

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 185**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/50** (2006.01)

**A61K 31/4422** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2005 E 10183934 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2012 EP 2322146**

54 Título: **Formulaciones de microcápsulas que comprenden dos ingredientes farmacéuticamente activos**

30 Prioridad:

**27.09.2004 US 612784 P**

**27.09.2004 US 612785 P**

**27.09.2004 US 612786 P**

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

**17.04.2013**

73 Titular/es:

**SIGMOID PHARMA LIMITED (100.0%)**

**Invent Centre Dublin City University**

**Dublin 9, IE**

72 Inventor/es:

**MOODLEY, JOEY y**

**COULTER, IVAN**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 401 185 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Formulaciones de microcápsulas que comprenden dos ingredientes farmacéuticamente activos

### Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a nuevas estrategias de combinación para aumentar el beneficio terapéutico o la biodisponibilidad activa. En algunos casos de tratamiento de una enfermedad, se recomienda más de un ingrediente activo, ya sea para el uso indicado o fuera de lo indicado, para aumentar la efectividad o eficacia global del fármaco. En otros casos, una combinación de ingredientes activos puede aumentar la biodisponibilidad de uno o de todos los ingredientes activos.

### Antecedentes de la invención

10 Las estrategias de combinación de fármacos están ganando popularidad. Los principales motivos son un reconocimiento de que tales estrategias llevan a menudo a un mejor resultado terapéutico y a una mayor comprensión tanto de los sucesos moleculares que llevan a la enfermedad como de las estrategias de intervención molecular. Aunque hay muchos productos de combinación que están en uso clínico, no han sido posibles otras combinaciones deseables, principalmente en el campo cardiovascular, debido a incompatibilidades de formulación, tales como, por ejemplo, el hecho de que las formulaciones con base lipídica y las formulaciones con base acuosa no se mezclan. Esta invención se dirige a formulaciones que harán posible el desarrollo de fármacos incompatibles hasta ahora, para ser administrados como una única píldora.

20 Un problema importante que afecta a la eficacia de un fármaco es el requerimiento de dosis altas de fármaco que producen muchos residuos y a menudo toxicidades. Las razones subyacentes para que se necesiten tales dosis altas incluyen la mala absorción del fármaco desde el intestino, el metabolismo del fármaco por enzimas de la clase de citocromo P450, incluyendo las diferentes familias del subconjunto 3A, que residen en las células de la mucosa intestinal y en el hígado, la degradación del fármaco por pH bajo en el estómago y por enzimas en el intestino delgado, incluyendo la proteasa y las peptidasas, así como los diferentes sistemas de bombas celulares que producen la salida de los fármacos desde las células, incluyendo las bombas de efluencia de PgP. Otros problemas se refieren al desarrollo de resistencias después de la administración continuada de un fármaco. La causa subyacente para tal resistencia es a menudo un mecanismo molecular protector innato tal como el controlado por la histona-desacetilasa en el caso de la resistencia de la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) a los corticosteroides. La co-administración de un fármaco con mala biodisponibilidad oral o mala estabilidad con metabolismo, incluyendo los inhibidores de citocromo P450 3A, los inhibidores de la enzima de degradación, los inhibidores de la efluencia, aumenta la biodisponibilidad y estabilidad del fármaco, con lo que se aumenta la eficiencia de dosificación del fármaco, reduciendo el tamaño y la frecuencia de la dosis así como asegurando que el fármaco activo es menos tóxico y por lo tanto mejor tolerado.

35 Otro motivo de impulso para nuevas combinaciones de fármacos es que la etiología de muchas enfermedades proviene de las disfunciones de múltiples rutas moleculares. El resultado es que aunque los fármacos individuales, al dirigirse a rutas individuales, mejoran los síntomas, muchas de las causas subyacentes se quedan sin tratar, lo que produce un deterioro crónico de la salud del paciente. Las terapias de combinación, al dirigirse a muchas malfunciones etiológicas, tienen el potencial de llevar a un mejor control de la enfermedad y de la salud y bienestar del paciente. Los ejemplos de enfermedades que provienen de múltiples etiologías son numerosos, incluyendo el cáncer, enfermedad cardiovascular y cardíaca, trastornos del sistema nervioso central, enfermedades inmunológicas y diabetes.

40 Un impedimento importante para el desarrollo de la terapia de combinación se deriva de la incompatibilidad de diferentes formulaciones de fármacos. En términos generales los fármacos solubles en agua no son compatibles con los fármacos solubles en lípidos o solubles en aceite. Adicionalmente, muchos fármacos lábiles sólo son eficaces durante cortos períodos de tiempo, a menudo menos de 6 horas. Por ello, los pacientes necesitan tomar múltiples píldoras, a menudo varias veces al día, un inconveniente importante.

45 Es necesario por tanto que las estrategias de formulación de fármacos tengan en cuenta los problemas de solubilidad, inestabilidad, eficacia, seguridad, tolerabilidad, conveniencia y cumplimiento del tratamiento.

50 Los fármacos que son poco solubles en agua se deben formular de un modo que mejore su solubilidad y por tanto su biodisponibilidad. En general, un fármaco que está en solución o en suspensión cuando se administra por vía oral, se absorbe rápidamente y con frecuencia de manera instantánea desde el tracto gastrointestinal dando como resultado una rápida acción terapéutica. Sin embargo, en muchos casos es deseable controlar la velocidad de absorción después de la administración oral con el fin de alcanzar el perfil plasmático deseado o la prolongación de la acción o evitar los efectos secundarios del fármaco.

55 Existen numerosos procedimientos y formulaciones para mejorar la solubilidad de los fármacos poco solubles. La solubilización de tales fármacos en disolventes, aceites, emulsiones y microemulsiones es bien conocida por los expertos en la técnica y ha sido utilizada para administrar tales fármacos oralmente. Dichas formulaciones se

encapsulan entonces en cápsulas de gelatina blanda para administración oral. La encapsulación en gelatina blanda es un procedimiento especializado. Las cápsulas de gelatina blanda no se prestan fácilmente a procedimientos posteriores tales como la adición de recubrimientos de liberación retardada o sostenida.

5 Existe también la necesidad de una formulación que permita la administración de un fármaco al lugar óptimo de absorción/ acción en el tracto gastrointestinal.

También, en algunos casos existe la necesidad de aumentar el tiempo de residencia o la administración a ciertos lugares a lo largo del tracto gastrointestinal, ya sea para optimizar la biodisponibilidad sistémica o la actividad localizada.

10 Las metilxantinas, especialmente en este caso teofilina, pentoxifilina y A802715 son medicamentos útiles utilizados frecuentemente, debido a sus efectos broncodilatadores, como un agente para tratar los síntomas del asma bronquial. Como es conocido en la técnica, el nivel sanguíneo efectivo es de aproximadamente 10-20 mg/L. Si la concentración en sangre excede de 20 mg/L se ha visto que tiene serios efectos secundarios sobre los sistemas cardiovascular y nervioso (Barnes, P.J. Current Treatments for asthma: Promises and Limitations. Chest 1997; 111:175-22S). Además la diferencia en los niveles sanguíneos entre individuos, la insuficiencia cardíaca, la enfermedad hepática y renal, la edad, el tabaco etc. también tienen efectos. Recientemente, se ha sugerido que, a 15 concentraciones más bajas de entre 5-10 mg/L la teofilina puede tener un efecto anti-inflamatorio e inmunoestimulante (Barnes PJ, Pauwels RA. Theophylline in asthma: time for a reappraisal? Eur Respir J 1994; 7: 579-591). La teofilina tiene una semivida biológica corta < 6 horas para los adultos, por lo tanto es necesaria una dosificación múltiple (QID) para alcanzar los niveles sanguíneos que han sido considerados eficaces. Para resolver 20 este problema de la dosificación múltiple, se han desarrollado numerosas formulaciones del tipo de liberación prolongada. Sin embargo, estas formulaciones de liberación prolongada tienen muchos problemas. El principal de estos problemas es la necesidad de un perfil de liberación de orden cero o pseudo-cero en un formato que sea compatible con otros fármacos co-administrados a menudo, cuya administración se beneficia de la liberación prolongada.

25 La administración oral de corticosteroides se prescribe ampliamente para reducir la inflamación tanto en el asma como en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) así como para otras enfermedades relacionadas con la inflamación. Aunque es eficaz en una mayoría de asmáticos y en una gran proporción de pacientes de EPOC, la administración a largo plazo de altas dosis de corticosteroides ha sido asociada con una serie de efectos secundarios, que incluyen osteoporosis, hipertensión y aumento de peso. Como resultado del estrés oxidativo 30 celular relacionado con la EPOC una gran proporción de pacientes de EPOC han desarrollado resistencia a las terapias con corticosteroides (Kirsten DK, Wenger RE, Jorres RA, Magnussen H. Effects of theophylline withdrawal in severe chronic obstructive pulmonary disease. Chest 1993; 104: 1101-1107).

35 Para optimizar el control de la enfermedad, es muy común la administración oral de numerosos fármacos cardiovasculares. Se prescriben diferentes combinaciones de fármacos cardiovasculares para tratar cardiopatías y enfermedades vasculares y para prevenir las incidencias iniciales o posteriores relacionadas con la enfermedad. Adicionalmente, muchos fármacos cardiovasculares han demostrado una efectividad potencial y clínica en el tratamiento o prevención de síntomas o sucesos que surgen u originan otras enfermedades tales como las morbilidades y la mortalidad relacionadas con la diabetes.

40 Están en desarrollo muchas estrategias de intervención para evitar una crisis de escalada de ataques cardíacos y de ictus. Está ganando importancia como una estrategia de intervención y profiláctica así como una estrategia terapéutica el concepto de una única formulación de seis medicamentos administrados a los pacientes de mayor riesgo. Este debate se ha visto fortalecido por la publicación en British Medical Journal (BMJ 2003; 326: 1419 Wald and Law) de una propuesta de los médicos británicos de que todos los pacientes de corazón y todos los mayores de 55 años deberían ser objetivos para recibir una única formulación de seis medicamentos, la llamada "polipíldora".

45 La "polipíldora", propuesta por Dr. Nicolas Wald y Dr Malcolm Law de la Universidad de Londres, comprende una estatina o simvastatina para reducir el colesterol LDL en sangre, tres fármacos que reducen la tensión arterial a mitad de dosis (p.ej., un diurético tiazida, un beta-bloqueante y un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), ácido fólico para reducir los niveles de homocisteína y la subsiguiente aterosclerosis, y aspirina, como un anticoagulante.

50 Una dificultad asociada con el desarrollo de una píldora única que contenga hasta seis formulaciones de fármacos es la incompatibilidad de las formulaciones de fármacos individuales, incompatibilidades tales como solubilidad en aceite frente a solubilidad en agua, semivida larga frente a semivida corta, requerimientos de cronoterapia de fármacos para enfermedades relacionadas con el ritmo circadiano. Se requiere una tecnología de agregación de multicomponentes para asegurar que es posible preparar una única unidad "polipíldora".

55 En adición a la acción farmacéutica que se pretende, se ha demostrado que varias clases de fármacos cardiovasculares tienen una serie de actividades. Estas clases incluyen por ejemplo, los inhibidores de la angiotensina II que atenúan algunas de las acciones que la angiotensina II ha demostrado tener, incluyendo inflamación, formación de placas, fibrosis y crecimiento excesivo de las paredes arteriales y del ventrículo izquierdo.

Igual que los inhibidores de la angiotensina II, estudios animales y clínicos sugieren que los inhibidores de la ACE enmascaran muchos de estos procesos perjudiciales. Los inhibidores de la ACE también pueden beneficiar a las personas con enfermedad cardiovascular al estimular el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos. Recientemente, se ha demostrado en estudios animales que un inhibidor de la ACE, el quinapril, hace ésto. Al reducir la inflamación y la fibrosis, se cree que los inhibidores de la ACE paralizan el progreso de la enfermedad renal. Los inhibidores de la ACE también pueden aumentar el flujo sanguíneo hacia el páncreas, reducir el aclaramiento de insulina desde el hígado y dificultar la inflamación. Adicionalmente, muchos de los inhibidores de la ACE están aprobados ahora para uso en la insuficiencia cardíaca congestiva (The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med 1987;316:1429-35.).

En una serie de estudios clínicos, se ha demostrado que los Inhibidores de la ACE tienen efectos positivos sobre el inicio y el progreso de la diabetes. Después del inicio de la diabetes, sin embargo, la mayor parte de los estudios parecen sugerir que los inhibidores de la ACE pueden ayudar de varias maneras:

- Los fármacos cortan a la mitad la incidencia de sucesos cardiovasculares y producen reducciones modestas en la tensión arterial.
- Los inhibidores de la ACE reducen el riesgo de desarrollar o experimentar un progreso de la enfermedad renal en una cuarta parte, un grado inalcanzable por otros fármacos hipertensivos excepto por los bloqueadores del receptor de angiotensina
- Los fármacos hacen más lento el progreso de retinopatía en pacientes con niveles normales de tensión arterial.

La Asociación Americana de Diabetes recomienda los inhibidores de la ACE para los diabéticos con microalbuminuria. La organización recomienda también los fármacos para los diabéticos mayores de 55 años con hipertensión, y para los diabéticos que no tienen hipertensión pero tienen otro factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. Es raro un paciente de diabetes que no cumpla uno de estos criterios.

De la misma manera, se ha demostrado que las estatinas presentan una serie de acciones tales como acciones anti-inflamatorias y acciones de prevención del crecimiento de la formación de placas asociada con la enfermedad de Alzheimer (Association between statin use and Alzheimer's disease. Zamrini *et al*; Neuroepidemiology. 2004 Jan-Apr; 23(1-2):94-8.).

Un estudio reciente, publicado en el New England Journal of Medicine (N Engl J Med. 2005 Jul 7;353(1):85-6.), sugiere que la hidrourea, si se combina con una pequeña dosis de aspirina es eficaz en el tratamiento y prevención de la trombocitemia y es más eficaz en prevenir hemorragias graves. La trombocitemia ocurre cuando se producen en la médula ósea demasiadas estructuras para la coagulación sanguínea conocidas como plaquetas. Puede afectar a otros tipos de células sanguíneas y puede causar muchos problemas incluyendo dolor torácico, hemorragia, y trombos en piernas y pulmones. Normalmente aparece en la madurez, afectando a 1 de 30.000 personas. En un editorial de periódico, Tiziano Barbui y Guido Finazzi de Ospedali Riuniti en Bergamo, Italia, dijeron "por el momento, la hidroxiurea más la aspirina deben ser el patrón de tratamiento para los pacientes con trombocitemia esencial" cuya enfermedad los hace vulnerables a los trombos sanguíneos.

Aún después de entrar en las células tumorales, los agentes anticáncer, a menudo dificultados por baja solubilidad y/o mala permeabilidad, son susceptibles de expulsión desde la célula a través de la acción de las bombas de efluencia. Se han identificado una serie de inhibidores de las bombas de efluencia, incluyendo ciclosporina A (Efficacy of novel P-glycoprotein inhibitors to increase the oral uptake of paclitaxel in mice. Bardelmeijer *et al.*, Invest New Drugs. 2004 Aug;22(3):219-29.), cimetidina (Impact of gastric acid suppressants on cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein: consequences for FK506 assimilation. Lemahieu *et al.*, Kidney Int. 2005 Mar; 67(3):1152-60.), omeprazol (Interaction of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole with P-glycoprotein. Pauli- Magnus *et al.*, Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2001 Dec;364(6):551-7.), Vitamina E TPGS (Enhanced oral paclitaxel absorption with vitamin E-TPGS: effect on solubility and permeability *in vitro*, *in situ* and *in vivo*. Varma MV, Panchagnula R; Eur J Pharm Sci. 2005 Jul-Aug;25(4-5):445-53.), verapamil (Verapamil metabolites: potential P-glycoprotein-mediated multidrug resistance reversal agents. Woodland *et al.*, Can J Physiol Pharmacol. 2003 Aug;81(8): 800-5) así como los metabolitos o enantiómeros terapéuticamente inactivos.

Para optimizar la biodisponibilidad y el beneficio terapéutico, en adición a combinar fármacos poco permeables con mejoradores de la permeabilidad o mejoradores de la solubilidad, existe la necesidad de añadir además inhibidores de la bomba de efluencia (Coadministration of Oral Cyclosporin A Enables Oral Therapy with Paclitaxel, Meerum Terwogt; Clinical Cancer Research Vol. 5, 3379-3384, November 1999). Otro problema con el tratamiento del cáncer es la inherente inmunodepresión y muerte de glóbulos rojos asociada con varios agentes anticáncer. En consecuencia, un efecto secundario significativo en el tratamiento anti-cáncer se refiere a la inmunodepresión o inmunoblación en la que las células del sistema inmunitario se destruyen con lo que se reduce la capacidad del sistema inmunitario para proteger al cuerpo de infecciones oportunistas. Para prevenir o superar la inmunodepresión se puede requerir la co-administración de inmunoestimulantes tales como inosina o agentes enriquecedores de la sangre tales como la eritropoyetina. Se han propuesto y se han probado una serie de estrategias que demuestran la

efectividad de co-administrar agentes inmunoestimulantes, inmunomoduladores y citoprotectores con el anti-cáncer (Immunomodulation with interferon-gamma and colony-stimulating factors for refractory fungal infections in patients with leukemia. Dignani *et al.*, Cancer. 2005 Jul 1; 104(1):199-204; Cytoprotection and immunomodulation in cancer therapy. Diwanay *et al.*, Curr Med Chem Anti-Canc Agents. 2004 Nov;4(6):479-90.).

5 El tratamiento de enfermedades infecciosas tales como VIH/SIDA, malaria y tuberculosis requiere a menudo la administración de cócteles de fármacos para controlar de modo eficaz los títulos víricos o bacterianos hasta niveles manejables. Como con otros cócteles, el problema asociado con las combinaciones son los perfiles diferenciales de solubilidad, permeabilidad y estabilidad inherentes de los fármacos. Adicionalmente, algunos fármacos eficaces son susceptibles a las bombas de efluencia. Por lo tanto, los tratamientos eficaces requerirán el desarrollo de formatos  
10 capaces de agrupar tipos de formulaciones de fármacos previamente incompatibles que mejoran la baja solubilidad, mejoran la permeabilidad y controlan la liberación de fármacos inestables con semividas cortas. Dos problemas adicionales se refieren a la efluencia y la inmunodepresión. Por lo tanto, la adición de inhibidores de efluencia y/o de inmunoestimulantes a los cócteles puede mejorar la biodisponibilidad y la efectividad global del tratamiento.

15 El número de fármacos biofarmacéuticos en desarrollo y que entran en la clínica va en aumento a una velocidad doble de la velocidad de las pequeñas moléculas convencionales. La mayor parte de los fármacos peptídicos o proteicos se usan actualmente como formulaciones parenterales debido a su mala biodisponibilidad oral. El desarrollo de un sistema eficaz de administración oral para estos fármacos macromoleculares requiere un conocimiento profundo de sus propiedades fisicoquímicas, tales como peso molecular, hidrofobicidad, constantes de ionización, y estabilidad al pH, así como las barreras biológicas que limitan la absorción de las proteínas y péptidos  
20 desde el tracto gastrointestinal (GI), incluyendo la variabilidad de pH, la degradación enzimática, y la efluencia de la membrana. Varias estrategias actualmente en investigación incluyen modificaciones en la cadena principal de aminoácidos, métodos de formulación, conjugación química de ligando hidrófobo o ligando diana, y uso de inhibidores enzimáticos, polímeros mucoadhesivos, y mejoradores de la absorción. Sin embargo, solamente ha habido un éxito limitado debido al ambiente hostil del tracto gastrointestinal, incluyendo valores de pH muy extremos  
25 y abundante presencia de enzimas lumenales potentes (Emerging Trends in Oral Delivery of Peptide and Protein Drugs, Mahato *et al.*, Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems, Issues 2 & 3, 2003).

Se ha reconocido desde hace mucho tiempo que para que las vacunas sean eficaces se requiere la co-administración de materiales antigénicos con adyuvantes que estimulan al sistema inmunitario para identificar y  
30 provocar una respuesta inmunológica para el antígeno inmunogénico. Durante décadas las vacunas dependieron de adyuvantes tales como alúmina y adyuvante de Freund. Una limitación existente con los anteriores adyuvantes es que no existen sinergias entre todas las vacunas. Recientemente, se ha desarrollado un amplio campo de adyuvantes que han demostrado una actividad variable dependiendo del antígeno inmunogénico a ser administrado. Los adyuvantes formulados como microemulsiones agua en aceite están reemplazando a las formulaciones más tóxicas de hidróxido de aluminio para uso veterinario. Estos nuevos adyuvantes tienen en cuenta productos que son  
35 altamente eficaces con mínimas reacciones adversas. Un ejemplo es el desarrollo de MF59 como un adyuvante (Estuningsih SE, Smooker PM, Wiedosari E, *et al.* Evaluation of antigens of Fasciola gigantica as vaccines against tropical fasciolosis in cattle. Int J Parasitol. 1997;27:1419-1428.).

Otra clase de adyuvantes con base lipídica son las saponinas, un grupo heterogéneo de esterol glucósidos y triterpeno glucósidos que son constituyentes comunes de las plantas. Se ha sabido que una fuente de saponinas  
40 triterpenoides obtenidas de la corteza de Quillia saponaria Molina (al árbol de la corteza de jabón) produce una mejora sustancial de las respuestas inmunitarias desde los años 1920. A pesar de su uso en vacunas animales, el desarrollo de formulaciones basadas en saponina para vacunas humanas ha sido impedido por su complejidad y por preocupaciones acerca de su toxicidad. Recientemente, el mejor conocimiento molecular de las relaciones entre la actividad y toxicidad del adyuvante y la estructura de las saponinas y la formulación de saponinas en estructuras que  
45 reducen la toxicidad tales como los ISCOM (complejos inmunoestimulantes) ha llevado a probar en los seres humanos (ISCOMs and other saponin based adjuvants, Barr *et al.*, Advanced Drug Delivery Reviews; Vol. 32, No. 3, pages 247-271, 1998).

Un problema relacionado pertenece a la vacunación oral. A pesar de que la mucosa intestinal es rica en células inmunitarias tales como las células M y los parches de Peyer, con la excepción de ciertas vacunas vivas o  
50 atenuadas tales como la de la polio, la vacunación oral ha sido desechada (Cholera toxin B subunit conjugated bile salt stabilized vesicles (bilosomes) for oral immunization. Singh *et al.*, Int J Pharm. 2004 Jul 8;278(2):379-90; Exploiting receptor biology for oral vaccination with biodegradable particulates. Foster and Hirst, Adv Drug Deliv Rev. 2005 Jan 10;57(3):431-50; Mice fed lipid-encapsulated Mycobacterium bovis BCG are protected against aerosol challenge with Mycobacterium tuberculosis. Adwell *et al.*, Infect Immun. 2005 Mar;73(3):1903-5). Para mejorar la eficacia oral se requiere la liberación local de antígenos y adyuvantes asociados en la proximidad de las células  
55 inmunitarias.

El abuso de fármacos de prescripción es un fenómeno creciente. Se abusa ampliamente de anti-depresivos, agentes inductores del sueño, anfetaminas y analgésicos. Entre los fármacos de prescripción a menudo mal utilizados, están  
60 OxiContin, un analgésico potente y adictivo, que proporciona una euforia tipo heroína, y Ritalin, un estimulante utilizado para tratar el trastorno de déficit de atención-hiperactividad. Normalmente, tales fármacos se transforman a partir de una forma de píldora o cápsula y se inyectan intravenosamente. Para contrarrestar el abuso, se han

desarrollado una serie de estrategias, la mayor parte de las cuales implican la adición de un irritante nocivo o, alternativamente, un antídoto del ingrediente activo con los excipientes de la píldora o cápsula. Cuando se inyecta, el antídoto inactiva el ingrediente activo mientras que el irritante produce un ardor u otra sensación desagradable en el lugar de acción. La mejora de presentación a prueba de falsificaciones, requerirá nuevos productos de combinación de liberación controlada, que hagan posible la liberación del ingrediente activo en el intestino delgado para máxima absorción y la liberación del antídoto o del irritante en el colon donde la absorción del ingrediente activo es mínima. Los antídotos o irritantes seleccionados serán inocuos cuando se liberen en el colon y generalmente no serán absorbidos.

Para contrarrestar el problema de la resistencia creciente a los antibióticos se están adoptando una serie de estrategias que hacen posible la administración del antibiótico a la vez que se evita el daño a la flora bacteriana intestinal, principalmente del colon. Una de tales estrategias es una nueva combinación de antibiótico-enzima que implica la co-administración de un antibiótico con una enzima que degrada y de este modo inactiva el antibiótico. Esta estrategia requiere una tecnología de administración que liberará el antibiótico en el intestino delgado superior y la enzima en la unión del intestino delgado y el grueso.

El documento US 2003/0078194 proporciona composiciones pro-micelas que comprenden un agente farmacéuticamente activo encapsulado con una membrana de ácidos grasos C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub> esterificados. En el intestino de los mamíferos, la exposición a ácidos grasos C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub> produce la conversión de las pro-micelas en micelas estables que liberan de modo efectivo el agente farmacéuticamente activo a la circulación sistémica. La presente invención proporciona además métodos de preparación y uso de tales composiciones.

La invención se refiere a diferentes formatos de administración de fármacos que permiten el desarrollo de terapias de combinación en formato de una píldora única y hacen posible la administración una vez al día mediante la utilización de diferentes tecnologías de liberación controlada y formatos de comprimidos.

Un obstáculo importante para el desarrollo de píldoras de combinación eficaces y agradables para el usuario son las incompatibilidades significativas de fármacos y de formulaciones. Las incompatibilidades incluyen solubilidad en agua frente a solubilidad en aceite, semividas cortas frente a largas, administración con alimentos frente a administración en ayunas y diferentes lugares intestinales de acción o de absorción. Esta invención intenta resolver estos problemas.

#### **Compendio de la invención**

Según la invención se proporciona una formulación que comprende una pluralidad de minicápsulas multiparticuladas sin soldadura que tienen un diámetro de 0,5 mm a 5 mm, teniendo las minicápsulas un medio de encapsulación que contiene un ingrediente activo, y conteniendo las minicápsulas al menos dos ingredientes activos diferentes. La formulación se selecciona de: (a) formulaciones en las que las minicápsulas comprenden un núcleo que es una solución o una suspensión hidrófoba y que contiene al menos un ingrediente activo, conteniendo las minicápsulas un ingrediente activo soluble en agua y un ingrediente activo soluble en aceite; y (b) formulaciones en las que las minicápsulas se forman a partir de una solución de núcleo que contiene un ingrediente activo, y de una solución de encapsulación que contiene un ingrediente activo y que forma, al estabilizarse, el medio de encapsulación, siendo el ingrediente activo contenido en la solución de encapsulación el mismo o diferente que el ingrediente activo en la solución de núcleo. Las minicápsulas se pueden obtener por un procedimiento seleccionado entre A) y B):

A) un procedimiento en el que dos soluciones diferentes, que no se disuelven una con otra o que se disuelven difícilmente una con otra, se ponen en contacto entre ellas, siendo las soluciones una solución de núcleo que es una solución o una suspensión hidrófoba y una solución de cubierta, y en donde una suspensión mixta de cubierta/núcleo se procesa a través de una boquilla que tiene un único orificio; y

B) un procedimiento en el que dos soluciones diferentes, que no se disuelven una con otra o que se disuelven difícilmente una con otra, se ponen en contacto entre ellas, siendo las soluciones una solución de núcleo que es una solución hidrófoba y una solución de cubierta, y siendo seleccionado el procedimiento de formulación de minicápsulas de:

(i) un procedimiento en el que una solución de núcleo se expelle a través de un orificio y una solución de cubierta se expelle a través de un orificio exterior para encapsular la solución de núcleo, siendo expelida después la esfera encapsulada resultante a una solución de enfriamiento o de endurecimiento y siendo gelificada o solidificada la solución de cubierta exterior; y

(ii) un procedimiento en el que una suspensión mixta de cubierta/núcleo se procesa a través de una boquilla que tiene un único orificio.

Se proporciona además una minicápsula sin soldadura que tiene un diámetro de 0,5 mm a 5 mm, teniendo la minicápsula un medio de encapsulación que contiene un ingrediente activo, y conteniendo la minicápsula al menos dos ingredientes activos diferentes, en donde la minicápsula se selecciona de:

(a) minicápsulas que comprenden un núcleo que es una solución o una suspensión hidrófoba y que contiene al menos un ingrediente activo, conteniendo la minicápsula un ingrediente activo soluble en agua y un ingrediente activo soluble en aceite; y

5 (b) minicápsulas que se forman a partir de una solución de núcleo que contiene un ingrediente activo, y de una solución de encapsulación que contiene un ingrediente activo y que forma, al estabilizarse, el medio de encapsulación, siendo el ingrediente activo contenido en la solución de encapsulación el mismo o diferente que el ingrediente activo en la solución de núcleo;

pudiendo obtenerse la minicápsula por un procedimiento seleccionado de A) y B):

10 A) un procedimiento en el que dos soluciones diferentes, que no se disuelven una con otra o que se disuelven difícilmente una con otra, se ponen en contacto entre ellas, siendo las soluciones una solución de núcleo que es una solución o una suspensión hidrófoba y una solución de cubierta, y en donde una suspensión mixta de cubierta/núcleo se procesa a través de una boquilla que tiene un único orificio; y

15 B) un procedimiento en el que dos soluciones diferentes, que no se disuelven una con otra o que se disuelven difícilmente una con otra, se ponen en contacto entre ellas, siendo las soluciones una solución de núcleo que es una solución hidrófoba y una solución de cubierta, y siendo seleccionado el procedimiento de formulación de minicápsulas de:

20 (i) un procedimiento en el que una solución de núcleo se expelle a través de un orificio y una solución de cubierta se expelle a través de un orificio exterior para encapsular la solución de núcleo, siendo expelida después la esfera encapsulada resultante a una solución de enfriamiento o de endurecimiento y siendo gelificada o solidificada la solución de cubierta exterior; y

(ii) un procedimiento en el que una suspensión mixta de cubierta/núcleo se procesa a través de una boquilla que tiene un único orificio.

25 Se describe también (pero no se reivindica) una formulación farmacéutica que comprende una pluralidad de minicápsulas sin soldadura que tienen un diámetro de 0,5 mm a 5 mm, conteniendo al menos algunas de las minicápsulas una metilxantina como un ingrediente activo, y conteniendo al menos algunas de las minicápsulas un corticosteroide como otro ingrediente activo.

En una realización de la descripción al menos algunas de las minicápsulas contienen ambos, una metilxantina y un corticosteroide.

30 Las minicápsulas pueden comprender un medio de encapsulación. El medio de encapsulación de al menos algunas de las minicápsulas puede contener al menos uno de los ingredientes activos.

En una realización al menos algunas de las minicápsulas comprenden un núcleo. El núcleo puede contener al menos un ingrediente activo.

35 En una realización al menos algunas de las minicápsulas comprenden al menos una capa. La capa puede contener al menos un ingrediente activo. La capa puede comprender un recubrimiento para controlar el tiempo y/o el lugar de la liberación de la entidad activa.

Las minicápsulas sin soldadura recubiertas pueden tener un diámetro de 0,5 mm a 5,0 mm, de 1,2 mm a 2,0 mm, de 1,4 mm a 1,8 mm.

40 En una realización al menos un recubrimiento es un recubrimiento de liberación inmediata, un recubrimiento de liberación prolongada, un recubrimiento de liberación prolongada y un recubrimiento de liberación inmediata, un recubrimiento entérico, o un recubrimiento bioadhesivo tal como un recubrimiento mucoadhesivo.

En una realización la capa comprende una capa tampón.

45 En una realización la minicápsula se forma a partir de una solución de núcleo que contiene un ingrediente activo, y de una solución de encapsulación que forma, al estabilizarse, el medio de encapsulación. La solución de encapsulación puede contener un ingrediente activo. El ingrediente activo contenido en la solución de encapsulación puede ser el mismo o diferente que el ingrediente activo en la solución de núcleo. El ingrediente activo contenido en la solución de encapsulación puede estar en forma de partículas micronizadas o nanonizadas. La minicápsula se puede formar a partir de una solución que contiene el medio de encapsulación y un ingrediente activo.

50 La invención proporciona también una formulación que comprende una metilxantina y un corticosteroide en una formulación oral multiparticulada sin soldadura. La formulación puede comprender partículas de liberación prolongada que tienen un núcleo que contiene una metilxantina y/o un corticosteroide en una fase disolvente o líquida farmacéuticamente aceptable encapsulado en minicápsulas multiparticuladas sin soldadura encapsuladas con una cubierta de gelatina que contiene una metilxantina y/o un corticosteroide. Las minicápsulas sin soldadura se

5 pueden recubrir con un recubrimiento que controla la de velocidad de liberación o recubrimiento entérico para alcanzar niveles plasmáticos eficaces de la metilxantina y del corticosteroide durante un período de al menos 12 o 24 horas. Se puede proporcionar un recubrimiento de liberación inmediata en adición al recubrimiento que controla la velocidad de liberación. El recubrimiento de liberación inmediata puede contener una metilxantina. Alternativa o adicionalmente el recubrimiento de liberación inmediata contiene un corticosteroide.

En una realización la formulación de liberación inmediata comprende minicápsulas sin soldadura que contienen un núcleo de una metilxantina y/o un corticosteroide solubilizado o suspendido o dispersado en una fase líquida.

10 En un caso la formulación comprende al menos dos poblaciones de minicápsulas de liberación prolongada que tienen diferentes perfiles de disolución *in vitro*. La formulación puede proporcionar un perfil de disolución en un medio pre-determinado de tal modo que aproximadamente 0-25 % del producto combinado se libera después de 1 hora, aproximadamente >25 % se libera después de 3 horas, aproximadamente >50 % se libera después de 6 horas y >80 % se libera después de 12 horas. Alternativamente la formulación puede proporcionar un perfil de disolución en un medio pre-determinado de tal modo que <15 % del producto combinado se libera después de 1 hora, aproximadamente >15 % se libera después de 3 horas, aproximadamente >35 % se libera después de 9 horas, aproximadamente >45 % se libera después de 12 horas y >80 % se libera después de 24 horas.

La metilxantina se puede seleccionar de teofilina, pentoxifilina, y A802715.

El corticosteroide se puede seleccionar de dexametasona, prednisolona, prednisona y budesonida.

La invención proporciona también una cápsula que contiene una pluralidad de minicápsulas de la invención. La cápsula puede contener otra entidad.

20 En una realización, por lo tanto, la invención proporciona una formulación como se ha definido antes que comprende una pluralidad de minicápsulas multiparticuladas sin soldadura que tienen un diámetro de 0,5 mm a 5 mm, teniendo las minicápsulas un medio de encapsulación, y conteniendo las minicápsulas al menos dos ingredientes activos diferentes. El medio de encapsulación de al menos algunas de las minicápsulas contiene al menos uno de los ingredientes activos. Al menos algunas de las minicápsulas comprenden un núcleo que contiene al menos un ingrediente activo. La minicápsula se forma a partir de una solución de núcleo que contiene un ingrediente activo, y de una solución de encapsulación que forma, al estabilizarse, el medio de encapsulación. La solución de encapsulación contiene un ingrediente activo. El ingrediente activo contenido en la solución de encapsulación puede ser el mismo o diferente que el ingrediente activo en la solución de núcleo. El ingrediente activo contenido en la solución de encapsulación puede estar en forma de partículas micronizadas o nanonizadas. En una realización al menos algunas de las minicápsulas se forman a partir de una solución que contiene el medio de encapsulación y un ingrediente activo.

Al menos algunas de las minicápsulas pueden comprender al menos una capa. La capa puede comprender un recubrimiento para controlar el tiempo y/o el lugar de la liberación de la entidad activa.

35 Las minicápsulas sin soldadura recubiertas pueden tener un diámetro de 0,5 mm a 5,0 mm, de 1,2 mm a 3,0 mm, de 1,4 mm a 1,8 mm.

Al menos un recubrimiento puede ser un recubrimiento de liberación inmediata, un recubrimiento de liberación prolongada, un recubrimiento de liberación prolongada y un recubrimiento de liberación inmediata, un recubrimiento entérico, o un recubrimiento bioadhesivo tal como un recubrimiento mucoadhesivo.

En una realización la capa comprende una capa tampón.

40 La formulación puede comprender al menos dos poblaciones de minicápsulas diferentes. Una población de minicápsulas puede contener un primer ingrediente activo y otra población de minicápsulas puede contener un segundo ingrediente activo.

45 La formulación puede comprender una cápsula que contiene una pluralidad de minicápsulas. La cápsula puede contener otra entidad. La otra entidad puede estar en forma líquida, polvo, forma sólida, semi-sólida o gaseosa. La otra entidad puede comprender una entidad activa.

En otra realización la formulación comprende un comprimido o pelet que contiene una pluralidad de minicápsulas. El comprimido o pelet puede contener otra entidad. La otra entidad puede ser una entidad activa.

La formulación puede ser:

50 un producto de combinación que comprende una metilxantina y un agente anticáncer (tal como cisplatino, paclitaxel, daubomicina o vincristina);

un producto de combinación que comprende una metilxantina y un análogo de vitamina A (tal como ácido valproico, valproato o isotretinoína);



- un producto de combinación que comprende una metilxantina y un donador de óxido nítrico tal como nitroprusiato, diolato de 02-acil-diazenio, o los AINES liberadores de óxido nítrico tales como NO-aspirina;
- un producto de combinación que comprende una metilxantina y un eliminador de especies de oxígeno reactivo tal como estefenantrina o uvariopsina;
- 5 un producto de combinación que comprende un agente inmunoestimulante tal como inosina u otros adyuvantes y un agente anticáncer tal como cisplatino, paclitaxel, daubomicina o vincristina;
- un producto de combinación que comprende varios agentes antirretrovirales para el tratamiento de VIH/SIDA, seleccionados de sequinivir, estavudina, ritonavir, lipinavir, amprenevir;
- 10 un producto de combinación que comprende varios agentes antirretrovirales para el tratamiento de VIH/SIDA junto con agentes inmunoestimulantes;
- un producto de combinación para el tratamiento de la malaria que comprende principios activos basados en artemisinina, incluyendo artesunato más sulfadoxina/pirimetamina o artesunato y amodiaquina;
- un producto de combinación para el tratamiento de la tuberculosis que comprende isoniazida, rifampicina y pirazinamida;
- 15 un producto de combinación para el co-tratamiento de VIH/SIDA, malaria y tuberculosis, que comprende uno de los siguientes: VIH: sequinivir, estavudina, ritonavir, lipinavir, o amprenevir; Malaria: sulfadoxina/pirimetamina/artesunato; y Tuberculosis: isoniazida/rifampicina/pirazinamida;.
- un producto de combinación que comprende varios agentes cardiovasculares, seleccionados de uno o más entre los inhibidores de la ACE, anti-diuréticos, estatinas, agentes anticolesterol, anti-coagulantes, beta-bloqueadores y anti-oxidantes;
- 20 un producto de combinación que comprende inmunomoduladores incluyendo vacunas y agentes inmunoterapéuticos con inmunoestimulantes y/o adyuvantes;
- un producto de combinación que comprende un inhibidor de la bomba de protones (PPI) [que se puede seleccionar de omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol, pantoprazol], un antibiótico anti-H-Pilori [que se puede seleccionar de metronidazol, tetraciclina, claritromicina, amoxicilina], bloqueadores H [que se pueden seleccionar de cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina] y protectores de la mucosa estomacal [tal como subsalicilato de bismuto], siendo liberados el inhibidor de la bomba de protones (PPI) y los bloqueadores H después del tránsito a través del estómago, siendo liberado el antibiótico en el estómago y siendo liberado el protector de la mucosa estomacal en el estómago;
- 25 un producto de combinación que comprende agentes sensibles a la actividad de la bomba de efluencia o al metabolismo a través de subtipos de citocromo P450, incluyendo 3A, junto con inhibidores de los mismos;
- un producto de combinación que comprende un antibiótico sensible a la degradación enzimática y una enzima degradante, teniendo el antibiótico un perfil de liberación controlada en el estómago y en el intestino delgado y siendo liberada la enzima en el intestino delgado distal y en el colon;
- 35 un producto de combinación que comprende un agente narcótico, anti-psicótico u otro agente potencialmente adictivo con un antídoto o irritante, siendo liberadas las primeras clases de fármaco en el estómago y en el intestino delgado y siendo liberado el antídoto, un agente inocuo o que no se absorbe sistémicamente, en el colon, el irritante puede ser irritante cuando se inyecta pero inocuo cuando se toma oralmente;
- 40 un producto de combinación para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer que comprende un inhibidor de la colinesterasa (tal como donepezilo, rivastigmina, galantamina) y un antagonista de N-metil-D-aspartato (NMDA) tal como memantina;
- un producto de combinación para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer que comprende un inhibidor de la colinesterasa (tal como donepezilo, rivastigmina, galantamina) y uno o más de las siguientes clases: vitaminas, estatinas, estrógenos, agentes nootróficos, ginkgo biloba, agentes anti-inflamatorios, anti-depresivos, anti-psicóticos, estabilizantes anímicos y bloqueadores de los canales de calcio, incluyendo nimodipino;
- 45 un producto de combinación para reducción del colesterol que comprende un inhibidor de HMG-CoA y un inhibidor de la absorción intestinal del colesterol;
- un producto de combinación para el tratamiento de la diabetes que comprende insulina y un sensibilizador de la insulina;
- 50 un producto de combinación para el tratamiento de la diabetes que comprende insulina y un agente antihiper glucémico oral;

- un producto de combinación para el tratamiento de la diabetes que comprende insulina y un agente de sulfonilurea o metformina;
- un producto de combinación para el tratamiento de la diabetes que comprende insulina y un inhibidor de PTP-1B oral;
- 5 un producto de combinación para el tratamiento de la diabetes que comprende un agente memético oral con un regulador del apetito o un inhibidor de la absorción de grasas tal como orlistat;
- un producto de combinación que comprende agentes anti-cáncer y mejoradores de la potencia, incluyendo isoflavonoides, polifenoles y derivados de agentes anti-cáncer;
- 10 un producto de combinación que contiene un mejorador de la potencia tal como un isoflavanoide y una terapia de enfermedad cardiaca, terapia de osteoporosis, tratamiento de enfermedad autoinmune o tratamiento de la enfermedad inflamatoria de intestino.
- En una realización de los diferentes aspectos de la invención al menos algunas de las minicápsulas se proporcionan con un bioadhesivo tal como un mucoadhesivo.
- 15 El bioadhesivo puede comprender de 0 % a 10 % en peso de una o más de las siguientes clases de polímeros: poliácridatos; polianhidridos; chitosán; carbopolos; celulosa; metilcelulosa; y lectinas.
- El bioadhesivo puede comprender de 0 % a 10 % en peso de uno o más de los siguientes polímeros tiolados o polímeros derivados de otra manera: poliácridatos; polianhidridos; chitosán; carbopolos; celulosa; metilcelulosa; y lectinas.
- 20 El bioadhesivo puede comprender un recubrimiento. Alternativa o adicionalmente el bioadhesivo se incorpora a una parte o capa de la minicápsula tal como a la capa que controla la velocidad de liberación y/o al medio de encapsulación.
- La formulación puede comprender cápsulas de gelatina dura con núcleos sólidos, semisólidos o líquidos.
- La formulación puede comprender un sobre, un pulverizador, un supositorio para administración anal o vaginal o intrauterina, un supositorio o pulverizador para administración bucal, administración nasal o administración pulmonar.
- 25 La presente invención, busca, a través del agrupamiento de un modo innovador, varias estrategias como nuevas combinaciones. Empezando con mala solubilidad, añadiendo polímeros de liberación controlada y polímeros mucoadhesivos o bioadhesivos, e incluyendo más de un ingrediente activo o un ingrediente activo y un adyuvante, la presente estrategia cubre varias de las necesidades no cumplidas y que son un desafío.
- 30 La invención proporciona una formulación o procedimiento oral que se puede usar para administrar el ingrediente activo solubilizado y/o la dispersión del ingrediente activo como un producto de combinación de una manera que permite que la formulación sea posteriormente recubierta para dispensar el ingrediente activo a un lugar predeterminado de absorción y/o a una velocidad de administración predeterminada consistente con la absorción y biodisponibilidad óptimas o el perfil plasmático óptimo del fármaco.
- 35 La descripción proporciona una formulación oral que se puede usar para administrar uno o más ingredientes activos de diferente solubilidad que, liberados de una manera predeterminada a los lugares diana en el tracto gastrointestinal, alcanzan la absorción máxima en el lugar de liberación del ingrediente activo.
- La formulación oral de la invención puede proporcionar la liberación de un ingrediente activo en el tracto gastrointestinal de una manera que minimiza las altas concentraciones locales de ingrediente activo sólido, con lo que se reduce la irritación de la mucosa intestinal. Los sistemas de administración de fármacos en multipartículas por su naturaleza permiten la liberación del ingrediente activo sobre un área superficial más grande del tracto gastrointestinal con lo que se minimiza la alta concentración de fármaco localizada para los fármacos que son irritantes para el tracto gastrointestinal, reduciendo de este modo los efectos secundarios asociados.
- 40 Esta descripción permite el desarrollo de amplias y nuevas terapias de combinación, que combinan formulaciones previamente incompatibles, ya sea por:
- 45
- ser solubles en agua o en aceite,
  - estar en forma de polvo o en forma líquida/emulsión,
  - estar en forma líquida, semi-líquida o sólida
  - presentar diferentes semividas,

- ser moléculas pequeñas o productos biofarmacéuticos,
- ser agente terapéutico o adyuvante,
- ser liberado en el estómago, intestino delgado o grueso.

5 El núcleo de la minicápsula en esta invención puede estar compuesto de un núcleo sólido, un núcleo semi-sólido o un núcleo líquido. Además, las minicápsulas pueden ser recubiertas con una o varias combinaciones de recubrimiento. Los recubrimientos pueden contener uno o más de los siguientes:

- Fármacos activos
- Adyuvantes
- Agentes bioadhesivos o mucoadhesivos
- 10 • Polímeros de liberación controlada
- Entidades enmascaradoras de sabor
- Entidades de prevención o retención de humedad
- Prevención o retención de la oxidación
- Agentes bloqueadores ligeros.

15 Para hacer posible la administración de las combinaciones complejas de fármacos anti-cáncer citadas antes, se requiere el desarrollo de una tecnología sofisticada de agregación o agrupación para la administración de fármacos. La presente invención hace posible la agrupación o agregación de combinaciones complejas de fármacos.

20 Las formulaciones de la invención permiten la agrupación de tecnologías. El potencial para formular compuestos biofarmacéuticos no conjugados o conjugados con o sin excipientes que mejoren la permeabilidad, para encapsularlos en minicápsulas o en miniesferas sólidas y después recubrirlos con mucoadhesivos o bioadhesivos y/o con polímeros de liberación controlada se hace posible por la presente descripción.

25 La descripción proporciona una formulación con un antígeno y un adyuvante en el núcleo, tampón o cubierta de una minicápsula, recubriendo de forma dual la minicápsula con un recubrimiento interior mucoadhesivo y un recubrimiento exterior de liberación controlada. Las minicápsulas se adherirán a las regiones ricas en células M y parches de Peyer y liberarán el adyuvante y el antígeno en concentraciones suficientes localmente para asegurar una fuerte respuesta inmunitaria.

La invención incluye los siguientes formatos de administración de fármacos/comprimidos:

- Un formato de perlas en las que el núcleo comprende un fármaco activo que está recubierto además con capas concéntricas de fármaco activo
- 30 • Cápsulas de gelatina dura que contienen perlas de liberación controlada
- Un comprimido en el que las perlas individuales de fármaco de liberación controlada están comprimidas en una forma de comprimido

35 La invención permite el desarrollo de diferentes combinaciones, que hacen posibles diferentes perfiles de liberación de fármaco, en diferentes formatos de comprimidos o píldoras. La invención ofrece diferentes formatos de administración tales como fármacos que están fácilmente disponibles en forma de polvo fluido, y/o fármacos que se formulan óptimamente en forma de líquido/emulsión, tales como los que presentan propiedades fisicoquímicas de mala solubilidad o mala permeabilidad. Por lo tanto la presente invención ofrece soluciones para las formulaciones previamente incompatibles.

Ventajas de la terapia de combinación:

- 40 • Más simple – mejor cumplimiento y mejor resultado del tratamiento
- Reducción de errores en la medicación
- Reducción de resistencias
- Combinaciones sinérgicas
  - Mejor control de la enfermedad

- Mejor biodisponibilidad
  - Seguridad
  - Reducción de faltas de suministro (logística)
  - Una fecha de caducidad
- 5
- Adquisición, control y manejo más fáciles
  - Reducción de los costes de producción, empaquetado y distribución
  - Reducción de efectos secundarios
  - Mejora a prueba de falsificaciones – reducción del abuso.

10 En particular, la descripción proporciona pero no reivindica una metilxantina oral, lo más especialmente teofilina, pentoxifilina (POF) o A802715 como una formulación de minicápsulas multiparticuladas sin soldadura en combinación con un corticosteroide lo más especialmente dexametasona, prednisolona, prednisona o budesonida para administración a un paciente dos veces al día (bid) o una vez al día (qd), que comprenden partículas de liberación prolongada que tiene cada una un núcleo que contiene teofilina o uno de los corticosteroides mencionados antes en una fase disolvente o líquida farmacéuticamente aceptable y encapsuladas en minicápsulas

15 multiparticuladas sin soldadura con un diámetro de 1-5 mm. Las minicápsulas de teofilina/corticosteroide encapsuladas se recubren con un recubrimiento de polímero que controla la velocidad de liberación que comprende copolímeros de amino metacrilato en una cantidad suficiente para alcanzar niveles plasmáticos terapéuticamente eficaces de los medicamentos combinados anteriores durante al menos 12 o 24 horas en el paciente con dicha enfermedad asma/EPOC.

20 El producto se puede formular también como una forma farmacéutica de liberación inmediata (IR) que tiene un inicio de acción inmediato para proporcionar suficiente alivio al paciente en un período de tiempo relativamente corto.

El producto se puede formular también para proporcionar un aumento del tiempo de residencia en áreas específicas del tracto gastrointestinal, maximizando la liberación ya sea en el estómago, en el intestino delgado o en el colon. El control del perfil de liberación puede tener un efecto cronoterapéutico, especialmente importante en el control de

25 enfermedades de empeoramiento nocturno, incluyendo sucesos de asma o EPOC. También, la liberación localizada puede aumentar la actividad de las terapias individuales o de combinación en otras enfermedades inflamatorias tales como la enfermedad inflamatoria del intestino y la enfermedad de Crohn.

Esta invención proporciona un producto para encarar el problema de la múltiple dosificación de una metilxantina, tal como teofilina a dosis bajas (5-10 mg/L) con un corticosteroide. El producto de combinación servirá para aumentar la

30 receptividad de los pacientes de EPOC, asma y otras enfermedades inflamatorias a un corticosteroide. Las acciones complementarias de cada fármaco reducirán los efectos secundarios asociados con las dosis individuales más altas requeridas para la actividad cuando se administra solo cualquiera de ellos.

Adicionalmente, las minicápsulas pueden ser recubiertas con al menos uno o más de los siguientes recubrimientos:

35 - al menos un polímero que contiene nitrógeno, que comprende al menos un poliacrilato y/o una poli-N-vinilamida y/o una poli-N-vinil-lactama, siendo preferida la poliacrilamida y/o la polivinilpirrolidona

- al menos un recubrimiento polimérico tiolado o que contiene azufre, que comprende al menos un derivado tiolado de celulosa o etilcelulosa y/o un poliacrilato tiolado y/o una poliacrilamida tiolada y/o una polivinilpirrolidona tiolada

40 - al menos un recubrimiento polimérico que comprende al menos una celulosa, etilcelulosa o análogo de celulosa, siendo preferidos chitosán o análogos de chitosán

Las minicápsulas tienen un diámetro en el intervalo de 0,5 a 5,0 mm, preferiblemente en el intervalo de 0,5-3,0 mm, preferiblemente entre 1,2-2,0 mm y más preferiblemente en el intervalo de 1,4-1,8 mm.

Las minicápsulas son capaces de extender los tiempos de residencia en el intestino delgado durante un período de al menos 5 horas, preferiblemente al menos 7 horas y más preferiblemente en el intervalo de 8-24 horas para hacer

45 posible la máxima bioactividad del agente activo del núcleo, local o sistémicamente.

Las minicápsulas son capaces de extender los tiempos de residencia en el intestino grueso durante un período de al menos 5 horas, preferiblemente al menos 7 horas y más preferiblemente en el intervalo de 8-24 horas para hacer posible la máxima bioactividad del agente activo del núcleo, local o sistémicamente.

Las minicápsulas son capaces de extender los tiempos de residencia en el entorno gástrico durante un período de al menos 5 horas, preferiblemente al menos 7 horas y más preferiblemente en el intervalo de 8-24 horas para hacer posible la máxima bioactividad del agente activo del núcleo, local o sistémicamente.

5 En una realización la formulación comprende al menos dos poblaciones de minicápsulas de liberación prolongada que tienen diferentes perfiles de disolución *in vitro*.

En una realización la formulación proporciona un perfil de disolución en un medio pre-determinado de tal modo que aproximadamente 0-25 % del producto combinado se libera después de 1 hora, aproximadamente >25 % se libera después de 3 horas, aproximadamente >50 % se libera después de 6 horas y >80 % se libera después de 12 horas.

10 En una realización alternativa, la formulación proporciona un perfil de disolución en un medio pre-determinado de tal modo que <15 % del producto combinado se libera después de 1 hora, aproximadamente >15 % se libera después de 3 horas, aproximadamente >35 % se libera después de 9 horas, aproximadamente >45 % se libera después de 12 horas y >80 % se libera después de 24 horas.

En un caso, más del 80 % de la formulación está comprendido en minicápsulas de liberación prolongada.

15 El recubrimiento polimérico que controla la velocidad de liberación puede contener copolímero de metacrilato de amonio como se describe en la USP/NF en las siguientes proporciones 5:95; 10:90;15:85 como una mezcla de Eudragit RL:Eudragit RS más especialmente Eudragit RL 12,5:Eudragit RS 12,5.

El polímero de recubrimiento entérico puede ser Eudragit S 12,5 o Eudragit S 30D.

El recubrimiento polimérico que controla la velocidad de liberación puede ser de Eudragit S 12,5 proporcionando liberación cero de fármaco en el estómago durante 2-6 horas.

20 En un caso, las formulaciones de minicápsulas de combinación pueden tener un aumento de tiempo de residencia y de liberación de los ingredientes activos localmente en el intestino delgado.

Las formulaciones de minicápsulas de combinación pueden tener un aumento de tiempo de residencia y de liberación de los ingredientes activos localmente en el colon.

25 Las formulaciones de minicápsulas de combinación pueden tener un aumento de tiempo de residencia y de liberación de los ingredientes activos localmente en el estómago.

Los recubrimientos se pueden modular para permitir un tiempo específico de liberación, haciendo posibles de este modo cronoterapias para enfermedades relacionadas con los ritmos circadianos, especialmente enfermedades de agravamiento nocturno y enfermedades cardiovasculares.

30 En una realización una metilxantina se combina con otros ingredientes activos inmunoestimulantes o inmunomoduladores, incluyendo por ejemplo ciclosporina.

En otras realizaciones una metilxantina se combina con cualquiera de uno o una combinación de los siguientes ingredientes activos, incluyendo agentes anticáncer, agentes proapoptóticos, análogos de vitamina A, donadores de óxido nítrico o limpiadores de especies de oxígeno reactivo.

35 También es de mencionar un producto basado en múltiples minicápsulas orales, comprendiendo cada minicápsula al menos una capa, comprendiendo el núcleo de cada minicápsula ingredientes activos en forma líquida o sólida solubles en agua, insolubles en agua o parcialmente solubles en agua, una capa tampón compuesta de un aceite adecuado, recubierta con uno o varios recubrimientos que comprenden recubrimientos de control de la velocidad de liberación, mucoadhesivos o bioadhesivos solos o mezclados, en cualquier combinación de los mismos.

40 El líquido se puede seleccionar del grupo que consiste en una solución, un extracto, un elixir, una pulverización, un jarabe, una emulsión, una microemulsión, una nanoemulsión, una nanosuspensión, una cera, un aerosol, un gel, una espuma, una espuma sólida y un extracto fluido.

45 La cubierta o el núcleo sólido se pueden formar de un material seleccionado del grupo que consiste en gelatina, almidón, caseína, chitosán, proteína de soja, proteína de cártamo, alginatos, goma gellano, carragenano, goma xantano, gelatina ftalada, gelatina succinada, acetato-ftalato de celulosa, oleoresina, polivinilacetato, hidroxipropilmetilcelulosa, polimerizados de ésteres acrílicos o metacrílicos, polivinilacetato-ftalato y combinaciones de los mismos.

Las minicápsulas pueden ser recubiertas con al menos un recubrimiento que comprende al menos un polímero que contiene nitrógeno y/o un polímero tiolado o que contiene azufre y/o un recubrimiento de celulosa o recubrimiento de polímero de celulosa.

50 El recubrimiento que contiene nitrógeno se puede seleccionar de uno o más de:

un poliacrilato, una poli-N-vinilamida y una poli-N-vinil-lactama.

El polímero que contiene nitrógeno puede ser una poliacrilamida o una polivinilpirrolidona.

El polímero de celulosa o derivado de celulosa se puede seleccionar entre uno cualquiera o más de:

una etilcelulosa o derivado

5 una metilcelulosa o derivado

un chitosán o derivado.

El mucoadhesivo o bioadhesivo se selecciona de uno cualquiera o más de: poliacrilatos; polianhidridos; lectinas; chitosán; chitosán glutamato; policarbofilo; y Carbopol™.

10 El polímero que contiene azufre se puede seleccionar de uno cualquiera o más de: un derivado tiolado de celulosa o etilcelulosa; un poliacrilato tiolado; una poliacrilamida tiolada; y una polivinilpirrolidona tiolada.

El recubrimiento polimérico puede contener uno o más polímeros de liberación controlada, mucoadhesivos o bioadhesivos en cualquier combinación o mezcla.

Las cápsulas multiparticuladas pueden incluir un agente antimicrobiano seleccionado del grupo que consiste en parabeno y ácido sórbico.

15 El ingrediente introducido en dicha cápsula primaria tiene un contenido en humedad en el intervalo de aproximadamente 0 % a 6 % en peso, generalmente aproximadamente 0 % a 3 % en peso.

20 Las cápsulas primarias y secundarias pueden contener al menos un lubricante farmacéuticamente aceptable en el intervalo de aproximadamente 0 % a 10 % en peso. El lubricante se puede seleccionar del grupo que consiste en estearato de aluminio, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de estaño, talco, laurilsulfato de sodio, lecitinas, aceites minerales, ácido esteárico, siliconas y combinaciones de los mismos.

25 En una realización los recubrimientos se modulan para permitir un tiempo específico de liberación, haciendo de este modo posibles cronoterapias para enfermedades relacionadas con los ritmos circadianos, incluyendo, pero no limitándose a enfermedades de agravamiento nocturno, enfermedad cardiovascular, asma, enfermedades respiratorias, enfermedades del sistema nervioso central, enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide y osteoartritis.

Los recubrimientos se pueden modular para permitir en adición a un tiempo específico de liberación tiempos modificados de tránsito en el esófago, tramo gástrico, intestino delgado, colon o recto, mediante la inclusión de mucoadhesivos o bioadhesivos en la cubierta de gelatina o ser recubiertos, solos o en combinación con polímeros de liberación controlada, en la cubierta de gelatina.

30 Las formulaciones pueden comprender otros ingredientes activos tales como otros ingredientes activos inmunoestimulantes o inmunomoduladores, incluyendo por ejemplo ciclosporina, tacrolimus, sacrolimus, inosina o sus derivados.

La formulación se puede encapsular en cápsulas de gelatina dura, se puede llenar en un sobre, se puede utilizar como pulverización o como un supositorio.

### 35 Descripción detallada

La invención proporciona metilxantinas orales, muy especialmente en este caso una formulación de minicápsulas multiparticuladas sin soldadura de teofilina, pentoxifilina o A802715 en combinación con corticosteroides, muy especialmente dexametasona, prednisolona, prednisona o budesonida para administración a un paciente dos veces al día o una vez al día. Un producto descrito aquí comprende partículas de liberación prolongada que tienen cada una un núcleo que contiene uno o ambos ingredientes activos en una fase disolvente o líquida como una minicápsula sin soldadura, estando recubierto el núcleo con un recubrimiento polimérico que controla la velocidad de liberación que comprende copolímeros de metacrilato de amonio en una cantidad suficiente para alcanzar niveles plasmáticos terapéuticamente eficaces del producto de combinación durante al menos 12 o 24 horas. En una realización de la invención, el núcleo contiene un ingrediente activo, por ejemplo un corticosteroide, en una fase disolvente o líquida con otro fármaco, por ejemplo una metilxantina, incluido en una cubierta de gelatina, mezclado con los diferentes recubrimientos de la cubierta o incluido con la capa oleosa intermedia tamponante. Adicionalmente, el recubrimiento puede contener mucoadhesivos que aumentan el tiempo de residencia en los lugares particulares del tracto gastrointestinal. Tales mucoadhesivos se pueden aplicar junto con los polímeros que controlan la velocidad de liberación o se pueden añadir como un recubrimiento individual, por encima o por debajo del recubrimiento de control de la velocidad de liberación.

40

45

50

Las minicápsulas sin soldadura de metilxantinas y de corticosteroides se fabricaron según Freund Industrial Co, Ltd. Patente de Estados Unidos N° 5.882.680 (Cápsulas sin soldadura y método de fabricación de las mismas).

5 En un aspecto de la invención se proporciona un procedimiento de preparación de una formulación farmacéutica que comprende una pluralidad de minicápsulas, comprendiendo el procedimiento un proceso de formación de minicápsulas sin soldadura en donde dos soluciones diferentes, que no se disuelven una con otra o que se disuelven  
10 difícilmente una con otra, se ponen en contacto entre ellas, siendo las soluciones una solución de núcleo que contiene un ingrediente activo y que es una solución o una suspensión hidrófoba y una solución de cubierta que contiene un ingrediente activo. Las minicápsulas de la formulación tienen un diámetro de 0,5 mm a 5 mm y contienen al menos dos ingredientes activos diferentes. El procedimiento de formulación de las minicápsulas se selecciona de: (i) un procedimiento en el que una solución de núcleo se expelle a través de un orificio y una solución de cubierta se expelle a través de un orificio exterior para encapsular la solución de núcleo, siendo expelida después la esfera encapsulada resultante a una solución de enfriamiento o de endurecimiento y siendo gelificada o solidificada la solución de cubierta exterior; y (ii) un procedimiento en el que una suspensión mixta de cubierta/núcleo se procesa a través de una boquilla que tiene un único orificio. El procedimiento comprende además  
15 formar las minicápsulas resultantes en dicha formulación y el procedimiento tiene una característica seleccionada de (a) y (b) que siguen:

(a) las minicápsulas de la formulación contienen un ingrediente activo soluble en agua y un ingrediente activo soluble en aceite; y

20 (b) las minicápsulas se forman a partir de una solución de núcleo que contiene un ingrediente activo, y de una solución de cubierta que contiene un ingrediente activo y que forma, al estabilizarse, una cubierta, siendo el ingrediente activo contenido en la solución de cubierta el mismo o diferente que el ingrediente activo en la solución de núcleo.

El principio de la formación de minicápsulas sin soldadura es la utilización de la "tensión superficial", cuando dos soluciones diferentes (que no se disuelven o se disuelven difícilmente una con otra) se ponen en contacto entre ellas, que trabaja reduciendo el área de contacto de las dos soluciones diferentes.

Después de encapsular la solución de núcleo que se expelle a través de un orificio con un cierto diámetro, con la solución de cubierta que se expelle también a través de un orificio exterior, la esfera encapsulada se expelle entonces a una solución de enfriamiento o de endurecimiento y la solución de la cubierta exterior se gelifica o solidifica. Este resumen describe la formación de minicápsulas sin soldadura.

30 La solución de núcleo es principalmente una solución o una suspensión hidrófoba. La solución de cubierta exterior normalmente es a base de gelatina. Sin embargo también se puede encapsular una solución hidrófila con la existencia de una solución intermedia, que puede evitar el contacto directo de la solución de núcleo hidrófila con la cubierta exterior.

35 Con la boquilla que tiene un único orificio, se puede preparar una minicápsula o una perla de suspensión mixta de cubierta/núcleo.

Con la boquilla que tiene dos orificios (centro y exterior), se puede encapsular una solución hidrófoba.

Con la boquilla que tiene tres o más orificios se pueden procesar minicápsulas sin soldadura para diferentes aplicaciones. (Ref. Patente de Estados Unidos N° 5.882.680)

40 Utilizando el método de fabricación descrito anteriormente según la patente de Estados Unidos N° 5.882.680 para minicápsulas multiparticuladas sin soldadura, se produjeron minicápsulas multiparticuladas sin soldadura de nifedipino. Las minicápsulas sin soldadura terminadas tienen preferiblemente un diámetro medio de 0,50-5,00 mm, más especialmente en el intervalo 1,50 -1,80 mm.

45 Según una realización, una porción o todas las partículas de liberación prolongada comprenden además un recubrimiento de liberación inmediata aplicado sobre el recubrimiento polimérico que controla la velocidad de liberación, cuyo recubrimiento de liberación inmediata comprende metilxantina solubilizada o corticosteroide en una fase líquida.

En una realización alternativa, la formulación puede contener una porción de minicápsulas de liberación inmediata que comprenden cada una un núcleo de una metilxantina o un corticosteroide solubilizados en una fase líquida.

50 La formulación según la invención puede comprender también al menos dos poblaciones de minicápsulas sin soldadura de liberación prolongada que tienen dos perfiles de disolución diferentes *in vitro*.

También preferiblemente, la formulación según la invención proporciona un perfil de disolución en un medio pre-seleccionado de tal modo que aproximadamente 0-25 % del producto combinado se libera después de 1 hora; aproximadamente >25 % después de 3 horas; aproximadamente >50 % después de 6 horas; >80 % después de 12 horas.

En una realización alternativa, la formulación proporciona un perfil de disolución en un medio pre-determinado de tal modo que aproximadamente <15 % del producto combinado se libera después de 1 hora; aproximadamente >15 % se libera después de 3 horas;> 35 % se libera después de 9 horas; aproximadamente >45 % se libera después de 12 horas y al menos 80 % se libera después de 24 horas.

- 5 En una realización preferida más del 80 % de la formulación está comprendido en minicápsulas sin soldadura de liberación prolongada.

En una realización preferida el recubrimiento polimérico que controla la velocidad de liberación contiene copolímero de metacrilato de amonio Tipo A y copolímero de metacrilato de amonio Tipo B descritos en la USP/NF.

Tales copolímeros son fabricados y comercializados por Röhm, GmbH, Darmstadt, Germany.

- 10 Lo más preferiblemente el recubrimiento polimérico que controla la velocidad de liberación contiene una mezcla a 5:95 o 10:90 o 15:85 de Eudragit RL: Eudragit RS lo más especialmente Eudragit RL 12,5:Eudragit RS 12,5 o Eudragit RL30D:Eudragit RS30D o Eudragit E100 o Eudragit E PO o una combinación de los mismos.

- 15 Preferiblemente las minicápsulas sin soldadura de liberación prolongada después de la aplicación del recubrimiento polimérico que controla la velocidad de liberación se secan a una temperatura de aproximadamente 35-55 °C durante 12-24 horas.

En una realización preferida la formulación se encapsula, por ejemplo en una cápsula de gelatina dura.

Las minicápsulas sin soldadura de liberación prolongada se forman recubriendo las minicápsulas sin soldadura activas con el recubrimiento polimérico que controla la velocidad de liberación que comprende copolímeros de metacrilato de amonio tales como los comercializados con la marca EUDRAGIT.

- 20 Los polímeros EUDRAGIT son sustancias poliméricas tipo lacas basadas en acrilatos y/o metacrilatos. Los materiales poliméricos comercializados con la marca de fábrica EUDRAGIT RL y EUDRAGIT RS son resinas acrílicas que comprenden copolímeros de ésteres de ácido acrílico y ácido metacrílico con un bajo contenido en grupos de amonio cuaternario y están descritos en el folleto "EUDRAGIT" de Degussa GmbH en el que se dan datos fisicoquímicos detallados de estos productos. Los grupos amonio se presentan como sales y dan lugar a la permeabilidad de las películas de laca. EUDRAGIT RL es muy permeable o el RS es poco permeable, independiente del pH.

- 25 Se pueden preparar minicápsulas de liberación controlada tanto por pH como por tiempo (doble recubrimiento con EUDRAGIT® RL/RS y EUDRAGIT® FS30D) según Degussa (In-vivo evaluation of EUDRAGIT™ - A novel pH- and time-controlled multiple unit colonic drug delivery system, Skalsky B., *et al*, Controlled Release Society 31st Annual Meeting TRANSACTIONS).

- 30 Las minicápsulas de tránsito por el tracto gastrointestinal controlado por recubrimiento mucoadhesivo se forman recubriendo las minicápsulas sin soldadura activas con el recubrimiento polimérico que controla el tránsito que comprende, por ejemplo varias celulosas o derivados de celulosa tales como chitosán o los comercializados con el nombre de fábrica Carbopol®.

- 35 El recubrimiento polimérico que controla la velocidad de liberación se puede preparar aplicando a la minicápsula una pluralidad de recubrimientos de solución o suspensión de polímero, como se describe aquí más adelante. La solución o suspensión de polímero contiene el polímero o polímeros disueltos o suspendidos, respectivamente en un disolvente acuoso u orgánico adecuado o en una mezcla de disolventes, opcionalmente en presencia de un lubricante. Son lubricantes adecuados talco, ácido esteárico, estearato de magnesio y estearato de sodio. Un lubricante particularmente preferido es el talco.

- 40 La solución o suspensión de polímero puede incluir opcionalmente un agente plastificante. Los agentes plastificantes adecuados incluyen polietilenglicol, propilenglicol, glicerol, triacetina, dimetil ftalato, dietil ftalato, dibutil ftalato, dibutil sebacato o porcentajes variables de monoglicéridos acetilados.

Los disolventes orgánicos adecuados incluyen alcohol isopropílico (IPA) o acetona o una mezcla.

- 45 La solución o suspensión de polímero se puede aplicar a las minicápsulas preferiblemente utilizando un sistema automático tal como un procesador GLATT de lecho fluido, un sistema Vector Flow Coater o un Aeromatic o un sistema Vector Granurex Rotor Processor.

- 50 La solución/suspensión de polímero en la cantidad de 5-75 ml por kilogramo de minicápsulas se puede aplicar a las minicápsulas utilizando uno de los sistemas automáticos de procesamiento de lecho fluido listados, para dar el peso deseado de recubrimiento polimérico.

De acuerdo con la invención las minicápsulas cargadas con fármaco se recubren con los polímeros que controlan la velocidad de liberación para alcanzar una velocidad de disolución deseada. El fármaco liberado de estas



minicápsulas se controla por difusión ya que el polímero se hincha y se hace permeable, esto permite la liberación controlada en el tracto gastro intestinal. Con el fin de alcanzar un perfil de disolución adecuado, se deben tener en consideración los siguientes parámetros, procedimiento/condiciones eficientes, solubilidad/tamaño de partícula del fármaco, área superficial de la minicápsula, diámetro de la minicápsula e idoneidad del polímero de recubrimiento.

5 Ejemplo 1

Solución de núcleo

-- Corticosteroide (Dexametasona, Prednisolona, Prednisona o Budesonida)	50-200 gramos
-- PEG 400	50-500 gramos
-- Etanol	0-500 gramos
-- Aceite vegetal o mineral	1000 gramos

Solución de película

-- Metilxantina (p.ej. Teofilina)	30-50 %/en peso
-- Gelatina	18 %/en peso
-- Sorbitol	2 %/en peso
-- Agua purificada	según necesidades

Solución de recubrimiento polimérico

-- Eudragit RL	5 % p/p
-- Eudragit RS	95 % p/p
-- Talco	según necesidades
-- Diámetro de la minicápsula	1,50-2,00 mm

10 Las minicápsulas multiparticuladas sin soldadura de la combinación de metilxantina y corticosteroide se fabricaron según Freund Industrial Co. Ltd. Patente de Estados Unidos N° 5.882.680 (Cápsulas sin soldadura y método de fabricación de las mismas) y como se describe en la sección Compendio de la invención.

15 Con el fin de recubrir el núcleo de las minicápsulas sin soldadura, se pulverizó sobre las minicápsulas una solución de recubrimiento de Eudragit RL al 6,25 % (5 % p/p) y Eudragit RS (95 % p/p) disueltos en mezcla de alcohol isopropílico/acetona, utilizando un procesador automático de lecho fluido. Se añadió talco simultáneamente para evitar la aglomeración.

Las minicápsulas recubiertas se secaron en un secador controlado ambientalmente a 35-55 °C durante 12-24 horas para separar los disolventes residuales y aumentar la funcionalidad del recubrimiento de Eudragit.

Encapsulación liberación inmediata 10-90 %: liberación prolongada 10-90 %, lo más preferiblemente una relación 50:50.

20 Las minicápsulas sin soldadura de metilxantina/corticosteroide sin recubrir (50 % p/p en potencia) y las minicápsulas recubiertas con polímero (50 % p/p en potencia) procedentes de lo anterior se mezclaron utilizando un mezclador mecánico adecuado.

La mezcla resultante se llenó en cápsulas de gelatina adecuadas a la concentración teórica requerida.

Ejemplo 2

25 El Ejemplo 2 pretende ser un ejemplo de referencia y no es una realización de la invención.

Solución de núcleo

-- Metilxantina (Teofilina, pentoxifilina o A802715 USP/EP)	800 gramos
-- Gelatina	1100 gramos
-- Sorbitol	100 gramos
-- Agua purificada	4200 gramos

Solución de recubrimiento polimérico

-- Eudragit RS	95 % p/p
-- Eudragit RL	5 % p/p
-- Dietilftalato	5-10 % p/p
-- Talco	según necesidades
-- Diámetro de la minicápsula	1,50-2,00 mm

Las minicápsulas sin soldadura anteriores se fabricaron del mismo modo que en el Ejemplo 1 con las siguientes excepciones:

- 5
1. La metilxantina se añadió a la solución de núcleo y se trató con un homogeneizador de alta presión. La solución intermedia y la solución de película se excluyeron de este ejemplo.
  2. La solución de polímero incluyó un 5-10 % de plastificante.

Ejemplo 3

El Ejemplo 3 pretende ser un ejemplo de referencia y no es una realización de la invención.

Solución de núcleo

-- Corticosteroide (Dexametasona, Prednisolona, Prednisona o Budesonida)	5-50 %/en peso
-- PEG (200;300;400;600)	50-95 %/en peso
-- MCT (triglicéridos de ácidos grasos de cadena media)	100 %/en peso

10 Solución de película

-- Gelatina	10 - 25 %/en peso
-- Sorbitol	1 -5 %/en peso
-- Agua purificada	50 - 100 %/en peso

Solución de recubrimiento polimérico

-- Eudragit S	100 %/en peso
-- Alcohol isopropílico/acetona	según necesidades
-- Talco	según necesidades
-- Diámetro de la minicápsula	1,50 - 2,00 mm

Las minicápsulas sin soldadura anteriores se fabricaron del mismo modo que en el Ejemplo 1 con las siguientes excepciones:

- 15
1. La solución de núcleo se pre-trató con un molino con ultracentrífuga.
  2. Se utilizó Eudragit S como el recubrimiento polimérico para proporcionar un recubrimiento entérico a las minicápsulas con una liberación cero de fármaco durante 2-6 horas, para dirigir la liberación del fármaco al tracto gastrointestinal y para proporcionar un perfil de liberación pulsada.

20 Un porcentaje de las minicápsulas sin soldadura de corticosteroide con recubrimiento entérico (Ejemplo 3) y un porcentaje de las minicápsulas sin soldadura de metilxantina recubiertas del Ejemplo 2, se mezclaron como en el Ejemplo 1 y se llenaron en cápsulas de gelatina adecuadas a la concentración deseada.

Ejemplo 3a

El Ejemplo 3a pretende ser un ejemplo de referencia y no es una realización de la invención.

El núcleo y la película son como en el Ejemplo 3.

Solución de recubrimiento mucoadhesivo

## ES 2 401 185 T3

-- Etilcelulosa	5-20 g
-- PVP	0,5-5 g
-- Aceite de ricino	0-5 g
-- Estearato de magnesio	0,5-3 g
-- Acetona	50-300 g
-- Isopropanol	5-50 g

### Solución de recubrimiento polimérico

-- Eudragit RL	5 % p/p
-- Eudragit RS	95 % p/p
-- Diámetro de la minicápsula	1,50 mm

Las minicápsulas multiparticuladas sin soldadura de corticosteroide se fabricaron según Freund Industrial Co. Ltd. Patente de Estados Unidos Nº 5.882.680 (Cápsulas sin soldadura y método de fabricación de las mismas) y como se describe en la sección Compendio de la invención.

- 5 Para aplicar un recubrimiento mucoadhesivo, se disolvió una solución de recubrimiento de 7,0 % de etilcelulosa, 0,85 % de PVP y 1,0 % de estearato de magnesio en una mezcla de isopropanol/acetona y se pulverizó sobre las minicápsulas utilizando un procesador automático de lecho fluido. Se aplicó un polvo anti-aglomeración para evitar la aglomeración de las minicápsulas. Se secaron las minicápsulas recubiertas en un secador controlado ambientalmente durante 12 a 24 horas para eliminar los disolventes residuales.
- 10 Con el fin de recubrir adicionalmente las minicápsulas sin soldadura recubiertas con el mucoadhesivo, se pulverizó sobre las minicápsulas una solución de recubrimiento de Eudragit RL al 6,25 % (5 % p/p) y Eudragit RS (95 % p/p) disueltos en mezcla de alcohol isopropílico/acetona utilizando un procesador automático de lecho fluido. Se añadió talco simultáneamente para evitar la aglomeración.
- 15 Las minicápsulas recubiertas se secaron en un secador controlado ambientalmente durante 12 a 24 horas para separar los disolventes residuales.

Encapsulación - liberación inmediata 0-100 %/liberación prolongada 100-0 %.

- 20 Las minicápsulas sin soldadura de corticosteroide sin recubrir (10 % p/p en potencia) y las minicápsulas recubiertas con polímero (90 % p/p en potencia) procedentes de lo anterior se mezclaron utilizando un mezclador mecánico adecuado como en el Ejemplo 3. La mezcla resultante se llenó en cápsulas adecuadas de gelatina o en formato de pulverización a la concentración teórica requerida.

### Ejemplo 4

#### Solución de núcleo

-- Corticosteroide (Dexametasona, Prednisolona o Prednisona)	50-200 gramos
-- PEG 400	50-500 gramos
-- Etanol	0-500 gramos
-- Aceite vegetal o mineral	1000 gramos

#### Solución de película

-- Metilxantina (p.ej. Teofilina)	30-50 %/en peso
-- Gelatina	18 %/en peso
-- Sorbitol	2 %/en peso
-- Agua purificada	según necesidades

#### Solución intermedia

-- Aceite vegetal o mineral	1000 gramos
-----------------------------	-------------

Solución de película

-- Gelatina	225 gramos
-- Sorbitol	25 gramos
-- Agua purificada	750 gramos

Solución de recubrimiento mucoadhesivo

-- Etilcelulosa	5-20 g
-- PVP	0,5-5 g
-- Aceite de ricino	0-5 g
-- Estearato de magnesio	0,5-3 g
-- Acetona	50-300 g
-- Isopropanol	5-50 g

Solución de recubrimiento polimérico de control de la velocidad de liberación

-- Eudragit RL	5 % p/p
-- Eudragit RS	95 % p/p
-- Diámetro de la minicápsula	1,50 mm

5 Las minicápsulas multiparticuladas sin soldadura de la combinación de metilxantina y corticosteroide se fabricaron según Freund Industrial Co. Ltd. Patente de Estados Unidos N° 5.882.680 (Cápsulas sin soldadura y método de fabricación de las mismas) y como se describe en la sección Compendio de la invención.

10 Con el fin de recubrir el núcleo de las minicápsulas sin soldadura, se pulverizó sobre las minicápsulas una solución de recubrimiento de Eudragit RL al 6,25 % (5 % p/p) y Eudragit RS (95 % p/p) disueltos en mezcla de alcohol isopropílico/acetona utilizando un procesador automático de lecho fluido. Se añadió talco simultáneamente para evitar la aglomeración.

15 Para aplicar un recubrimiento mucoadhesivo, se disolvió una solución de recubrimiento de 7,0 % de etilcelulosa, 0,85 % de PVP y 1,0 % de estearato de magnesio en una mezcla de isopropanol/acetona y se pulverizó sobre las minicápsulas utilizando un procesador automático de lecho fluido. Se aplicó un polvo anti-aglomeración para evitar la aglomeración de las minicápsulas. Se secaron las minicápsulas recubiertas en un secador controlado ambientalmente durante 12 a 24 horas para eliminar los disolventes residuales.

20 Con el fin de recubrir adicionalmente las minicápsulas sin soldadura recubiertas con el mucoadhesivo, se pulverizó sobre las minicápsulas una solución de recubrimiento de Eudragit RL al 6,25 % (5 % p/p) y Eudragit RS (95 % p/p) disueltos en mezcla de alcohol isopropílico/acetona utilizando un procesador automático de lecho fluido. Se añadió talco simultáneamente para evitar la aglomeración.

Las minicápsulas recubiertas se secaron en un secador controlado ambientalmente a 33-35 °C durante 12 a 24 horas para separar los disolventes residuales y aumentar la funcionalidad del recubrimiento de Eudragit.

Encapsulación - liberación inmediata 10-90 %: liberación prolongada 10-90 %, lo más preferiblemente una relación 50:50.

25 Las minicápsulas sin soldadura de metilxantina/corticosteroide sin recubrir (50 % p/p en potencia) y las minicápsulas recubiertas con polímero (50 % p/p en potencia) procedentes de lo anterior se mezclaron utilizando un mezclador mecánico adecuado.

La mezcla resultante se llenó en cápsulas de gelatina adecuadas hasta la concentración teórica requerida.

La invención no se limita a las realizaciones descritas antes en esta memoria que pueden ser variadas en detalle.

Agentes anti cáncer en combinación con inhibidores de P-gp/P450

30 El desarrollo de resistencia a multifármacos sigue siendo uno de los más serios impedimentos para una quimioterapia eficaz y curativa en los pacientes de cáncer. La resistencia se desarrolla a partir de una respuesta natural de las células cancerosas a los fármacos anticáncer. Se cree que entendiendo estas respuestas celulares y los mecanismos de acción de fármacos específicos se podrían desarrollar protocolos terapéuticos y/o de tratamiento

más eficaces. La resistencia a los fármacos para los agentes de cáncer tales como vinblastina, docetaxel y palitaxel es a menudo un resultado de la acción de efluencia de la bomba de fármaco en la proteína de la membrana plasmática, P-gp o es debida al metabolismo oxidativo del agente anti-cáncer por el citocromo P450 en la pared intestinal.

- 5 Aunque es posible emplear algunos excipientes comúnmente utilizados, incluyendo tensioactivos y aceites para inhibir estas efluencias y rutas degradantes, a menudo es más eficaz administrar una combinación del agente anti-cáncer con otro fármaco que actúa como un inhibidor de P-gp/P450. Entre los inhibidores comúnmente utilizados están ciclosporina A, omeprazol, verapamilo y sus enantiómeros no tóxicos.

Ejemplo 5

- 10 El Ejemplo 5 pretende ser un ejemplo de referencia y no es una realización de la invención.

El tamoxifeno, un anti-estrógeno, se utiliza en el tratamiento del cáncer de mama. La resistencia al fármaco limita eventualmente la efectividad de los antiestrógenos en el tratamiento del cáncer de mama. Se ha intentado la inversión farmacológica de esta resistencia con R-verapamilo, un bloqueador de los canales de calcio bien tolerado. Se ha demostrado que la administración simultánea de antiestrógenos (tamoxifeno) con un enantiómero no tóxico de verapamilo (R-verapamilo) reduce significativamente el crecimiento del tumor, un hecho que se ha relacionado con la reducción en la expresión de la glucoproteína P (debido a la acción inhibidora de R-verapamilo), (Anticancer Res., 1991, 11,809-1).

- 15 Se prepara una formulación SEDDS (siglas de su denominación inglesa Self Emulsifying Drug Delivery System, sistema autoemulsionante de administración de fármacos) de tamoxifeno con aceite de ricino polioxil-hidrogenado. Se prepara una formulación que consiste en un aceite vegetal modificado (p.ej., aceite de ricino polioxil-hidrogenado), un tensioactivo (p.ej., TPGS), un co-disolvente (p.ej., propilenglicol) y una sal biliar (p.ej., desoxicolato de sodio) mediante la adición y mezcla sucesiva de cada componente. Se añade entonces el tamoxifeno a la formulación, que se mezcla vigorosamente para formar una mezcla homogénea límpida. Se añade finalmente el R-verapamilo y se disuelve rápidamente con agitación suave. La pre-microemulsión concentrada de tamoxifeno/R-verapamilo se forma entonces en microcápsulas sin soldadura según los métodos descritos en las patentes de Estados Unidos números 5.478.508 y 5.882.680 con una capa oleosa intermedia y una cubierta exterior de gelatina.

Formulación del núcleo

Ingredientes	% p/p
Tamoxifeno	2,5
R-verapamilo	2,5
Ácido desoxicólico no conjugado	5
Aceite de avena fraccionado	30
Cremofor EL o TPGS	30
PEG 400	30

Solución intermedia

Aceite vegetal	100
----------------	-----

Solución de cubierta

Ingredientes	% p/p
Gelatina	15-20
Sorbitol/Glicerina	1-5
Agua purificada	70-80

- 30 Ejemplo 5a

El Ejemplo 5a pretende ser un ejemplo de referencia y no es una realización de la invención.

- 35 Las minicápsulas de tamoxifeno/R-verapamilo de liberación prolongada se pueden formular también recubriendo las minicápsulas sin soldadura (descritas en el Ejemplo 5), con el recubrimiento polimérico que controla la velocidad de liberación que comprende Eudragit RS y Eudragit RL. La formulación para la solución de recubrimiento de Eudragit RL (5 % p/p) y Eudragit RS (95 % p/p) se indica a continuación.

Solución de recubrimiento polimérico de liberación prolongada

Ingredientes	% p/p
Eudragit RL 100 (5 %) /Eudragit RS 100 (95 %)	10-15
Acetona	30-35
Alcohol isopropílico	50-60
Agua	2,5-5,0

Agentes anti-VIH/SIDA en combinación con inhibidores de P-gp/P450

5 Las funciones de la glucoproteína P como un mecanismo de transporte de fármacos localizado en la membrana que tiene la capacidad de bombear activamente hacia fuera todos los inhibidores actualmente prescritos de la VIH-  
 10 proteasa (PIs) desde el citoplasma intracelular. Este efecto puede dar como resultado una limitación de la biodisponibilidad oral de los inhibidores de la proteasa y una limitación de la acumulación en las células que expresan P-gp así como una disminución de la capacidad para cruzar las barreras sangre-tejido tales como la barrera sangre-cerebro, la barrera sangre-testículos y la barrera materno-fetal. La glucoproteína P codificada por el gen MDR1 también ha sido implicada en el proceso de citotoxicidad y en la inducción de respuestas inmunitarias durante la infección por VIH. Los inhibidores de la proteasa de VIH, que son sustratos para P-gp incluyen; amprenavir (APV), indinavir (IDV), nelfinavir (NFV), ritonavir (RTV) y saquinavir (SQV). Similarmente al inmunodepresor ciclosporina A, muchos de estos PIs de VIH (con la posible excepción de IDV) actúan también como inhibidores de P-gp. Muchos de los inhibidores de la proteasa de VIH que son transportados por la P-gp se metabolizan por alguno de los citocromos (CYPs), especialmente CYP450 3A que constituye el 30 % y 70 % de los CYP450 totales en la mayor parte de los hígados e intestinos humanos, respectivamente. El efecto de P-gp y citocromo P450 sobre la limitación de la biodisponibilidad oral y la distribución tisular de los inhibidores de la proteasa tiene obvias implicaciones para la eficacia de los regímenes que contienen inhibidores de la proteasa. Es necesario formular una combinación en el sistema LEDDS, para incluir un inhibidor de P-gp/P450 en la formulación. El transporte por la P-gp de los inhibidores de la proteasa de VIH puede ser inhibido por los inhibidores de la P-gp tales como ciclosporina A, quinidina, verapamilo, y PSC833 (AIDS, 2000, 14, 235-6).

Ejemplo 6

El Ejemplo 6 pretende ser un ejemplo de referencia y no es una realización de la invención.

25 El saquinavir y el R-verapamilo se disuelven/suspenden en un triglicérido de cadena media (MCT) adecuado y se conforman en microcápsulas sin soldadura con un recubrimiento exterior de gelatina según los métodos descritos en las patentes de Estados Unidos números 5.478.508 y 5.882.680. La formulación del núcleo se indica a continuación. La formulación de la cubierta es la misma que se ha indicado en el Ejemplo 5.

Formulación del núcleo

Ingredientes	% p/p
Saquinavir	5-10
Ciclosporina A	5-10
MCT	80-90

30 Alternativamente el saquinavir y la ciclosporina A se pueden formular como minicápsulas separadas solubilizando/suspendiendo de nuevo en un triglicérido de cadena media (MCT) adecuado y conformándolos en microcápsulas sin soldadura con un recubrimiento exterior de gelatina según los métodos descritos en las patentes de Estados Unidos números 5.478.508 y 5.882.680. Las dos poblaciones de minicápsulas de saquinavir y ciclosporina A, se mezclan juntas después y se llenan en una cápsula de gelatina dura o en un sobre para administración.

Ejemplo 6a (Ejemplo de referencia)

35 La combinación de minicápsulas de saquinavir/ciclosporina puede ser gastro-protégida recubriendo las minicápsulas sin soldadura (descritas en el Ejemplo 6), con el polímero entérico, Eudragit S 12,5, proporcionando una liberación cero del fármaco en el estómago durante 4 horas. La formulación para la solución de recubrimiento de Eudragit S 12,5 se indica a continuación.

Solución de recubrimiento polimérico entérico

Ingredientes	% p/p
Eudragit S 12,5	50
Citrato de trietilo	1-5
Talco	10-15
Alcohol isopropílico	40-45

Ejemplo 7

El Ejemplo 7 pretende ser un ejemplo de referencia y no es una realización de la invención.

5 Es posible también formular una combinación de dos inhibidores de la proteasa del VIH, por ejemplo, una combinación de ritonavir/ lopinavir. En esta formulación, el ritonavir actúa como un potente inhibidor de la isoenzima CYP3A del citocromo hepático P450, disminuyendo de este modo el metabolismo y aumentando las concentraciones plasmáticas de lopinavir. El ritonavir y el lopinavir se solubilizan/suspenden en un triglicérido de cadena media (MCT) adecuado y se conforman en microcápsulas sin soldadura con un recubrimiento exterior de gelatina según los métodos descritos en las patentes de Estados Unidos números 5.478.508 y 5.882.680. La formulación del núcleo se indica a continuación. La formulación de la cubierta es la misma que se ha indicado en el Ejemplo 5.

Formulación del núcleo

Ingredientes	% p/p
Ritonavir	5-10
Lopinavir	5-10
MCT	80-90

Combinaciones anti-malaria

15 La quimioterapia precoz y eficaz para la malaria tiene un papel fundamental para reducir la morbilidad y la mortalidad especialmente porque es improbable que aparezca una vacuna en la próxima década. La resistencia a multifármacos ha sido descrita en la mayor parte del mundo y como resultado, la monoterapia o algunas de las quimioterapias de combinación disponibles para la malaria o son ineficaces o son menos eficaces. Se necesitan por tanto urgentemente nuevos regímenes antimalaria, y se recomienda ampliamente la quimioterapia antimalaria de combinación. Las combinaciones antimalaria pueden aumentar la eficacia, acortar la duración del tratamiento (y por ello aumentar el cumplimiento del mismo), y reducir el riesgo de parásitos resistentes que surgen por mutación durante la terapia. La terapia de combinación con fármacos antimalaria es el uso simultáneo de dos o más fármacos esquizontocidas sanguíneos con modos de acción independientes y diferentes dianas bioquímicas en el parásito. El concepto de terapia de combinación se basa en el potencial sinérgico o aditivo de dos o más fármacos, para mejorar la eficacia terapéutica y también para retrasar el desarrollo de resistencias a los componentes individuales de la combinación. Se sabe que las combinaciones basadas en artemisinina (p.ej. artesunato) mejoran las tasas de curación, reducen el desarrollo de resistencias y pueden reducir la transmisión de parásitos resistentes a los fármacos. El efecto total de las combinaciones de artemisinina (que pueden ser simultáneas o secuenciales) es reducir la posibilidad de recrudescimiento del parásito, reducir la presión de selección entre pacientes, y evitar la transmisión.

30 Ejemplo 8

Se añade polietilenglicol a agua purificada (50:50) en un recipiente adecuado y se mezcla utilizando un mezclador mecánico. Se añade entonces artesunato a la solución. En un recipiente separado, se añade sulfadoxina/primetamina (SP) a aceite vegetal. Se conforman entonces la solución de artesunato en polietilenglicol y la solución de SP en aceite vegetal en microcápsulas sin soldadura según los métodos descritos en las patentes de Estados Unidos números 5.478.508 y 5.882.680. La formulación del núcleo y la formulación intermedia se indican a continuación. La formulación de la cubierta es la misma que se ha indicado en el Ejemplo 5.

Formulación del núcleo

Ingredientes	% p/p
Artesunato	10-20
PEG 400	80-90

Solución intermedia

Sulfadoxina/primetamina	10-20
Aceite vegetal	80-90

Combinaciones anti-TB

Ejemplo 9

- 5 La tuberculosis (TB) se trata utilizando una combinación de fármacos (antibióticos). Como con el VIH, en el que a menudo se utiliza una combinación de fármacos antirretrovirales para ayudar a evitar resistencias y mantener una carga viral indetectable, la tuberculosis se trata normalmente con una combinación de fármacos para mantener el control sobre la infección. Algunas personas se infectan con cepas de *Mycobacterium tuberculosis* que son resistentes a uno o más de los fármacos comúnmente usados para tratar la tuberculosis, por lo tanto es esencial una
- 10 terapia de combinación para el tratamiento de la TB. Los fármacos usados en el tratamiento de la tuberculosis incluyen: isoniazida, rifampicina y pirazinamida. Es posible administrar estos fármacos como una combinación de formas farmacéuticas únicas (es decir tres comprimidos separados etc.), sin embargo es preferible combinar los fármacos en una forma farmacéutica. La tecnología de multipartículas (LEDDS) de la invención permite tal régimen de dosificación. Es posible formular los tres fármacos indicados antes (isoniazida, rifampicina y pirazinamida) como
- 15 minicápsulas individuales que más tarde se mezclan y combinan en una cápsula de gelatina dura para administración oral. Como hay tres ingredientes activos incluidos en una única forma farmacéutica para administración oral, es necesario maximizar la carga de los tres fármacos en sus respectivas minicápsulas. Esta carga máxima se facilita incorporando los fármacos respectivos tanto en la formulación del núcleo como en la cubierta de gelatina de las minicápsulas. Las formulaciones para los tres fármacos anti-TB se indican a continuación.
- 20 Las soluciones de formulación del núcleo y las soluciones de fármaco en gelatina se conforman entonces en microcápsulas sin soldadura según los métodos descritos en las patentes de Estados Unidos números 5.478.508 y 5.882.680.

Solución de núcleo 1

Ingredientes	% p/p
Isoniazida	10-20
MCT	80-90

Solución de cubierta 1

Ingredientes	% p/p
Gelatina	15-20
Sorbitol/Glicerina	1-5
Isoniazida	0-10
Agua purificada	70-80

25 Solución de núcleo 2

Ingredientes	% p/p
Rifampicina	10-20
MCT	80-90



Solución de cubierta 2

Ingredientes	% p/p
Gelatina	15-20
Sorbitol/Glicerina	1-5
Rifampicina	0-10
Agua purificada	70-80

Solución de núcleo 3

Ingredientes	% p/p
Pirazinamida	10-20
MCT	80-90

Solución de cubierta 3

Ingredientes	% p/p
Gelatina	15-20
Sorbitol/Glicerina	1-5
Pirazinamida	0-10
Agua purificada	70-80

Ejemplo 9a

- 5 Las minicápsulas de isoniazida, rifampicina y pirazinamida pueden ser gastro-protégidas por recubrimiento de las minicápsulas sin soldadura (descrito en el Ejemplo 9), con el polímero entérico, Eudragit S 12,5, proporcionando una liberación cero del fármaco en el estómago durante 4 horas. La formulación para la solución de recubrimiento de Eudragit S 12,5 se indica a continuación. También es posible incorporar los tres fármacos al recubrimiento polimérico para aumentar adicionalmente la carga de fármaco.

10 Solución de recubrimiento polimérico entérico

Ingredientes	% p/p
Isoniazida, rifampicina y pirazinamida	0-10
Eudragit S 12,5	50
Citrato de trietilo	1-5
Talco	10-15
Alcohol isopropílico	40-45

Combinación VIH/Malaria/TB

Ejemplo 10

- 15 La naturaleza multiparticulada de la tecnología LEDDS hace posible la combinación de fármacos anti-VIH/Malaria/TB en una formulación, formulando los fármacos individualmente en microcápsulas sin soldadura como se describe en los Ejemplos 6-9 y después mezclando, combinando y llenando las tres poblaciones de minicápsulas (VIH, Malaria y TB) en una o dos cápsulas de gelatina dura dependiendo de la dosis requerida.

Agentes anti-VIH/SIDA en combinación con inmunoestimulantes

Ejemplo 11 (Ejemplo de referencia)

- 20 Los inmunoestimulantes representan una clase emergente de fármacos para el tratamiento de trastornos infecciosos y cáncer. Los fosfonatos de nucleósidos acíclicos (ANPs) son factores inmunitarios solubles que desempeñan papeles críticos en los mecanismos de defensa frente a las infecciones. Algunos de estos agentes se usan en la práctica clínica contra diferentes infecciones, incluyendo hepatitis B (adefovir), VIH (tenofovir) e infecciones

5 asociadas al VIH (cidefovir). Se ha demostrado que los ANPs son inmunoestimulantes potentes. El principal mecanismo de acción antiviral de los ANPs es la inhibición de las DNA-polimerasas y/o transcriptasas inversas inducidas por el virus. Ellos reducen la replicación tanto de los DNA-virus como de los retrovirus. Combinando un inmunoestimulante tal como tenofovir con un inhibidor de la proteasa de VIH tal como amprenavir, se puede obtener un tratamiento más eficaz.

10 Se forma una emulsión aceite-en-agua cuando el amprenavir poco soluble (10-20 % p/p) se solubiliza/suspende en la fase oleosa (aceite mineral) y el tenofovir muy soluble (10-20 % p/p) se solubiliza en la fase acuosa. Se mezclan entonces ambos componentes de la emulsión con la cantidad requerida de tensioactivo (p.ej., TPGS). La emulsión de amprenavir/tenofovir se mezcla después vigorosamente para formar una mezcla homogénea límpida. La emulsión de amprenavir/tenofovir se conforma después en microcápsulas sin soldadura según los métodos descritos en las patentes de Estados Unidos números 5.478.508 y 5.882.680 con una capa intermedia oleosa y una cubierta exterior de gelatina. La formulación para la emulsión del núcleo se indica a continuación. Las formulaciones de la capa intermedia y de la capa de la cubierta son las mismas que se han indicado en el Ejemplo 5.

#### Formulación del núcleo

Ingredientes	% p/p
Amprenavir/tenofovir	10-20
Aceite mineral	10-20
Agua	70-80
TPGS	1-5

#### 15 Ejemplo 11a (Ejemplo de referencia)

Las minicápsulas de amprenavir/tenofovir de liberación prolongada se pueden formular también recubriendo las minicápsulas sin soldadura (descritas en el Ejemplo 11), con el recubrimiento polimérico que controla la velocidad de liberación que comprende Eudragit RS y Eudragit RL. La formulación para la solución de recubrimiento de Eudragit RL (5 % p/p) y Eudragit RS (95 % p/p) es la misma que se indica en el Ejemplo 5a.

#### 20 Combinación de nimodipino e inhibidores de P-gp/P450

##### Ejemplo 12

El Ejemplo 12 pretende ser un ejemplo de referencia y no es una realización de la invención.

25 El nimodipino se metaboliza por el sistema de citocromo P450. Combinando nimodipino con el inhibidor del citocromo P450, carbamazepina (anticonvulsivo), se puede aumentar la eficacia clínica del nimodipino (Clin Psychopharmacol., 1998, 18, 404-13). Una formulación SEDDS (sistema autoemulsionante de administración de fármacos) de nimodipino se prepara con aceite de ricino polioxil-hidrogenado. Se prepara una formulación que consiste en un aceite vegetal modificado (p.ej., aceite de ricino polioxil-hidrogenado), un tensioactivo (p.ej., TPGS), un co-disolvente (p.ej., propilenglicol) y una sal biliar (p.ej., desoxicolato de sodio) mediante la adición y mezcla sucesiva de cada componente. Se añade entonces el nimodipino a la formulación, que se mezcla vigorosamente para formar una mezcla homogénea límpida. Se añade finalmente la carbamazepina y se disuelve rápidamente con agitación suave. La pre-microemulsión concentrada de nimodipino/carbamazepina se conforma entonces en microcápsulas sin soldadura según los métodos descritos en las patentes de Estados Unidos números 5.478.508 y 5.882.680 con una capa intermedia oleosa y una cubierta exterior de gelatina. La formulación para la capa intermedia oleosa y la cubierta exterior de gelatina son las mismas que se indican en el Ejemplo 5.

#### 35 Formulación del núcleo

Ingredientes	% p/p
Nimodipino	2,5-5
Carbamazepina	2,5
Ácido desoxicólico no conjugado	5
Aceite de avena fraccionado	30
Cremofor EL o TPGS	30
PEG 400	30

Ejemplo 12a

El Ejemplo 12a pretende ser un ejemplo de referencia y no es una realización de la invención.

5 Las minicápsulas de nimodipino/carbamazepina de liberación prolongada se pueden formular también recubriendo las minicápsulas sin soldadura con el recubrimiento polimérico que controla la velocidad de liberación que comprende Eudragit RS y Eudragit RL. La formulación y el procedimiento de recubrimiento de Eudragit RL (5 % p/p) y Eudragit RS (95 % p/p) son los mismos que los indicados en el Ejemplo 5a.

**Ejemplo 13** (Ejemplo de referencia)

10 Se ha demostrado también que otro anticonvulsivo, ácido valproico, inhibe el metabolismo oxidativo presistémico de nimodipino, dando como resultado un aumento de las concentraciones plasmáticas de nimodipino cuando los dos fármacos se administran en combinación (Drugs Aging, 1995, 6, 229-42).

Se prepara una formulación SEDDS (sistema autoemulsionante de administración de fármacos) de nimodipino/ácido valproico con aceite de ricino polioxil-hidrogenado como se describe en el Ejemplo 12 anterior, reemplazando el ácido valproico a la carbamazepina en la formulación. Las minicápsulas de nimodipino/ácido valproico se pueden recubrir con un recubrimiento polimérico de Eudragit RS y Eudragit RL como se describe en el Ejemplo 12a.

15 Ejemplo 14 (Ejemplo de referencia)

Se ha demostrado también que el antihistamínico cimetidina produce una duplicación aproximada de la biodisponibilidad de nimodipino, como resultado del conocido efecto inhibitor de la cimetidina sobre el citocromo P450 (Drugs Aging, 1995, 6, 229-42).

20 Se prepara una formulación SEDDS (sistema autoemulsionante de administración de fármacos) de nimodipino/cimetidina con aceite de ricino polioxil-hidrogenado como se describe en el Ejemplo 12 anterior, reemplazando la cimetidina a la carbamazepina en la formulación. Las minicápsulas de nimodipino/cimetidina se pueden recubrir con un recubrimiento polimérico de Eudragit RS y Eudragit RL como se describe en el Ejemplo 12a.

Combinación de ramipril y rosiglitazona para terapia de la diabetes

Ejemplo 15

25 El ramipril pertenece a una clase de fármacos llamados inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE) que se usan para tratar la hipertensión y la insuficiencia cardíaca y para prevenir la insuficiencia renal debida a hipertensión y diabetes. La ACE es importante porque produce la proteína, angiotensina II. La angiotensina II contrae los músculos de la mayor parte de las arterias del cuerpo, incluyendo el corazón, estrechando de este modo las arterias y elevando la tensión arterial. En el riñón, el estrechamiento causado por la angiotensina II eleva también la tensión arterial y reduce el flujo sanguíneo. Los inhibidores de la ACE tales como ramipril bajan la tensión arterial al reducir la producción de angiotensina II, relajando de este modo los músculos arteriales y ensanchando las arterias. En los riñones, el ensanchamiento de las arterias reduce también la tensión arterial y aumenta el flujo sanguíneo. El ramipril reduce el progreso de la insuficiencia renal en pacientes con diabetes.

35 La rosiglitazona es un fármaco que reduce la cantidad de glucosa (azúcar) en la sangre. Pertenece a una clase de fármacos anti-diabéticos llamados "tiazolidindionas" que se usan en el tratamiento de la diabetes tipo II. Aunque ambos fármacos son eficaces en el tratamiento de la diabetes, sería preferible combinar ambos fármacos en una forma farmacéutica singular. El sistema LEDDS proporciona la tecnología que permite tal combinación.

40 Se añade polietilenglicol a agua purificada (50:50) en un recipiente adecuado y se mezcla utilizando un mezclador mecánico. Aunque la rosiglitazona es soluble en una solución acuosa tamponada (ácida), se añade una cantidad adecuada de ácido cítrico a la mezcla PEG/agua, para llevar la solución a un valor de pH predeterminado. La rosiglitazona se añade entonces a la solución. En un recipiente separado, se añade ramipril (altamente lipófilo) a aceite vegetal. Se conforman entonces la solución de rosiglitazona y la solución de ramipril en aceite vegetal en microcápsulas sin soldadura según los métodos descritos en las patentes de Estados Unidos números 5.478.508 y 5.882.680. La formulación del núcleo y la formulación intermedia se indican a continuación. La formulación de la cubierta es la misma que la indicada en el Ejemplo 5.

Formulación del núcleo

Ingredientes	% p/p
Rosiglitazona	10-20
Ácido cítrico anhidro (para ajustar pH)	
PEG 400/agua	80-90

Solución intermedia

Ramipril	10-20
Aceite vegetal	80-90

Ejemplo 15a (Ejemplo de referencia)

- 5 La minicápsula de combinación de rosiglitazona/ramipril puede ser gastro-protégida recubriendo las minicápsulas sin soldadura (descritas en el Ejemplo 14), con el polímero entérico, Eudragit L 30 D-55, proporcionando una liberación cero de fármaco en el estómago durante 4 horas. El Eudragit L 30 D-55 es insoluble en medio ácido, pero se disuelve por encima de pH 5,5 y se usa debido al hecho de que la solubilidad de la rosiglitazona se reduce cuando aumenta el pH en el intervalo fisiológico. La formulación para la solución de recubrimiento de Eudragit L 30 D-55 se indica a continuación. El procedimiento de recubrimiento es el mismo que el indicado en el Ejemplo 5a.

Formulación de recubrimiento polimérico entérico

Ingredientes	% p/p
Eudragit L 30 D-55	50-60
Talco	5-10
Citrato de trietilo	1-5
Agua	35-45

- 10 Combinaciones de las estatinas con inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina (ACE)

Ejemplo 16

Los Ejemplos 16 y 16a pretenden ser un ejemplo de referencia y no son una realización de la invención.

- 15 La simvastatina es un fármaco que reduce el colesterol. Inhibe la producción de colesterol por el hígado. Reduce el colesterol global en sangre así como los niveles sanguíneos del colesterol LDL. Se cree que el colesterol LDL es el colesterol "malo" que es principalmente responsable del desarrollo de la enfermedad de las arterias coronarias. Como se ha mencionado antes, el ramipril pertenece a una clase de fármacos llamados inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina (ACE) que se utilizan para tratar la hipertensión y la insuficiencia cardíaca. En la prevención de la enfermedad cardiovascular (CVD), a menudo es necesario administrar más de un fármaco, reduciendo de este modo simultáneamente una serie de factores de riesgo de la CVD. En el caso de la co-
- 20 administración de una de las estatinas (simvastatina) y un inhibidor de la ACE (ramipril), se tratan los factores de riesgo asociados con el colesterol LDL y la tensión arterial. Como con la mayor parte de las terapias de combinación de fármacos, es beneficioso administrar los ingredientes activos en una dosis unitaria. El sistema LEDDS proporciona la tecnología que hace esto posible.

- 25 La simvastatina y el ramipril se formulan como minicápsulas separadas solubilizando/suspendiendo los ingredientes activos en un triglicérido de cadena media (MCT) adecuado y conformándolos en microcápsulas sin soldadura con un recubrimiento exterior de gelatina según los métodos descritos en las patentes de Estados Unidos números 5.478.508 y 5.882.680. La formulación de la cubierta exterior de gelatina es la misma que la indicada en el Ejemplo 5. Las dos poblaciones de minicápsulas de simvastatina y ramipril, se mezclan juntas después y se llenan en una cápsula de gelatina dura para administración oral.

- 30 Formulación del núcleo de simvastatina

Ingredientes	% p/p
Simvastatina	10-20
MCT	80-90

Formulación del núcleo de ramipril

Ingredientes	% p/p
Ramipril	10-20
MCT	80-90

Ejemplo 16a (Ejemplo de referencia)

Las minicápsulas de simvastatina y ramipril de liberación prolongada se pueden formular también recubriendo las minicápsulas sin soldadura (descritas en el Ejemplo 16), con el recubrimiento polimérico que controla la velocidad de liberación, que comprende Eudragit RS y Eudragit RL. El procedimiento de formulación y recubrimiento para el Eudragit RL (5 % p/p) y Eudragit RS (95 % p/p) es el mismo que el indicado en el Ejemplo 5a.

Combinaciones de las estatinas con Co-enzima Q10

Ejemplo 17

El Ejemplo 17 pretende ser un ejemplo de referencia y no es una realización de la invención.

La coenzima Q10 (CoQ 10) o ubiquinona es esencialmente una vitamina o sustancia tipo vitamina. Se sabe que la CoQ 10 está altamente concentrada en las células del músculo cardíaco debido a las altas necesidades de energía de este tipo de células. La insuficiencia cardíaca congestiva (a partir de una amplia variedad de causas) se ha relacionado fuertemente con niveles de CoQ10 en sangre y en tejidos significativamente bajos. La gravedad de la insuficiencia cardíaca tiene relación con la gravedad de la deficiencia de CoQ10 (Proc. Natl. Acad. Sci., 1995, 82, 901-904). Como se ha indicado en el Ejemplo 16, hay claros beneficios en co-administrar fármacos en la prevención de la enfermedad cardiovascular (CVD). En este caso, la co-administración de coenzima Q10 con simvastatina tiene como resultado el tratamiento simultáneo de la insuficiencia cardíaca congestiva y de los niveles altos de colesterol respectivamente. De nuevo el sistema LEDDS proporciona la tecnología para hacer posible este producto de combinación.

La simvastatina y la coenzima Q10 se formulan como minicápsulas separadas solubilizando/suspendiendo los ingredientes activos en un triglicérido de cadena media (MCT) adecuado y conformándolos en microcápsulas sin soldadura con un recubrimiento exterior de gelatina según los métodos descritos en las patentes de Estados Unidos números 5.478.508 y 5.882.680. La formulación de la cubierta exterior de gelatina es la misma que la indicada en el Ejemplo 5. Las dos poblaciones de minicápsulas de simvastatina y ramipril, se mezclan juntas después y se llenan en una cápsula de gelatina dura para administración oral. La formulación de la simvastatina es la misma que se indica en el Ejemplo 16. Ambas poblaciones de minicápsulas se pueden recubrir también con un polímero de liberación prolongada como se describe en el Ejemplo 16a.

Formulación del núcleo de co-enzima Q10

Ingredientes	% p/p
Co-enzima Q 10	10-20
MCT	80-90

Combinaciones de las estatinas con diuréticos tiazidas, betabloqueadores, inhibidores de la ACE, ácido fólico, co-enzima Q10 y anticoagulantes

Ejemplo 18

Como se ha indicado, el riesgo de enfermedad cardiovascular se puede reducir tratando todos los factores de riesgo simultáneamente. Los factores de riesgo incluyen; colesterol LDL (tratado con simvastatina), tensión arterial (tratada con el inhibidor de la ACE ramipril, el diurético hidroclorotiazida o el bloqueador de los canales de calcio nimodipino), arritmia (tratada con el betabloqueador atenolol), homocisteína sérica (tratada con ácido fólico), y función de las plaquetas (tratada con el anticoagulante aspirina). Para facilidad de administración y para simplificar el régimen de tratamiento de prevención de la CVD, es preferible que algunos o todos los fármacos mencionados antes sean formulados en una única forma farmacéutica. Obviamente con el gran número de ingredientes activos implicados, puede ser difícil alcanzar las cargas de fármacos necesarias utilizando formas farmacéuticas convencionales. El aumento de solubilidad conferido a los ingredientes activos utilizando la tecnología LEDDS se puede usar sin embargo para alcanzar las cargas deseadas.

Se prepararan minicápsulas de simvastatina, coenzima Q10, ramipril, hidroclorotiazida, nimodipino, y atenolol solubilizando/suspendiendo los ingredientes activos en un triglicérido de cadena media (MCT) adecuado y conformándolos en microcápsulas sin soldadura con un recubrimiento exterior de gelatina según los métodos descritos en las patentes de Estados Unidos números 5.478.508 y 5.882.680. Estas minicápsulas se pueden formular también para incluir las concentraciones requeridas de aspirina y ácido fólico ya sea en el núcleo o ya sea en la cubierta exterior de gelatina. En casos en que las cargas de fármacos son particularmente altas, se pueden incorporar también en la cubierta ingredientes farmacéuticos activos extra. La formulación de las formulaciones del núcleo para la simvastatina, ramipril y coenzima Q10 es la misma que en los Ejemplos 16-17. Las diferentes poblaciones de minicápsulas (algunas o todas), se mezclan juntas después y se llenan en una cápsula de gelatina dura para administración oral. La formulación de la simvastatina es la misma que la indicada en el Ejemplo 16. Las

poblaciones de minicápsulas se pueden recubrir también con un polímero de liberación prolongada como se describe en el Ejemplo 16a.

Formulación del núcleo de hidroclorotiazida

Ingredientes	% p/p
Hidroclorotiazida	10-20
MCT	80-90

Formulación del núcleo de nimodipino

Ingredientes	% p/p
Nimodipino	10-20
MCT	80-90

5 Formulación del núcleo de atenolol

Ingredientes	% p/p
Atenolol	10-20
MCT	80-90

Solución de cubierta

Ingredientes	% p/p
Gelatina	15-20
Sorbitol/Glicerina	1-5
Agua purificada	70-80
Ácido fólico	1-5
Aspirina	1-5

Combinaciones de antimetabolito y aspirina

Ejemplo 19 (Ejemplo de referencia)

10 La hidroxiurea pertenece al grupo de fármacos llamados antimetabolitos. Se usa para tratar algunos tipos de cáncer y para evitar episodios de dolor asociados con la anemia drepanocítica. Se ha demostrado que cuando se coadministra la hidroxiurea con una pequeña dosis de aspirina y se da a personas con trombocitemia, es más efectiva en prevenir serias hemorragias y otras complicaciones que el hidrocloreuro de anagrelide (el ingrediente farmacéutico activo actualmente utilizado para tratar la enfermedad) (N Engl J Med., 2005, 353, 33-45).

15 La hidroxiurea (fácilmente soluble en agua) se descompone en presencia de humedad y por lo tanto se debe formular en una fase oleosa. La hidroxiurea y la aspirina se solubilizan/suspenden en un triglicérido de cadena media (MCT) adecuado y se conforman en microcápsulas sin soldadura con un recubrimiento exterior de gelatina según los métodos descritos en las patentes de Estados Unidos números 5.478.508 y 5.882.680. La formulación de la cubierta exterior de gelatina es la misma que la indicada en el Ejemplo 5.

Formulación del núcleo

Ingredientes	% p/p
Hidroxiurea	10-20
Aspirina	1-2
MCT	80-90

20 Antígenos en combinación con adyuvantes

Ejemplo 20 (Ejemplo de referencia)

5 Los antígenos asociados a tumores (TAAs) son estructuras (esto es, proteínas, enzimas o carbohidratos) que están presentes en las células tumorales y que están relativamente ausentes o reducidas en las células normales. En virtud de ser casi exclusivos de las células tumorales, los TAAs proporcionan dianas al sistema inmunitario para reconocer y causar su destrucción. La naturaleza de los antígenos asociados a tumores fue desconocida durante mucho tiempo. Muchos de los estudios clínicos iniciales de vacunas contra tumores específicos implicaban la utilización de células tumorales como una fuente de antígenos asociados a tumores. Estas células tumorales se obtuvieron del paciente y se hicieron no viables por irradiación o inactivación de las células tumorales de forma que sólo quedaron los fragmentos de membrana para uso como una vacuna. La preparación de las células tumorales se combinó después con un "adyuvante" antes de la administración.

10 Un adyuvante es un agente, tal como BCG (Bacillus Calmette-Guerin), que aumentará la respuesta inmunitaria a los TAAs. Cuando se considera la administración oral de antígenos, la estabilidad es un problema importante. La estabilidad generalmente se confiere sobre biomoléculas muy lábiles (p.ej. antígenos) secándolas en cristales de azúcar. Sin embargo la actividad de estas biomoléculas puede ser conservada por suspensión en perfluorocarbono (PFC) líquido. Es posible por lo tanto formular antígenos orales en combinación con un adyuvante adecuado (p.ej., BCG, MF59 y Saponina Qs-21) mediante encapsulación de suspensiones de biomoléculas en microesferas cristalinas de PFC en una cápsula de gelatina (LEDDS) y posterior recubrimiento de las cápsulas para conferir protección frente al ataque proteolítico.

20 Las microesferas cristalinas de antígeno carcinoembrionario (CEA) (preparado por secado en cristales de azúcar) se añaden a PFC líquido y se agitan para obtener una suspensión homogénea. La suspensión de antígeno carcinoembrionario /PFC se conforma entonces en microcápsulas sin soldadura según los métodos descritos en las patentes de Estados Unidos números 5.478.508 y 5.882.680 con una cubierta exterior de gelatina. Se añade el adyuvante saponina Qs-21 (buena solubilidad acuosa) a la solución de cubierta de gelatina.

Formulación del núcleo

Ingredientes	% p/p
Antígeno carcinoembrionario	10
PFC Líquido	90

Formulación de la cubierta

Ingredientes	% p/p
Gelatina	15-20
Sorbitol/Glicerina	1-5
Adyuvante saponina Qs-21	1-10
Agua purificada	70-80

25 Combinación de inhibidor de bomba de protones, antibiótico anti-H-pilori, bloqueador H y protector de la mucosa estomacal

Ejemplo 21

30 El inhibidor de la bomba de protones, omeprazol, se formula en combinación con el bloqueador H, cimetidina, como un núcleo de emulsión en una población de minicápsulas. Se forma la emulsión aceite-en-agua cuando el omeprazol (10-20 % p/p) se solubiliza/suspende en la fase oleosa (aceite mineral) y la cimetidina (10-20 % p/p) se solubiliza/suspende en la fase acuosa. Ambos componentes de la emulsión se mezclan después con la cantidad requerida de tensioactivo (p.ej., TPGS). La emulsión de omeprazol/cimetidina se mezcla entonces vigorosamente para formar una mezcla homogénea límpida. La emulsión de omeprazol/cimetidina se conforma entonces en microcápsulas sin soldadura según los métodos descritos en las patentes de Estados Unidos números 5.478.508 y 35 5.882.680 con una capa intermedia oleosa y una cubierta exterior de gelatina. Si fuera necesario, ambos ingredientes activos se pueden incluir también en la capa intermedia. La formulación para la emulsión del núcleo se indica a continuación. Las formulaciones de la capa intermedia y de la capa de cubierta son las mismas que las indicadas en el Ejemplo 5. Estas minicápsulas de omeprazol/cimetidina son gastroprotegidas mediante el recubrimiento de las minicápsulas sin soldadura con el polímero entérico, Eudragit S 12,5, proporcionando una liberación cero del fármaco en el estómago durante 4 horas. La formulación para la solución de recubrimiento de Eudragit S 12,5 es la misma que se indica en el Ejemplo 6a detallada a continuación. El procedimiento de recubrimiento es el mismo que se indica en el Ejemplo 5a.

45 Se produce una segunda población de minicápsulas que contiene tetraciclina en el núcleo y el protector de la mucosa estomacal subsalicilato de bismuto en la capa intermedia. Incorporando el subsalicilato de bismuto en la capa intermedia oleosa, el estómago quedará protegido antes de la liberación del antibiótico. La solución de

5 tetraciclina del núcleo y la suspensión de subsalicilato de bismuto de la fase intermedia oleosa se conforman entonces en microcápsulas sin soldadura según los métodos descritos en las patentes de Estados Unidos números 5.478.508 y 5.882.680 con una cubierta exterior de gelatina. La cubierta exterior de gelatina es la misma que se indica en el Ejemplo 5. Las dos poblaciones de minicápsulas, se mezclan entonces conjuntamente y se llenan en una cápsula de gelatina dura para administración oral.

Población de minicápsulas 1

Formulación del núcleo de omeprazol/cimetidina

Ingredientes	% p/p
Omeprazol/cimetidina	10-20
Aceite mineral	10-20
Agua	70-80
TPGS	1-5

Población de minicápsulas 2

Formulación del núcleo de tetraciclina

Ingredientes	% p/p
Tetraciclina	10-20
PEG 400/agua	80-90

10 Solución intermedia de subsalicilato de bismuto

Ingredientes	% p/p
Subsalicilato de bismuto	10-20
Aceite vegetal	80-90

15 En todos los casos de la tecnología de microcápsulas sin soldadura una entidad activa se puede dispersar en un medio de encapsulación, la misma entidad activa o una diferente puede estar presente en un núcleo, y/o la misma entidad activa o una diferente puede estar presente en una capa o recubrimiento. La entidad activa puede estar en forma sólida o semi-sólida. Una entidad activa solubilizada en un disolvente o en una fase líquida puede estar, alternativa o adicionalmente, presente en un núcleo.

20 Puede haber una serie de diferentes poblaciones que contienen los mismos ingredientes activos o diferentes en la formulación. Tales poblaciones pueden tener a su vez sub-poblaciones, por ejemplo una formulación de ingredientes activos para liberación inmediata, liberación controlada o liberación prolongada con diferentes recubrimientos/capas para controlar el tiempo y/o el lugar de liberación del ingrediente activo. Existe un amplio intervalo de posibilidades dentro del alcance de la invención.

Por ejemplo, una formulación puede comprender una pluralidad de microcápsulas sin soldadura que tienen al menos dos poblaciones seleccionadas de:

- 25 una primera población de minicápsulas en la que las minicápsulas comprenden un núcleo que contiene un ingrediente activo y un medio de encapsulación, teniendo las minicápsulas un diámetro de 0,5 mm a 5 mm;
- una segunda población de minicápsulas en la que las minicápsulas comprenden una pluralidad de partículas que contienen una entidad activa dispersada en un medio de encapsulación, teniendo las minicápsulas un diámetro de 0,5 mm a 5 mm; y
- una tercera población de micro o mini partículas en la que las minicápsulas comprenden un núcleo inerte y al menos una capa alrededor del núcleo, conteniendo la capa un ingrediente activo.

30 Un ejemplo de un ingrediente farmacéutico activo usado como modelo para demostrar el intervalo de formulaciones posibles es el nimodipino. Las formulaciones de una dihidropirimidina están descritas en la solicitud PCT en tramitación con la presente invención, titulada "Formulaciones de dihidropirimidina" presentada el 27 de septiembre de 2005. El nimodipino es un derivado de dihidropiridina y pertenece a la clase de agentes farmacológicos conocidos como bloqueadores de los canales de calcio. Los procesos contráctiles de las células del músculo liso son dependientes de los iones de calcio, que entran en estas células durante la despolarización como corrientes transmembranales iónicas lentas. El nimodipino inhibe la transferencia del ion calcio a estas células y por lo tanto



5 inhiere las contracciones del músculo liso vascular. El nimodipino es una sustancia cristalina amarilla, prácticamente insoluble en agua. El nimodipino se formula típicamente como cápsulas de gelatina blanda para administración oral. El nimodipino está indicado para la mejora del rendimiento neurológico reduciendo la incidencia y la gravedad de los déficits isquémicos en los pacientes con hemorragia subaracnoide procedente de la ruptura de aneurismas intracraneales berry sin tener en cuenta su condición neurológica post-ictus. El modo preciso de acción no está claro.

Ejemplo 22

El Ejemplo 22 pretende ser un ejemplo de referencia y no es una realización de la invención.

Solución de núcleo	% p/p
-- Nimodipino micronizado USP/EP	11,7 %
--PEG 400	46,6 %

Solución intermedia	% p/p
--Triglicéridos de cadena media (MCT)	2,4 %
-- Acetato isobutilato de sacarosa (SAIB)	9,4 %

10

Solución de la película	% p/p
-- Gelatina	30 %
-- Agua purificada	según necesidades
-- Diámetro de la minicápsula	1,50-1,80 mm

Las minicápsulas multiparticuladas sin soldadura de nimodipino de liberación inmediata (IR) se fabricaron según Freund Industrial Co. Ltd Patente de Estados Unidos N° 5.882.680 (Cápsulas sin soldadura y método de fabricación de las mismas) y como se describe en la sección Compendio de la invención. Las minicápsulas multiparticuladas producidas en este ejemplo alcanzaron un perfil de disolución de liberación inmediata como sigue.

15 Método de disolución

Aparato:	Vankel VK7025 completamente automatizado con Cary Win UV
Medio de disolución:	Jugo gástrico con 1 % de SDS pH 1,2 (900 ml)
Agitación:	USP Aparato 2 (Paletas) a 100 rpm
UV:	330 nm

Perfil de disolución de minicápsulas multiparticuladas sin soldadura de nimodipino de liberación inmediata Lote MY11

Tiempo (Min)	0	15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	165	180	195	210	225	240
Lote MY11 % liberado	0	8	22	34	44	52	58	64	69	74	78	82	85	89	92	95	99

20 El producto de liberación inmediata se llenó entonces en cápsulas de gelatina dura a la dosis teórica requerida. Además la invención permite que el producto de liberación inmediata (IR) se produzca en combinación con un producto en minicápsulas multiparticuladas de liberación prolongada (SR) o liberación controlada (CR) en proporciones variables de IR:SR/CR. Las minicápsulas de liberación inmediata se pueden combinar con un componente de minicápsulas de liberación prolongada o liberación controlada en la siguientes proporciones (p/p en potencia) p.ej. 10 % de minicápsulas de liberación inmediata (IR) + 90 % de minicápsulas de liberación prolongada (SR)/liberación controlada (CR); 20 % de IR + 80 % de SR/CR; 30 % de IR + 70 % de SR/CR; 40 % de IR + 60 % de SR/CR y 50 % de IR + 50 % de SR/CR.

25

Ejemplo 23

El Ejemplo 23 pretende ser un ejemplo de referencia y no es una realización de la invención.

## ES 2 401 185 T3

Solución de núcleo	% p/p
-- Nimodipino micronizado USP/EP	11,7 %
--PEG 400	46,6 %

Solución intermedia	% p/p
-- MCT	2,4 %
-- SAIB	9,4 %

Solución de la película	% p/p
-- Gelatina	20,2 %
-- Sorbitol	3,0 %
-- Ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HP55)	6,1 %
-- Hidróxido de sodio (NaOH)	0,7 %

Las minicápsulas del Ejemplo 23 anterior se fabricaron según Freund Industrial Co. Ltd Patente de Estados Unidos N° 5.882.680 (Cápsulas sin soldadura y método de fabricación de las mismas).

- 5 Con el fin de controlar la liberación (SR) del nimodipino durante un período de tiempo largo, se añadió ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HP55) a la solución de la película para que actúe como agente retardante que controla la liberación del nimodipino durante un período dado. Las minicápsulas multiparticuladas producidas en este ejemplo alcanzaron un perfil de disolución de liberación prolongada/controlada como sigue.

Método de disolución

Aparato:	Vankel VK7025 completamente automatizado con Cary Win UV
Medio de disolución:	Jugo gástrico con 1 % de SDS pH 1,2 (900 ml)
Agitación:	USP Aparato 2 (Paletas) a 100 rpm
UV:	330 nm

- 10 Perfil de disolución de minicápsulas multiparticuladas sin soldadura de nimodipino de liberación inmediata Lote MY21

Tiempo (Min)	0	15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	165	180	195	210	225	240
Lote MY21 % liberado	0	2	3	3	4	6	11	21	32	44	55	65	74	82	89	96	101

Las minicápsulas multiparticuladas se llenaron en cápsulas de gelatina dura adecuadas a la dosis teórica requerida, típicamente 30/60/90/120 o 180 mg. Además las minicápsulas multiparticuladas de SR/CR se pueden combinar con una minicápsula multiparticulada de liberación inmediata en diferentes proporciones de SR/CR: IR (% por ciento de Ejemplo 23+22). Las proporciones de combinación de IR + SR/CR son como en el Ejemplo 22.

15

Ejemplo 24

El Ejemplo 24 pretende ser un ejemplo de referencia y no es una realización de la invención.

Solución de núcleo	% p/p
-- Nimodipino micronizado USP/EP	37,5 %
-- Gelatina	56,3 %
-- Sorbitol	6,3 %
-- Agua purificada	según necesidades

## ES 2 401 185 T3

Solución de recubrimiento polimérico	% p/p
-- Eudragit RS	85 % p/p
-- Eudragit RL	5 % p/p
-- Sebacato de dibutilo	10 % p/p
-- Talco	según necesidades
-- Diámetro de la minicápsula	1,50-1,80 mm

Las anteriores minicápsulas sin soldadura se fabricaron del mismo modo que en los Ejemplos 22 & 23 con las siguientes excepciones:

1. La solución de núcleo se trató con un homogeneizador de alta presión.
2. La solución intermedia y la solución de la película se excluyeron de este ejemplo.
- 5 3. La solución de recubrimiento polimérico incluyó un 10 % de plastificante. Los Eudragit RS/RL se ajustaron proporcionadamente.

10 El procedimiento utilizado para fabricar las minicápsulas multiparticuladas en este ejemplo en principio fue el mismo que se utilizó en los Ejemplos 22 & 23 con la excepción de que solamente se usó un sistema de dosificación de un orificio en lugar del sistema normal de dosificación de múltiple orificios. Utilizando un único orificio de dosificación se producen pelets o esferas de gelatina sólida uniformes con un tamaño de partícula especificado. Este método produce una esfera duradera en un formato de gelatina que incluye el ingrediente activo que a su vez hace que la esfera o pelet multiparticulado sea procesado adicionalmente con diferentes sistemas de recubrimiento con polímeros.

15 Las minicápsulas multiparticuladas producidas en este ejemplo alcanzaron un perfil de disolución de liberación prolongada/controlada como sigue.

### Método de disolución

Aparato:	Vankel VK7025 completamente automatizado con Cary Win UV
Medio de disolución:	Jugo gástrico con 1 % de SDS pH 1,2 (900 ml)
Agitación:	USP Aparato 2 (Paletas) a 100 rpm
UV:	330 nm

Perfil de disolución de minicápsulas multiparticuladas sin soldadura de nimodipino de liberación prolongada Lote MY22

Tiempo (Min)	0	15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	165	180	195	210	225	240
Lote MY22 % liberado	0	2	3	3	4	5	6	8	10	12	15	19	22	26	31	36	41

20 Además la invención permite la combinación de una minicápsula multiparticulada de SR/CR con otra minicápsula multiparticulada de SR/CR y una minicápsula multiparticulada de IR u otras combinaciones de las mismas en proporciones variables de SR/CR:SR/CR:IR (% por ciento de los Ejemplos 23 + 24 + 22). Poblaciones de minicápsulas del Ejemplo 23, Ejemplo 24 y Ejemplo 22 en proporciones variables como se indica aquí más adelante se separaron y se mezclaron en un mezclador mecánico adecuado. Se llenaron después los componentes mezclados en cápsulas de gelatina dura a la concentración teórica requerida.

25 Ejemplo 23 (45 %) + Ejemplo 24 (45 %) + Ejemplo 22 (10 %)

Ejemplo 23 (50 %) + Ejemplo 24 (30 %) + Ejemplo 22 (20 %)

Ejemplo 23 (30 %) + Ejemplo 24 (60 %) + Ejemplo 22 (10 %)

Ejemplo 25

Solución de núcleo

-- Nimodipino USP/EP	500 gramos
-- MCT de baja viscosidad	500 gramos

Solución de la película

-- Gelatina	590 gramos
-- Sorbitol	70 gramos
-- Nimodipino USP/EP	340 gramos
-- Agua purificada	2290 gramos

Solución de recubrimiento polimérico

-- Eudragit S	según necesidades
-- Alcohol isopropílico/acetona	según necesidades
-- Talco	según necesidades
-- Diámetro de la minicápsula	1,50-1,80 mm

5 Las anteriores minicápsulas sin soldadura se fabricaron del mismo modo que en el Ejemplo 22 con las siguientes excepciones:

1. La solución de núcleo se pretrató con un molino con ultracentrífuga.
2. La solución de la película de nimodipino se pretrató con un homogeneizador de alta presión.
3. La solución intermedia fue excluida de esta formulación.

10 4. Se utilizó Eudragit S como el recubrimiento polimérico para proporcionar un recubrimiento entérico a las minicápsulas con una liberación cero de fármaco durante 4 horas, para dirigir la liberación del fármaco al tracto gastrointestinal y proporcionar un perfil de liberación pulsada.

15 Un porcentaje de las minicápsulas de nimodipino con recubrimiento entérico y un porcentaje de las minicápsulas recubiertas del Ejemplo 22 (según necesidades) y un porcentaje de las minicápsulas no recubiertas del Ejemplo 22 (según necesidades) se mezclaron como en el Ejemplo 22 y se llenaron en cápsulas de gelatina adecuadas, a la concentración teórica.

Ejemplo 26

Solución de núcleo

-- Nifedipino USP/EP	100-400 gramos
-- PEG 400	400-800 gramos

Solución intermedia

-- MCT de baja viscosidad	500-1000 gramos
---------------------------	-----------------

20 Solución de la película

-- Gelatina	590 gramos
-- Sorbitol	70 gramos
-- Nifedipino USP/EP	100-400 gramos
-- Agua purificada	1000-2500 gramos

Solución de recubrimiento polimérico

## ES 2 401 185 T3

-- Eudragit S	según necesidades
-- Alcohol isopropílico/acetona	según necesidades
-- Talco	según necesidades
-- Diámetro de la minicápsula	1,50-1,80 mm

Las minicápsulas sin soldadura anteriores se fabricaron del mismo modo que en el Ejemplo 22 con las siguientes excepciones:

1. La solución de núcleo de nifedipino se pretrató con un molino con ultracentrifuga.
2. La solución de la película de nifedipino se pretrató con un homogeneizador de alta presión.
- 5 3. Se utilizó Eudragit S como el recubrimiento polimérico para proporcionar a las minicápsulas un recubrimiento entérico con una liberación cero de fármaco durante 2-4 horas, para dirigir la liberación del fármaco al tracto gastrointestinal y proporcionar un perfil de liberación pulsada.

### Ejemplo 27

1. A partir del Ejemplo 26 tomar una población de minicápsulas de liberación inmediata (IR).
- 10 2. Tomar una segunda población de minicápsulas de liberación prolongada (SR) del Ejemplo 26
3. En la siguiente proporción, 5-25 % de minicápsulas de liberación inmediata (IR) y 75-95 % de minicápsulas de liberación prolongada (SR) calculada en potencia procedentes del Ejemplo 26 se mezclan en un mezclador adecuado y se encapsulan utilizando cápsulas de gelatina dura adecuadas en las concentraciones teóricas.

### Ejemplo 28

#### 15 Solución de núcleo

-- Nimodipino micronizado USP/EP	100-400 gramos
-- PEG 400	400-800 gramos

#### Solución intermedia

Aceite vegetal o aceite mineral	0-1000 gramos
---------------------------------	---------------

#### Solución de recubrimiento mucoadhesivo

-- Etilcelulosa	5-100 gramos
-- PVP	0,5-50 gramos
-- Aceite de ricino	0-50 gramos
-- Estearato de magnesio	0-50 gramos
-- Acetona	según necesidades
-- Isopropanol	según necesidades

#### Solución de la película

-- Gelatina	100-500 gramos
-- Sumatriptan	0-100 gramos
-- Sorbitol	0-50 gramos
-- Agua purificada	500- 3000 gramos

## Solución de recubrimiento polimérico

-- Eudragit RL	5 % p/p
-- Eudragit RS	95 % p/p
-- Alcohol isopropílico	según necesidades
-- Acetona	según necesidades
-- Talco	según necesidades
-- Diámetro de la minicápsula	0,5-1,80 mm

5 Las minicápsulas multiparticuladas sin soldadura de nimodipino se fabricaron según Freund Industrial Co. Ltd Patente de Estados Unidos N° 5.882.680 (Cápsulas sin soldadura y método de fabricación de las mismas) y como se describe en la sección Compendio de la invención. Este ejemplo permite la inclusión del ingrediente activo en la solución de la película (capa de gelatina) como se describe también en la sección Compendio de la invención. Para aplicar un recubrimiento mucoadhesivo, se disolvió una solución de recubrimiento de 7 % de etilcelulosa, 0,85 % de PVP y 1 % de estearato de magnesio en una mezcla de isopropanol/acetona. Se pulverizó entonces la solución sobre las minicápsulas utilizando un procesador adecuado de lecho fluido. Se utilizó talco para evitar la aglomeración de las minicápsulas durante la etapa de recubrimiento por pulverización. Se secaron las minicápsulas recubiertas en un secador controlado ambientalmente a 40-50 °C durante típicamente 12-24 horas.

10 Con el fin de recubrir adicionalmente las minicápsulas sin soldadura recubiertas con mucoadhesivo, se pulverizó una solución de recubrimiento de Eudragit RL al 6,25 % (5 % p/p) y Eudragit RS al 6,25 % (95 % p/p) disueltos en mezcla de alcohol isopropílico/acetona sobre las minicápsulas utilizando un procesador adecuado de lecho fluido. Se utilizó talco para evitar la aglomeración de las minicápsulas durante la etapa de recubrimiento por pulverización. Se secaron adicionalmente las minicápsulas recubiertas en un secador controlado ambientalmente a 40-50 °C durante típicamente 12-24 horas.

15 Las minicápsulas sin soldadura de nimodipino producidas en el Ejemplo 36 se encapsularon utilizando cápsulas de gelatina dura adecuada en cápsulas típicamente de 30/60/90/120 o 180 mg o formatos alternativos para administración rectal, vaginal o nasal.

20 Se podrá apreciar que todos los ingredientes activos apropiados mencionados se pueden formular de modo similar a los ejemplos precedentes para proporcionar las formulaciones de la invención.

25 Algunas realizaciones de la presente invención utilizarán uno o más de los ingredientes detallados a continuación en una cápsula o en un sobre multiparticulados. Se debe observar que las siguientes listas no limitantes ilustran ejemplos de ingredientes que se pueden usar con la presente invención, incluyendo las subclases y clases más amplias a las que ellos pertenecen.

1. *Enzimas* - alfa-galactosidasa, amilasa, bromelaina, celulasa, papaína, peptidasa, proteasa, enzimas proteolíticas, superóxido dismutasa, tripsina

2. *Fosfolípidos* – lecitina, fosfatidilcolina, fosfatidilserina

30 3. *Especialidades nutraceuticas* - 5-hidroxitriptófano, acetil-L-carnitina, ácido alfa lipoico, alfa-cetoglutarat, productos de las abejas, hidrocloreto de betaína, cartílago bovino, cafeína, miristoleato de cetilo, carbón vegetal, chitosán, colina, condroitina sulfato, coenzima Q10, colágeno, calostro, creatina, cianocobalamina (vitamina B12), DMAE (dimetilaminoetanol), ácido fumárico, sesquióxido de germanio, productos glandulares, glucosamina HCL, glucosamina sulfato, HMB (hidroximetilbutirato), inmunoglobulinas (soporte del sistema inmunitario), ácido láctico, L-carnitina, productos del hígado, ácido málico, maltosa anhidra, manosa (d-manosa), MSM (metil-sulfonil-metano), otros productos de carnitina, fitosteroles, ácido picolínico, piruvato, extracto rojo de levadura, SAME (S-adenosilmetionina), levadura de selenio, cartílago de tiburón, teobromina, vanadil sulfato, levadura de cuerno del venado de terciopelo.

40 4. *Aceites de plantas* - aceite de aloe vera, aceite de alcachofas, aceite de semillas de grosellero negro, aceite de semillas de grosellero negro con 14 % de GLA (ácido gamma-linolénico), aceite de borraja con 15 % de GLA, aceite de borraja con 20 % de GLA, aceite de Boswellia Serrata con 22 % de GLA, ácido linólico conjugado (CLA) 75 % min. aceite de prímula del atardecer, aceite de prímula del atardecer con 10 % de GLA, aceite de semillas de lino con 9 % de GLA, aceite de ajo con 50 % de ALA (ácido alfa-lipoico), aceite de semillas de uva, aceite de lípidos Guggul, extracto de oliva por goteo, aceite de orégano, aceite de perilla, aceite de semillas de Pumpkin con 60 % de ALA, aceite de Pygeum, aceite de rosa mosqueta, aceite de romero, aceite de Saw Palmetto, esteroides tocotrienol, 45 aceite de palma, aceite de nuez, aceite de germen de trigo, aceite de semillas de sésamo, aceite de semillas de eneldo, aceite del clavo de olor, aceite de raíz de jengibre, aceite de hoja de canela, aceite de semilla de hinojo,

aceite de curcuma longa, aceite de semillas de cummin, aceite de semillas de apio, aceite de semillas de cilantro, aceite de semillas de frambuesa roja, aceite de semillas de arándanos, aceite de semillas de moras.

5 **5. Aceites marinos** - aceite de hígado de bacalao (1000 A/100 D) aceite de hígado de bacalao (2500 A/250 D), aceite de pescado, aceite de pescado con 30 % de EPA (ácido eicosapentaenoico)/20 % de DHA (ácido docohexaenoico), aceite de pescado concentrado, aceite de lípidos marinos desodorizados, aceite de lípidos marinos 18/12, aceite de lípidos marinos 30/20, aceite de salmón 36/24, aceite de escualeno (tiburón) con 18 % de EPA/12 % de DHA

**6. Otros aceites** - ácido alfa-lipoico, miristoleato de cetilo, CM Coenzima Q10, lecitina, triglicéridos de cadena media MCT.

10 **7. Vitaminas** - ácido ascórbico (vitamina C), vitaminas B, biotina, vitaminas solubles en grasas, ácido fólico, HCA (ácido hidroxícitrico), inositol, ascorbatos minerales, mezcla de tocoferoles, niacina (vitamina B3), ácido orótico, PABA (ácido para-aminobenzoico) pantotenatos, ácido pantoténico (vitamina B5), hidrocloreto de piridoxina (vitamina B6), riboflavina (vitamina B2), vitaminas sintéticas, tiamina (vitamina B1), tocotrienoles, vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina F, vitamina K, aceites vitamínicos, premezclas vitamínicas, premezclas vitaminas-minerales, vitaminas solubles en agua.

15 **8. Carotenoides** - apocarotenal, astaxantina, beta-caroteno, cantaxantina, carotenoides luteína/ésteres de luteína, licopeno, zeaxantina

20 **9. Hormonas** - 7-ceto-DHEA (deshidroepiandrosterona), androstenodiona, DHEA, melatonina, Nor-androstenodiona, pregnenolona, progesterona, 19-Nor-4-androstenodiol, 19-Nor-4-androstenodiona, 19-Nor-5-androstenodiol, 19-Nor-5-androstenodiona, ácido 3-indolbutírico, 4-androstenodiol, 4-androstenodiona, 6-furfurilaminopureno, 6-bencilaminopurina

**10. Minerales** - boro, calcio, minerales quelados, cloruro, cromo, minerales recubiertos cobalto, cobre, dolomita, yodo, hierro, magnesio, manganeso, premezclas minerales, productos minerales molibdeno, otros minerales fósforo, potasio, selenio, sodio, especialidades de minerales, minerales en trazas, vanadio, cinc, ácido málico, piruvato

25 **11. Probióticos** bacterias lactobacillus acidophilus bifidus, tanto probióticos nativos tipo natural como probióticos modificados genéticamente

**12. Proteínas/Aminoácidos** – aminoácidos, betaína, caseína, soja funcional, ácido glutámico, L-alanina, L-arginina, L-cisteína, L-glutamina, L-glicina, L-histidina, L-isoeucina, L-leucina, L-lisina, L-metionina, L-ornitina, L-fenilalanina, L-prolina, L-aurina, L-treonina, L-triptófano, L-tirosina, L-valina, N-acetil-L-cisteína, proteína, soja soluble, aislados de proteína de soja, soja texturizada, aislados de proteínas del suero lácteo

30 **13. Otras Realizaciones** - nutrientes especializados, ATP, forskolina, ésteres de esteroides, ésteres de estanoles, probióticos, lactoferina, ésteres de luteína, zeaxantina, inmunoglobulinas, ipriflavona, isoflavonas, fructo-oligosacáridos, inulina, huperzina A, melatonina, champiñones medicinales, productos biliares, productos de peptona, productos glandulares, productos pancreáticos, productos de tiroides, probióticos de ribosa, oleoresinas, oleoresina de eneldo, oleoresina de pimienta negra, oleoresina de pimienta.

35 La presente invención se puede usar en tratamientos cardiovasculares, por ejemplo hipertensión, insuficiencia cardíaca, y trastornos del ritmo cardíaco. También, la presente invención se puede usar en inmunología (p.ej. rechazos de trasplantes, trastornos auto-inmunes, etc.). La presente invención se puede usar para tratar trastornos neurológicos (tales como enfermedad de Parkinson, demencia, ictus, epilepsia, y dolor de cabeza migrañoso, etc.), trastornos psiquiátricos (esquizofrenia, enfermedad bipolar, depresión, ansiedad, ADHD/ADD, adicciones, etc.), enfermedades infecciosas (fúngicas, bacterianas, víricas (VIH), etc.), y en anestesiología (anestesia por inducción, anestesia local). Además, la presente invención tiene aplicación en endocrinología (colesterol, diabetes, terapia de sustitución hormonal, disfunción de tiroides, anticoncepción oral, obesidad, etc.), dermatología (onicomicosis, acné, rosácea, psoriasis, etc.), reumatología (artritis, gota, osteoporosis/osteomalacia), campos respiratorios (asma, enfisema, fibrosis quística, etc.), campos gastro-intestinales (enfermedad de reflujo gastro-esofágico, profilaxis de úlceras, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, etc.), insuficiencia renal crónica (sustitución de vitaminas y minerales, regulación de la tensión arterial, diabetes, depresión, etc.), campo genito-urinario (hiperplasia prostática/BPH, vejiga hiperactiva, disfunción eréctil, infecciones femeninas por levaduras, etc.) y hematología-oncología (tromboembolias, hermatopoyesis, enfermedad neoplásica, náuseas / vómitos).

50 La presente invención contempla además el uso de todos los ingredientes activos o medicamentos conocidos en la técnica. Las siguientes listas no limitantes ilustran los ejemplos de ingredientes activos o medicamentos y las subclases y clases más amplias a las que ellos pertenecen para uso en esta invención.

**1. Medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso autónomo** (medicamentos adrenérgicos, medicamentos colinérgicos, ésteres de colina agonistas muscarínicos directos) - acetilcolina, betanecol, carbacol, metacolina, alcaloides muscarina, pilocarpina

55 **2. Agonista nicotínico directo** - nicotina

- 5 *3. Inhibidores de la acetilcolinesterasa* - inhibidores de la acetilcolinesterasa ("reversible") – edrofonio, neostigmina, fisostigmina, inhibidores de la acetilcolinesterasa ("Irreversible") – fluorofosfato de diisopropilo (DFP), ecotiofato, isoflurofato, antagonistas muscarínicos atropina, ipratropio, pirenzepina, copolamina, 2-PAM: reactivador de la acetilcolinesterasa pralidoxima (Protopam) {2-PAM}: reactivador de la acetilcolinesterasa periférica para ciertos complejos fosforil-enzima.
- 4. Bloqueadores gangliónicos* - hexametonio, mecamilamina, trimetafan, atecolaminas dobutamina, dopamina, epinefrina, isoproterenol, norepinefrina
- 5. Medicamentos agonistas de los receptores adrenérgicos directos* - albuterol, clonidina, metoxamina, oximetazona fenilefrina, ritodrina, salmeterol, terbutalina
- 10 *6. Medicamentos simpaticomiméticos que actúan indirectamente* - anfetamina, cocaína, efedrina, pseudoefedrina, tiramina
- 7. Medicamentos antagonistas de los receptores alfa-adrenérgicos* - doxazosina, labetalol, fenoxibenzamina, fentolamina, prazosina, terazosina, tolazolina, trimazosina, yohimbina
- 15 *8. Medicamentos antagonistas de los receptores adrenérgicos* - atenolol, butoxamina, esmolol, labetalol, metoprolol, nadolol, pindolol, propranolol, timolol
- 9. Medicamentos bloqueadores de neuronas adrenérgicas* - guanetidina, reserpina
- 20 *10. Medicamentos para trastornos del sistema cardiovascular* (pruebas y diagnósticos cardiovasculares, hipertensión (HTN), insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, infarto de miocardio, arritmias, insuficiencia cardíaca diastólica aislada y cardiomiopatías, trasplante cardíaco, tromboembolia venosa, ictus, hiperlipidemia, enfermedad vascular periférica) - Diuréticos inhibidores de la anhidrasa carbónica, diuréticos de bucle, diuréticos osmóticos, diuréticos ahorradores de potasio, diuréticos tiazidas, Medicamentos antiarrítmicos agentes bloqueadores de los canales de sodio, isopiramida, flecainida, ibutilida, lidocaina, mexiletina, moricizina, procainamida, propafenona, quinidina, tocainida, Agentes bloqueadores de los canales de calcio, bepridil, diltiazem, verapamilo, Antagonistas de los receptores adrenérgicos propranolol, adenosina, amiodarona, bretilio, disopiramida, esmolol, sotalol, Inhibidores de la CoA reductasa, atorvastatina, cerivistatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina, Secuestrantes de ácidos biliares colestiramina, colestipol, Ácidos fibricos clofilbrato, fenofibrato, genfibrozilo, niacina, ácido nicotínico, probucolacebutalol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carteolol, clonidina, labetalol, metoprolol, penbutalol, pindolol, prazosina, propranolol, timolol, Antagonistas de los canales de calcio amlodipino, diltiazem, felodipino, isradipino, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino, verapamilo, benazepril, bepridil, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, quinapril, ramipril, losartan, valasartan, amilorida, bumetanida, clorotalidona, ácido etacrínico, furosemida, hidroclorotiazida, indapamida, metolazona, tosemida, triamtereno, hidralazina, minoxidil, nitroprusiato, prazosina, reserpina, sotalol, espirolactona, terazosina, Nitratos orgánicos, Antagonistas de los canales de calcio, Antagonistas de los receptores adrenérgicos, nitrito de amilo, tetranitrato de eritritilo, isosorbida dinitrato, nitroglicerina, pentaeritritol tetranitrato, inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE), anrinona, milrinona, carvedilol, glucósidos cardíacos, digitoxina, digoxina, diuréticos, Inhibidores de la ACE, dobutamina, dopamina
- 35 *11. Medicamentos para trastornos del sistema respiratorio* (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS) enfermedad pulmonar inducida por fármacos, fibrosis quística): Corticosteroides beclometasona, betametasona, cortisona, dexametasona, fluticasona (Flovent/ Flonase), hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, triamcinolona, Simpatomiméticos albuterol, salmeterol, Antagonistas muscarínicos ipratropio, Inhibidores de la ruta de leucotrieno montelukast, zafitukast Estabilizantes de mastocitos cromolina, Metilxantinas teofilina, aminofilina, DNAsa
- 40 *12. Trastornos del sistema gastrointestinal* (enfermedad de reflujo gastro-esofágico (GERD) enfermedad de úlcera péptica, enfermedad inflamatoria del intestino, náuseas y vómitos, diarrea, estreñimiento, enfermedad del intestino irritable (IBD) enfermedad hepática inducida por fármacos, pancreatitis, hepatitis vírica, trasplante de hígado) - Antagonistas de los receptores de histamina-2 famotidina, nizatidina, pantoprazol, rabeprazol, ranitidina, Inhibidores de la bomba de protones esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, anticolinérgicos antihistamínicos (antagonistas del receptor de histamina-1) antagonistas de dopamina estimulantes gástricos procinéticos Antagonistas de los receptores de serotonina 5HT<sub>3</sub> dolasetron, granisetron, ondansetron, hidroxizina, corticosteroides, benzodiazepinas, cannabinoides Estimulantes gástricos procinéticos cisaprida, metoclopramida, Laxantes laxantes salinos sales de magnesio, sales de sodio, medicamentos irritantes/estimulantes cáscara senna, fenolftaleína, bisacodilo, casantranol, aceite de ricino, metilcelulosa, psilio, policarbofilo, lubricantes aceite mineral tensioactivos docusato, glicerina lactulosa Medicamentos anti-diarreicos difenoxilato, atropina, difenoxina, loperamida bismuto, lactobacillus, mesalamina, olsalazina
- 50 *13. Medicamentos para trastornos del sistema renal* (insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal progresiva/insuficiencia renal crónica, Trastornos del sistema neurológico esclerosis múltiple y polineuropatías inflamatorias, epilepsia, enfermedad de Parkinson y Trastornos de movimiento, Control del dolor, dolor de cabeza, esclerosis lateral amiotrófica Anti-epilépticos) carbamazepina, divalproex, felbamato de sodio, gabapentina,
- 55



lamotrigina, oxcarbazepina, fenitoína, topiramato, zonisamida, Agonistas de los receptores de serotonina 5HT<sub>1d</sub> almotriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan, Alcaloides ergóticos dihidroergotamina, isometeptina/diclorofenazona, cafeína, pizotifeno, Benzodiazepinas alprazolam, clonazepam, clorazepato, diazepam, flumazenil antagonista lorazepam, midazolam, triazolam, barbituratos/Anestésicos pentobarbital, fenobarbital tiopental ansiolítico no depresivo buspirona

5 *14. Medicamentos para el tratamiento del alcoholismo* disulfiram

*15. Medicamentos para el control del dolor* - Opioides, Péptidos opioides beta-endorfina, dinorfina Agonistas de encefalinas codeína, etorfina, fentanilo, hidrocódona, hidromorfona, meperidina, metadona, morfina, oxicodona, propoxifeno, buprenorfina, dezocina, nalbufina, pentazocina, naloxona, No-opiáceos acetaminofeno, tramadol

10 *16. Medicamentos anti-Parkinson* - levodopa carbidopa, bromocriptina, pergolida, amantadina, selegilina, agentes anticolinérgicos Agonistas de dopamina pramipexol ropinirol, Inhibidores de la COMT (catecol-O-metiltransferasa) entacapona, tolcapona Medicamentos anti-espasticidad baclofeno toxina botulínica tipo A, carisoprodo, clorfenesina, clorzoxazona, ciclobenzaprina, dantroleno, diazepam, metaxalona, metocarbamol, orfenadrina, tizanidina

15 *17. Trastornos del sistema psiquiátrico* (trastornos psiquiátricos de la infancia, trastorno de hiperactividad y déficit de atención (ADHD) /trastorno de déficit de atención (ADD) trastornos de la conducta alimentaria, enfermedad de Alzheimer y demencia, trastornos de abuso de sustancias y trastornos de adicción y abuso de alcohol, tabaco y cafeína, esquizofrenia, trastornos depresivos, trastornos bipolares, trastornos de ansiedad, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos del sueño): Medicamentos psicoestimulantes sales mixtas de amfetamina, dextroamfetamina metilfenidato, Medicamentos antipsicóticos tipo fenotiazina clorpromazina, flufenazina, tipo tioxanteno, tiotixeno, tipo butirofenona haloperidol, tipo dibenzodiazepina clozapina, tipo tienobenzodiazepina olanzapina, quetiapina, Medicamentos antidepresivos, antidepresivos tricíclicos amitriptilina, clomipramina, también los SSRI desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, nortriptilina, protriptilina, Inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) clorgilina (específica para MAO tipo A) isocarboxazida, fenelzina, tranilcipromina Medicamentos de segunda generación (sin incluir los SSRI) amoxapina, bupropion, netazodona, trazodona, Inhibidores específicos de la recaptación de serotonina (SSRI) citalopram, clomipramina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, litio, mirtazapina, venlafaxina

20 *18. Agentes anti-ansiedad* - barbituratos, benzodiazepinas, buspirona hidrato de cloral, doxepina, hidroxizina hipnóticos-sedantes inhibidores de la recaptación de serotonina

25 *19. Medicamentos anti-demencia* - inhibidores de la colinesterasa donepezilo, galantamina, rivastigmina, tacrina

30 *20. Medicamentos para trastornos del sistema endocrino* (diabetes mellitus, trastornos tiroideos, trastornos de la glándula suprarrenal, trastornos de la hipófisis, ACTH, Adrenal andrógenos suprarrenales, antagonistas de la función corticosuprarrenal, antagonistas mineralocorticoides) - Medicamentos anti-diabéticos insulina, sulfonilureas, acetohexamida, clorpropamida, glimepirida, glibuzida, gliburida, tolazarnida, tolbutamida, Biguanidas metformina, Inhibidores de alfa-glucosidasa acarbosa, miglitol, Derivados de tiazolidindiona, pioglitazona, rosiglitazona, troglitazona, Medicamentos para trastornos tiroideos levotiroxina, liotrix, Medicamentos hipotalámicos y de la hipófisis bromocriptina, gonadotropina coriónica (hCG), corticotropina genérica (ACTH) cosintropina, desmopresina gonadorelina acetato (GnRH), gonadorelina hidrocloreuro (GnRH) goserelina acetato, hormona de crecimiento, histrelina, leuprolida, menotropinas (hMG) natrelina, octreotida, oxitocina, pergolida, protirelina, sermorelina (GHRH), somatrem, somatropina, tirotropina (TSH), urofollitropina, vasopresina

35 *21. Medicamentos para trastornos obstétricos y del sistema ginecológico* (embarazo y lactancia, infertilidad, anticoncepción, trastornos relacionados con la menstruación, endometriosis, terapia de sustitución hormonal (HRT)) Estrógenos conjugados desogestrel, di-norgestrel, etinil diacetato, etinil estradiol, levonorgestrel, medroxiprogesterona, noretindrona, norgestimato, progesterona

40 *22. Medicamentos para trastornos del sistema urológico* (disfunción eréctil, hipertrofia benigna de próstata, incontinencia urinaria) apomorfina, alprostadil, inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE-5) sildenafil, tadalafil, vardenafil, tolterodina, tamulosina, yohimbina

45 *23. Medicamentos para trastornos del sistema inmunológico* (lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades colágeno-vasculares, reacciones alérgicas y pseudo-alérgicas a los fármacos y trastornos del sistema articular, osteoporosis y osteomalacia, artritis reumatoide, osteoartritis, gota e hiperuricemia) - Medicamentos usados en el control de la inflamación, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), aspirina, diclofenaco, diflunisal, etodolaco, fenoprofeno, flubiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, meclofenamato, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, salicilato, sulindac, tolmetina, Inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) celecoxib, rofecoxib, Medicamentos para la artritis y gota alopurinol, cloroquina, colchicina, enbrel, Glucocorticoides oro metotrexato, AINEs, penicilamina, alendronato, raloxifeno

24. *Medicamentos para trastornos de los ojos, oídos, nariz, y garganta* (glaucoma, rinitis alérgica) - Antagonistas de los receptores de histamina-1 bromfeniramina, cetirizina clorfeniramina, clemastina, ciproheptadina, dimenhidrinato, difenhidramina, doxilamina, fexofenadina, loratidina, Medicamentos simpaticomiméticos pseudoefedrina
- 5 25. *Medicamentos para trastornos del sistema dermatológico* (acné, psoriasis, rosácea y trastornos de pigmentación, trastornos del sistema hematológico, hematópoyesis, anemias, trastornos de coagulación, anemia de células Sickle, trastornos hematológicos inducidos por fármacos)
26. *Medicamentos para trastornos de la coagulación* – aspirina, clopidogrel, inhibidores fibrinolíticos, fibrinolíticos, antagonistas de glucoproteína (GP) IIb/ IIIa /anticuerpos monoclonales abciximab, eptifibatida, tirofiban, heparina, heparinas de bajo peso molecular, fracciones plasmáticas-factores sanguíneos, ticlopidina, vitamina K, warfarina
- 10 27. *Vacunas, toxoides, y otros compuestos inmunobiológicos*
28. *Antibióticos* – penicilinas, amoxicilina, ampicilina, penicilina G benzatina, benzil-penicilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, meticilina, mezlocilina, nafcilina, oxacilina, fenoximetil-penicilina, piperacilina, ticarcilina, Cefalosporinas de 1ª generación: cefazolina, cefalexina, cefalotina, 2ª generación: cefaclor (Ceclor) cefoxitina (Mefoxin) cefpodoxima (Vantin) cefuroxima (Zinacef, Ceftin) loracarbef (Lorabid) 3ª generación: cefoperazona, cefotaxima, (Claforan) cefotetan, ceftazidima (Fortax, Taxidime, Tazicef) ceftriaxona (Rocephin) veftizoxima (Cefizox) 4ª generación: cefepima, Otras beta-lactamas: aztreonam (Azactan) ácido clavulánico, imipenem (Primaxin) meropenem (Merrem IV) sulbactam, Otros inhibidores de la síntesis de la pared celular bacitracina, cicloserina, fosfomicina, vancomicina
- 15 29. *Agentes que afectan a las membranas celulares* – polimixinas, colistimetato, polimixina B
- 20 30. *Inhibidores de la síntesis de proteínas* - Aminoglucósidos amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, estreptomina, tobramicina, Tetraciclinas demeclociclina, doxiciclina, tetraciclina, Macrólidos azitromicina, claritromicina, ésteres de eritromicina, eritromicina, Otros inhibidores de la síntesis de proteínas cloranfenicol (Chloromycetin) clindamicina (Cleocin) espectinomina (Trobicin) Inhibidores de las rutas dependientes de folatos co-trimoxazol, sulfadiazina de plata, sulfacetamida de sodio, sulfametoxazol (Gantanol) sulfasalazina (Azulfidina) (salicilazosulfapiridina) sulfisoxazol (Gantrisin) sulfonamidas, Inhibidor de la dihidrofolato-reductasa trimetoprim
- 25 31. *Inhibidores de la DNA-girasa* - ciprofloxacino gatifloxacino, levofloxacino, lomefloxacino, ácido nalidíxico, ofloxacino
32. *Antisépticos del tracto urinario* - nitrofurantoina
- 30 33. *Agentes antimicobacterianos* - Medicamentos anti-TB de primera línea etambutol, isoniazida (INH), pirazinamida, rifampicina (Rimactane), estreptomina, Medicamentos anti-TB de segunda línea capreomicina A, cicloserina, dapsona, etionamida, ácido para-aminosalicílico
34. *Agentes antifúngicos* - anfotericina B, clotrimazol, fluconazol, flucitosina, griseofulvina, itraconazol, ketoconazol, miconazol, nistatina
- 35 35. *Agentes antiparasitarios* - Agentes antimalaria cloroquina, mefloquina, primaquina, pirimetamina-sulfadoxina, Agentes anti protozoos metronidazol, isetionato de pentamidina, pirimetamina-sulfonamida, trimetoprim, sulfametoxazol
36. *Medicamentos antihelmínticos*- mebendazol, praziquantel, pamoato de pirantel, tiabendazol
37. *Medicamentos antivirales* – aciclovir, didanosina, foscarnet, ganciclovir, ribavirina, rimantadina, estavudina, valaciclovir, vidarabina, zalcitabina, zidovudina
- 40 38. *Inhibidores de la proteasa* - indinavir, ritonavir, saquinavir
39. *Medicamentos para trastornos oncológicos e inmunológicos* (cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorectal, cáncer de próstata, linfomas malignos, cáncer de ovario, leucemias agudas, leucemias crónicas, melanoma y otros cánceres de piel, trasplante de células madre hematopoyéticas) - Medicamentos antineoplásicos agentes alquilantes busulfan, carboplatino, carmustina, cisplatino, ciclofosfamida, ifofamida, lomustina, mecloretamina, melfalan, procarbazona, tiotepa, Antimetabolitos ácido fólico, Antagonista metotrexato, Antagonistas de purina 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, Antagonistas de pirimidina ciarabina, fluorouracilo, Agentes hormonales: Hormonas dietilestilbestrol, estrógenos prednisona, Modulación de la liberación & acción de hormonas aminoglutetimida, leuprolide acetato, tamoxifeno, Alcaloides de plantas alcaloides de la vinca, vinblastina, vincristina, podofilotoxinas etopósido (VP-16) Otros - antibióticos docetaxel, paclitaxel– bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, mitomicina, Otros medicamentos antineoplásicos amsacrina, azatioprina, capecitabina, clorambucilo, ciclosporina 5, gemcitabina, hidroxiurea, mitotano, mitoxantrona, pamidronato
- 45 50

40. *Medicamentos inmunodepresores* - 15-deoxispergualina, corticosteroides, ciclosporina, Interferones, Interleukinas micofenolato, mofetil, sirolimus (rapamicina) tacrolimus, talidomida
- 5 41. *Medicamentos para trastornos nutricionales* (malnutrición, deficiencias de vitaminas y minerales, nutrición entérica, obesidad) orlistat, reductores del apetito, estimulantes simpaticomiméticos anfetamina, estimulantes, Suplementos minerales ion calcio, yodo, hierro, ion magnesio, fósforo, ion potasio, ion selenio, ion sodio, cinc, Vitaminas solubles en grasas vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K, Vitaminas solubles en agua vitamina C, tiamina (vitamina B1) riboflavina (vitamina B2) niacina (vitamina B3) piridoxina (vitamina B6) folato cianocobalamina (vitamina B12)
- 10 42. *Medicamentos utilizados para aliviar los síntomas de rinitis alérgica, síntomas del tracto respiratorio superior, tos, dolores suaves y fuertes* – Descongestionantes nasales efedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, Antihistamínicos (antagonistas del receptor de la histamina-1)
43. *Agentes antitusivos* – benzonatato, codeína, dextrometorfano, Expectorantes guaifenesina glicerol yodado, hidrato de terpina, Xantinas aminofilina, cafeína, difilina, teofilina, Calmantes del dolor agonistas narcóticos, AINEs, acetaminofeno
- 15 44. *Suplementos dietéticos* – árnica, mirtilo, cimicífuga racemosa, uña de gato, manzanilla, Echinacea, aceite de prímula del atardecer, fenugreek, semillas de lino, matricaria, ajo, raíz de jengibre, Ginkobiloba, solidaga, espino, licor Kava-Kava, cardo mariano, psilio, rauwolfia, senna, soja, hierba de S. Juan, saw palmetto, cúrcuma, valeriana
45. *Medicamentos de proteínas terapéuticas y biotecnología*
- 20 46. *Agentes adicionales* - Norvasc, Neurontin, Paxil, Augmentin, Propecia, Lamisil, Lescol, bisfosfonato, abacavir sulfato, acetazolamida, ácido acetilsalicílico, albendazol, alopurinol, amilorida, hidrocloreuro amitriptilina hidrocloreuro, artemeter, atropina sulfato, benznidazol, biperideno hidrocloreuro, cloroquina fosfato, clorfeniramina maleato, clorpromazina hidrocloreuro, cimetidina, ciprofloxacino hidrocloreuro, clofazimina, clomifeno citrato, clomipramina hidrocloreuro, cloxacilina, codeína fosfato sódico, dapsona, didanosina, dietilcarbamazina citrato, digoxina, diloxanida furoato, DL-metionina, doxiciclina, efavirenz, ergometrina maleato, ergotamina tartrato, eritromicina etil-succinato,
- 25 etambutol hidrocloreuro, etosuximida sulfato ferroso, alendronato de sodio, amlodipino besilato, anfetamina, atorvastatina cálcica, benazepril hidrocloreuro, bisoprolol fumarato, bupropion hidrocloreuro, carbidopa, cefprozil, cetirizina hidrocloreuro, citalopram hidrobromuro, clindamicina hidrocloreuro, clonidina hidrocloreuro, clopidogrel bisulfato, ciclobenzaprina hidrocloreuro, desloratadina, digoxina diltiazem hidrocloreuro, doxazosina mesilato, doxiciclina, enalapril maleato, fexofenadina hidrocloreuro, fluoxetina hidrocloreuro, ácido fólico, fosinopril sódico,
- 30 hidrocodona bitartrato, hidrocodona, hidroxizina hidrocloreuro, indinavir, irbesartan, isosorbida mononitrato lamivudina, levotiroxina sódica, lopinavir, loratadina, losartan potásico, meclizina hidrocloreuro, medroxiprogesterona acetato, meperidina, metformina hidrocloreuro, metilfenidato hidrocloreuro, metilprednisolona, metoclopramida hidrocloreuro) minociclina hidrocloreuro, montelukast sódico, naproxeno sódico, nelfinavir, nevirapina, niclosamida, nicotinamida, nifurtimox, nitrofurantoina, nortriptilina hidrocloreuro, oxibutinina cloruro, oxicodona hidrocloreuro,
- 35 paracetamol, paroxetina hidrocloreuro, penicilina V potásica, fenitoina sódica, pioglitazona hidrocloreuro, prednisolona, primaquina fosfato, pravastatina sódica, prednisolona, prometazina hidrocloreuro, prometazina fumarato, propiltiouracilo, pirantel embonato, piridostigmina bromuro, raloxifeno hidrocloreuro, ranitidina hidrocloreuro, rifampicina, risedronato sódico, risperidona, rosiglitazona maleato, salbutamol sulfato, saquinavir mesilato, sertralina hidrocloreuro, sildenafil citrato, sulfadiazina, sumatriptan succinato, tamoxifeno citrato, tamsulosina hidrocloreuro,
- 40 temazepam, terazosina hidrocloreuro, timolol maleato, tolterodina tartrato, tramadol hidrocloreuro, trazodona hidrocloreuro, triclobandazol, valaciclovir hidrocloreuro, valdecoxib, ácido valproico, valsartan, venlafaxina hidrocloreuro, verapamilo hidrocloreuro, warfarina sódica, zolpidem tartrato
- 45 47. Ácidos nucleicos, DNA de simple y doble cadena, RNA, mRNA, SiRNA modificados, vectores de genes, oligonucleótidos antisentido, oligonucleótidos desenrollados (*decoy*), ribozimas, aptámeros de simple y doble cadena.

## REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Una formulación que comprende una pluralidad de minicápsulas multiparticuladas sin soldadura que tienen un diámetro de 0,5 mm a 5 mm, teniendo las minicápsulas un medio de encapsulación que contiene un ingrediente activo, y conteniendo las minicápsulas al menos dos ingredientes activos diferentes, en donde la formulación se selecciona de:
- (a) formulaciones en las que las minicápsulas comprenden un núcleo que es una solución o una suspensión hidrófoba y que contiene al menos un ingrediente activo, conteniendo las minicápsulas un ingrediente activo soluble en agua y un ingrediente activo soluble en aceite; y
- 10 (b) formulaciones en las que las minicápsulas se forman a partir de una solución de núcleo que contiene un ingrediente activo, y de una solución de encapsulación que contiene un ingrediente activo y que forma, al estabilizarse, el medio de encapsulación, siendo el ingrediente activo contenido en la solución de encapsulación el mismo o diferente que el ingrediente activo en la solución de núcleo;
- pudiendo ser obtenidas las minicápsulas por un procedimiento seleccionado entre A) y B):
- 15 A) un procedimiento en el que dos soluciones diferentes, que no se disuelven una con otra o que se disuelven difícilmente una con otra, se ponen en contacto entre ellas, siendo las soluciones una solución de núcleo que es una solución o una suspensión hidrófoba y una solución de cubierta, y en donde una suspensión mixta de cubierta/núcleo se procesa a través de una boquilla con un único orificio; y
- 20 B) un procedimiento en el que dos soluciones diferentes, que no se disuelven una con otra o que se disuelven difícilmente una con otra, se ponen en contacto entre ellas, siendo las soluciones una solución de núcleo que es una solución hidrófoba y una solución de cubierta, y siendo seleccionado el procedimiento de formulación de las minicápsulas de:
- 25 (i) un procedimiento en el que una solución de núcleo se expelle a través de un orificio y una solución de cubierta se expelle a través de un orificio exterior para encapsular la solución de núcleo, siendo expelida después la esfera encapsulada resultante a una solución de enfriamiento o de endurecimiento y siendo gelificada o solidificada la solución de cubierta exterior; y
- (ii) un procedimiento en el que una suspensión mixta de cubierta/núcleo se procesa a través de una boquilla que tiene un único orificio.
- 30 **2.** Una formulación según la reivindicación 1(a), en la que las minicápsulas se forman a partir de una solución de núcleo que contiene un ingrediente activo, y de una solución de encapsulación que forma, al estabilizarse, el medio de encapsulación, conteniendo la solución de encapsulación un ingrediente activo que es diferente del ingrediente activo en la solución de núcleo.
- 3.** Una formulación según la reivindicación 1(b), en la que el ingrediente activo en el medio de encapsulación es diferente del ingrediente activo en la solución de núcleo.
- 35 **4.** Una formulación según la reivindicación 1(b) o la reivindicación 3, en la que el ingrediente activo contenido en la solución de encapsulación está en forma de partículas micronizadas o nanonizadas.
- 5.** Una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1(b), 3 y 4, en la que el núcleo contiene un ingrediente activo en una fase disolvente o líquida y se incorpora otro fármaco en una cubierta de gelatina.
- 40 **6.** Una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la cubierta de encapsulación se forma de un material seleccionado del grupo que consiste en gelatina, almidón, caseína, chitosán, proteína de soja, proteína de cártamo, alginatos, goma gellano, carragenano, goma xantano, gelatina ftalada, gelatina succinada, acetato-ftalato de celulosa, oleoresina, polivinilacetato, hidroxipropilmetilcelulosa, polimerizados de ésteres acrílicos o metacrílicos, polivinilacetato-ftalato y combinaciones de los mismos.
- 7.** Una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la cubierta de encapsulación es a base de gelatina.
- 45 **8.** Una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que al menos algunas de las minicápsulas comprenden al menos una capa que contiene opcionalmente al menos un ingrediente activo.
- 9.** Una formulación según la reivindicación 8, en la que la capa comprende un recubrimiento para controlar el tiempo y/o el lugar de liberación de la entidad activa.
- 50 **10.** Una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende al menos dos poblaciones de minicápsulas diferentes.

11. Una formulación según la reivindicación 10, en la que al menos dos poblaciones de minicápsulas sin soldadura de liberación prolongada tienen dos perfiles de disolución *in vitro* diferentes.

12. Una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que las minicápsulas se pueden obtener por dicho procedimiento A).

5 13. Un procedimiento para preparar una formulación farmacéutica que comprende una pluralidad de minicápsulas, comprendiendo el procedimiento un procedimiento de formación de minicápsulas sin soldadura en el que dos soluciones diferentes, que no se disuelven una con otra o que se disuelven difícilmente una con otra, se ponen en contacto entre ellas, siendo las soluciones una solución de núcleo que contiene un ingrediente activo y que es una solución o una suspensión hidrófoba y una solución de cubierta que contiene un ingrediente activo, teniendo las minicápsulas de la formulación un diámetro de 0,5 mm a 5 mm y conteniendo al menos dos ingredientes activos diferentes, y siendo seleccionado el procedimiento de formulación de las minicápsulas de:

15 (i) un procedimiento en el que una solución de núcleo se expelle a través de un orificio y una solución de cubierta se expelle a través de un orificio exterior para encapsular la solución de núcleo, siendo expelida después la esfera encapsulada resultante a una solución de enfriamiento o de endurecimiento y siendo gelificada o solidificada la solución de cubierta exterior; y

(ii) un procedimiento en el que una suspensión mixta de cubierta/núcleo se procesa a través de una boquilla que tiene un único orificio,

y en el que el procedimiento comprende además formar las minicápsulas resultantes en dicha formulación y el procedimiento tiene una característica seleccionada entre (a) y (b) que siguen:

20 (a) las minicápsulas de la formulación contienen un ingrediente activo soluble en agua y un ingrediente activo soluble en aceite; y

25 (b) las minicápsulas se forman a partir de una solución de núcleo que contiene un ingrediente activo, y de una solución de cubierta que contiene un ingrediente activo y que forma, al estabilizarse, una cubierta, siendo el ingrediente activo contenido en la solución de cubierta el mismo o diferente que el ingrediente activo en la solución de núcleo.

14. Un procedimiento según la reivindicación 13, en el que la característica o características indicadas en una cualquiera o en varias de las reivindicaciones 2 a 12, se aplican *mutatis mutandis* tanto a la reivindicación 13 como a las reivindicaciones 1 a 11.

30 15. Un procedimiento según la reivindicación 13 o la reivindicación 14, que comprende además aplicar a las minicápsulas un recubrimiento aplicado para controlar el tiempo y/o el lugar de liberación de la entidad activa.

16. Una minicápsula sin soldadura que tiene un diámetro de 0,5 mm a 5 mm, teniendo la minicápsula un medio de encapsulación que contiene un ingrediente activo, y conteniendo la minicápsula al menos dos ingredientes activos diferentes, en donde la minicápsula se selecciona de:

35 (a) minicápsulas que comprenden un núcleo que es una solución o una suspensión hidrófoba y que contienen al menos un ingrediente activo, conteniendo las minicápsulas un ingrediente activo soluble en agua y un ingrediente activo soluble en aceite; y

40 (b) minicápsulas que se forman a partir de una solución de núcleo que contiene un ingrediente activo, y de una solución de encapsulación que contiene un ingrediente activo y que forma, al estabilizarse, el medio de encapsulación, siendo el ingrediente activo contenido en la solución de encapsulación el mismo o diferente que el ingrediente activo en la solución de núcleo;

pudiendo ser obtenida la minicápsula por un procedimiento seleccionado entre A) y B):

45 A) un procedimiento en el que dos soluciones diferentes, que no se disuelven una con otra o que se disuelven difícilmente una con otra, se ponen en contacto entre ellas, siendo las soluciones una solución de núcleo que es una solución o una suspensión hidrófoba y una solución de cubierta, y en donde una suspensión mixta de cubierta/núcleo se procesa a través de una boquilla que tiene un único orificio; y

B) un procedimiento en el que dos soluciones diferentes, que no se disuelven una con otra o que se disuelven difícilmente una con otra, se ponen en contacto entre ellas, siendo las soluciones una solución de núcleo que es una solución hidrófoba y una solución de cubierta, y siendo seleccionado el procedimiento de formulación de minicápsulas de:

50 (i) un procedimiento en el que una solución de núcleo se expelle a través de un orificio y una solución de cubierta se expelle a través de un orificio exterior para encapsular la solución de núcleo, siendo expelida

después la esfera encapsulada resultante a una solución de enfriamiento o de endurecimiento y siendo gelificada o solidificada la solución de cubierta exterior; y

(ii) un procedimiento en el que una suspensión mixta de cubierta/núcleo se procesa a través de una boquilla que tiene un único orificio,

- 5 17. Una minicápsula según la reivindicación 16, que se define además por la característica o características específicas según una cualquiera o una combinación autorizada de las reivindicaciones 2 a 7, siendo adaptadas las dependencias de las reivindicaciones 2 a 7 *mutatis mutandis* para corresponder a la reivindicación 16.