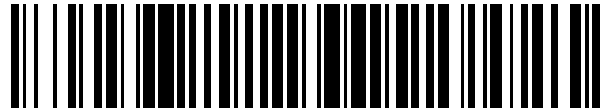


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 453 940**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2005 E 05850587 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2014 EP 1827382**

54 Título: **Nuevo sistema galénico para el transporte de principios activos, procedimiento de preparación y utilización**

30 Prioridad:

**23.12.2004 FR 0413855**

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

**09.04.2014**

73 Titular/es:

**CAPSUGEL FRANCE (100.0%)  
10, rue Timken  
68000 Colmar, FR**

72 Inventor/es:

**IOUALALEN, KARIM y  
RAYNAL, ROSANNE**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

**ES 2 453 940 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

Nuevo sistema galénico para el transporte de principios activos, procedimiento de preparación y utilización

5 La presente invención se refiere a un nuevo sistema galénico cuya estabilidad es prolongada. Dicho sistema permite la protección de un principio activo, en particular de un medicamento, contra su degradación durante el tránsito por el estómago en una absorción por vía oral.

10 El sistema galénico de acuerdo con la invención permite además el enmascaramiento del sabor de un principio activo eventualmente contenido en el sistema galénico, la estabilización de dicho principio activo, la modulación de las propiedades de liberación de dicho principio activo, el enmascaramiento de los efectos de irritabilidad de la mucosa y la toxicidad de algunos principios activos.

15 La vía de administración terapéutica más simple y más práctica es la vía oral. En Francia, constituye un 75% de la ingestión de medicamentos (Pharmacie galénique, A. Le Hir - Editions Masson.). Las formas galénicas destinadas a la vía oral se presentan esencialmente en dos formas, líquidas y secas. Presentan la enorme ventaja de no requerir intervención médica a la hora de ingerirlas.

20 El pH del estómago varía entre 2 y 6. La naturaleza ácida del medio estomacal puede implicar la degradación de los principios activos contenidos en las composiciones ingeridas, antes de que lleguen al intestino, donde teóricamente se absorben a través de la mucosa intestinal para pasar a la circulación. Tal efecto nocivo del tránsito estomacal puede ir contra el objetivo que se pretende alcanzar, a saber la absorción por el organismo de dicho principio activo en su forma más eficaz para el efecto buscado. Este inconveniente es mayor cuando se trata de las composiciones farmacéuticas.

25 Existe pues una necesidad de un vehículo para los principios activos ingeridos por vía oral, que sea capaz de garantizar un tránsito estomacal de dicho principio activo, que no lo deteriore. Este es uno de los objetivos de la presente invención.

30 Son bien conocidos otros problemas con las formas galénicas destinadas a la vía oral, en particular las formas galénicas medicamentosas. Un problema recurrente de estas formas galénicas es la observancia.

35 La observancia es un factor capital del que depende directamente la eficacia del tratamiento terapéutico. La observancia, si se habla del buen uso del medicamento, se define como la acción de seguir un tratamiento medicamentoso de acuerdo con las indicaciones de la prescripción: respeto de la duración del tratamiento, el número y los horarios en que se debe tomar. Si se toma con una dosis o una frecuencia insuficiente, un medicamento corre el riesgo de ser inactivo o poco eficaz. En el caso de afectaciones transitorias, una mala observancia del tratamiento no hace más que retardar el momento de la curación e implica recaídas, que en ocasiones son responsables de graves complicaciones. En el caso de las enfermedades crónicas, una mala observancia puede ser responsable de daños irreversibles.

40 Las principales dificultades se encuentran en la administración por vía oral varían que varían en función de la presentación.

45 Para las formas secas, tabletas, píldoras, cápsulas, los inconvenientes son la deglución y el sabor. Algunas poblaciones como los ancianos, los niños, algunas personas con desórdenes mentales, deben orientarse hacia la forma líquida.

50 Las formas líquidas son fáciles de ingerir, pero esta forma tropieza siempre con un problema no resuelto de enmascaramiento del sabor e inestabilidad de numerosos principios activos en la fase acuosa.

55 Uno de los objetivos de la presente invención es también proponer un sistema galénico que permita un enmascaramiento eficaz del sabor.

60 Por último, la ingestión de algunos activos, en particular medicamentos como los antiinflamatorios, cualquiera que sea su forma, también provoca problemas de irritabilidad, toxicidad de la mucosa y toxicidad gástrica.

Uno de los objetivos de la presente invención es también proponer un sistema galénico que permita una liberación retardada de un activo, en particular para que este no se libere en el estómago en el momento de su ingestión. Esta propiedad pasa por la obtención de un sistema galénico estable en medio ácido, es decir, resistente a un pH ácido.

Como recuerda el documento PCT/US99/27981, página 2 línea 4, los procedimientos utilizados para minimizar el mal sabor varían, adición de edulcorantes, adición de aromas, formulación efervescente y tecnologías de revestimiento. Solo las técnicas de revestimiento intentan encubrir el sabor mientras los otros procedimientos intentan aumentar la apetencia de la preparación. Estas técnicas de revestimiento también se previeron para impedir la liberación de los activos gastrotóxicos en

el estómago.

5 Las técnicas de revestimiento consisten en colocar un revestimiento de compuestos aislantes, polímeros o mezclas, en torno al principio activo para aislarlo del medio externo. Se utilizaron numerosos compuestos poliméricos, naturales o sintéticos para constituir esta capa externa. Se distinguen principalmente los derivados de celulosa como la hidroxipropilmetilcelulosa. (HPMC), la etilcelulosa, las carboximetilcelulosas, el fosfalato de hidroxipropilmetilcelulosa o las mezclas de estos productos. Esta técnica dio resultados interesantes para la modulación de la velocidad de liberación y para la protección gástrica, pero los especialistas conocen que el enmascaramiento del sabor no es satisfactorio y la formulación en agua sigue siendo inestable en el tiempo, lo que es incompatible con la preparación de formas acuosas como los jarabes y las suspensiones.

15 Se utilizaron otros polímeros como derivados de poliacrilatos, polímeros de metacrilato de amonio o el metacrilato propuesto por la sociedad RÖHM, tal como se describe en los documentos FR 2795962 y WO 98/47493. Se realizaron numerosos trabajos con almidón y sobre todo con policarbofilos y Carbopol tal como se describe en la patente WO 02/092106.

20 Estas técnicas de revestimiento son bien conocidas por los especialistas. Se puede distinguir entre los procedimientos de revestimiento físico, basados en la pulverización de la solución de revestimiento en una turbina o sobre un lecho fluidificado tal como se describe en las patentes WO 00/30617 y WO 02/092106, por una parte, y el revestimiento fisicoquímico basado en la coacervación o separación de fases tal como se describe en la solicitud US 3341416, por otra parte. Todas estas técnicas conducen a la aplicación de una o más capas poliméricas externas, que cubren una partícula central compuesta por el principio activo puro o por una mezcla en forma de gránulos del principio activo con otros materiales de apoyo tal como se describe en el documento EP1194125 de la sociedad Prographarm.

25 Hemos visto que no fue posible enmascarar el sabor conservando al mismo tiempo las propiedades de absorción de la molécula inicial.

La liberación inmediata en el tubo digestivo, está condicionada por la utilización de polímero de pH que depende en gran medida del pH superior a 7 de la cavidad bucal o del estómago, lo que implica la adición de ácido a la formulación final.

30 Estas tecnologías de revestimiento presentan una serie de inconvenientes:

- La protección gástrica no es total.
- El enmascaramiento del sabor no es total y en el caso de compuestos muy amargos, el sabor sigue siendo demasiado desagradable.
- 35 - Las cinéticas de liberación se modifican.
- Las partículas de revestimiento tienen un tamaño de algunas centenas de micrones, y son perceptibles en la absorción. En este caso su ruptura puede implicar un mal sabor.
- Los procedimientos de revestimiento son complejos, implican numerosas etapas y tienen un costo elevado.

40 Estas tecnologías no son compatibles con la preparación de jarabes estables a largo plazo.

Por consiguiente, estas tecnologías aún no son totalmente satisfactorias.

45 El documento WO2004/084856 describe un sistema galénico, en forma de partículas lipídicas sólidas, estrictamente hidrófobo, que no contiene agua en lo absoluto, ni tensoactivos, ni emulgentes, ni trazas de solventes, y comprende al menos una cera hidrófoba y al menos un ácido graso no neutralizado.

50 De manera completamente sorprendente e inesperada, los inventores pusieron de manifiesto que la adición de un agente neutralizador del activo incorporado a las composiciones de las partículas lipídicas sólidas preparadas de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente WO 99/65448, que contienen un principio activo, permitiría obtener partículas hidrófobas estables en el estómago y que se liberan solo en el tubo digestivo, permitiendo así una protección gástrica.

Además, estas composiciones permiten un enmascaramiento total del sabor sin modificar las propiedades de liberación del activo.

55 Así la presente invención propone un nuevo sistema galénico que permite:

- la protección gástrica,
- el enmascaramiento del sabor,
- 60 - la protección del principio activo, en particular en medio ácido,

- la posibilidad de modulación de las propiedades de liberación,
- el enmascaramiento de los efectos de irritabilidad de la mucosa y la toxicidad de algunos principios activos,
- la preparación de formas acuosas, con sabor enmascarado, estables e independientes del pH.

5 El sistema galénico de acuerdo con la invención se caracteriza por que está constituido por una mezcla de compuestos hidrófobos no solubles en agua, porque tiene forma sólida a temperatura ambiente y porque está completamente desprovisto de compuestos tensoactivos, de residuos de solvente y agua que podrían causar reacciones de hidrólisis u oxidación de un activo que podría contener. Este sistema galénico tiene la capacidad de incorporar compuestos de carácter absorbente, hidrófobo o mineral.

10 Por consiguiente, la invención tiene por objeto un sistema galénico, en forma de partículas lipídicas sólidas, estrictamente hidrófobas, que no contienen agua en lo absoluto, ni tensoactivos, ni emulgentes, ni trazas de solventes, caracterizado porque comprende al menos un principio activo, al menos una cera hidrófoba y al menos un agente neutralizador del activo incorporado como se define en la reivindicación 1.

15 En lo adelante en el texto, se entenderá que las expresiones "sistema galénico", "partícula lipídica", o incluso "gotita" o "gotita lipídica" tienen el mismo significado.

20 De acuerdo con la invención, el agente neutralizador puede ser un agente alcalinizante o un agente acidificante.

De acuerdo con una primera forma de realización de la invención, el agente neutralizador es un agente acidificante que puede elegirse entre el ácido cítrico o el ácido tartárico.

25 En esta primera forma de realización, el agente acidificante está presente en una cantidad comprendida entre 0,1% y 20% en masa y preferentemente entre 0,5% y 5%.

De acuerdo con una segunda forma de realización de la invención, el agente neutralizador es un agente alcalinizante, a saber bicarbonato de sodio.

30 De acuerdo con esta forma particular de la invención, el agente alcalinizante puede estar en una cantidad comprendida entre 0,1% y 30% en masa y preferentemente entre 1% y 10%.

De acuerdo con una forma particular de la invención, el sistema galénico está además desprovisto de talco.

35 Aún de acuerdo con otra forma particular de la invención, las partículas lipídicas son sólidas a una temperatura que puede llegar hasta 45 °C, preferentemente hasta 37,5 °C.

De acuerdo con otra forma particular de la invención, las partículas lipídicas tienen forma esférica.

40 Por cera hidrófoba de acuerdo con la invención, se entiende que el sistema galénico puede estar constituido por una o más ceras vegetales, animales o minerales, o por una mezcla de una o más ceras y al menos un aceite no anfílico.

45 El sistema galénico puede comprender además al menos un compuesto hidrófobo que permita ajustar el punto de fusión y las propiedades fisicoquímicas como la dureza. Se puede citar como ejemplo de compuesto hidrófobo, la cera de abeja o también el aceite de palma.

50 Es conviene elegir una composición apropiada, compatible en términos de toxicidad, de biocompatibilidad, de no inmunogeneticidad y de biodegradabilidad con la absorción por vía oral o, cualquier otro procedimiento de administración. En este caso, los componentes se elegirán entre los componentes ya utilizados para la administración por vía oral, tales como los definidos en la lista GRAS publicada por la "Administración para el Control de Alimentos y Fármacos de EE.UU.", y de modo que las partículas formadas conserven sus propiedades de incorporación, de enmascaramiento del sabor y de estabilización de los componentes activos.

55 Así de acuerdo con la invención, la cera puede elegirse entre cera pura que se conoce es compatible con las exigencias de la invención. En particular, la cera puede elegirse entre

- los triglicéridos y derivados
- el aceite de palma
- la cera de carnauba
- 60 - la cera de candellila

- la cera de esparto
- la mantequilla de cacao
- la ozoquerita
- las ceras vegetales como la cera de olivo, la cera de arroz, la cera de jojoba hidrogenada o las ceras absolutas de flores
- las ceras de abeja y ceras de abeja modificadas.

De acuerdo con una forma particular de la invención, la cera puede ser una mezcla de ceras.

De acuerdo con la invención, es posible utilizar una cera o una mezcla de ceras, cuyo punto de fusión puede estar comprendido entre 15 °C y 70 °C, preferentemente entre 30 °C y 45 °C.

De acuerdo con la invención, la cera puede estar en una cantidad comprendida entre 0,5% y 99%, preferentemente entre 1% y 50%

El sistema galénico de acuerdo con la invención puede contener además aditivos aceitosos, pastosos o sólidos, ingredientes activos liposolubles o hidrosolubles.

Es posible utilizar otros compuestos, como los alcoholes grasos de alto peso molecular, los ácidos grasos preferentemente lineales y saturados uniformes que tienen de 12 a 30 átomos de carbono, los ésteres de ácidos y alcoholes de alto peso molecular, en particular, los ésteres de los ácidos lineales y saturados uniformes que tienen de 4 a 20 átomos de carbono y los alcoholes lineales y saturados uniformes que tienen de 14 a 32 átomos de carbono. En todos los casos la mezcla obtenida debe estar caracterizada por un punto de fusión final comprendido entre 15 °C y 70 °C, por la ausencia de compuestos tensoactivos, por un comportamiento hidrófobo y por no ser solubles en agua. Además de las ceras antes mencionadas, la composición de acuerdo con la invención puede contener un aceite o una mezcla elegida entre:

- los aceites de siliconas hidrófobas con viscosidad comprendida entre 5 y 9000 centistokes, las ciclometiconas,
- los aceites organofluorados lipofílicos,
- la perhidroescualena.

Pueden usarse otros compuestos aceitosos tales como alcohol oleico, lanolina, aceite de girasol, aceite de palma, aceite de oliva, ácidos grasos y alcoholes grasos, pero la mezcla aceitosa obtenida debe caracterizarse por un comportamiento hidrófobo, una ausencia de miscibilidad con el agua y un punto de fusión comprendido entre 15 °C y 70 °C, preferentemente comprendido entre 30 °C y 45 °C.

Además es posible ajustar la consistencia, introducir en la composición arcillas o sus dispersiones aceitosas, gomas de siliconas feniladas, almidones, estructuradores de cuerpos grasos.

Se puede añadir a la matriz hidrófoba del sistema galénico, una serie de compuestos como cargas minerales que permitan modular la densidad y la plasticidad. Entre los compuestos minerales, se elegirá de manera ventajosa talco, caolín.

Las partículas lipídicas de acuerdo con la invención pueden tener un tamaño comprendido entre 0,5 micrones y 1500 micrones, preferentemente entre 10 micrones y 250 micrones.

Las partículas lipídicas de acuerdo con la invención presentan la ventaja de permitir la liberación retardada de un activo que podría contener, una enorme estabilidad al pH ácido, en particular en formulación acuosa ácida, permitiendo así la protección del principio activo cuando entra en contacto con un medio que presenta un pH ácido como, por ejemplo, el medio gástrico, y un enmascaramiento total del sabor.

En esta descripción, el término activo se usa para designar cualquier sustancia utilizable en cosmética, farmacia, biotecnología, en el ámbito veterinario o también en alimentación. En particular de acuerdo con la invención, el principio activo puede ser una sustancia terapéutica activa que pueda ser administrada ventajosamente al hombre o a los otros animales para diagnosticar, curar, reducir, tratar o prevenir la enfermedad.

De acuerdo con la invención, el principio activo puede ser cualquier compuesto de carácter absorbente, hidrófobo o mineral.

De acuerdo con la invención, el principio activo puede disolverse o dispersarse en el sistema galénico.

Por supuesto, de acuerdo con la invención, el activo puede ser una mezcla de principios activos.

El principio activo puede elegirse entre aceites esenciales, aromas, pigmentos, cargas, colorantes, enzimas y coenzimas y otras sustancias activas.

5 Entre los activos que pueden incorporarse al sistema galénico de acuerdo con la invención se pueden citar las vitaminas o provitaminas A, B, C, D, E, PP y sus ésteres, carotenoides, sustancias anti-radicales, hidroxiácidos, antisépticos, moléculas que actúan sobre la pigmentación, sobre la inflamación, extractos biológicos.

10 El principio activo también puede elegirse entre conservantes, antioxidantes, colorantes y pigmentos, células y organitas celulares o también componentes farmacéuticos destinados a tratar las patologías, en particular las patologías cutáneas o de las mucosas.

15 Como ejemplo de principio activo terapéutico que puede incorporarse al sistema galénico de acuerdo con la invención, se pueden citar los antibióticos, los antitusivos como el dextrometorfano y sus derivados o la codeína, los antimicóticos incluidos los compuestos azolados como el ketoconazol, los pesticidas incluidos la anfotericina B y los derivados de bencimidazol, los antipalúdicos incluidos el proguanil, la cloroquina, los adsorbentes, las hormonas y derivados, la nicotina, los antihistamínicos, los corticoides, los antiinflamatorios esteroides y no esteroides incluidos los aricarboxílicos, el ibuprofeno y el ketoprofeno, los agentes antialérgicos, los analgésicos incluido el paracetamol y los compuestos salicílicos, la Noramidopiridina y sus derivados, los anestésicos locales, los analgésicos, los antivirales, los anticuerpos, las moléculas que influyen en el sistema inmunológico como la ciclosporina y el tracolimo, los citostáticos y anticancerosos incluidos los alquilantes, las ureas nitrosas, las organoplatininas, los taxoides y sus derivados, los vinca-alcaloides, los hipolipemiantes incluidos las estatinas y los fibratos, los vasodilatadores, los vasoconstrictores, las inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y de la fosfodiesterasa, los derivados nitrados y antiangor, los antiarrítmicos incluidos el diltiazem, los beta-bloqueadores, los inhibidores cálcicos, los antiuréticos y diuréticos, los broncodilatadores, los desvitrificados y sus derivados, los barbitúricos, las benzodiazepinas, las moléculas que actúan sobre el sistema nervioso central, los ácidos nucleicos, los péptidos incluida la insulina y la calcitonina, los compuestos antracénicos, el aceite de parafina, el polietilenglicol, las sales minerales, los antiespasmódicos, los antiseoretos gástricos en particular la clase de los bencimidazoles incluidos el omeprazol, el lansoprazol y el esomeprazol y sus derivados, las arcillas antiácidas y la polivinilpirrolidona, el almidón. Esta lista exhaustiva no es limitante en ninguno de los casos.

20 25 30 De acuerdo con la invención, las partículas lipídicas tienen una temperatura de fusión, después de la incorporación del principio activo, comprendida entre 15 °C y 70 °C, preferentemente comprendida entre 30 °C y 45 °C.

35 La capacidad de carga de las partículas en activo puede extenderse de 0,02% a 75% con relación al peso de las partículas, en particular de 5% a 50%.

40 Aún de acuerdo con otro modo de realización de la invención, es posible introducir en el sistema galénico de acuerdo con la invención un ácido graso no neutralizado que puede ser ácido graso puro no neutralizado compatible con las exigencias de la invención. El ácido graso no neutralizado puede elegirse entre los ácidos grasos de cadenas lineales que tienen un número de átomos de carbono comprendido entre 4 y 18, como por ejemplo el ácido mirístico, el ácido láurico, el ácido palmítico, el ácido behénico o también el ácido oleico.

De acuerdo con un modo de realización particular de la invención, el ácido graso no neutralizado puede estar constituido por una mezcla de ácidos grasos no neutralizados.

45 De acuerdo con la invención, el ácido graso no neutralizado puede utilizarse en un porcentaje de ácidos grasos comprendido entre 0,5% y 75% en masa y preferentemente entre 1% y 30%.

50 Los especialistas conocen que cuando se efectúa la incorporación de estos activos al sistema galénico, es conveniente elegir una composición lipídica apropiada de modo que las partículas sean sólidas a la temperatura de utilización con un tamaño comprendido preferentemente entre 0,5 micrones y 1500 micrones y preferentemente entre 0,5 micrones y 100 micrones, lo que permite obtener un enmascaramiento total del sabor sin modificar las propiedades de liberación y con una enorme estabilidad en una formulación acuosa con pH elevado. Adicionalmente, es necesario que pueda aplicarse el procedimiento de preparación de dicho sistema galénico que comprende además un principio activo.

55 De acuerdo con la invención, el sistema galénico que comprende además un principio activo puede prepararse siguiendo el procedimiento descrito en la patente WO 99/65448.

60 De acuerdo con este modo de realización del procedimiento, las partículas se obtienen mediante mezcla con calentamiento moderado. Más concretamente en una primera etapa, se mezcla la cera, y eventualmente el ácido graso no neutralizado, se agitan a una temperatura de 2 °C o 3 °C por encima del punto de fusión del compuesto que presenta el punto de fusión más

5 elevado, y; en una segunda etapa, se añaden el agente neutralizador y el activo manteniendo una agitación intensa. En una tercera etapa, se forman gotitas lipídicas que comprenden el activo disperso en la mezcla obtenida durante la primera etapa en un gel con el cual dicha mezcla no es soluble, llevado previamente a la misma temperatura que la mezcla obtenida durante la primera etapa, y la concentración en el agente gelificante comprendida entre 0,1 g/l y 30 g/l, preferentemente entre 0,2 g/l y 20 g/l. En una cuarta etapa, una vez terminada la inyección, las gotitas se enfrían inmediatamente por debajo de la temperatura de solidificación de la mezcla, luego se lavan con agua, que puede contener eventualmente etanol; en una quinta etapa, las partículas lavadas se recuperan mediante tamizado y luego se secan.

10 En comparación con las técnicas de fusión en caliente, el procedimiento de la presente invención, no produce emulgentes ni productos anfífilos en la composición, lo que permite una dispersión estable en la fase de solidificación por enfriamiento.

15 De acuerdo con un modo de realización particular del procedimiento de acuerdo con la invención, si es necesario garantizar una eliminación total del activo de la superficie de las partículas lipídicas, el procedimiento incluye una etapa de lavado de dichas partículas obtenidas con una mezcla de lavado que incluye etanol. En este caso, la presencia de etanol en la mezcla de lavado es esencial para el procedimiento, ya que el etanol permite un lavado completo de los posibles residuos de activo que pueden estar presentes en la superficie de las partículas lipídicas y que podrían generar un sabor desagradable. Así, de acuerdo con esta realización particular del procedimiento de acuerdo con la invención, la mezcla de los distintos componentes del sistema galénico (cera y ácido graso no neutralizado entre otras cosas) y el activo se lleva a cabo en una primera etapa del procedimiento. Esta mezcla se realiza en caliente a 2 °C o 3 °C sobre el punto de fusión del compuesto que presenta el punto de fusión más elevado. Los especialistas conocen que es necesario aplicar un modo de agitación apropiado para lograr la dispersión de todos los componentes.

20 Después, en una segunda etapa se forman gotitas lipídicas que comprenden el principio activo dispersado en la mezcla obtenida durante la primera etapa en un gel preparado con un agente gelificante, reofluidificante y no tensoactivo, con el cual dicha mezcla no es soluble, llevado previamente a la misma temperatura, y con una concentración en el agente gelificante comprendida entre 0,1 g/l y 30 g/l, preferentemente comprendida entre 0,2 g/l y 20 g/l suficientemente elevada para solidificar la dispersión.

25 Puede ser preferible inyectar la composición en el gel, por ejemplo a través de un orificio situado en la base de un reactor. La agitación, que debe mantenerse a lo largo de la inyección, tiene la característica de presentar una paleta equipada con un ancla, destinada a dispersar la composición y una segunda paleta axial equipada con una hélice de tres paletas destinada a formar las gotitas de dispersión con el tamaño deseado. Esta última etapa es extremadamente rápida puesto que las gotitas se obtienen a medida que se inyecta la composición. No es necesario mantener la agitación una vez terminada la inyección, ya que las gotitas se solidifican en el gel.

30 En una tercera etapa del procedimiento, una vez terminada la inyección, las gotitas se enfrían inmediatamente, por debajo de la temperatura de solidificación de la mezcla, y luego se lavan.

35 La fase de lavado es muy importante ya que permite que en la superficie de las partículas no queden residuos, que podrían generar un sabor desagradable.

40 Así pues, cualquiera que sea la forma de realización del procedimiento de la invención, el lavado de las partículas puede realizarse utilizando una mezcla de lavado compuesta por agua y etanol en una proporción comprendida entre 0% y un 25% de etanol.

45 Finalmente en una cuarta etapa, las partículas lavadas se recuperan a continuación mediante tamizado y luego se secan. Las partículas obtenidas presentan un tamaño muy homogéneo y pueden ser manipuladas industrialmente sin precaución particular.

50 Los especialistas conocen que también se pueden utilizar otros modos de dispersión como el tratamiento con ultrasonidos o los mezcladores estáticos.

55 Por consiguiente, el procedimiento de acuerdo con la invención es rápido y no requiere una etapa de agitación larga y delicada. Permite incorporar el activo al sistema galénico desde la primera etapa de la mezcla de los distintos ingredientes de la composición.

60 Entre los agentes gelificantes, reofluidificantes y no tensoactivos apropiados para la formación del gel utilizado como medio de dispersión de acuerdo con el procedimiento, se pueden citar los polímeros carboxivinílicos como los polímeros poliácridílicos no modificados por grupos hidrófobos o surfactantes, las carrageninas, los espesantes y gelificantes polisacáridos como los xantenos, las gomas de guar y de algarroba, los alginatos, los derivados de celulosa, las pectinas, el

agar, o una mezcla de estos.

Las partículas lipídicas que comprenden un activo se pueden incorporar a cualquier composición, en particular toda composición cosmética, farmacéutica, veterinaria o alimentaria.

5 Así la invención también tiene por objetivo lograr una composición que comprenda al menos una partícula lipídica que contenga un activo.

10 La composición de acuerdo con la invención, puede además incluir cualquier aditivo destinado a modificar el aspecto o la reología.

Por ejemplo, al polvo seco de partículas, se pueden añadir agentes lubricantes que mejoran la fluidez de las partículas tales como talco, almidones, polvos de sílice, agentes antiestáticos.

15 Por supuesto la composición de acuerdo con la invención puede tener la forma de cualquier formulación galénica adecuada.

En una forma ventajosa de realización, las partículas de la invención se utilizan en suspensiones acuosas, jarabes y bolsitas.

20 Finalmente las partículas pueden utilizarse en formulaciones galénicas clásicas tipo cápsulas, pellets, gránulos, polvos orales, polvos dispersables, comprimidos, comprimidos hidrodispersables y orodispersables.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, las composiciones se pueden utilizar para la administración por vía inyectable y en particular para la preparación de formas implantables de liberación prolongada.

25 En este caso, las partículas lipídicas de acuerdo con la invención, se preparan para que tengan un tamaño preferentemente entre 0,5  $\mu\text{m}$  y 5  $\mu\text{m}$ . Se prefiere filtrarlas para obtener una distribución de tamaño que se corresponda con el modo de administración.

30 Su composición cerosa se elige para satisfacer las necesidades de la vía inyectable.

Esta forma galénica permite eliminar los problemas de toxicidad encontrados en las partículas poliméricas obtenidas con los procedimientos de polimerización en emulsión, vinculados con la utilización de los solventes y compuestos tensoactivos.

35 Las partículas de acuerdo con la invención permiten obtener tipos de carga en principio activo comprendidas entre 0,10 y 3 gramos/gramo de matriz cerosa.

Los especialistas conocen que las tecnologías de encapsulación no permiten lograr estos tipos. Finalmente la degradación de las partículas no implica reacción inflamatoria como puede ocurrir con las partículas inyectables a base de polímero de poliláctico-glicólico.

40 La figura 1 muestra los resultados obtenidos en la prueba de resistencia en medio ácido de omeprazol libre (OM libre) o en forma de partículas de acuerdo con la invención (TG3, TG4 comparado con la forma farmacéutica (MOPRAL®).

45 Los ejemplos que aparecen a continuación no son limitantes, sino que sirven para ilustrar la invención.

Ejemplo 1: Preparación de partículas que contienen omeprazol con punto de fusión de 35 °C

Ejemplo utilizado para la fabricación de 100g de partículas que contienen omeprazol:

50 Composición TG1:

Mezcla de Triglicéridos saturados con punto de fusión 35 °C (Captex® de la sociedad ABITEC)	79 g
Bicarbonato de sodio:	1 g
Omeprazol:	20 g

Procedimiento operativo para la preparación de las partículas:

55



## ES 2 453 940 T3

En un termostato, se lleva el compuesto por encima del punto de fusión, 2 °C sobre su temperatura de fusión, luego se añaden progresivamente los distintos compuestos partiendo del que tiene el punto de fusión más elevado hasta el menos elevado.

5 La temperatura de la mezcla se reduce progresivamente manteniéndola a 5 °C sobre la temperatura de fusión de la nueva mezcla obtenida.

10 Por último, se añade el omeprazol. La dispersión de estos componentes en la fase lipídica, se realiza con ayuda de un sistema de agitación tipo turbina marca Turrax a una velocidad de 10000 revoluciones por minuto (rev/min) la mezcla es homogénea, se añade a 600 ml de gel acuoso reofluidificante al 0,2% de carbopol Ultrez 10, neutralizado a pH  $7 \pm 1$  con soda, llevado previamente a la misma temperatura que la mezcla lipídica y contenido en un reactor equipado con un sistema de agitación con hélice de tres paletas.

15 Durante la adición de la composición, la velocidad de agitación de la hélice de tres paletas es de 180 revoluciones por minuto  $\pm 90$

La agitación se mantiene durante 30 segundos después de finalizada la adición de la composición, luego se detiene.

20 La dispersión se enfría entonces a 15 °C.

Las partículas se recuperan mediante tamizado y luego se lavan con agua purificada, posteriormente se recuperan y se secan.

25 Las partículas así obtenidas tienen un tamaño medio de 230 micrones.

Ejemplo 2: Preparación de partículas que contienen omeprazol con punto de fusión de 35 °C sin agente alcalinizante

Ejemplo utilizado para la fabricación de 100 g de partículas.

30 Composición TG2:

Mezcla de Triglicéridos saturados con punto de fusión 35 °C (Captex® de la sociedad ABITEC)	80 g
Omeprazol:	20 g

Las partículas se preparan de acuerdo con el protocolo descrito en el ejemplo 1.

35 Ejemplo 3: Preparación de partículas que contienen omeprazol con punto de fusión igual a 38 °C

Ejemplo para la fabricación de 100 g de partículas.

40 Composición TG3:

Triglicéridos de ácido cáprico, caprílico y láurico con punto de fusión 38°	79 g
Bicarbonato de sodio:	1 g
Omeprazol:	20 g

Las partículas se preparan de acuerdo con el protocolo descrito en el ejemplo 1

45 Ejemplo 4: Preparación de partículas que contienen omeprazol, con punto de fusión igual a 42 °C

Ejemplo para la fabricación de 100 g de partículas.

Composición TG4:

50

Triglicéridos de ácido cáprico, caprílico y láurico con punto de fusión 38 °C:	75,05 g
Parafina	3,95 g

## ES 2 453 940 T3

Bicarbonato de sodio:	1,00 g
Omeprazol:	20,00 g

Las partículas se preparan de acuerdo con el protocolo descrito en el ejemplo 1

Ejemplo 5: Preparación de partículas que contienen omeprazol, con punto de fusión igual a 42 °C, sin agente alcalinizante.

Ejemplo para la fabricación de 100 g de partículas.

Composición TG5:

Triglicéridos de ácido cáprico, caprílico y láurico con punto de fusión 38 °C	76 g
Parafina	4 g
Omeprazol	20 g

Las partículas se preparan de acuerdo con el protocolo descrito en el ejemplo 1

Ejemplo 6: Preparación de partículas que contienen clorhidrato de oxitetraciclina con punto de fusión igual a 38 °C.

Ejemplo para la fabricación de 100 g de partículas.

Composición TG6:

Triglicéridos de ácido cáprico, caprílico y láurico con punto de fusión 38 °C	79 g
ácido tartárico micronizado:	1 g
Clorhidrato de oxitetraciclina:	20 g

Las partículas se preparan de acuerdo con el protocolo descrito en el ejemplo 1.

Ejemplo 7: Comparación de la resistencia en medio ácido y de la estabilidad a largo plazo de partículas de omeprazol contenidas el agente alcalinizante o que neutralizan los ácidos.

Estudio de resistencia en medio ácido

Para determinar la resistencia al pH ácido, las preparaciones se colocan en medio agitado a pH 1,2 a 37,5 °C. La resistencia al pH ácido viene determinada por la dosificación del tipo de omeprazol después de neutralización a pH = 6,8 en función del tiempo.

Los resultados reunidos en la figura 1, ponen de manifiesto que las formulaciones de omeprazol de acuerdo con la invención, así como los gránulos de MOPRAL® son resistentes al pH ácido. El omeprazol libre se degrada en unos minutos. El omeprazol se proporciona por HPLC (cromatografía líquida de alta presión) después de la extracción.

Estudio de estabilidad

Estudio de estabilidad de micropartículas de omeprazol preparadas a partir de las formulaciones de acuerdo con los ejemplos anteriores. La estabilidad se evalúa mediante la determinación del tipo de impurezas.

Tabla 1

Ejemplo	Bicarbonato de sodio		T=0	1 mes	2 mes	3 mes	6 mes
TG1	1%	I	0	0	0	0,01	0,02
		C	B1	bl	bl	bl	B1
TG2	0	I	0	0	0,01	0,03	0,07

Ejemplo	Bicarbonato de sodio		T=0	1 mes	2 mes	3 mes	6 mes
		C	Bl	bl	bl	bl	Be
TG4	1%	I	0	0	0	0,02	0,03
		C	Bl	bl	bl	bl	Bl
TG5	0	I	0	0	0,01	0,03	0,06
		C	Bl	bl	Bl	Be	Be
I = impureza ; C = color ; Bl = blanquecino ; Be = Beige							

Las impurezas se determinan de acuerdo con la farmacopea Europea.

Tabla 2

Formulación	Bicarbonato de sodio	Contenido en omeprazol en (mg/100 mg)			
		T=0	1 mes	3 mes	6 mes
TG1	1%	20,1	20,0	20,1	20,0
TG2	0	20,0	19,9	19,9	19,7
TG4	1%	19,9	20	19,9	19,8
TG5	0	20,1	20,2	20,0	

5

El tipo de omeprazol se sigue en función del tiempo mediante HPLC.

Los resultados de los tablas 2 y 3 ponen de manifiesto que las composiciones que contienen agentes alcalinizantes presentan una estabilidad más elevada.

10

Ejemplo 8: Evolución con el tiempo de la concentración plasmática de omeprazol administrado a la rata en diferentes formulaciones.

15

Estas pruebas están destinadas a comprobar que las micropartículas, de acuerdo con la invención, no inducen disminución de la biodisponibilidad.

El estudio se realiza comparando los principales parámetros de biodisponibilidad de las distintas partículas de acuerdo con la invención que contienen omeprazol, con microgranulados de una forma anterior comercializada por la sociedad Astra con el nombre de MOPRAL®.

20

Los valores de los principales parámetros de biodisponibilidad, para las diferentes formulaciones de omeprazol, están recogidos en la tabla 3.

Tabla 3

Ensayos	Vía de administración	Cmax	Tmax	AUC	Prueba de AUC / Ref AUC
		Ng/ml	h	ng.h/ml	
Partícula TG1	PO	124,1	0,1	95,1	221
Partícula TG2	PO	120,1	0,1	92,1	212
Partícula TG3	PO	211,0	0,12	115,6	265
Partícula TG4	PO	210,4	0,11	114,5	265
Microgranulados de MOPRAL®	PO	14,33	2,25	43,52	-
- AUC = Área bajo la curva de concentración en plasma de omeprazol en función del tiempo - La vía PO es la vía oral - Cmax : Concentración máxima en plasma - Tmax : tiempo necesario para obtener la Cmax)					

El estudio de los parámetros de biodisponibilidad se realizó en ratas tipo Sprague Dawley. Los resultados ponen de manifiesto que las partículas, de acuerdo con la invención, no inducen disminución de la biodisponibilidad.

5 **Ejemplo 9: Preparación de partículas que contienen lansoprazol.**

Ejemplo para la fabricación de 100 g de partículas.

Composición

10

Triglicéridos de ácido cáprico y caprílico:	70,0 g
Triglicéridos de ácido cáprico y láurico	9,5 g
Bicarbonato de sodio:	0,5 g
Lansoprazol:	20,0 g

Las partículas se preparan de acuerdo con el protocolo descrito en el ejemplo 1

Ejemplo 9: Partículas que contienen eritromicina

15

Ejemplo para la fabricación de 120 g de partículas que contienen eritromicina:

Composición:

Triglicéridos de ácido cáprico y caprílico:	73 g
Triglicéridos de ácido cáprico y láurico:	10 g
Trilaurina	5 g
Bicarbonato de sodio y fosfato de sodio (80/20)	2 g
Eritomicina	30 g

20

o sea 120 g de partículas secas contienen 30 g de eritomicina

25

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Utilización de un sistema galénico para la protección de un principio activo contra su degradación durante el tránsito por el estómago en una absorción por vía oral, **caracterizado porque** el sistema galénico, en forma de partículas lipídicas sólidas, estrictamente hidrófobo, que no contienen agua en lo absoluto, ni tensoactivos, ni emulgentes, ni trazas de solventes, comprende al menos un principio activo, al menos una cera hidrófoba y al menos un agente neutralizador del activo incorporado; y **caracterizado porque** el agente neutralizador es bicarbonato de sodio como agente alcalinizante o un agente acidificante elegido entre el ácido cítrico y el ácido tartárico.
- 10 2. Utilización de un sistema galénico de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el agente acidificante está presente en una cantidad comprendida entre 0,1% y 20% en masa y preferentemente entre 0,5% y 5%.
- 15 3. Utilización de un sistema galénico de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el bicarbonato de sodio está presente en una cantidad comprendida entre 0,1% y 30% en masa y preferentemente entre 1% y 10%.
4. Utilización de un sistema galénico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 3, **caracterizado porque** la cera hidrófoba es una cera vegetal, animal o mineral, o una mezcla de al menos una cera y al menos un aceite no anfífilo.
- 20 5. Utilización de un sistema galénico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 4, **caracterizado porque** la cera tiene un punto de fusión que puede estar comprendido entre 15 °C y 75 °C, preferentemente entre 30 °C y 45 °C.
- 25 6. Utilización de un sistema galénico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** la cera está presente en una cantidad comprendida entre 0,5% y 99%, preferentemente entre 1% y 55%.
7. Utilización de un sistema galénico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 6, **caracterizado porque** la capacidad de carga de las partículas en activo puede extenderse de 0,02% a 75% con relación al peso de las partículas, en particular de 5% a 50%.
- 30 8. Utilización de un sistema galénico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 7, **caracterizado porque** el activo se elige entre las vitaminas o provitaminas A, B, C, D, E, PP y sus ésteres, los carotenoides, las sustancias anti-radicales, los hidroxiácidos, los antisépticos, las moléculas que actúan sobre la pigmentación, sobre la inflamación, los extractos biológicos, los antibióticos, los antimicóticos, los antiparasitarios, los antipalúdicos, los adsorbentes, las hormonas y derivados, la nicotina, los antihistamínicos, los antiinflamatorios esteroides y no esteroides, los compuestos salicílicos, los agentes antialérgicos, los analgésicos, los anestésicos locales, los antivirales, los anticuerpos, las moléculas que influyen en el sistema inmunológico como la ciclosporina, el tacrolimo, los hipolipemiantes como las estatinas y los fibratos, los citostáticos y anticancerosos, los analgésicos, los vasodilatadores, los vasoconstrictores, las inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y de la fosfodiesterasa, los derivados nitrados y antiangor, los beta-bloqueadores, los inhibidores cálcicos, los antiuréticos y diuréticos, los broncodilatadores, los opiáceos y sus derivados, los barbitúricos, las benzodiacepinas, las moléculas que actúan sobre el sistema nervioso central, los ácidos nucleicos, los péptidos, los compuestos antracénicos, el aceite de parafina, el polietilenglicol, las sales minerales, los antiespasmódicos, los antiseoretosres gástricos, en particular la clase de los bencimidazoles incluidos el omeprazol, el lansoprazol y el esomeprazol, las arcillas antiácidas y la polivinilpirrolidona, el almidón.
- 40 9. Utilización de un sistema galénico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 8, **caracterizado porque** es sólido a una temperatura que puede llegar hasta 45 °C, preferentemente hasta 37,5 °C.
- 45 10. Utilización de un sistema galénico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 9, **caracterizado porque** las partículas lipídicas tienen forma esférica.
- 50 11. Utilización de un sistema galénico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 10, **caracterizado porque** se presenta en forma de partículas lipídicas que tienen un tamaño comprendido entre 0,5 micrones y 1500 micrones, preferentemente entre 10 micrones y 250 micrones.

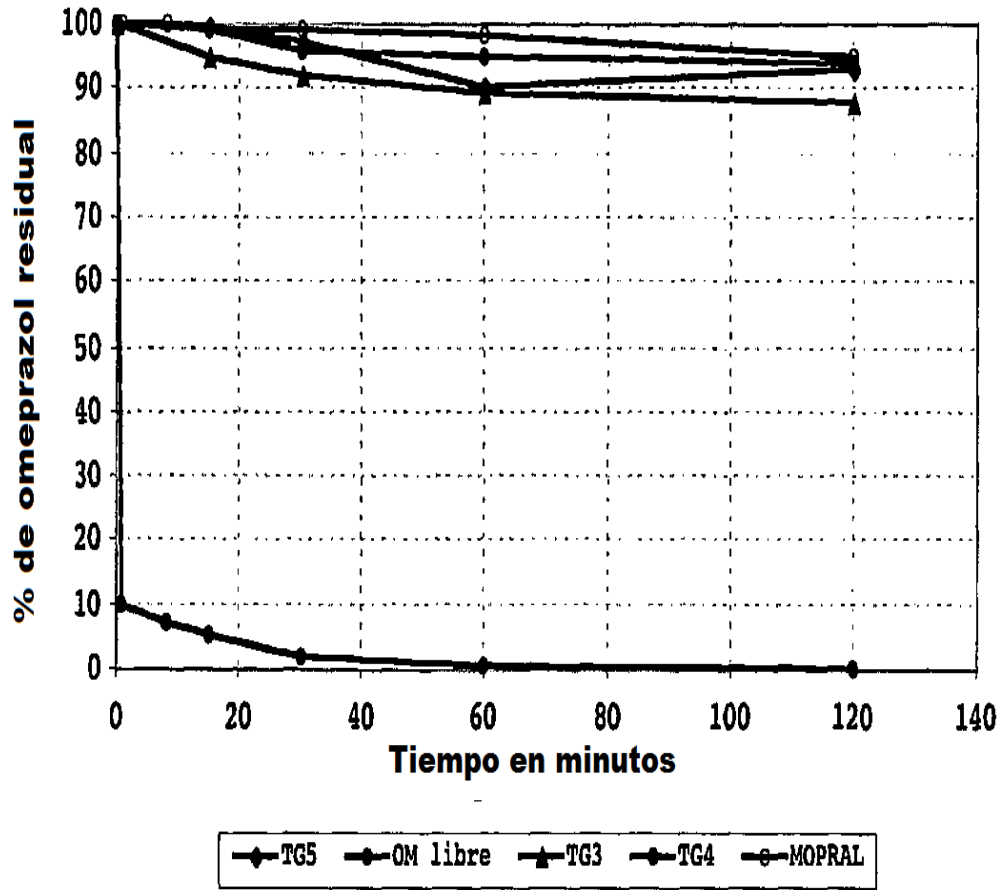


Figura 1