

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 694**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 33/34</b>	(2006.01)	<b>A61K 47/48</b>	(2006.01)
<b>A61P 27/02</b>	(2006.01)	<b>B82Y 5/00</b>	(2011.01)
<b>A61K 31/30</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/355</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/375</b>	(2006.01)		
<b>A23L 1/302</b>	(2006.01)		
<b>A23L 1/304</b>	(2006.01)		
<b>A23L 1/00</b>	(2006.01)		
<b>A23L 1/30</b>	(2006.01)		
<b>A61K 9/48</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2008 E 08718009 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2015 EP 2124973**

54 Título: **Composición que comprende ácidos grasos omega 3 y un sal de cobre enmascarada o recubierta**

30 Prioridad:

**23.03.2007 EP 07104792**  
**28.06.2007 EP 07111322**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**10.08.2015**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)**  
**Lichtstrasse, 35**  
**4056 Basel , CH**

72 Inventor/es:

**KIS, GEORG LUDWIG y**  
**VANDERMANDER, JACQUES**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 542 694 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**

Composición que comprende ácidos grasos omega 3 y un sal de cobre enmascarada o recubierta

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende ácidos grasos omega 3 sensibles al cobre.

5 El documento US 2003/0104043 desvela una unidad terapéutica básica para la aplicación tópica en la piel para el alivio de las arañas vasculares que comprende un gluconato de cobre y un vehículo, que puede ser un liposoma.

El documento US 5.298.237 desvela una composición en gel para la prevención o el tratamiento de la gingivitis que consiste en un vehículo en gel, por ejemplo, gelatina, y ácido ascórbico y sulfato de cobre. El ácido ascórbico y el sulfato de cobre se conservan en vehículos en gel independientes para evitar su interacción.

10 El documento US 2005/0249821 desvela una composición de complemento nutricional para el tratamiento de retinopatías tales como la degeneración macular que comprende vitamina C, A, E, cinc, cobre, ácidos grasos omega 3 (EPA y DHA) y taurina.

15 Los ácidos grasos omega 3 y una serie de vitaminas y otros compuestos o composiciones farmacéuticamente eficaces son susceptibles de descomponerse cuando entran en contacto con sales de cobre. Esta descomposición es uno de los principales problemas durante el almacenamiento de este tipo de compuestos y/o composiciones y, en particular, cuando hay agua presente. Dicha presencia de agua se aplica también a cantidades mínimas de agua, tales como la propia humedad, restos de agua en uno de los componentes de una composición y/o de un compuesto, la humedad ambiental.

20 Existen una serie de composiciones que contienen una sal de cobre como ingrediente importante y que, por consiguiente, suele ser obligatorio. En una situación de ese tipo, la interacción de una sal de cobre y el compuesto sensible al cobre se controla por la(s) provisión(es) dispuesta(s) en los párrafos siguientes, es decir, se inhibe sustancialmente o, típicamente, se evita la descomposición del compuesto sensible al cobre.

25 En un primer aspecto, se resuelve el problema al proporcionar la sal de cobre con un enmascaramiento o recubrimiento adecuado. Típicamente, este enmascaramiento o recubrimiento anula la interacción con dicho compuesto sensible al cobre, es decir, los ácidos grasos omega 3. Por ejemplo, la sal de cobre se enmascara o recubre con (o se incluye en) gelatina o liposomas y/o ambos, tal como, por ejemplo, una sal de cobre que se incluye en gelatina. Existen otras maneras de proteger las sales de cobre, por ejemplo, al encapsularlas con mono- y diglicéridos, como se sabe, por ejemplo, del producto Descote®, que está comercialmente disponible.

30 Las sales de cobre pueden formar un complejo estable con un compuesto de ciclodextrina apropiado, que, típicamente, liberaría su sal de cobre libre en una fase posterior, por ejemplo, cuando se considere necesario, por ejemplo, tras la resolución enzimática del complejo en el intestino.

Las sales de cobre se podrían recubrir con un fosfolípido dipolar, incluidos, pero sin limitación, fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, esfingomiélna y otras ceramidas, así como varios otros fosfolípidos dipolares.

35 En los ejemplos adjuntos se dan una serie de compuestos sensibles al cobre que se descomponen si el cobre no está bien enmascarado o recubierto. Una composición sensible al cobre de este tipo puede contener, por ejemplo:

**Ejemplo 1**

Ingredientes	Cantidad	Origen
Vitamina C	500 mg	Ascorbato de calcio dihidratado, USP
Vitamina E	400 UI	Acetato de alfa-tocoferol, USP
Cinc	40 mg	Óxido de cinc
Cobre	1 mg	Carbonato cúprico básico según el índice Merck
Ácidos grasos omega 3 totales (cociente DHA:EPA de 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1 o 4:1)	350 mg	Triglicéridos ácidos omega 3, Ph.Eur. 120 mg
Luteína	10 mg	FloraGlo al 20 % de origen natural
Zeaxantina	2 mg	de luteína

**Ejemplo 2**

40 En otro experimento, se incorpora el cobre, por ejemplo, carbonato cúprico básico, en la cubierta de una cápsula que contiene los ingredientes que se indican a continuación. Específicamente, los excipientes para fabricar una cubierta de este tipo son, por ejemplo:

Gelatina	175 bloom bovina
Glicerol	al 99 %,USP
Aceite de soja en copos (hidrogenado), NF	
Aceite de soja	USP y

Colorantes (si es necesario) orgánicos y/o inorgánicos, por ejemplo, dióxido de titanio USP, óxido de hierro negro E172 y/o óxido de hierro rojo E172

- 5 La estabilidad de la composición anterior se investiga en un entorno donde el cobre no está enmascarado y en una situación en la que el cobre está enmascarado en la cubierta y que, por consiguiente, no está en contacto directo con los ingredientes sensibles al cobre. La estabilidad del procedimiento de enmascaramiento/recubrimiento descrito se correlaciona con el grado de descomposición de tal compuesto y/o composición sensibles al cobre.

### Ejemplo 3

240 mg de aceite de pescado con DHA al 70 %	etiquetado 160 mg de ácidos grasos omega 3
Ácido docosahexaenoico (DHA)	etiquetado 130 mg de DHA
Ácido eicosapentaenoico (EPA) como parte del aceite de pescado	etiquetado 11 mg
91,5 mg de ascorbato de calcio	etiquetado 60 mg de vitamina C
31,343 mg de acetato de d,l-alfa-tocoferol	etiquetado 20 mg de vitamina E
55 mg de luteína al 20 % en aceite de alazor	etiquetado 10 mg de luteína
12,447 mg de óxido de cinc	etiquetado 10 mg de cinc
0,45 mg de carbonato cúprico básico	etiquetado 0,25 mg de cobre
Zeaxantina como parte de la luteína	etiquetado 0,8 mg

- 10 La composición anterior puede contener otros excipientes para la producción de una formulación galénica deseada, por ejemplo, para fabricar una cubierta de una cápsula o similar.

### Ejemplo 4

**Estabilidad de ácidos grasos omega 3 en cápsulas blandas de gelatina después de 2 días de almacenamiento a 80 [grados] C. (Humedad ambiental, es decir, humedad relativa del 50-70 %)**

(Cambio en el contenido de los componentes de ácido graso omega 3)

- 15 Los ensayos para cuantificar el porcentaje en peso de EPA y DHA después del almacenamiento se llevan a cabo por cromatografía de gases por el procedimiento habitual descrito en la Farmacopea Europea 5.4.

Componentes de ácidos grasos omega 3	Formulación con cobre no enmascarado	Formulaciones con cobre enmascarado	
	Formulaciones desveladas en el ejemplo 3: (con carbonato cúprico básico). La cubierta es idéntica a la cubierta desvelada en el ejemplo 2, pero no contiene cobre	Formulación como se desvela en el ejemplo 3, en la que se reemplaza el carbonato cúprico básico con 2,250 mg de DESCOTE® (gluconato de cobre recubierto), que corresponden a 0,25 mg de cobre. La cubierta es idéntica a la cubierta desvelada en el ejemplo 2, pero no contiene cobre	Formulación desvelada en el ejemplo 3, si bien se omite el cobre de dicha formulación. No obstante hay cobre en la cubierta, a saber, 0,45 mg de carbonato cúprico básico (que corresponden a 0,25 mg de cobre), como se desvela en el ejemplo 2
EPA en % en peso	disminución del 5,0 %	disminución del 1,7 %	sin cambios (sin disminución)
DHA en % en peso	Sin cambios detectables	Sin cambios detectables	sin cambios (sin disminución)
Otros ácidos grasos omega 3** distintos de EPA y DHA en % en peso	disminución del 1,9 %	disminución del 0,4 %	sin cambios (sin disminución)

\*\*Otros ácidos grasos omega 3 denota la suma de ácido alfa-linolénico (ALA), ácido estearidónico (SA), ácido eicosatetraenoico (ETA) y ácido docosapentaenoico (DPA).

Convenciones bibliográficas:

Tal como se usa en el presente documento, cobre o una sal de cobre se usan indistintamente y, preferentemente, se refieren a  $\text{Cu}^{2+}$ , pero pueden incluir también  $\text{Cu}^+$ . Preferentemente, una sal de cobre comprende un anión farmacéuticamente aceptable, tal como cloruro, óxido, hidróxido, gluconato, carbonato, sulfato o similar.

- 5 Tal como se usa en el presente documento, principalmente, un ácido graso omega 3 es ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), aunque no sólo.

Tal como se usa en el presente documento, el término sal de cobre o cobre enmascarado, recubierto o incluido se refiere a una sal de cobre y a un agente de enmascaramiento, recubrimiento o inclusión, que evita de forma eficaz una interacción directa de dicha sal de cobre con dicho compuesto y/o dicha composición sensibles al cobre.

- 10 Tal como se usa en el presente documento, un material de cápsulas digerible es, por ejemplo, el material de cubierta descrito en el ejemplo 2 anterior, pero, en general, cualquier cápsula o cubierta de cápsula o material de cubierta que se utiliza en el estado de la técnica para cápsulas farmacéuticas/alimenticias/nutricéuticas, que, típicamente, son composiciones poliméricas orgánicas y que, típicamente, son farmacéuticamente compatibles (no tóxicos, biodegradables, digeribles en el intestino o el estómago considerados adecuados).

- 15 Tal como se usa en el presente documento, típicamente, el término composición farmacéutica se refiere a una composición de complemento alimenticio y/o composición nutricéutica y viceversa.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una sal de cobre enmascarada o recubierta en un sistema de administración de fármacos para su uso en el tratamiento de la degeneración macular senil (DMS) o la retinopatía diabética (RD).

- 20 La invención se refiere además a una composición farmacéutica estable en almacenamiento que comprende un ácido graso omega 3 y una sal de cobre recubierta o enmascarada.

La invención se refiere además a un procedimiento de estabilización de una composición farmacéutica que comprende uno o más ácidos grasos omega 3 sensibles al cobre frente a la descomposición dependiente de la sal de cobre, que comprende enmascarar o recubrir la sal de cobre en dicha composición farmacéutica.

- 25 La invención se refiere además a un sistema de administración de fármacos que comprende una cubierta de cápsula digerible, uno o más ácidos grasos omega 3 sensibles al cobre y una sal de cobre caracterizada porque dicha sal de cobre se dispone en el material de cubierta de dicho sistema de administración de fármacos.

El material de la cápsula digerible puede comprender en la carga los siguientes ingredientes: vitamina C, que comprende o consiste sustancialmente en ascorbato de calcio; vitamina E, que comprende o consiste sustancialmente en acetato de d,l-alfa-tocoferol; cinc, que comprende o consiste sustancialmente en óxido de cinc; cobre, que comprende o consiste sustancialmente en óxido de cobre, sulfato de cobre, carbonato de cobre o gluconato de cobre; y un ácido graso omega 3, que comprende o consiste sustancialmente en triglicéridos de ácidos omega 3 Ph.Eur.

- 30

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende uno o más ácidos grasos omega 3 sensibles al cobre y una sal de cobre enmascarada o recubierta para estabilizar la composición farmacéutica frente a la descomposición dependiente de la sal de cobre.
2. La composición según la reivindicación 1, en la que dicho cobre está recubierto de gelatina, un liposoma o un mono- y diglicérido.
3. La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho cobre es gluconato de cobre, óxido de cobre, carbonato de cobre o cloruro de cobre.
- 10 4. La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho recubrimiento es un fosfolípido dipolar, que incluye, pero sin limitación, fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, esfingomielina y otras ceramidas, así como varios otros fosfolípidos dipolares.
5. La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho cobre es un complejo de ciclodextrina de cobre.
- 15 6. Un sistema de administración de fármaco que comprende una cubierta de cápsula digerible y una carga, en el que dicha carga comprende uno o más ácidos grasos omega 3 sensibles al cobre y dicha cubierta está formada por material de cápsula digerible que comprende una sal de cobre, **caracterizada porque** dicha sal de cobre está dispuesta en el material de la cubierta de tal modo que dicha sal de cobre está enmascarada y, por lo tanto, no está en contacto con dichos compuestos sensibles al cobre de dicha carga.
- 20 7. El sistema de administración de fármaco de la reivindicación 6, en el que dicha carga comprende los siguientes ingredientes: vitamina C, que comprende ascorbato de calcio; vitamina E, que comprende acetato de d,l-alfa-tocoferol; cinc, que comprende óxido de cinc; y un ácido graso omega 3, que comprende triglicéridos de ácidos omega 3.
- 25 8. El sistema de administración de fármaco de la reivindicación 6 para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la degeneración macular senil (DMS) y/o de la retinopatía diabética (RD).
9. El sistema de administración de fármaco de la reivindicación 6, en el que dicho material de cápsula digerible comprende un material de cápsula digerible que se puede digerir en el tracto gastrointestinal.
- 30 10. Un procedimiento de estabilización de una composición farmacéutica que comprende uno o más ácidos grasos omega 3 sensibles al cobre frente a la descomposición dependiente de la sal de cobre, que comprende enmascarar o recubrir la sal de cobre en dicha composición farmacéutica.
11. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que dicho cobre está recubierto de gelatina, un liposoma o un mono- y diglicérido.
12. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que dicho cobre es gluconato de cobre, óxido de cobre, carbonato de cobre o cloruro de cobre.
- 35 13. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que dicho recubrimiento es un fosfolípido dipolar, que incluye, pero sin limitación, fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, esfingomielina y otras ceramidas, así como varios otros fosfolípidos dipolares.
14. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que dicho cobre es un complejo de ciclodextrina de cobre.