

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 839**

51 Int. Cl.:

A61K 9/19

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2003 E 03784103 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2013 EP 1542553**

54 Título: **Un soporte químico basado en una beta-dextrina límite**

30 Prioridad:

02.08.2002 GB 0217930

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

28.11.2013

73 Titular/es:

**GLYCOLOGIC LIMITED (100.0%)
GLASGOW CALEDONIAN UNIVERSITY
COWCADDENS ROAD
GLASGOW G4 0BA, GB**

72 Inventor/es:

**TESTER, RICHARD FRANK y
QI, XIN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 431 839 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

Un soporte químico basado en una beta-dextrina límite

Campo técnico

5 La invención se refiere a formulaciones sólidas y fluidas que comprenden un agente activo y un soporte para el agente activo. Esta invención se refiere también al uso del soporte como una fuente de energía en bebidas, alimentos y preparaciones farmacéuticas.

Antecedentes de la técnica

10 Los almidones están compuestos de α -glucanos (amilosa y amilopectina en proporciones variables, que representan ~82 a 89 %), humedad (~11 a 17 %), lípidos (los almidones de cereales solamente, <1,5 %) y proteínas (~0,5 %) con algunos ésteres fosfatos de α -glucano (especialmente en la amilopectina de patata). Las plantas producen almidones de diferentes tamaños y formas que reflejan el origen botánico. En el almidón de arroz por ejemplo, los gránulos tienen un diámetro < 5 μ m mientras que en el almidón de patata pueden exceder los 50 μ m. La fracción amilosa de los almidones comprende predominantemente moléculas lineales de α -(1-4)-glucano con un peso molecular de -0,25 a 0,50 millones de Dalton. Las moléculas de amilopectina son mucho más grandes con un peso molecular de algunos millones de Dalton (probablemente 8-10 millones de Dalton) y comprenden una estructura muy ramificada de pequeñas cadenas unitarias (con una longitud de ~15 a 80 unidades de glucosa). Las cadenas unitarias son de tipo amilosa de α -(1-4)-glucanos (~95 % de enlaces) pero están unidas entre sí por enlaces α -(1-6) (-5 %). Los gránulos de almidón natural contienen hélices dobles de amilopectina que se asocian entre sí para formar laminados cristalinos que se intercalan con regiones ramificadas de amilopectina amorfa y cadenas de amilosa.

15 Las propiedades de los almidones naturales de diferentes orígenes botánicos se pueden modificar por procedimientos genéticos, químicos, enzimáticos y/o físicos. Durante los últimos siglos, se han desarrollado nuevas mutaciones en las que la relación de amilosa a amilopectina en los almidones ha sido modificada para crear almidones con 'amilosa elevada' en los que la fracción de α -glucano puede representar >70 % de amilosa (<30 % de amilopectina) y los almidones 'céreos' en los que la fracción de amilopectina puede representar >70 % de amilopectina (<30 % de amilosa). Se pueden usar también los métodos modernos de tecnología 'transgénica' para crear nuevos glucanos dentro de los gránulos de almidón con diferentes longitudes de cadena, diferentes distribuciones y potencialmente incluso con residuos de azúcares diferentes de la glucosa. Se han utilizado métodos químicos para mejorar las propiedades de los gránulos de almidón en los que se pueden añadir residuos mediante enlaces químicos, se puede alcanzar la estabilización por reticulación o se puede reducir el peso molecular por hidrólisis (por ejemplo con ácidos). Los jarabes de glucosa se pueden preparar a partir de almidones por hidrólisis ácida pero más a menudo se preparan por hidrólisis enzimática (véase más adelante). Aquí, se pueden utilizar amilasas (específicamente α -amilasa) y amiloglucosidasa para producir jarabes con proporciones variables de α -dextrinas, diferentes longitudes de cadena y azúcares (glucosa y maltosa). Físicamente, los almidones pueden ser pre-gelatinizados (calentados en agua para eliminar la cristalinidad y secados para preparar productos 'instantáneos') o dañados (p.ej. molidos para eliminar la estructura ordenada) para moderar también su funcionalidad.

Las dextrinas representan productos hidrolíticos de los almidones. Se producen utilizando una serie de métodos como se ha expuesto antes.

20 Se puede utilizar una hidrólisis ácida extensiva para producir dextrinas de bajo peso molecular (<grado de polimerización, DP, ~20) en donde ellas pueden ser ramificadas o lineales, junto con azúcares en proporciones variables. La extensión de la hidrólisis se describe con respecto a la cantidad de poder reductor en comparación con una solución estándar de dextrosa (equivalencia de dextrosa, DE). Cuando se compran jarabes de glucosa se definen en términos de la DE que sea apropiada para aplicaciones específicas. Estos productos se utilizan ampliamente en la industria alimentaria en productos de confitería, postres, bebidas, pasteles y pastas etc. en donde hay un requerimiento de dulzor y 'consistencia' del producto. En la industria farmacéutica existe una necesidad similar de jarabes de glucosa por ejemplo en pastillas y tinturas y la necesidad de glucosa (dextrosa) pura por ejemplo en productos intra-venosos.

25 Se alcanza una hidrólisis ácida menos extensiva de los almidones (con algo de transglucosidación y repolimerización) tratando los almidones secos con ácidos y calentando a altas temperaturas. Estos productos dextrinas se describen como 'pirodextrinas' que se disgregan fácilmente en agua y se solubilizan progresivamente. Se clasifican como dextrinas 'blancas', dextrinas 'amarillas' o 'gomas británicas'. Estas dextrinas tienen características variables de disgregación y solubilización y tienen aplicaciones específicas, por ejemplo como excipientes de comprimidos.

Las ciclodextrinas son formas anulares de oligómeros de dextrina. Los anillos pueden contener seis, siete u ocho residuos de glucosa que forman un núcleo hidrófobo y un exterior hidrófilo. Dentro de estos núcleos pueden estar localizados residuos hidrófobos (p.ej. fármacos) y pueden proporcionar un vehículo para la administración de fármacos. Muchos fabricantes preparan ciclodextrinas y su utilización industrial está bastante bien establecida (véase más adelante).

A diferencia de las pirodextrinas, las α -dextrinas límites generadas por hidrólisis con α -amilasa no se emplean como productos de alto peso molecular (en los que la hidrólisis es limitada), ni en el sector alimenticio ni en el sector farmacéutico. Similarmente, las β -dextrinas límites producidas por hidrólisis de almidones solubles (que genera las dextrinas a partir de amilopectina y maltosa secuencialmente a partir de los extremos no reductores de α -glucano, expuesto más adelante) no se usan de modo extenso en estas industrias. Las α -dextrinas límites se hacen más solubles cuando se extiende la hidrólisis lo que, aunque de modo aleatorio, inicialmente se restringe a las regiones amorfas de almidón. Las β -dextrinas límites son muy solubles ya que las cadenas exteriores de amilopectina han sido hidrolizadas (a maltosa) produciendo cabos cortos unidos a los residuos de dextrinas límites ramificadas (alto peso molecular). Las β -dextrinas límites no están actualmente comercialmente disponibles en cantidades significativas.

De acuerdo con el directorio de la web de National Starch (<http://www.foodstarch.com/directory>), una dextrina se puede definir como:

'Las dextrinas son productos de la hidrólisis de almidón obtenidos en un proceso de calentamiento seco utilizando almidón solo o con trazas de un catalizador ácido. Los productos se caracterizan por su buena solubilidad en agua para dar viscosidades estables. Existen cuatro tipos: dextrinas blancas, amarillas, gomas británicas y dextrinas estables en solución.'

Nótese que en referencia a este término comercialmente aceptado, las citas que aparecen en las patentes que se refieren al uso de 'dextrinas' (p.ej. Gregory (1983) y Gole et al (1994), como se expone más adelante) excluyen las β -dextrinas límites puesto que éstas solamente se pueden producir en la forma solubilizada y no en estado seco.

Las propiedades de las diferentes dextrinas son, como se ha indicado antes, muy diferentes en términos de sus propiedades físicas y químicas. Ellas tienen también diferentes propiedades con respecto a su potencial para ser hidrolizadas por diferentes enzimas. A continuación se hacen comparaciones en líneas generales:

Comparación de las propiedades de diferentes dextrinas

Nótese que las dextrinas comerciales se producen calentando almidones en presencia de una cantidad muy pequeña de ácido lo que induce la hidrólisis, la transglucosidación y la repolimerización.

Dextrina	Características del producto	Propiedades químicas	Propiedades físicas
β -dextrina límite [No es una dextrina según el uso comercial/industrial del término, véase la definición anterior]	Polvo blanco producido hidrolizando la amilopectina solubilizada (procedente de almidón) con β -amilasa	Peso molecular de la dextrina ~ 50 % del de amilopectina. No incorpora residuos de amilosa. Debe estar presente maltosa (procedente de la hidrólisis de amilosa y amilopectina) a menos que se elimine, por ejemplo por diálisis o por cromatografía.	Polvo soluble con ninguna forma granular ni cristalina – esto es, amorfo.
Británica	Dextrina	Hidrolizada	Oscura
Gomas [verdadera dextrina comercial]	usualmente amarilla o parda y más oscura que las 'dextrinas amarillas' estándar que siguen. Forma de polvo producido por calentamiento ~ almidón seco a altas temperaturas a ~ pH neutro.	almidones que incorporan residuos de amilosa y amilopectina, que incorporarán algo de transglucosidación y repolimerización	coloreada y relativamente soluble - especialmente cuando se calienta - en agua.
Maltodextrina [No es una dextrina según el uso]	Producida por hidrólisis extensiva ácida o por α -amilasa (α -dextrina límite) del	Dextrinas ramificadas que comprenden enlaces α -(1-4) y α -(1-6). Producto	Dextrinas solubles con poder reductor mucho mayor que los poli-

Dextrina	Características del producto	Propiedades químicas	Propiedades físicas
comercial/industrial del término, véase la definición anterior]	almidón. Componente de jarabes de glucosa.	ramificado soluble de bajo peso molecular (grado de polimerización, DP, <~ 20).	sacáridos de almidón pero menor que los azúcares libres. Equivalencia en dextrosa (DE), 5-20.
Gomas blancas [verdadera dextrina comercial]	Dextrina usualmente ~ blanca. Forma de polvo producida por calentamiento ~ almidón seco a temperaturas relativamente bajas a pH bajo.	Almidones hidrolizados que incorporan residuos de amilosa y amilopectina que incorporarán algo de transglucosidación y repolimerización	Ligeramente coloreada y relativamente soluble - especialmente cuando se calienta - en agua.
Gomas amarillas (denominadas también gomas canarias) [verdadera dextrina comercial]	Dextrina amarilla. Forma de polvo producida por calentamiento ~ almidón seco a temperaturas relativamente altas a pH bajo.	Almidones hidrolizados altamente convertidos que incorporan residuos de amilosa y amilopectina que incorporarán algo de transglucosidación y repolimerización	Coloreada de amarillo y relativamente soluble - especialmente cuando se calienta - en agua.

Las ciclodextrinas y sus derivados han sido utilizados ampliamente en aplicaciones farmacéuticas y se pueden encontrar detalles en una serie de fuentes de patentes (p.ej. Uekama et al, 1989).

5 Como se ha expuesto antes, la amilopectina se puede convertir en β -dextrina límite por conversión con β -amilosa. Esta enzima trabaja a partir del extremo no reductor de la molécula de amilopectina hidrolizando las cadenas exteriores (externas) y dejando cabos (G2-G3) unidos a la β -dextrina límite. Típicamente, de este modo se hidroliza 50-60 % de la amilopectina (convertida a maltosa) reduciéndose de modo concordante el peso molecular (por ejemplo de -8 millones de Dalton a ~3 millones). Estos productos se hidrolizan fácilmente por la α -amilasa y especialmente por la amiloglucosidasa hasta glucosa. La molécula de amilopectina es moderadamente soluble y se recupera lentamente (cristaliza) de la solución. La β -dextrina límite, sin embargo, es altamente soluble y no será fácilmente recuperable de la solución.

10 Una importante aplicación de formulaciones de dosis sólidas es la aplicación en formulaciones del tipo de dosis oral de liberación rápida (fundibles en la boca). Estos productos han sido descritos por Ohno et al (1999) en relación a sus formulaciones de tipo bucal y las de sus competidores. La ventaja propuesta de la tecnología de Ohno et al (1999) sobre sus competidores es la capacidad de preparar formulaciones sólidas que puedan disgregarse rápidamente. La tecnología describe el uso de un agente farmacéuticamente activo, eritritol, celulosa cristalina y un disgregante.

20 Formulaciones de disolución rápida han sido descritas por Makino et al (1993) que describen el uso de un ingrediente activo, un carbohidrato y una cantidad de agua apenas suficiente para humedecer la superficie de las partículas de dicho carbohidrato en una forma de comprimido y un comprimido de disolución rápida obtenidos por este método. La fracción de carbohidrato se define para incluir azúcares, azúcares de almidón, lactosa, miel, alcoholes de azúcares y tetrasas con comprimidos que son porosos con excelente digestibilidad, solubilidad y adecuada concentración. Se indica que el carbohidrato a emplear debe ser 'soluble en agua y no debe afectar adversamente al ingrediente activo (por ejemplo, descomposición del ingrediente activo)'. La descripción se concentra en los azúcares ya que se debe esperar que se disuelvan y se dispersen aparte de los ingredientes activos en los comprimidos sin interacciones de tipo atrapamiento después de la hidratación. La preferencia descrita es utilizar 'sacarosa, glucosa, maltitol, xilitol, eritritol, etcétera' [azúcares y alcoholes de azúcares pero sin mención de oligo- o polisacáridos]. Se mencionan también 'azúcares, azúcares de almidón, lactosa, miel, alcoholes de azúcares, tetrasas, sacarosa, azúcares de acoplamiento, fructooligosacáridos, palatinosa, etcétera'. Se elaboran azúcares como 'glucosa, maltosa, jarabe en polvo, jarabe de almidón, azúcar isomerizado (fructosa), etcétera'. La lactosa se elabora como 'lactosa, lactosa isomerizada (lactulosa), lactosa reducida (lactitol)'. Como alcoholes de azúcares se incluyen sorbitol, manitol, jarabe de malta reducido (maltitol), sacáridos de almidón reducidos, xilitol, palatinosa reducida, etcétera'. Las tetrasas se definen como obtenidas a partir de la fermentación de glucosa.

35 Zydys es una plataforma de tecnología propiedad de R P Scherer (ahora Cardinal Health) donde se fabrican formulaciones de disolución rápida mezclando y disolviendo un ingrediente activo con un polímero, azúcar y otros ingredientes seguido por secado por congelación (liofilización o en el contexto de la descripción de patente 'sublimación'). Aunque algunos autores han propuesto que las formulaciones secadas por congelación son problemáticas y han propuesto matrices extraíbles por disolvente o matrices que incorporan la sublimación de

disolvente para añadir ventajas (Gregory et al, 1983; Gole et al, 1994) la tecnología Zydis todavía es popular. Gregory et al (1983) y Gole et al (1994) exponen el uso de dextrinas en sus matrices de administración (sublimadas/liofilizadas) pero no definen el tipo de dextrina, lo que es muy confuso a la vista de las muy diferentes composiciones químicas y propiedades físicas de las diferentes dextrinas. Los autores no tienen interés en la producción de comprimidos (por compresión) *per se*. En realidad, solamente algunas dextrinas impartirían las características deseables (características de formación de la estructura apropiada y características del tipo de fundido) en estos tipos de matrices liofilizadas mientras que otras serían perjudiciales. Por ejemplo, las dextrinas presentes en los jarabes de maltosa tienen un peso molecular muy bajo y deberían ser muy diferentes (tamaño, forma, estructura, solubilidad, poder reductor, reología, digestibilidad etc.) de las dextrinas producidas a partir de la hidrólisis muy limitada (ácida o por α -amilasa) de los almidones naturales. De hecho, el único ejemplo que cita Gregory (1983) es 'dextrina' (no el tipo, ni la fuente etc.) mientras que la solicitud de Gole et al (1994) se basa (y se dan ejemplos) en maltodextrina (que es generada por la α -amilasa pero no por la β -amilasa como se expuso previamente). Es evidente en estas patentes que los solicitantes no entienden la amplitud de los diferentes compuestos químicos ni las propiedades de los diferentes tipos de dextrinas. Diferentes dextrinas tienen diferentes propiedades y composiciones químicas.

Breve descripción de la invención

Según la invención, se proporciona una formulación, típicamente una formulación farmacéutica, que comprende un agente activo y al menos un excipiente, en donde este al menos un excipiente, comprende una β -dextrina límite.

Típicamente, la formulación es adecuada para administración al cuerpo humano o animal.

En esta memoria descriptiva, los términos "producto farmacéutico" y "formulación farmacéutica" se debe entender que incluyen productos farmacéuticos terapéuticos y profilácticos así como productos para el cuidado de la salud o productos nutricionales que incluyen vitaminas, minerales, remedios de plantas medicinales, proteínas, aminoácidos y similares y productos de consumo tales como los refrescantes del aliento. El producto se podría usar como un agente nutricional o farmacéutico y se puede administrar sobre el cuerpo (p.ej. tópico sobre la piel) o dentro del cuerpo por una o más vías (p.ej. oral, nasal, vaginal, pulmonar, rectal, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, etc.) para su actividad específica. Como tal, el término "agente activo" no se debe considerar limitado a los agentes farmacéuticamente activos, sino que puede comprender material celular (p.ej. células, microorganismos), genes, suplementos nutricionales y aromas o fragancias o similares.

En una realización, el agente activo es un agente farmacéuticamente activo.

En una realización preferida, la β dextrina límite es un soporte para el agente activo.

Típicamente, la formulación farmacéutica es una formulación farmacéutica bioadhesiva en la que el soporte de β -dextrina límite actúa como un excipiente mucoadhesivo. En esta memoria descriptiva, el término "formulación farmacéutica bioadhesiva" se debe entender que significa las formulaciones farmacéuticas que se destinan a administrar un agente activo a una membrana mucosal del cuerpo de un mamífero. En los seres humanos, tales membranas mucosales incluyen las localizadas en la cavidad bucal, el intestino, la cavidad nasal, los pulmones y la garganta, la vagina, y el recto

En una realización, la formulación farmacéutica bioadhesiva es un producto de tipo fundible en la boca, o una oblea. En otra realización, la formulación farmacéutica bioadhesiva es un polvo para uso en formulaciones de administración en aerosol, típicamente formulaciones en aerosol para administración nasal o pulmonar. El material puede ser solubilizado/dispersado y administrado en consecuencia (por ejemplo en la boca como una solución o por vía nasal/pulmonar como una pulverización/vaporización (o equivalente)).

En una realización alternativa, la formulación farmacéutica bioadhesiva es una película fina, típicamente del tipo usado comúnmente como un soporte de fragancias refrescantes del aliento.

La invención se refiere también al uso de β -dextrina límite como un soporte mucoadhesivo. En particular, la invención se refiere al uso de β -dextrina límite como un soporte mucoadhesivo en una formulación farmacéutica. La invención se refiere también al uso de β -dextrina límite como un soporte mucoadhesivo en aplicaciones no farmacéuticas tales como, por ejemplo, un refrescante del aliento en película fina.

En una realización que es una formulación para administración oral, la formulación farmacéutica de la invención es un producto que se funde en la boca. Típicamente, la formulación farmacéutica está en una forma seleccionada del grupo que comprende: producto de partículas; cápsulas; comprimidos; matriz liofilizada; oblea; y líquido. En esta memoria descriptiva, el término "producto de partículas" se debe entender que incluye polvos, gránulos, escamas y similares. Típicamente, el producto de partículas se deriva de matrices liofilizadas pulverizadas, material granulado, secado por rodillo, o material secado por pulverización. De forma adecuada el producto de partículas es un producto farmacéutico. En una realización de la invención, el producto de partículas es un producto de tipo inhalación.

La invención se refiere también a una formulación líquida que comprende un agente activo, y un dispersante, en donde el dispersante comprende β -dextrina límite. Típicamente, la formulación líquida es una formulación farmacéutica.

La invención se refiere también al uso de β -dextrina límite como un excipiente en una formulación farmacéutica.

- 5 La invención se refiere también a un producto nutricional que comprende β -dextrina límite. De forma adecuada, la β -dextrina límite se usa como una fuente de energía. Típicamente, la β -dextrina límite es una fuente principal de energía en el producto. Esto no es siempre así, sin embargo, ya que puede ser consumida junto con otros carbohidratos (o fuentes de energía). En una realización, el producto nutricional es una bebida energética del tipo comercializado con el nombre de fábrica "Lucozade". En una realización alternativa de la invención, el producto
- 10 nutricional es un producto de confitería, tal como, por ejemplo, un producto dulce o un chocolate.

La invención se refiere también al uso de β -dextrina límite como una fuente de energía en un producto clínico-nutricional. En particular, la invención se refiere al uso de β -dextrina límite como una fuente de energía en una bebida energética.

En una realización, la β -dextrina límite se puede obtener hidrolizando el almidón con β -amilasa.

- 15 Esta invención se refiere también al uso de β -dextrina límite sola como una fuente de energía. Se puede formular en bebidas, alimentos, piensos y similares, para este fin.

La invención se refiere también al uso de β -dextrina límite como un dispersante en formulaciones líquidas farmacéuticas y no farmacéuticas.

- 20 La invención se refiere también a la formación de β -dextrina límite *in situ* en el producto formulado cuando el sustrato (amilosa o amilopectina) se hidroliza dentro del producto terminado o casi terminado por la β -amilasa (añadida o endógena).

Formulaciones fundibles

- 25 Son formulaciones que se disgregan rápidamente, que se destinan a ser disueltas muy rápidamente en la cavidad bucal (boca). Generalmente estas formulaciones carecen de resistencia física. Un ejemplo del uso de las β -dextrinas límites en productos del tipo fundibles en la boca se presenta en el Ejemplo 1.

Uso de β -dextrinas límites en matrices liofilizadas y en formulaciones tipo comprimidos (incluyendo los fundibles)

- 30 Estas no han sido definidas en otra parte. Como se ha expuesto anteriormente, se han descrito matrices liofilizadas (que contienen 'dextrinas') pero que no incorporan el uso de β -dextrinas límites. Además, no se han descrito en absoluto formulaciones de comprimidos con formulaciones fundibles o de liberación rápida/lenta/controlada en las que hayan sido incorporadas β -dextrinas límites. Las características únicas de las β -dextrinas límites en matrices liofilizadas y en comprimidos son inesperadas y sorprendentes. Ejemplos del uso de matrices liofilizadas se presentan en los ejemplos 2 y 3.

Formulaciones en polvo que incorporan β -dextrinas límites

- 35 Estas moléculas se pueden formar a partir de matrices desecadas (p.ej. a partir de matrices liofilizadas pulverizadas o a partir de material granulado o desecado por pulverización). Se ha encontrado que los agentes activos se pueden incorporar a estas matrices antes de ser secadas o pueden ser mezclados juntos posteriormente. Estas aplicaciones se exponen más adelante. Este material tiene claramente aplicaciones en comprimidos (véase anteriormente), sobres etc. y como un soporte tipo inhalación (nasal/pulmonar) ya que el material es bastante 'pegajoso' cuando se hidrata.

- 40 Formulaciones líquidas que incorporan β -dextrinas límites

- Esta dextrina es muy soluble. También, debido a la separación de las cadenas exteriores (de amilopectina) el producto no se puede recuperar (recristalizar) fácilmente o en absoluto de la solución. Esto hace que el producto sea muy estable en solución y que sea apropiado como un componente dispersante en preparaciones líquidas farmacéuticas (y no farmacéuticas). Las soluciones forman fácilmente vaporizaciones cuando se extienden
- 45 constituyendo soportes ideales para administración pulmonar y nasal.

Formulaciones en película que incorporan β -dextrinas límites

Una solución de dextrina que incorpora agentes activos (como se ha descrito antes) forma una película fina cuando se seca en estufa. Esto la convierte en un soporte adecuado para preparaciones alimentarias, de cuidado personal o preparaciones farmacéuticas.

Breve descripción de las figuras

La invención se entenderá más claramente a partir de la siguiente descripción de alguna de sus realizaciones, dadas a modo de ejemplo solamente, con referencia a las figuras adjuntas en las cuales:

- 5 La Fig. 1 es un gráfico que muestra las propiedades reológicas de soluciones de glucosa (línea inferior) y β -dextrina límite (línea superior) que contienen 1 % de teofilina;
- La Fig. 2 es un gráfico que compara las fuerzas mucoadhesivas (N) de comprimidos que contienen β -dextrina límite y Carbopol;
- La Fig. 3 es un gráfico que compara las fuerzas mucoadhesivas (N) de comprimidos que contienen Chitosán, Carbopol, y un placebo;
- 10 La Fig. 4 es un gráfico que compara las fuerzas mucoadhesivas (N) de una mezcla de β -dextrina límite y alginato de sodio, y alginato de sodio solo; y
- Las Figuras 5 y 6 son gráficos que muestran las propiedades de disolución de formulaciones según la invención.

Descripción detallada de la invención

15 Producción de β -dextrina límite

Estas dextrinas se pueden producir a partir de almidones de diferentes orígenes botánicos y diferentes derivados por modificaciones genéticas, químicas, enzimáticas o físicas. Puesto que toda la amilosa se convierte en maltosa, es mucho más rentable utilizar almidones con alto contenido en amilopectina ('tipo céreo') en los que hay una proporción más alta de amilopectina – el origen de la β -dextrina límite.

- 20 Se puede producir la dextrina por una serie de rutas y el siguiente método no excluye el material producido por otras rutas ni el uso de otras fuentes de enzima o condiciones del proceso.

La dextrina se produce conjuntamente con la maltosa a partir de la hidrólisis de α -glucano. En el método descrito a continuación, se separa la maltosa por diálisis dejando la dextrina pura. Sin embargo, se podría dejar la maltosa en el producto como una opción (para impartir dulzor y una nueva funcionalidad).

- 25 Se disolvieron almidones de maíz céreos (aproximadamente 25 g) en 500 ml de tampón acetato (0,02 M, pH 4,8) a 100 °C durante al menos 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió β -amilosa cristalina de patata dulce (5×10^3 unidades, Sigma A-7005) y se mezcló vigorosamente la mezcla. Después se transfirió la mezcla a un tubo de diálisis (Visking código DTV 12000.13.000) y se incubó durante 36 horas a 37 °C en diálisis frente al mismo tampón, que se renovó tres veces durante las 3 primeras horas y dos veces después. La cromatografía debe ser un método preferido de separación industrial. Una vez que se completó la reacción calentando la mezcla durante 10 minutos a 100 °C, se separó la proteína coagulada por centrifugación, y después se añadió etanol a la solución. El precipitado resultante se recogió por centrifugación, se disolvió en agua (250 ml) y después se volvió a precipitar mediante la adición de etanol. El precipitado recuperado por centrifugación se disolvió finalmente en agua y después se secó (véase más adelante).
- 30

35 Ensayos de secado (dextrina sola)

Se secó la dextrina utilizando secado por congelación (liofilización) y secado por pulverización (incluyendo el uso de un pequeño mini-secador por pulverización Büchi a escala piloto modelo B-191). El material secado por pulverización es un polvo fino con buenas características de fluidez. El material liofilizado produce una matriz liofilizada fina. Esta se puede moler hasta un polvo que tiende a ser de carácter ligeramente electrostático. El material se granuló también en húmedo a partir de los materiales desecados, y el propio granulado fue comprimido fácilmente (véase más adelante).

40

Caracterización de la dextrina

Composición

- 45 Contenido de humedad: depende del protocolo de secado (<9 %)
- Proteína: <0,5 %
- Cenizas: <0,3 %
- Peso molecular: $3,1 \times 10^6 \text{ g mol}^{-1}$

Solubilidad

Disolvente/Temperatura (°C)	Solubilidad (% p/v)
Agua 25 °C	31
Agua 50 °C	34
HCl 0,01 M (pH 2) 25 °C	33
HCl 0,01 M (pH 2) 50 °C	43
NaOH 0,01 M (pH 12) 25 °C	34
NaOH 0,01 M (pH 12) 50 °C	36

Estabilidad (solución al 5 %, 25 °C)

Se evaluó la estabilidad cuando se determinó el tiempo para que la solución se hiciera opaca y después formara precipitados a diferentes pH.

pH	Estabilidad en almacenaje (días)
3	94
7	9
11	17

5

Caracterización molecular

Se analizó el producto de la hidrólisis por β -amilasa por cromatografía de permeación en gel (GPC, utilizando geles de Sefarosa CL-2B) según Karkalas and Tester (1992) antes y después de la diálisis (para eliminar la maltosa). Consecuentemente el tiempo de retención y el peso molecular de la dextrina fueron más pequeños que en la amilopectina natural (con maltosa presente antes de la diálisis). Esto confirma que las moléculas de la amilopectina natural fueron hidrolizadas selectivamente.

10

Propiedades reológicas

Para probar que las propiedades reológicas de un fármaco en solución con un azúcar (glucosa) o la β -dextrina límite son diferentes en términos de interacciones se realizó el siguiente experimento.

Se dispersaron muestras de teofilina y de glucosa o de β -dextrina límite en agua (para dar una concentración de 1 % de teofilina p/p, y 1 % con respecto a la glucosa o a la beta-dextrina límite, p/p) dentro de tubos con tapón a rosca y sellados. Se sellaron y se mezclaron y mantuvieron en un baño de agua a 25 °C. Se determinó inmediatamente la viscosidad utilizando un viscosímetro Brookfield DV-III (Brookfield Engineering Laboratories, INC., USA) provisto de un sistema de cono y aguja CP-40 (2,4 cm de dimensión y ángulo de 0,8°) con una temperatura de 25 °C controlada termostáticamente. Para calibración se utilizó un estándar de viscosidad de silicio (96,2 mPas a 25 °C) de Brookfield. Los resultados se muestran en la Figura 1.

20

Digestión enzimática con o sin diálisis para eliminar la maltosa.

Las propiedades de las formulaciones que contienen dextrina en la que se ha eliminado toda, algo o nada de maltosa (cualquiera de estos casos) difieren en sus propiedades. Estas se consideran también más adelante.

Producto energético

La solubilidad de la dextrina y su alto peso molecular la hacen muy valiosa como componente de bebidas para proporcionar una liberación lenta de energía.

Aplicaciones

Ejemplos

30 1. Formulaciones fundibles

La β -dextrina límite se granuló en húmedo como se describe más adelante en esta solicitud. Se prepararon dos formulaciones y la formulación de Carbopol se utilizó como estándar ya que tiene propiedades mucoadhesivas bien establecidas.

Formulación:

- 35 20 % de β -dextrina límite
- 6 % de PVP 44000
- 1 % de estearato de magnesio

73 % de lactosa secada por pulverización

Formulación:

- 20 % de Carbopol 934
- 6 % de PVP 44000
- 5 1 % de estearato de magnesio
- 73 % de lactosa secada por pulverización

Se prepararon comprimidos utilizando una máquina de comprimir excéntrica (single-punch) (Manesty F3, Liverpool, UK) y punzones planos de 6 mm de diámetro. La formulación de β -dextrina límite produjo comprimidos más gruesos debido a la menor densidad aparente de la mezcla. Se midió la resistencia de los comprimidos al aplastamiento utilizando un medidor de dureza de comprimidos (Modelo TBH28, Erweka, Heusenstamm, Alemania). A la presión de compactación de 35N, se obtuvo una resistencia al aplastamiento de 45N para la formulación de β -dextrina límite mientras que el valor para la formulación de Carbopol fue 160N.

Se llevó a cabo el ensayo de mucoadhesión *in vitro* utilizando agar nutriente de doble resistencia recubierto con una solución al 5 % de mucina porcina sobre la superficie. Se hicieron las medidas con un analizador Texture Analyser (TA-XT2i, Stable Micro Systems, Surrey, UK) aplicando una fuerza de 0,15N y un tiempo de contacto de 10 minutos. Las fuerzas adhesivas obtenidas se muestran en la Figura 2.

Como se puede ver en la Figura 2, la fuerza mucoadhesiva de la formulación de Carbopol fue aproximadamente 0,40N de media, siendo el valor medio para la formulación de β -dextrina límite aproximadamente el mismo (0,38N). En estas condiciones por lo tanto la fuerza mucoadhesiva de la β -dextrina límite fue muy similar a la de Carbopol.

20 Se aumentó entonces la fuerza de contacto a 0,25N. La proporción de β -dextrina límite se aumentó al 30 % y se encontró que esta era la concentración óptima. Se prepararon tres formulaciones como sigue:

Formulación:

- 30 % de β -dextrina límite
- 6 % de PVP 44000
- 25 1 % de estearato de magnesio
- 63 % de lactosa secada por pulverización

Formulación:

- 30 % de Carbopol 934
- 6 % de PVP 44000
- 30 1 % de estearato de magnesio
- 63 % de lactosa secada por pulverización

Formulación:

- 30 % de Chitosán
- 6 % de PVP 44000
- 35 1 % de estearato de magnesio
- 63 % de lactosa secada por pulverización

Se preparó también un comprimido 'placebo' que no contenía ninguna mucoadhesión conocida. Se midió la fuerza de mucoadhesión como se ha mencionado antes con un tiempo de contacto de 10 minutos. Las fuerzas mucoadhesivas medias son 0,097N, 0,245N y 0,450N para los comprimidos que contienen placebo, chitosán y Carbopol respectivamente en comparación con el valor de 0,464N para la β -dextrina límite.

40 Los resultados (véase la Figura 3) demuestran que la β -dextrina límite no tiene propiedades mucoadhesivas significativas.

La propiedad mucoadhesiva de la β -dextrina límite se puede mejorar por la adición de otros polisacáridos (p.ej. alginato de sodio). Se prepararon dos formulaciones como sigue:

Ingredientes (mg/comprimido)	A	B
β -dextrina límite	20	-
Alginato de sodio	10	30
PVP 44 000	6	6
Estearato de magnesio	1	1
Lactosa secada por pulverización	63	63

5 Las fuerzas mucoadhesivas medidas como se ha descrito antes son 0,629N y 0,544N para la formulación A y para la formulación B respectivamente, aunque se obtuvo 0,464N sin adición de alginato de sodio para la formulación previa (página 24). Los resultados anteriores (véase también la Figura 4) demuestran que la adición de alginato aumenta la fuerza mucoadhesiva de la β -dextrina límite de modo significativo.

2. Matrices desecadas

Se liofilizaron soluciones/suspensiones que contienen dextrina y teofilina (p.ej. 10 % con respecto a la dextrina y 0,1 % con respecto a la teofilina) con lo que se formaron matrices fácilmente hidratables. Estas formulaciones tipo fundible se pueden moler también para producir polvos finos.

10 Las matrices se ‘funden’ o más bien se disuelven y dispersan muy fácilmente cuando el agua se pone en contacto con ellas. Es evidente que se podrían obtener productos liofilizados a partir de este material.

3. Formulaciones de comprimidos

Se encontró que la dextrina se podía comprimir directamente para formar productos con diferentes fármacos. Los siguientes ejemplos demuestran esto.

15 a. Compresión directa

Se preparó β -dextrina límite a partir de almidón de maíz céreo y se pulverizó para formar un polvo fino.

b. Granulación

20 Se amasaron en húmedo muestras (15 g) de la β -dextrina límite (liofilizada) con 5 ml de agua utilizando un mezclador FP296 (Kenwood Ltd, UK). Después se extendieron los gránulos uniformemente sobre una bandeja de secado y se secaron durante la noche a 60 °C. Se pasaron los gránulos a través de una malla de 300 μ m para producir un polvo fluido.

25 Se produjeron dos formulaciones utilizando el mismo fármaco soluble en agua pero diferentes tipos de excipientes para compresión adicionales ya que la formulación de la matriz de liberación de comprimidos (la primera) no era fácil de comprimir con el fármaco solo (ya que se produjeron comprimidos friables). Se analizó entonces cada formulación utilizando un aparato estándar de disolución con paletas II de la USP (modelo ST-7, Caleva Ltd, UK) a 37 °C en 1000 ml de agua (λ_{max} de propranolol HCl = 298 nm).

Formulación 1. formulación de liberación de β -dextrina límite, excipiente hidrófilo y comprimidos

Formulación:

- 30 40 % de β -dextrina límite
 20 % de celulosa microcristalina (Avicel 101)
 20 % de lactosa
 20 % de propranolol·HCl

35 Se mezcló la formulación durante 30 minutos utilizando un mezclador orbital Turbula™ (Glen-Creston Ltd, Middlesex, UK). La mezcla resultante se comprimió entonces con un juego de punzón y matriz cóncavo de 7,95 mm utilizando una máquina de comprimir excéntrica E2 (BWI-Manesty Ltd, Liverpool, UK). Las propiedades del comprimido fueron conformes a un comprimido hidrófilo.

Formulación

Nº	Peso (mg)	Espesor (mm)	Dureza (N)	Diámetro (mm)
1	194,9	3,99	36	7,95
2	201,6	4,09	40	7,94
3	181,6	3,79	28	7,93
4	201,0	4,06	46	7,93
5	179,6	3,75	25	7,93
6	190,7	3,95	32	7,96
7	177,9	3,73	32	7,94
8	194,3	4,00	24	7,94
Media	190,2	3,92	33	7,94
SD	± 9,4	± 0,14	± 7	0,01

Las propiedades de disolución de los comprimidos se muestran en la Figura 5.

Formulación 2. formulación de liberación de β -dextrina límite, excipiente hidrófobo y comprimidos

Formulación:

5

- 50 % de β -dextrina límite
- 25 % de Emcompress® (fosfato cálcico dibásico)
- 25 % de propranolol·HCl

Se mezclaron los componentes y se comprimieron como en la formulación previa (1).

10 Las propiedades del comprimido fueron conformes a la formulación de comprimidos hidrófobos.

Nº	Peso (mg)	Espesor (mm)	Dureza (N)	Diámetro (mm)
1	205,0	3,91	<10	7,94
2	192,9	3,72	<10	7,94
3	197,4	3,85	<10	7,94
4	199,2	3,78	<10	7,94
5	199,9	3,76	<10	7,96
6	194,0	3,74	<10	7,94
7	193,7	3,65	<10	7,96
8	197,4	3,83	<10	7,97
Media	197,4	3,78	<10	7,94
SD	± 4,0	± 0,08		0,01

Las propiedades de disolución de los comprimidos se muestran en la Figura 6.

Se obtiene mejor uniformidad de peso, lo que indica una mejor fluidez del polvo. La baja dureza se puede mejorar añadiendo un agente aglutinante de compresión.

15 4. Formulaciones en polvo

Se pueden preparar moliendo las matrices desecadas (p.ej. '2'). Sin embargo, también se pueden preparar los polvos directamente, por ejemplo mediante secado por pulverización.

20 Se secaron por pulverización las soluciones que contienen dextrina y teofilina (p.ej. 10 % con respecto a la dextrina y 0,1 % con respecto a la teofilina) con lo que se prepararon polvos muy finos que se dispersan muy fácilmente después de hidratación. Estos se pueden comprimir (véase anteriormente) o se pueden utilizar en formulaciones tipo sobres. Se prevé que se pueden preparar productos de administración tipo pulmonar a partir de pequeñas partículas comparables o más pequeñas que las dimensiones presentes en estos polvos.

5. Formulaciones líquidas

25 Se disolvió la β -dextrina límite en agua (por ejemplo una solución al 10 %) con teofilina (por ejemplo 0,1 %). Se encontró que la solución era muy estable a temperatura ambiente y que se podría usar como una formulación líquida para administración oral de fármacos y para administración parenteral.

30 Se prepararon también formulaciones líquidas con la dextrina sola. Es claro que la estabilidad de la dextrina la hace valiosa como una fuente de energía en productos nutricionales apropiados. El material tendrá un perfil de hidrólisis más lento por ejemplo con α -amilasa en comparación a la maltodextrina debido a su peso molecular más alto. Se realizaron vaporizaciones con las soluciones utilizando una variedad de dispositivos y justificaron la solicitud en aplicaciones nasales/pulmonares.

6. Formulación en película

35 Se disolvió la β -dextrina límite en agua desionizada, a la que se añadió solución de vitamina A (1 mg/ml) para dar una concentración final de 1 % para la β -dextrina límite. Se obtuvo la película después de secar la mezcla en una estufa de convección en una bandeja metálica a 30, 40 o 50 °C durante la noche.

7. Mejora de la solubilidad del fármaco

- 5 Se observó que de un modo más bien sorprendente la β -dextrina límite podría facilitar la disolución de fármacos. Hay muchas aplicaciones potenciales con respecto a la dispersión y solubilización de compuestos insolubles. El siguiente ejemplo indica que esto es así.

Interacción y estabilidad de fármacos con la β -dextrina límite en solución

Fármacos (1 %)	Agua	β -dextrina límite (5 %)	β -dextrina límite (10 %)
Ácido ascórbico	Se disuelve	Se disuelve	Se disuelve
Glucosa	Se disuelve	Se disuelve	Se disuelve
Teofilina	No se suspende	Se suspende	Se suspende
Aspirina	No se suspende	Se suspende	Se suspende

8. Diálisis

- 10 Es también evidente que el material se podría usar potencialmente para diálisis intra-peritoneal si se necesita un α -glucano de potencial osmótico bajo. El producto debería cubrir potencialmente las necesidades en esta área, proporcionado por productos tipo oligosacáridos como la 'icodextrina' producida por ML Laboratories. El siguiente ejemplo indica que esto es así.

- 15 Se midió la osmolalidad de la solución de β -dextrina límite (5 %) utilizando un osmómetro crioscópico 3300 avanzado que fue pre-calibrado con solución acuosa al 0,9 % de cloruro de sodio. Se utilizó maltodextrina (Maldex 150BB, Asylum) para actuar como control. Los resultados se presentan a continuación.

- 20 La COP_{10K} (la presión osmótica de la solución medida a través de una membrana con un tamaño de poro de 10.000 Dalton) de las mismas soluciones de muestras se midió también utilizando un osmómetro de presión osmótica coloidal Osmomat 030. Se utilizó una solución al 6 % de haes (almidón hidroxietílico) para calibrar el tamaño del poro ya que varía dependiendo de la edad de la membrana. Los resultados de COP_{10K} se dan a continuación.

Muestras (5 %)	Osmolalidad (Miliosmol/kg)	COP10K (mm de Hg)
β -dextrina límite	16,2	3,9
Maltodextrina	43,7	20,9

9. Adhesiones

Similarmente al producto de icodextrina expuesto antes, se prevé que el material podría funcionar para evitar la adhesión al tejido.

- 25 10. Formulaciones bebibles

Se prepararon bebidas a partir de 0-20 % de β -dextrina límite y aromas (<0,1 %). El producto no es dulce. Por lo tanto, se añadió edulcorante en la forma de (a) azúcar (sacarosa, 5-10 %) o (b) aspartamo (<0,1 %) más aromas. Los productos tenían propiedades organolépticas mucho mejores y se podrían utilizar como base de la formulación de productos energéticos.

- 30 La invención no se limita a las realizaciones descritas aquí anteriormente que pueden ser variadas en detalles sin separarse del espíritu de la invención.

Referencias

- Ammeraal, R. and Friedman, R. (1995) Beta-limit dextrin from dull waxy starch. UK Patent 2,291,882.
- Ammeraal, R. and Friedman, R. (1996) Beta-limit dextrin from dull waxy starch. US Patent 5,482,560.
- Aten, J., Dijkstra, P., Kaper, F. S., Reinders, M. A. and Suvee, A. J. (1986) Preparation of beta-limit dextrin containing starch hydrolysates - from gelatinised starch with beta-amylase then alpha-amylase. NL 86937 A then EP 242913 A and US 4780149 A. Gole, D. J., Levinson, R. S., Carbone, J. and Davis, D. J. (1994) Delivery matrices prepared by solid-state dissolution. US Patent 5330763
- Gregory, G. K. E., Peach, J. M. and Du Mayne, J. D. (1983) Articles for carrying chemicals. US Patent 4371516. <http://www.foodstarch.com/directory>
- Kaper, F. S., Aten, J., Reinders, M. O., Dijkstra, P. and Suvee, A. J. (1987) A method of making and applying beta-limit dextrin containing starch hydrolysates. EP 87200685 EP 0,242,913 A2 (then US 4, 780, 149).
- Karkalas, J. and Tester, R. F. (1992). Continuous enzymic determinations of eluates from gel-chromatographic columns. *Journal of Cereal Science* 15, 175-180.
- Makino, T., Yamada, M. and Kikuta, J-I (1993) Fast dissolving tablet and its production. European Patent 0 553 777 A2 and US Patent 5,720,974.
- Ohno, Y., Makino, T., Kikuta, J. (1999) Solid pharmaceutical preparation with improved buccal disintegrability and/or dissolubility. US Patent 5,958,453.
- Outtrup, H. and Norman, B. E. (1990) Beta-amylase enzyme product, preparation and use thereof. US Patent 4,970,158.
- Uekama, K., Yoshiyuki, T., Ijitsu, T. and Yamada, T. (1989) Sustained release drug preparation. US Patent 4,869,904.
- Yoshida, T., Ishige, Y., Matsudaira, M. and Takahashi, T. (1989) Branched dextrin production and compositions containing same. US Patent 4,840,807.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica bioadhesiva en la forma de una matriz liofilizada que comprende un agente activo, un soporte mucoadhesivo para el agente activo, caracterizada porque el soporte mucoadhesivo comprende una β -dextrina límite.
- 5 2. Una formulación farmacéutica bioadhesiva según la reivindicación 1, en la que el agente activo es un agente farmacéuticamente activo.
3. Una formulación farmacéutica bioadhesiva según la reivindicación 1, en la que el agente activo es un refrescante del aliento.
- 10 4. Una formulación farmacéutica bioadhesiva según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que es un producto tipo de fusión bucal.
5. Una formulación farmacéutica bioadhesiva según la reivindicación 4, que es una oblea.
6. Una formulación farmacéutica bioadhesiva según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que es un polvo para uso en formulaciones de administración en aerosol.
- 15 7. Una formulación farmacéutica bioadhesiva según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que es una película fina.
8. Una formulación farmacéutica bioadhesiva según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que incluye además al menos un carbohidrato.
9. Una formulación farmacéutica bioadhesiva según la reivindicación 8, en la que dicho al menos un carbohidrato, es un polisacárido.
- 20 10. Una formulación farmacéutica bioadhesiva según la reivindicación 8, en la que dicho al menos un carbohidrato, se selecciona del grupo que comprende: alginato; pectina; y derivados de alginato y pectina.
11. Una formulación farmacéutica bioadhesiva según la reivindicación 10, en la que el alginato comprende entre 1 y 50 % de la formulación (p/p).
- 25 12. Una formulación farmacéutica bioadhesiva según la reivindicación 11, en la que el alginato comprende entre 10 y 30 % de la formulación (p/p).
13. El uso de β -dextrina límite como un soporte mucoadhesivo.
14. El uso de β -dextrina límite según la reivindicación 13, como un soporte mucoadhesivo en una formulación farmacéutica.
15. El uso de β -dextrina límite como un soporte mucoadhesivo en un refrescante del aliento en película fina.
- 30 16. El uso de β -dextrina límite según la reivindicación 15, en donde el soporte mucoadhesivo es de tipo fusión bucal o es una oblea.
17. Una formulación farmacéutica bioadhesiva según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en una forma seleccionada del grupo que consiste en: un producto de partículas; una cápsula; un comprimido; una oblea; y una película fina.

35

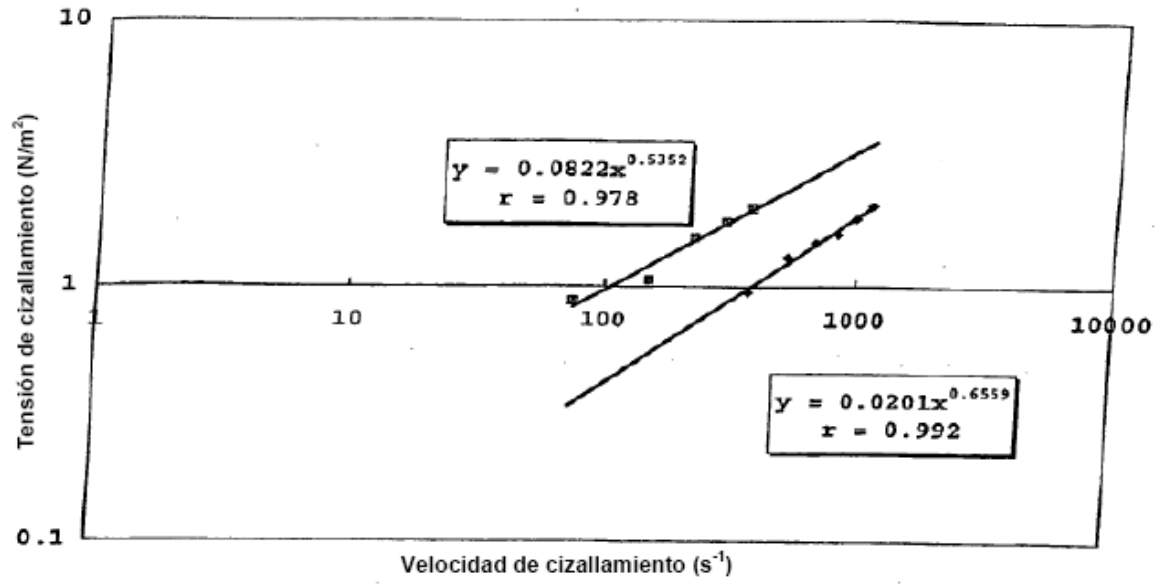


Fig. 1

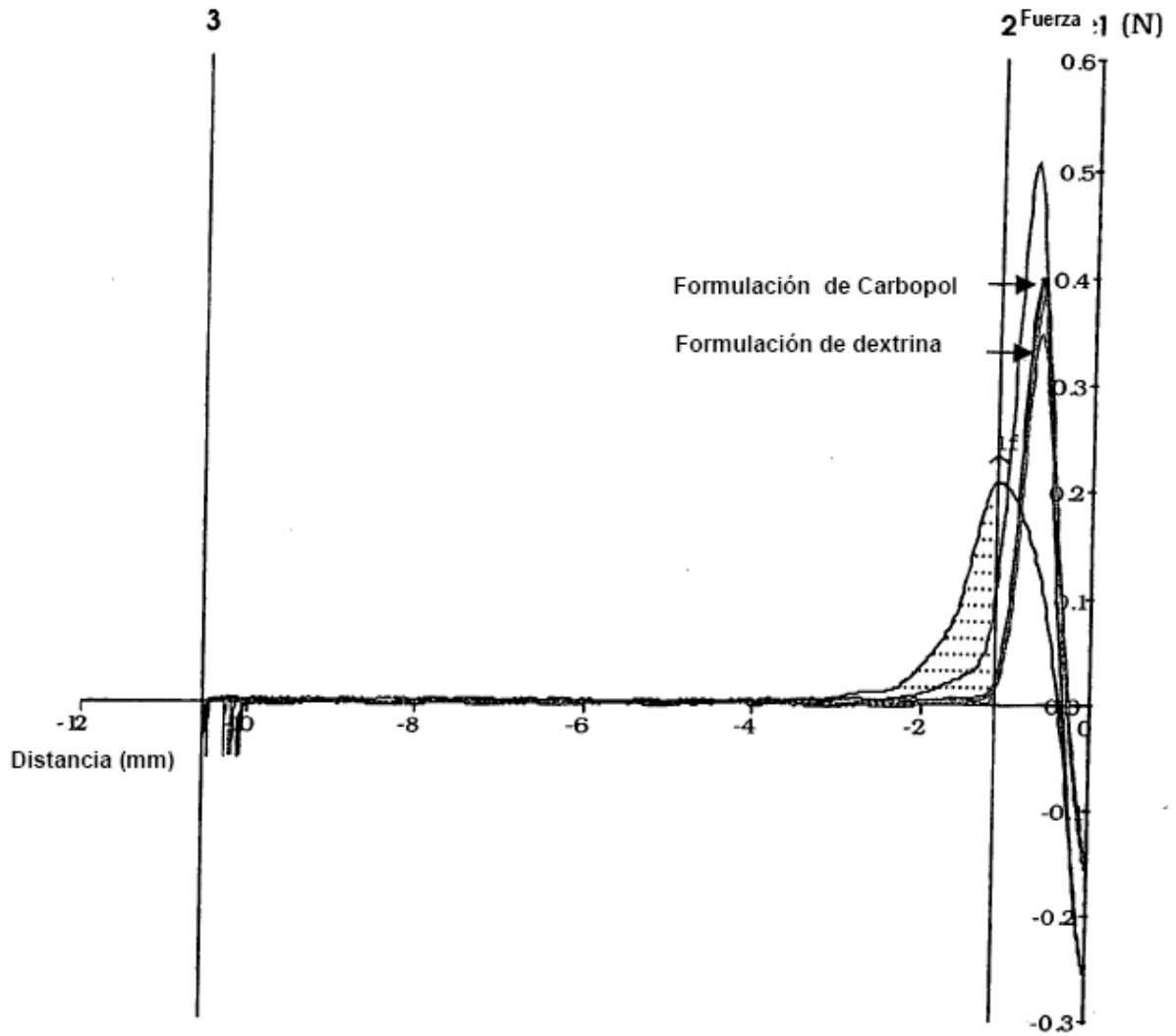


Fig. 2

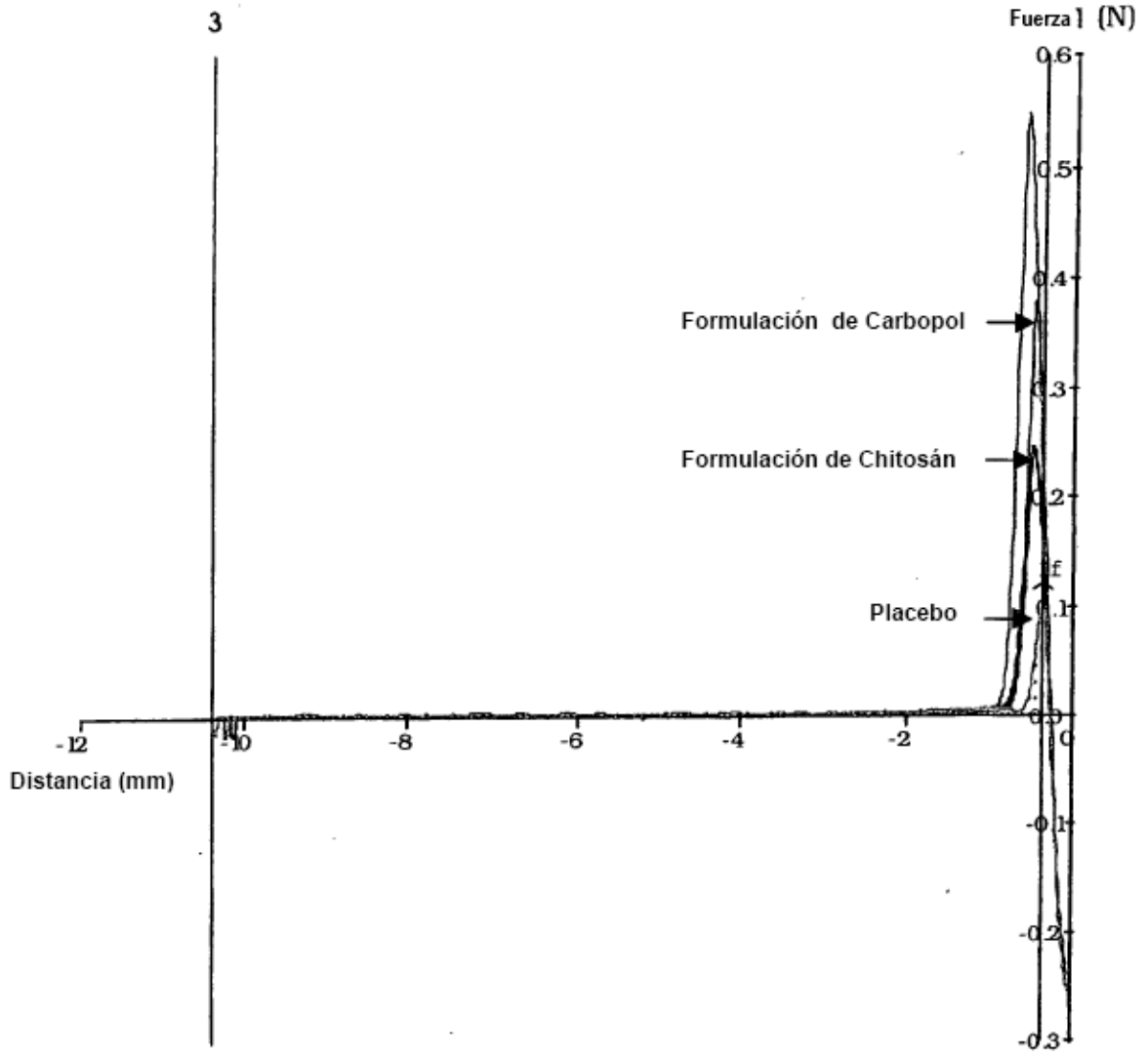


Fig. 3

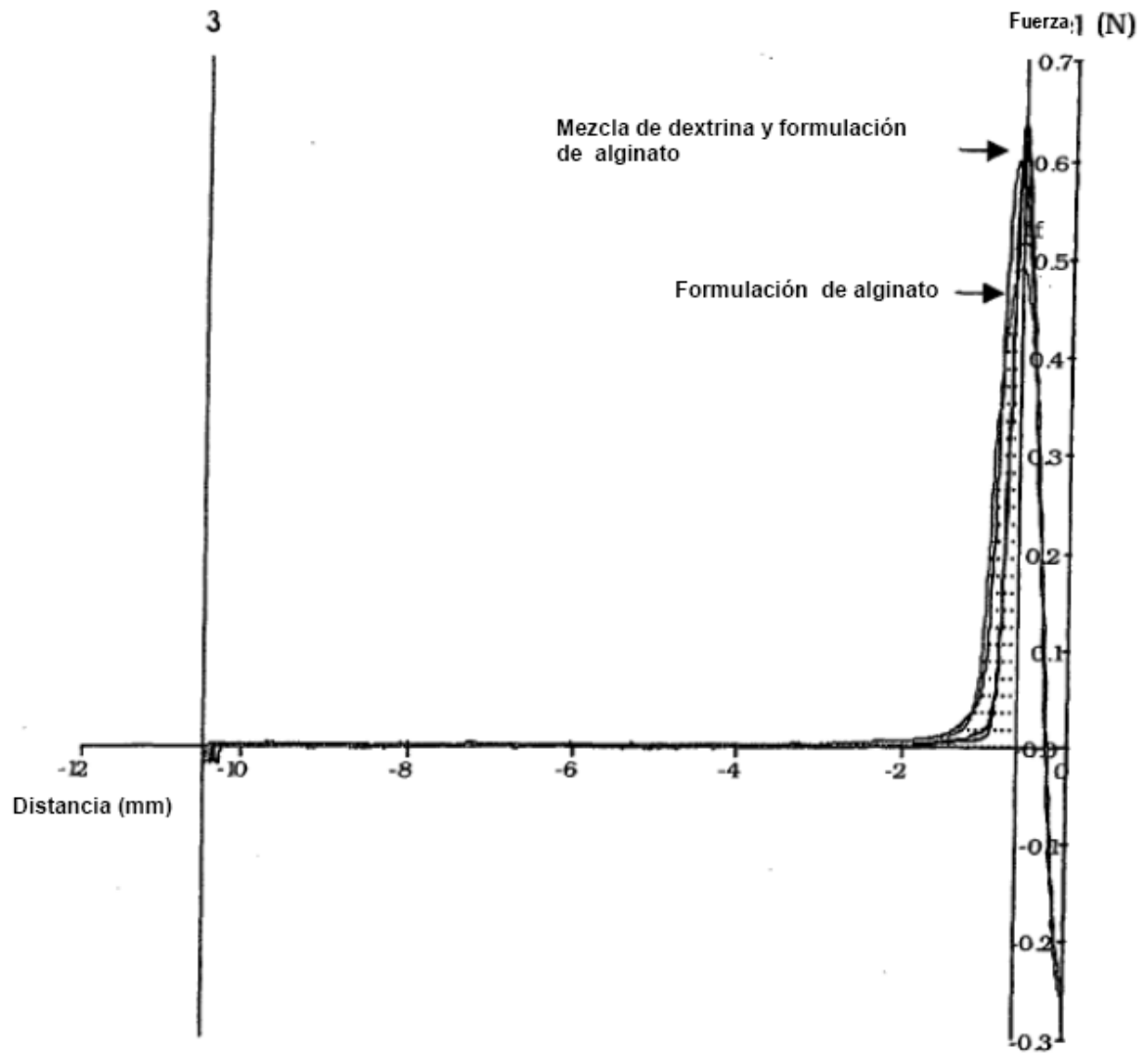


Fig. 4

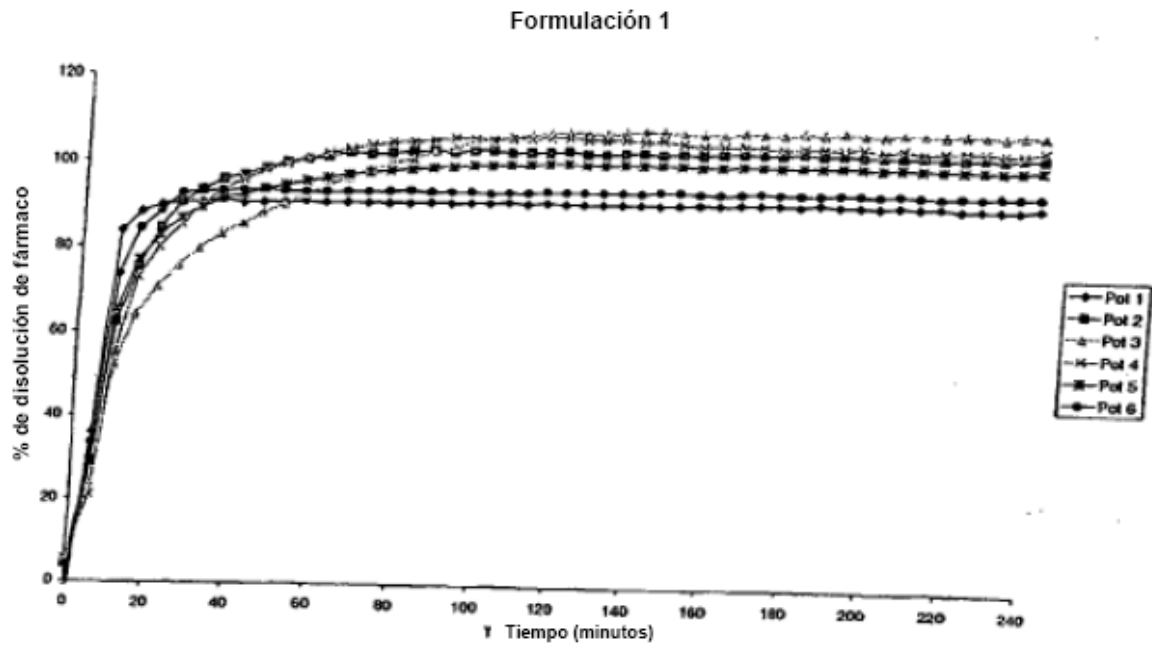


Fig. 5

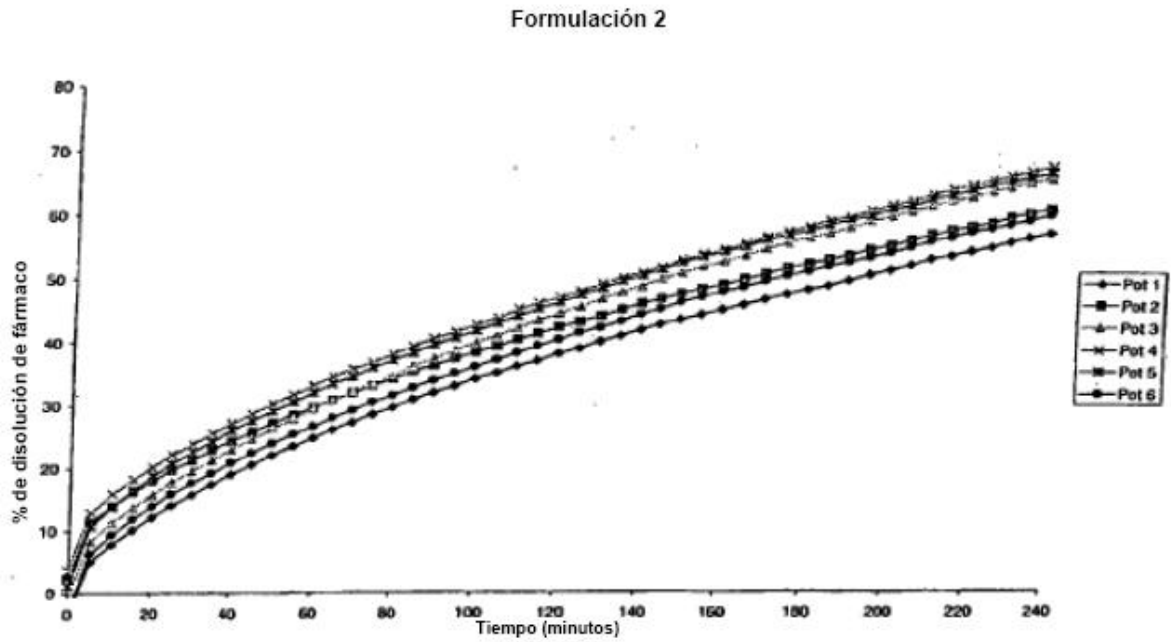


Fig. 6