flos Aquae), Agaricus blazei, alfalfa, algas verdeazuladas, algas verdes, alisma, alicina, Aloe Vera, Aloe (Cape), Amla, Andrographis paniculata, angélica, anís, annatto, manzana, arjuna, amica, alcachofa, ashwagandha, Asparagus racemosus, astrágalo, Atractylodes, aceite de aguacate, bacopa, hoja de banaba, agracejo, cebada, albahaca, Belleric myrobalan, sauce, arándano negro, melón amargo (Karela), naranja amarga (Citrus aurantium), cohosh negro, aceite de grosella negra, pimienta negra, nuez negra, zarzamora, fucus, cardo bendito, hierba de la sangre canadiense, raíz de india, arándanos, 55 cáñamo acuático, borraja, Boswellia, brócoli, buchó, Bupleurum, bardana, rusco, sombrerera, maravilla, amapola californiana, alcanforero, Camu Camu, colza, aceite de colza, capsaicina, cardamomo, algarrobo, cáscara sagrada, Cassia, aceite de ricino, uña de gato, menta de gato, catuaba, pimienta de cayena, cereales, manzanilla,

chancapiedra, chaparral, pimienta de monje (*Vitex*), álsine, achicoria, *Chlorella*, chocolate, canela, cítricos, clavel, lycopodio, *Cnidium*, cacao, *Codonopsis*, Coix, *Coleus forskohlii*, fárfara, consuelda, coral, *Cordyceps*, *Corydalis*, bola de nieve, arándano agrio, extracto de semilla de arándano agrio, aceite de semilla de arándano agrio, *Cyperus*, damiana, diente de león, garra del diablo, Dong Quai, algas rojas, rubdequia, baya de sauco, émula campana, 5 eleuthero, emblica, uva marina, aceite etéreos, eucaliptus, *Eucommia*, onagra, *Evodia rutaecarpa* (Wu Zhu Yu), eufrasia, falso unicornio, hinojo, alholva, marrubio, semilla de lino, aceite de semilla de lino, polen, Fo-Ti, romero, frutos, *Ganoderma*, *Garcinia cambogia*, ajo, genciana, jengibre, *Ginkgo biloba*, Ginseng americano, Ginseng oriental, cúrcuma canadiense, Gotu Kola, granos, extracto de pepita de uva, extracto de la piel de uva, extracto de semilla de uva, uvas, graviola, Green Foods, Guacatonga, Guaraná, guggul, *Gymnema sylvestre*, espino albar, eupatorio, 10 hibisco, miel, honeybush, *Hoodia gordonii*, lúpulo, marrubio, hierba de cabra (*Epimedium*), castaño de indias, equiseto menor, hisopo, pimienta larga, musgo de irlandia, Jiaogulan, yoyoba, enebro, Kava, algas marina, nuez de cola, kudzu, nuez de kukui, lavanda, melisa, hierba limón, regaliz, *Lobelia*, Luo Han Guo, maca, magnolia, maitake, mangostán, manuka, malvavisco, ulmaria, *Melilotus officinalis*, cardo mariano, marrubio, *Mucuna pruriens*, Muira Puama, gordolobo, muscadina, hongos medicinales, mostaza, mirra, nattokinase, nim, ortiga, noni, cactus noni, nori, 15 frutos secos, copos de avena, granos de avena, paja de avena, aceitunas, hojas de olivo, aceite de oliva, orégano, uva de Oregón, papaya, perejil, pasionaria, Pau D'Arco, peonía, menta, perilla, aceite de semilla de perilla, vincapervinca, extracto de corteza de pino, llantén acuático, pleuresía, *Polygonum cuspidatum*, granada, poria, fresno espinoso, ispágula, pipas de calabaza, aceite de pipas de la calabaza, *Pygeum*, frambuesas, hoja de frambuesa, trébol rojo, aceite de semilla de frambuesa roja, *rehmannia*, hongo Ling-zhi, *Rhodiola*, siempreviva mayor, salvado de arroz, rooibos, escaramujo, romero, cártamo, aceite de cártamo, salvia, raíz de salvia, sándalo, 20 Sangre de grado, zarzaparrilla, palma enana, schizandra, espino amarillo, hierba de mar, semillas, hojas de sen, aceite de sésamo, semillas de sésamo, karité, zurrón de pastor, shiitake, silmarina, escutelaria, olmo, soja, aceite de soja, menta verde, espirulina, brotes, hierba tora, hierba de San Juan, *Stevia*, fresas, suma, aceite de semillas de girasol, semillas de girasol, aceite de Tamanu, árbol del té, té negro, té verde, tomillo, fibra de tomate, Tongkat Ali, 25 *Tribulus terrestris*, *Triphala*, Tulsi (albahaca sagrada), cúrcuma, uva de oso, valeriana, vainilla, verduras, hierba luisa, Vinca minor, vinagre de vino, *Wasabia japonica*, germen de trigo, grama, judías blancas, corteza de sauce blanco, cereza silvestre, batata silvestre, hamamelis, baya de lobo (*Lycium*), ajenjo, yacón, aquilea, levadura, acedera, Yerba Mate, Yerba Santa, Ylang Ylang, Yo-himbe, yuca, azufaifo.

Los microcomprimidos de una composición en el marco de la presente invención deben tener todos el mismo peso y la misma forma tridimensional. El ajuste del peso según los principios activos se hace mediante variación de los 30 agentes de relleno.

En otras preparaciones pueden utilizarse, por supuesto, microcomprimidos con otro peso y otra forma tridimensional.

El peso de un único microcomprimido depende de la composición y eventualmente del recubrimiento. Variando la proporción de excipientes y agentes de relleno pueden conseguirse que los microcomprimidos tengan el mismo 35 peso.

La superficie de los comprimidos puede estar recubierta de forma conocida. De esta forma se puede facilitar la administración o se puede proteger el principio activo (por ej., contra los ácidos gástricos).

La forma tridimensional de los comprimidos puede, en principio, elegirse libremente, aunque la forma tridimensional debe estar configurada de tal forma que tras una homogeneización los microcomprimidos individuales no 40 representen ningún obstáculo.

Los microcomprimidos en el contexto de la presente invención presentan preferiblemente una forma tridimensional cilíndrica, elíptica o esférica.

El tamaño de los microcomprimidos de forma cilíndrica en el marco de la presente invención puede tener, por lo general, una altura y un diámetro de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 mm, preferiblemente de 1 a 2,5 mm.

45 Un microcomprimido de forma cilíndrica puede tener, por ejemplo, una altura y un diámetro de 2 mm cada uno y un peso de 6,5 a 8,5 mg.

Los microcomprimidos en el contexto de las preparaciones de la presente invención pueden elaborarse con mucha precisión y sólo permiten una variaciones muy pequeñas dentro del marco de las Farmacopeas internacionales.

La fabricación de los microcomprimidos en el contexto de las preparaciones de la presente invención es conocida.

50 La homogeneización (es decir, la distribución homogénea) de los microcomprimidos en una preparación de acuerdo con la invención puede hacerse siguiendo los procedimientos conocidos. Durante este proceso los microcomprimidos no se destruyen.

También se ha descubierto un procedimiento para la fabricación de preparaciones farmacéuticas a base de 55 microcomprimidos con diferentes componentes, caracterizado por que, los microcomprimidos con la misma forma y el mismo peso se mezclan homogéneamente.

Las preparaciones fabricadas de acuerdo con la invención pueden conservarse estables durante mucho tiempo en un frasco y durante la administración extraerse del frasco y llenarlas en un vaso graduado. La composición de la receta y la fluidez se mantienen.

- 5 Las preparaciones según la invención se pueden preparar fácilmente de forma ventajosa y administrarse fácilmente de forma individual. Estas amplían de un modo nuevo las posibilidades de administración de agentes para el tratamiento y profilaxis de enfermedades.

Ejemplo:

Preparación para un diabético para el tratamiento de los síntomas de la enfermedad. Se utilizan los cuatro tipos siguientes:

- 10 Bio-fruits n Greens 2000 mg al día x 30 días = 60 gramos - Antioxidantes
Bio-Glucoban 350 mg al día x 30 = 10,5 gramos – combinación de 4 extractos (Mormodica charantia, Legerstroemia speciosa, Centella asiatica y ácido alfa-lipoico), que actúan como fitoinsulina para mejorar la circulación, el transporte de glucosa a las células y para reducir la resistencia a la insulina.
- 15 Bio-Eye Health 250 mg al día x 30 = 7,5 gramos – combinación de carotenoides, luteína, astanxatina, si existe afectación de la capacidad visual.
Bio-CardioHealth – 500 mg al día x 30 = 15 gramos – combinación de tocotrienoles y tocoferoles naturales (vitamina E de amplio espectro), vitamina C natural y coenzima Q10.

Cada microcomprimido tiene 5 mg de principio activo y tiene un peso de 7,5 mg, incluidos, los excipientes.

La dosis depende del peso y del cuadro patológico del paciente.

- 20 Los microcomprimidos son cilíndricos y tienen una altura de 2 mm y un diámetro de 2 mm.

Dependiendo de la dosis dada, los 4 tipos de microcomprimidos diferentes se homogeneizan en un agitador y se pueden extraer e incorporar a un vaso graduado. La preparación es perfectamente fluida.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Preparación farmacéutica en forma fluida a base de microcomprimidos, **caracterizada porque**, la preparación farmacéutica contiene diferentes microcomprimidos con diferentes principios activos, donde todos los microcomprimidos tienen la misma forma tridimensional, el mismo peso y la misma densidad y en donde los microcomprimidos están en forma de mezcla homogénea.
2. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizada porque** los diferentes microcomprimidos no se mezclan durante la administración.
- 10 3. Preparación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizada porque** como componentes de los microcomprimidos se utilizan principios activos, excipientes y agentes de relleno farmacéuticos.
4. Preparación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada porque** los microcomprimidos tienen una forma tridimensional cilíndrica, elíptica o esférica.
5. Preparación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada porque** los microcomprimidos tienen una forma tridimensional cilíndrica con una altura de 1 a 3 mm y un diámetro de 1 a 3 mm.
- 15 6. Preparación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada porque** los microcomprimidos tienen un peso en el intervalo de 4 a 8 mg.
7. Procedimiento para la preparación de preparaciones farmacéuticas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** los diferentes microcomprimidos se mezclan de forma homogénea.