(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 496 102**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)
A61K 9/54 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2004** **E 04724095 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.08.2014** **EP 1608347**

(54) Título: **Forma de dosificación oral sólida que contiene microcápsulas sin fisuras**

(30) Prioridad:

28.03.2003 US 458599 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.09.2014

(73) Titular/es:

SIGMOID PHARMA LIMITED (100.0%)
INVENT CENTRE DUBLIN CITY UNIVERSITY
DUBLIN 9, IE

(72) Inventor/es:

MOODLEY, JOEY y
COULTER, IVAN

(74) Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 496 102 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

Forma de dosificación oral sólida que contiene microcápsulas sin fisuras

Campo de la invención

La presente invención se relaciona con una forma de dosificación oral sólida que comprende una multiplicidad de microcápsulas enteras que contienen un ingrediente farmacéuticamente activo solubilizado en un disolvente farmacéuticamente aceptable o fase líquida.

Antecedentes

Los fármacos para uso en la terapia y profilaxis de varias afecciones médicas tienen diversas características de solubilidad con intervalo de insoluble a soluble en lípido y soluble en agua con diversas sensibilidades a pH. Esta variación en la solubilidad puede afectar la eficacia terapéutica de los fármacos. La disolución del fármaco es un requisito previo para la absorción del fármaco. Excepto en casos muy especiales, los fármacos no se pueden absorber hasta que se solubilizan. Si un fármaco está ya en solución en el momento de la administración, su absorción a través del tracto gastrointestinal y por lo tanto su biodisponibilidad es rápida resultando en un efecto terapéutico rápido. La biodisponibilidad rápida o instantánea se caracteriza por niveles en sangre significativos dentro de aproximadamente 10 a 60 minutos después de la administración del fármaco.

Los fármacos que son muy poco solubles en agua y/o sensibles al pH se deben formular de un modo que mejore su solubilidad y por lo tanto su biodisponibilidad. Generalmente, un fármaco que está en solución o suspensión cuando se administra por la ruta oral se absorbe rápidamente, y frecuentemente de forma instantánea, desde el tracto gastrointestinal resultando en una acción terapéutica rápida. Sin embargo, en muchos casos, se desea controlar la velocidad del fármaco después de la administración oral para lograr el perfil de plasma deseado o la prolongación de la acción del fármaco.

Numerosos procesos y formulaciones existen para mejorar la solubilidad de los compuestos de fármacos muy poco solubles. La solubilización de tales fármacos en disolventes, aceites, emulsiones y microemulsiones son bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica y se ha usado para suministrar de forma oral tales fármacos. Tales formulaciones se encapsulan después en cápsulas de gelatina blanda para la administración oral. La encapsulación en gelatina blanda es un proceso especializado, por medio del cual los productos finales, las cápsulas de gelatina blanda no se proporcionan fácilmente para el procesamiento adicional tal como la adición de recubrimientos de liberación retardada o sostenida. Por lo tanto tales formas de dosificación son particularmente adecuadas para el suministro instantáneo de los fármacos activos encapsulados.

Los procesos de reducción del tamaño de la partícula tal como la molienda, micronisación y secado por aspersión son bien conocidos además por incrementar el área de la superficie y por lo tanto las velocidades de solubilización de los fármacos muy poco solubles. La Patente de los Estados Unidos núm. 5,510,118 y Patente de los Estados Unidos núm. 5,145,684 enseñan la molienda de tales fármacos en los disolventes farmacéuticamente aceptables para producir nanosuspensiones de los fármacos con solubilidad resultante mejorada del fármaco. La producción de nanosuspensión/nanodispersión de fármacos muy poco solubles se puede realizar usando un proceso doble de secado por aspersión con boquilla. Estas nanosuspensiones o nanodispersiones resultan en velocidades de disolución incrementadas de absorción incrementada y activa y la biodisponibilidad. Sin embargo para la administración como una forma de dosificación sólida oral con características de liberación controlada y/o sostenida, las nanodispersiones o nanosuspensiones se secan posteriormente para producir polvo fluente libre para el procesamiento adicional en una forma de dosificación sólida oral tales como comprimidos, minicomprimidos que se pueden recubrir después con unos polímeros de liberación controlada o sostenida para controlar la velocidad del suministro del activo. La recuperación de la distribución del tamaño de la nanopartícula en la disolución de estas formas de dosificación se limita sin embargo frecuentemente resultando en velocidad de disolución reducida del activo.

Existe una necesidad, por lo tanto, de una formulación oral o proceso que se puede usar para administrar los solubilizados y/o dispersiones que incluyen las nanosuspensiones de los ingredientes activos de manera que permitan a la formulación que se recubra posteriormente para suministrar el ingrediente activo en un sitio predeterminado de absorción y/o en una velocidad predeterminada de suministro consistente con la absorción óptima y biodisponibilidad o perfil plasmático del fármaco.

Además, existe una necesidad de una formulación oral que se puede usar para administrar uno o más ingredientes activos de diferente solubilidad que se liberan en una manera predeterminada en los sitios objetivo en el tracto gastrointestinal para lograr la máxima absorción en el sitio de liberación del ingrediente activo.

Existe además una necesidad de una formulación oral que toma en consideración la liberación de un ingrediente activo en el tracto gastrointestinal de manera que minimice las altas concentraciones locales de ingrediente activo sólido. Los sistemas de suministro de los fármacos multiparticulados por su naturaleza, permiten la liberación del ingrediente activo sobre una área de superficie más grande del tracto gastrointestinal minimizando de ese modo la alta concentración de fármaco localizado para los fármacos que son irritantes al tracto gastrointestinal.

Los fármacos que son muy poco permeables se administran frecuentemente con uno o más potenciadores de la permeabilidad para mejorar su permeabilidad y absorción. Numerosos potenciadores de la absorción potenciales se han identificado. Los ácidos grasos y triglicéridos de cadena media han demostrado la capacidad para mejorar la absorción de los fármacos hidrofílicos a través de la mucosa gastrointestinal (Pharm.Res., 1994, 11, 1148-54), (Pharm. Res.1993, 10,857-864).Patente de Estados Unidos núm. 4,656,161 (BASF AG) describe un procedimiento para incrementar la biodisponibilidad de heparinas y heparinoides por la adición de tensoactivos no iónicos con un ácido graso, un alcohol graso, un alquilfenol o un éster de ácido graso de sorbitán o glicerol. Se conoce además que la administración de ácidos de grasos de cadena media y derivados, que incluyen derivados de aminoácidos en conjunto con el fármaco puede mejorar la permeabilidad del fármaco.

Para la mejora máxima, es deseable que tanto el potenciador como el fármaco estén en solución en la misma proporción. Las solubilidades del potenciador y fármaco son frecuentemente diferentes resultando en diferentes velocidades de solubilización del potenciador y el fármaco y por lo tanto la pérdida de biodisponibilidad del fármaco en comparación con la biodisponibilidad a partir de una solución del fármaco y potenciador. Adicionalmente los fármacos muy poco permeables que incluyen los fármacos macromoleculares y fármacos biotecnológicos tales como péptidos, proteínas, vacunas, oligosacáridos, polisacáridos que incluyen TRH, Calcitonina, acetato de Leuprolide, alendronato, vasopresina, desmopresina y oligonucleótidos antisentido son ácido lábil y no se pueden suministrar al estómago como una solución.

Se conoce además el uso de aceites esenciales para mejorar la biodisponibilidad reduciendo el metabolismo de citocromo P450 y/o transporte regulado por P-glicoproteína del activo por la corriente de la sangre de vuelta al intestino, (US 5,66,386 a AvMax Inc. y otros). EP 1184038 describe un sistema por lo cual una sustancia que se toma por vía oral se suministra de forma selectiva en el tracto digestivo inferior. Las composiciones que se desintegran en el tracto digestivo inferior se caracterizan por contener un compuesto <A>, que tiene un peso molecular de 1000 o menos y tiene un enlace disulfuro, y un polímero, que tiene un peso molecular que excede a 1000 y se digiere por las bacterias entéricas y/o experimenta ablandamiento, hinchamiento o disolución debido a una disminución en el pH.

Existe una necesidad, por lo tanto, de una tecnología de liberación controlada que permitirá el suministro de un fármaco y potenciador en solución al sitio óptimo de absorción/acción en el tracto gastrointestinal.

Resumen de la invención

La invención proporciona una formulación de liberación controlada en forma de dosificación unitaria sólida, dicha formulación que comprende una multiplicidad de microcápsulas enteras, cuya microcápsula comprende:

una cubierta que tiene una composición polimérica formada de un gelatina blanda o dura; y
un núcleo que contacta con la cubierta y es una solución de uno o más ingredientes activos disueltos en un glicérido seleccionado a partir de mono-, di y/o tri-glicéridos de cadena media que comprende un tensoactivo como un agente auxiliar
y cada microcápsula que tiene una velocidad de liberación predeterminada del ingrediente activo en el tracto gastrointestinal después de la administración, las microcápsulas colectivamente tienen una o más velocidades de liberación del ingrediente activo dependiente de una permeabilidad predeterminada de las microcápsulas respectivas.

Las microcápsulas se pueden administrar como una aspersión en la comida o se rellenan en una cápsula de gelatina dura o como una matriz en comprimidos, comprimidos en bicapa o múltiples capas. La forma de dosificación final se puede recubrir además para liberar las microcápsulas en velocidades predeterminadas y/o sitio del tracto gastrointestinal.

Las microcápsulas de la formulación de acuerdo con la invención permiten eficazmente administrar soluciones de ingredientes activos como si fueran formas de dosificación oral sólidas multiparticuladas. Las microcápsulas liberan su contenido en el tracto gastrointestinal de manera que minimiza las altas concentraciones locales de ingrediente activo que podrían de cualquier otra forma resultar en irritación y otros efectos secundarios indeseables, pero, además, el fármaco se libera en una forma ya solubilizada que ayuda a la absorción.

Las microcápsulas individuales tienen adecuadamente un diámetro promedio en el intervalo 100-10,000µm, más particularmente en el intervalo 250-8,000µm y especialmente en el intervalo 500-5,000µm.

Las paredes de las microcápsulas tendrán adecuadamente un espesor en el intervalo 30-1,000µm, especialmente en 100-500µm.

Las paredes de las microcápsulas tienen una permeabilidad predeterminada por lo cual significa que se disuelven o tienen una permeabilidad natural al fluido gastrointestinal de manera que el ingrediente activo se libera de la misma como se desea en el tracto gastrointestinal.

Las microcápsulas con paredes permeables de forma natural pueden ser solubles, porosas o, alternativamente, la solubilidad o porosidad pueden desarrollarse como un resultado del cambio en las condiciones ambientales como la formulación pasa a través del tracto gastrointestinal.

La pared de la microcápsula se forma de gelatina blanda o dura (tal como un material de gelatina bovina o porcina) u otros materiales de gel blando fabricados a partir de polímeros adecuados. Ejemplos de otros materiales de gel blando incluyen almidones que forman un gel blando o glicoles de polietileno de alto peso molecular o Agar/Agar. Sin embargo, en la práctica, se puede usar cualquier material que se puede disolver en el fluido gastrointestinal. Un material de ese tipo puede ser un material que se incorpora en la pared y que se disuelve en el fluido gastrointestinal, denominado, un porosıgen.

La pared de la microcápsula tendrá una composición y/o estructura polimérica que permite la liberación rápida y así la absorción rápida de ingrediente activo una vez que la pared es parcial o totalmente permeable.

Una vez que la pared de la microcápsula tiene la permeabilidad requerida, el ingrediente activo en su portador líquido pasa dentro del tracto gastrointestinal para la absorción inmediata. El portador líquido puede incluir uno o más agentes auxiliares con biodisponibilidad y/o citoprotector, especialmente gastroprotectores, mejorando las propiedades.

La formulación de acuerdo con la invención puede comprender una mezcla de microcápsulas que tienen paredes de permeabilidad variable, pero predeterminada para lograr la liberación inmediata, intermedia o sostenida del ingrediente activo durante un determinado período de tiempo en el tracto gastrointestinal.

Como consecuencia, se apreciará que la formulación de acuerdo con la invención tiene ventajas sobre las micropartículas sólidas convencionales en los que la liberación de ingrediente activo es dependiente de la solubilización progresiva en el tracto gastrointestinal.

La permeabilidad de las paredes de las microcápsulas puede ser dependiente del pH, temperatura y otras condiciones físicas que prevalecen en el tracto gastrointestinal.

Las propiedades de liberación controlada de las microcápsulas de acuerdo con la invención serán principalmente una función del espesor de las paredes de las microcápsulas, o por la inclusión de sustancias dependientes de pH tales como polímeros o goma laca.

Las microcápsulas pueden contener dos o más ingredientes activos que tienen diferentes solubilidades en el medio ambiente acuoso del tracto gastrointestinal, pero con capacidad de solubilidad compatible en el medio líquido de la microcápsula. Alternativamente, las microcápsulas pueden contener ingredientes activos individuales solubilizados en diferentes medios pero que se pueden liberar para la absorción simultánea a partir de microcápsulas que tienen paredes de diferentes materiales, pero con características de permeabilidad similares o diferentes.

Las microcápsulas pueden contener además dos o más ingredientes activos que tienen diferentes vidas media después de la absorción desde el tracto gastrointestinal.

La solubilidad del o de cada ingrediente activo puede ser dependiente del pH de una región determinada del tracto gastrointestinal.

Las microcápsulas se pueden fabricar de manera que liberan su contenido en el tracto gastrointestinal en un punto en el que el fármaco es más soluble. Esta característica le permite a uno maximizar la absorción porque las microcápsulas liberan su contenido cuando las condiciones de pH son óptimas.

El pH interno de las microcápsulas se puede optimizar por el uso de una solución ácida o una alcalina, según se necesite para maximizar la absorción de los ingredientes activos que son sensibles al pH.

Un ejemplo de una formulación con microcápsulas capaces de lograr la liberación de ingrediente activo inmediata, intermedia y sostenida durante un determinado período de tiempo en el tracto gastrointestinal puede ser una formulación para uso en el tratamiento del resfriado e influenza común. Tales formulaciones son convencionalmente formulaciones de ingredientes activos múltiples. El resfriado común y la influenza se caracterizan cada uno por una variedad de síntomas que no se pueden generalmente aliviar por un solo ingrediente activo. Por ejemplo, se podría desear administrar un antihistamínico, un descongestionante y uno o más supresores de la tos.

Además se puede desear añadir un diurético tal como la hidroclorotiazida y/o un anti hipertensivo tal como Losartán.

La formulación de acuerdo con la presente invención es idealmente adecuada para el uso como una formulación múltiple de ingrediente activo.

Las microcápsulas pueden contener un ingrediente activo solubilizado en una solución de un potenciador de la permeabilidad en una relación de potenciador a fármaco con intervalo de 0 fármaco: 100 potenciador a 100 fármaco: 0 potenciador que se puede liberar para la absorción simultánea de microcápsulas que tienen paredes de diferentes materiales, pero con características de permeabilidad similares o diferentes.

Además las microcápsulas que contienen la solución potenciadora sin el fármaco se pueden liberar a una velocidad más lenta a partir de las microcápsulas que contienen las soluciones de fármaco y el potenciador para maximizar la mejora de la permeabilidad del fármaco no absorbido en el tracto gastrointestinal.

Las paredes de las microcápsulas pueden tener propiedades mucoadhesivas inherentes y así por tanto se unen a la pared del tracto gastrointestinal durante la liberación del ingrediente activo.

Las paredes de las microcápsulas pueden tener además propiedades inherentes de recubrimiento entérico.

Algunas o todas las microcápsulas en la formulación puede tener un recubrimiento entérico, por ejemplo, una membrana exterior de goma laca u otro recubrimiento entérico.

Se apreciará que se puede lograr la absorción selectiva de los ingredientes activos usando una formulación de acuerdo con la invención.

Esencialmente, la solución en la que se disuelve el fármaco es cualquier disolvente farmacéuticamente aceptable o fase líquida siempre que el disolvente o fase líquida no disuelve la pared de las microcápsulas.

Tal fase es de mono- di y/o tri-glicéridos de cadena corta o media.

El núcleo puede contener además uno o más agentes auxiliares seleccionados a partir de un agente de control de pH, un antioxidante, un humectante, un tensoactivo y un vasodilatador.

Agentes de control de pH adecuados incluyen, por ejemplo, ácido cítrico, ácido fumárico, citrato de sodio y similares.

Los ejemplos de antioxidantes son el metabisulfito de sodio, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado o una mezcla de estos.

Los ejemplos de humectantes adecuados son glicerol y sorbitol.

Los ejemplos de tensoactivos adecuados incluyen lauril sulfato de sodio, monoestearato de dietilenglicol, monoestearato de propilenglicol, polietilenglicol, polisorbatos y alcohol de polivinilo o mezclas de estos.

Las microcápsulas pueden contener hasta 90% en peso de ingrediente activo. Sin embargo, en general, las microcápsulas podrán contener entre 25 y 75% en peso de ingrediente activo.

Cada formulación podrá contener adecuadamente entre 10 y 300 microcápsulas, preferentemente entre 100 y 250 microcápsulas.

Las microcápsulas se podrán administrar convenientemente cargándolos en una cápsula de gelatina dura que se tragará en la forma normal o cargándolos en otro recipiente tal como una bolsita, contenidos que se pueden después tragar o espolvorear sobre la comida y tragarse. En ciertas circunstancias especiales las microcápsulas se pueden incorporar en un comprimido de manera que mantiene su integridad.

Una formulación de acuerdo con la invención se puede diseñar para lograr la liberación rápida, media y lenta de uno o más ingredientes activos. Así, se apreciará que la formulación de acuerdo con la invención se puede usar para lograr la biodisponibilidad máxima resultante de la absorción máxima de uno o más ingredientes activos a partir del tracto gastrointestinal.

La formulación de acuerdo con la invención es adecuada para la administración de una amplia variedad de ingredientes activos.

Por ejemplo, la formulación se puede usar en el caso de ingredientes activos insolubles tal como la nifedipina, ingredientes activos solubles en lípidos tal como gemfibrizol, e ingredientes activos sensibles al pH tal como captopril.

La formulación de acuerdo con la invención es adecuada además para la administración de ingredientes activos que son sensibles al medio ambiente de pH en el estómago, tales como omeprazol y otros inhibidores de la bomba de protones usados en el tratamiento anti-úlcera

La formulación de acuerdo con la invención se puede usar además para mejorar la biodisponibilidad de los ingredientes activos, tal como terfenadina que tienen una biodisponibilidad oral baja.

La formulación de acuerdo con la invención se puede usar además para incrementar drásticamente la absorción de los ingredientes activos que se absorben muy poco desde o se destruyen en el tracto gastrointestinal, tales como captopril, ciclosporina, calcitonina, heparinas y heparinoides.

Las clases adecuadas de agentes terapéuticos que se pueden suministrar usando esta invención incluyen, pero sin limitarse a fármacos muy poco solubles en agua tales como agentes cardiovasculares, agentes reductores de lípidos, agentes anti-diabéticos, anti-epilépticos, anti-infecciosos, agentes anti-fúngico, agentes anti-virales, agentes antipsicóticos, inmunosupresores, inhibidores de proteasa, péptidos cíclicos.

Las clases adecuadas de agentes terapéuticos que se pueden suministrar usando esta invención incluyen, pero sin limitarse a péptidos, proteínas, vacunas, y oligonucleótidos, que incluyen versiones modificados no covalentes o covalentes de estos.

Un ejemplo de una formulación de un fármaco insoluble que proporciona tanto liberación inmediata como sostenida de acuerdo con la invención comprende una cápsula que contiene una mezcla de microcápsulas enteras de liberación inmediata y sostenida de diferentes tamaños, por ejemplo 1-8mm. El ingrediente activo, por ejemplo, nifedipina o ciclosporina, se disuelve, por ejemplo, en una combinación adecuada de un aceite y tensoactivos. Un líquido de la membrana exterior, por ejemplo, gelatina y un líquido del ingrediente activo interno se combinan para formar gotitas es decir, microcápsulas. Las microcápsulas se hacen pasar a través de un sistema de enfriamiento, por ejemplo, aceite. Las microcápsulas enteras que contienen el ingrediente activo se eliminan del sistema de enfriamiento y limpian y secan en instalaciones separadas.

La acción sostenida de las microcápsulas se determina por el espesor de la membrana exterior o por la adición de una variedad de polímeros de liberación sostenida al líquido interior o el líquido de la membrana exterior, por ejemplo, polimetacrilatos, derivados de celulosa, polivinilpirrolidonas. Como se indicó anteriormente, las microcápsulas se pueden formular para liberar el ingrediente activo líquido en un sitio de absorción específica, por ejemplo por el uso de polimetacrilatos dependientes del pH.

La invención proporciona una formulación oral que permite la protección del ingrediente activo a partir de medios ambientes agresivos, tales como el ácido gástrico y proteasas intestinales y otros procesos de degradación. El recubrimiento entérico protege los fármacos de la liberación en medios ambientes ácidos, proteasa e inhibidores de nucleasa reduce la degradación proteolítica y de ácido nucleico mientras que los recubrimientos mucoadherentes minimizan la exposición a las enzimas de degradación.

Para la máxima protección de los procesos de degradación, puede ser deseable que el fármaco que se protege se formule como una solución o emulsión que contiene el inhibidor de la degradación adecuado, tal como un inhibidor de nucleasa o

proteasa. De cualquier otra forma, puede ser necesario formular el inhibidor de proceso de degradación y fármacos como minicápsulas separadas. Adicionalmente, puede ser necesario recubrir las minicápsulas tanto con un recubrimiento entérico exterior como un recubrimiento mucoadhesivo interior para reducir el tiempo de exposición a las enzimas degradativas mitigando de ese modo la degradación.

Breve descripción de las figuras

La invención se entenderá más claramente a partir de las siguientes descripciones de estas, dado a modo de ejemplo solamente, con referencia a los dibujos adjuntos, en los que: -

La Figura. 1 es un gráfico que muestra la biodisponibilidad del producto en el tiempo.

La invención se podrá ilustrar además por los siguientes ejemplos:

Esquema General de la Microcápsula Entera

El principio de la formación de la microcápsula entera es la utilización de la "tensión superficial," cuando dos soluciones diferentes (que no o casi no se disuelven entre sí) contactan mutuamente, las cuales trabajan reduciendo el área de contacto de las dos soluciones diferentes.

Después de encapsular la solución núcleo, que se expulsa a través de un orificio con un diámetro determinado, con la solución de la cubierta que se expulsa además a través de un orificio exterior, la esfera encapsulada se expulsa después en una solución de enfriamiento o endurecimiento y la solución de la cubierta exterior se gelifica o solidifica. Así se forman las microcápsulas enteras.

La solución núcleo es principalmente una solución hidrofóbica. La solución de la cubierta exterior se basa normalmente en gelatina.

Con la boquilla que tiene un solo orificio, se puede procesar una cápsula o una perla de suspensión mixta cubierta/núcleo. Con la boquilla que tiene dos orificios (centro y exterior), una solución hidrofóbica se puede encapsular. Con la boquilla que tiene tres o más orificios se pueden procesar las microcápsulas enteras para diversas aplicaciones.

Ejemplo 1 de Referencia

La nifedipina se disuelve en aceite de soja y forma en microcápsulas enteras de acuerdo con los métodos descritos en la Patente de Estados Unidos. Núms 5,478,508 y 5,882,680 con un recubrimiento exterior de gelatina como se describió anteriormente. Estas microcápsulas tienen una distribución de tamaño de 1-3 mm.

Las microcápsulas de nifedipina se recubren después de una manera convencional con un recubrimiento de polímero de celulosa para proporcionar una velocidad de disolución de liberación controlada.

Las microcápsulas recubiertas se encapsulan finalmente en una cubierta de cápsula de gelatina dura.

Los detalles de este ejemplo son como sigue:

Solución núcleo	*Porcentaje en peso*
-- Nifedipina USP	9.1
-- Polietilenglicol (grado 200;300;400;600)	90.9
Solución intermedia	
-- Aceite vegetal	100.0
Solución película	
--Gelatina	12.0 - 22.5
-- Sorbitol	1.5 - 2.5
-- Agua purificada	75 - 85
Formación Microcápsula	
Ingredientes	*Porcentaje en peso*
-- Solución núcleo	30-70
-- Intermedio	Solución 5-25
-- Solución película	15-65

La solución núcleo se forma en microcápsulas enteras con una capa de solución intermedia y una capa película exterior de gelatina dura. La capa intermedia actúa como una barrera que impide que emigre de la solución núcleo a la capa exterior de gelatina.

Las microcápsulas producidas tienen un intervalo de tamaño de partícula de entre 1.00 - 3.00 mm.

Ejemplo 1

Gemfibrozil (un fármaco soluble en líquido) se formula junto con varios tensoactivos y gelatina en microcápsulas enteras de diverso espesor.

Una porción de estos gránulos se recubren con un sistema de polímero de metacrilato y combinan en una relación de 4:1 con microcápsulas sin recubrir, después, se llenan en cubiertas de cápsula de gelatina dura, proporcionando de ese modo una formulación de fármaco que tiene tanto características de disolución de liberación inmediata como sostenida.

Ejemplo de Referencia 2

La nimodipina se solubiliza en un disolvente adecuado tal como PEG 400 y se forma en microcápsulas enteras con un recubrimiento exterior de gelatina como se describió anteriormente. Estas microcápsulas tienen una distribución de tamaño de 3-6 mm.

Las microcápsulas de nimodipina se encapsulan después en una cubierta de cápsula de gelatina dura.

Ejemplo de Referencia 3

Las microcápsulas enteras de nimodipina se formulan como se describió en el Ejemplo 2 de Referencia, sin embargo, las características de liberación inherentes de los gránulos se diferencian del Ejemplo 2 de Referencia, incrementando el espesor de la pared de las microcápsulas.

Estas microcápsulas, cuando se recubren con el mismo recubrimiento de polímero como en el Ejemplo 1 de Referencia, proporcionan una acción de liberación controlada más larga.

Ejemplo 2

La ciclosporina se solubiliza en un triglicérido de cadena media adecuado al que se añade el potenciador de sal biliar o sales biliares, y se forma en microcápsulas enteras con un recubrimiento exterior de gelatina como se ha descrito antes en la presente descripción. Estas microcápsulas tienen una distribución de tamaño de 3-6 mm.

La ciclosporina y el potenciador de sales biliares o microcápsulas con sales biliares se encapsulan después en una cubierta de cápsula de gelatina dura para dar un contenido de ciclosporina de 25-50 mg/cápsula.

Ejemplo 3

Ciclosporina USP	100
Labrifil M1944	50-300
Cremophor RH40	50-400
Tween 80	0-200
Polietilenglicol (grado 200;300;400;600)	50-200
Etanol	---

Colocar labrifil, cremophor y Tween (si es necesario) en un recipiente adecuado y mezclar usando un mezclador mecánico hasta que se dispersa o se disuelve uniformemente.(Etiquetar como Mezcla 1)

Colocar polietilenglicol y etanol (según sea necesario) en un recipiente adecuado. Añadir ciclosporina y mezclar usando un mezclador mecánico hasta que la ciclosporina esté completamente solubilizada.(Etiquetar como Mezcla 2)

Añadir la Mezcla 1 a la Mezcla 2 y continuar mezclando hasta que todos los ingredientes se dispersan uniformemente. Esta es la Solución Núcleo Activo.

La solución núcleo activo se procesa de la misma manera como se describió en el ejemplo de referencia para formar microcápsulas enteras que tienen un intervalo de tamaño de partícula de 1.50-2.00 mm.

Las microcápsulas de ciclosporina, se encapsulan después en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo 4

Las microcápsulas del Ejemplo 3 se administraron a 8 voluntarios sanos de sexo masculino y la biodisponibilidad se comparó con una formulación de ciclosporina convencional de gel blando que está disponible bajo la Marca Registrada Sandimmune de Novartis. Los datos de biodisponibilidad resultantes demuestran que la Tmax se redujo de 3.25 h a 1.75 h (100% velocidad incrementada para la absorción) y la Cmax se incrementó de 580ng/ml a 750 ng/ml (>40% absorción del fármaco incrementada) cuando se compara con la formulación convencional. En general, el AUC (área bajo la curva) se incrementó más de 20% cuando se comparó con la formulación de referencia. Los datos se presentan en la siguiente tabla. Los datos de biodisponibilidad se ilustran en la Figura 1 en la que la línea continua representa la biodisponibilidad del producto del Ejemplo 3 y la línea interrumpida es la biodisponibilidad del producto convencional de referencia.

Parámetros PK		Formulación del ejemplo 19	Referencia	Resumen
Biodisponibilidad Relativa	**Basado en**	**103.14 ±44.62**		**-**
(%)	**AUCinf**	**43.3**		**-**
AUCinf (ng/mL.h)		**3040.00 ± 1091.71**	**2586.23 ± 341.15**	**> 20% Incremento**
CV%		**35.9**	**13.2**	
AUClast (ng/mL.h)		**2855.09 ± 1043.08**	**2410.68 ± 332.93**	**> 20% Incremento**
CV%		**36.5**	**13.8**	
Cmax (ng/mL)		**732.31 ± 273.67**	**581.06 ± 109.13**	**~40% Incremento**
CV%		**37.4**	**18.8**	
Tmax(h)		**2.00 ± 0.93**	**3.00 ± 1.31**	**100%**
CV%		**46.3**	**43.6**	**Más rápido**
Intervalo promedio		**1.75 (1.00-3.50)**	**3.25 (1.00-5.00)**	
Tmedio		**8.12 ± 0.50**	**7.95 ± 1.30**	**Equivalente**
(h)				
CV%		**6.1**	**16.3**	

La presente invención tiene en cuenta un ingrediente farmacéutico activo que se mantiene en una fase líquida y se encapsula después en microcápsulas. La presente invención permite además al ingrediente activo que se mantenga en su fase líquida mejorando así la solubilidad de un ingrediente farmacéutico soluble parcialmente insoluble.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de liberación controlada en forma de dosificación unitaria sólida, dicha formulación que comprende una multiplicidad de microcápsulas enteras, cada microcápsula que comprende:

una cubierta que tiene una composición polimérica formada de un gelatina blanda o dura; y
un núcleo que contacta con la cubierta y es una solución de uno o más ingredientes activos disueltos en un glicérido seleccionado a partir de mono- di- y/o tri-glicéridos de cadena media, que comprende un tensoactivo como agente auxiliar
y cada microcápsula que tiene una velocidad de liberación predeterminada de cada dicho ingrediente activo en el tracto gastrointestinal después de la administración, las microcápsulas conjuntamente que tienen uno o más velocidades de liberación de cada dicho ingrediente activo depende de una permeabilidad predeterminada de las microcápsulas respectivas.

2. Una formulación de la reivindicación 1 en donde las cubiertas de las microcápsulas incluyen, además, un polímero de liberación sostenida.

3. Una formulación de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde algunas o todas las microcápsulas en la formulación tienen un recubrimiento entérico.

4. Una formulación de cualquier reivindicación precedente en donde las microcápsulas tienen un diámetro promedio en el intervalo de 0.5-5 mm.

5. Una formulación de cualquier reivindicación precedente en donde el tensoactivo es lauril sulfato de sodio, monoestearato de dietilenglicol, monoestearato de propilenglicol, polietilenglicol, polisorbatos y alcohol de polivinilo o una mezcla de estos.

6. Una formulación de la reivindicación 1 en donde las microcápsulas comprenden además un recubrimiento de polímero de celulosa.

7. Una formulación de cualquier reivindicación precedente en donde el ingrediente activo es un ingrediente farmacéutico.

8. Una formulación de la reivindicación 7 en donde el ingrediente activo se selecciona a partir de nifedipina, gemfibrizol, terfenadina, captopril, ciclosporina, calcitonina, heparinas, heparinoides, amlodipino y nimodipina.

9. Una formulación de la reivindicación 8 en donde el ingrediente activo es ciclosporina.

10. Una formulación de la reivindicación 8 en donde el ingrediente activo es nimodipina.

11. Una formulación de la reivindicación 7 en donde el ingrediente activo es un agente terapéutico seleccionado a partir de péptidos, proteínas, vacunas, y oligonucleótidos.

12. Una formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que es una formulación de ingrediente activo múltiple.

13. Una formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde las microcápsulas contienen dos o más ingredientes activos que tienen diferentes solubilidades en el medio ambiente acuoso del tracto gastrointestinal, pero con solubilidad compatible en el medio líquido de la microcápsula.

14. Una formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde las microcápsulas contienen dos o más ingredientes activos que tienen diferentes vidas media después de la absorción desde el tracto gastrointestinal.

15. Una microcápsula entera que comprende:

una cubierta que tiene una composición polimérica formada de un gelatina blanda o dura; y
un núcleo que se pone en contacto con la cubierta y es una solución de uno o más ingredientes activos disueltos en un glicérido seleccionado a partir de mono-, di-y/o tri-glicéridos de cadena media, que comprende un tensoactivo como agente auxiliar
y cada microcápsula que tiene una velocidad de liberación predeterminada de cada dicho ingrediente activo en el tracto gastrointestinal después de la administración, las microcápsulas que tienen conjuntamente una o más

velocidades de liberación de cada dicho ingrediente activo dependiente de la permeabilidad predeterminada de las microcápsulas respectivas.

16. Una microcápsula de la reivindicación 15 en donde la cubierta incluye además un polímero de liberación sostenida.

17. Una microcápsula de la reivindicación 15 o reivindicación 16 que tiene un recubrimiento entérico.

18. Una microcápsula de cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, que tiene un diámetro en el intervalo de 0.5-5 mm.

19. Una microcápsula de cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18 en donde el tensoactivo es lauril sulfato de sodio, monoestearato de dietilenglicol, monoestearato de propilenglicol, polietilenglicol, polisorbatos y alcohol de polivinilo o una mezcla de estos.

20. Una microcápsula de la reivindicación 15, que comprende además un recubrimiento de polímero de celulosa.

21. Una microcápsula de cualquiera de las reivindicaciones 15 a 20, en donde el ingrediente activo es un ingrediente farmacéutico activo.

22. Una microcápsula de la reivindicación 21 en donde el ingrediente activo se selecciona a partir de nifedipina, gemfibrizol, terfenadina, captopril, ciclosporina, calcitonina, heparinas, heparinoides, amlodipino y nimodipina

23. Una microcápsula de la reivindicación 22 en donde el ingrediente activo es ciclosporina.

24. Una microcápsula de la reivindicación 22 en donde el ingrediente activo es nimodipina

25. Una microcápsula de la reivindicación 21 en donde el ingrediente activo es un agente terapéutico seleccionado a partir de péptidos, proteínas, vacunas y oligonucleótidos.

26. Un método para formar una microcápsula entera de la reivindicación 15, que comprende:

combinar para formar gotitas (i) una solución núcleo hidrofóbica de uno o más ingredientes activos disueltos en un glicérido seleccionado a partir de mono-, di-, o tri-glicéridos que comprende un tensoactivo como un agente auxiliar y (ii) una solución de la cubierta basada en gelatina; y
pasar las gotas a través de un sistema de enfriamiento de aceite u otro.

27. Un método de la reivindicación 26, que comprende expulsar a través de un orificio una solución núcleo hidrofóbica, de uno o más ingredientes activos disueltos en una fase líquida farmacéuticamente aceptable que comprende un tensoactivo como un agente auxiliar, y expulsar a través de un orificio exterior una cubierta basada en gelatina para formar una esfera encapsulada, la esfera que se expulsa después en una solución de enfriamiento o endurecimiento y la solución de cubierta exterior que se gelifica o solidifica.

28. Un método de la reivindicación 26, que comprende expulsar a través de una boquilla que tiene un solo orificio una suspensión mixta cubierta/núcleo, siendo el núcleo una solución núcleo hidrofóbica de uno o más ingredientes activos disueltos en una fase líquida farmacéuticamente aceptable que comprende un tensoactivo como un agente auxiliar, siendo la cubierta una solución de cubierta basada en gelatina, para formar una cápsula o una perla de suspensión mixta cubierta/núcleo que se expulsa después en una solución de enfriamiento o endurecimiento y la solución de cubierta se gelifica o solidifica.

29. Un método de cualquiera de las reivindicaciones 26 a 28, en donde la solución de cubierta incluye además un polímero de liberación sostenida.

30. Un método de cualquiera de las reivindicaciones 26 a 29, que comprende además recubrir la microcápsula con un recubrimiento entérico.

31. Un método de cualquiera de las reivindicaciones 26 a 28, en donde la microcápsula tiene un diámetro en el intervalo de 0.5-5 mm.

32. Un método de cualquiera de las reivindicaciones 26 a 31 en donde el tensoactivo es lauril sulfato de sodio, monoestearato de dietilenglicol, monoestearato de propilenglicol, polietilenglicol, polisorbatos y alcohol de polivinilo o una mezcla de estos.

33. Un método de la reivindicación 26 que comprende además recubrir la microcápsula con un recubrimiento de polímero de celulosa.

34. Un método de cualquiera de las reivindicaciones 26 a 33, en donde el ingrediente activo es un ingrediente activo farmacéutico.

35. Un método de la reivindicación 34 en donde el ingrediente activo se selecciona a partir de nifedipina, gemfibrizol, terfenadina, captropril, ciclosporina, calcitonina, heparinas, heparinoides, amlodipino y nimodipina.

36. Un método de la reivindicación 35, en donde el ingrediente activo es ciclosporina.

37. Una formulación de la reivindicación 35 en donde el ingrediente activo es nimodipina.

38. Un método de la reivindicación 34 en donde el ingrediente activo es un agente terapéutico seleccionado a partir de péptidos, proteínas, vacunas y oligonucleótidos.

39. Un método de cualquiera de las reivindicaciones 26 a 38, que comprende además formular la microcápsula en una forma de dosificación unitaria sólida que comprende una multiplicidad de tales microcápsulas enteras.

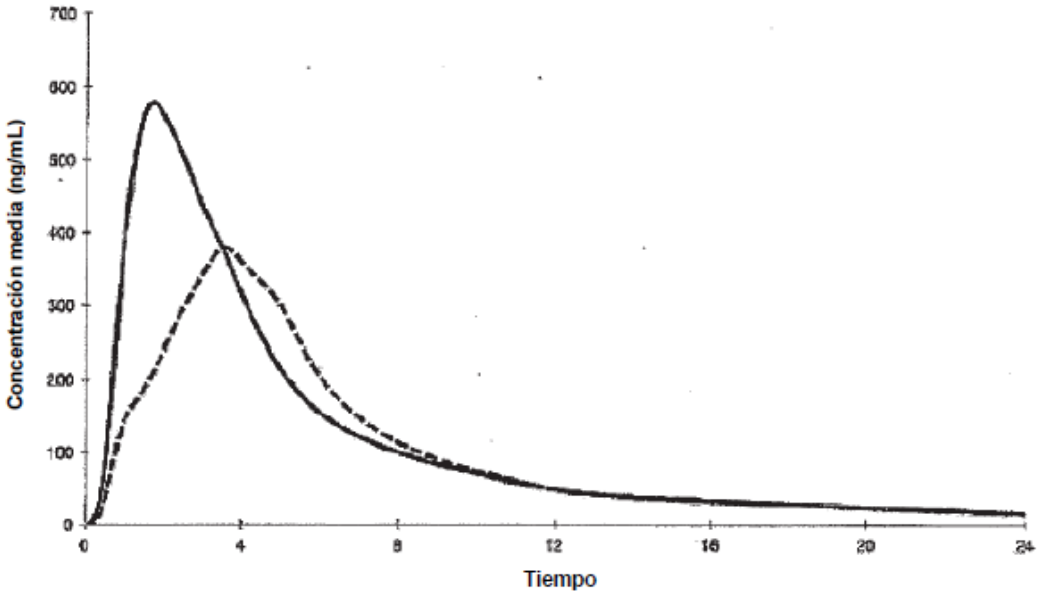
Concentración media (ng/mL)
700
600
500
400
300
200
100
0
0
4
8
12
16
20
24
Tiempo

FIG. 1