

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 948**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/616 (2006.01)

A61K 31/202 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2012 E 12809645 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.03.2016 EP 2787981**

54 Título: **Formulaciones estables de agentes antiplaquetarios, ácidos grasos omega-3 y amilosa en cápsulas blandas de gelatina**

30 Prioridad:

05.12.2011 IT MI20112221

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

18.04.2016

73 Titular/es:

**ALTERGON S.A. (100.0%)
Via Dogana Vecchia 2
6900 Lugano, CH**

72 Inventor/es:

**CARUCCI, SIMONE;
BERNAREGGI, ALBERTO;
MARCHIORRI, MAURIZIO y
PONTIGGIA, MARCO**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 566 948 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulaciones estables de agentes antiplaquetarios, ácidos grasos omega-3 y amilosa en cápsulas blandas de gelatina

5 La presente invención se relaciona con formulaciones estables de ácido acetilsalicílico o sales del mismo, ácidos grasos omega-3 y amilosa en cápsulas blandas de gelatina.

Introducción

10 El ácido acetilsalicílico (ASA) es un fármaco no esteroide anti-inflamatorio (NSAID) bien conocido que pertenece a la familia del salicilato. En dosis bajas o moderadas de 50 a 325 mg/día, el ASA se utiliza como un agente antiplaquetario para la prevención y tratamiento de apoplejía, enfermedad coronaria y ataques cardíacos. De acuerdo con los resultados de la Physicians' Health Study-I (1), las dosis bajas de ASA (325 mg en días alternos) reducen el riesgo del primer ataque al corazón en un 44%.

15 Los ácidos grasos Omega-3 (o PUFA n-3) son una categoría de ácidos grasos esenciales que son indispensables para que el cuerpo funcione correctamente. Por encima de todo, son esenciales para mantener la integridad de la membrana celular.

20 Los principales ácidos grasos en el grupo de ácidos grasos omega-3 son:

- ácido α -linolénico o $\omega_3\alpha$ (C18, 3 enlaces dobles; ALA)
- ácido eicosapentaenoico (C20, 5 enlaces dobles, EPA)
- ácido docosahexaenoico (C22, 6 enlaces dobles, DHA)

25 Los enlaces dobles están en la configuración cis, que es responsable de la forma helicoidal de las moléculas de omega-3. Los ácidos EPA y DHA se pueden sintetizar por el cuerpo humano a partir de ácido ALA, pero sólo en pequeñas cantidades.

30 La Asociación Nacional de Cardiólogos del Hospital Italiano (ANMCO), en colaboración con el Instituto Mario Negri, han realizado un estudio (2), que examinó una muestra de 11,324 pacientes que habían sufrido un infarto al miocardio. Después de un seguimiento de 4 años, los pacientes tratados con ácidos grasos omega-3 presentan una mayor reducción de los ataques al corazón, muerte súbita, apoplejía y mortalidad total que aquellos que no recibieron tratamiento. Tomar un gramo de ω -3 PUFA al día durante 3.5 años mejoró significativamente el pronóstico de los pacientes que sufrieron ataques al corazón; el beneficio consiste en una reducción relativa del 15% en los eventos incluidos en el criterio de valoración principal de la mortalidad total, repetición de ataque cardíaco y apoplejía. Este beneficio se debe casi en su totalidad a la reducción en el número de muertes (20%).

35 Se han desarrollado un gran número de formulaciones farmacéuticas con base en ASA desde que se introdujo hace más de 100 años. Sin embargo, la estabilidad de las formulaciones de ASA en cápsulas de gelatina blanda ha probado ser insatisfactoria, ya que el ácido acetilsalicílico tiende a hidrolizarse fácilmente, generando ácido salicílico (SA) como un producto de degradación. Este problema técnico ya se ha abordado en el pasado, como se describe en el documento US 20100178335, lo que sugiere el uso de ciclodextrinas, especialmente hidroxipropil-beta-ciclodextrina, para reducir la degradación de ASA.

45 Sin embargo, las ciclodextrinas son relativamente costosas, por lo que todavía subsiste la necesidad de formulaciones estables en cápsulas blandas que utilicen excipientes económicos, fácilmente disponibles.

Descripción de la invención

50 Sorprendentemente, se ha encontrado que el uso de amilosa o un tipo particular de almidón que contiene un alto porcentaje de amilosa mejora la estabilidad de ASA cuando se formula en cápsulas blandas. El efecto de estabilización se mejora en presencia de un ácido tal como ácido cítrico, ácido tartárico o similar.

55 Sin embargo, el efecto de estabilización está ausente cuando se utilizan los almidones comunes presentes en el mercado, en particular acetato de almidón pregelatinizado y otros almidones modificados, como lo demuestra el ejemplo comparativo adelante. La formulación de cápsula blanda es particularmente adecuada para administración de combinaciones de antiagregantes y ácidos grasos omega-3, que son útiles para los propósitos terapéuticos especificados en la introducción.

60 Por lo tanto la presente invención se relaciona con formulaciones en cápsulas blandas de gelatina de ácido acetilsalicílico (ASA), ácidos grasos omega-3, un ácido orgánico y amilosa o un almidón que contiene entre 40% y 90% de amilosa. Los almidones preferidos tienen un contenido de amilosa entre 40% y 90%, preferiblemente entre 50% y 70%, y incluso más preferiblemente 70%. Dichos almidones están presentes en las formulaciones de acuerdo con la invención en porcentajes que varían entre 1% y 60%.

65

5 Se utilizan generalmente amilosa y almidones con alto contenido de amilosa para dar características reológicas a la gelatina en cubiertas de cápsulas blandas, para mejorar sus características de masticación y reducen la adherencia durante las etapas de fabricación y almacenamiento. El uso de almidones de alto contenido de amilosa como un ingrediente de la gelatina empleada en la esfera farmacéutica y nutricional, en particular para hacer cubiertas de cápsulas, que se conoce en sí mismas. Por ejemplo, el documento US 5554385 describe el uso de almidones de alta amilosa para mejorar las características físicas de la cubierta de gelatina. Sin embargo, de acuerdo con la invención, sin embargo, la presencia de amilosa o almidones que contienen entre 40% y 90% de amilosa en las cápsulas blandas protege el ASA contra la hidrólisis a SA. Este efecto de estabilización se puede considerar totalmente inesperado sobre la base de la técnica anterior.

10 Las sales farmacéuticamente aceptables de ASA incluyen sales de lisina, ornitina, glicina y quitosán, o sales inorgánicas de calcio, sodio, potasio y aluminio. Un líquido oleoso o suspensión semisólida de ASA (entre 30 y 350 mg por unidad farmacéutica) normalmente se dispersa en la fase oleosa de los contenidos de la cápsula blanda.

15 El ácido orgánico es preferiblemente ácido cítrico, ácido acético o ácido tartárico en las formas mesotartárica, dextrotartárica y levotartárica, u otros ácidos orgánicos cuyo uso se permite en el ámbito farmacéutico o nutricional. Se prefiere el ácido cítrico anhidro en porcentajes que varían entre 1% y 30%.

20 Los ácidos grasos omega-3 presentes en las formulaciones de acuerdo con la invención preferiblemente comprenden ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) o ésteres de los mismos, tal como ésteres de etilo, en la relación EPA:DHA de 0.9:2.1. La unidad de dosis de ácidos omega-3 o ésteres de los mismos varía entre 150 mg y 1200 mg por unidad de dosificación.

25 El ácido cítrico, amilosa o almidón pueden estar contenidos en la cubierta gelatinosa y/o en la parte líquida o semisólida interna de la cápsula.

Las formulaciones de acuerdo con la invención son estables, se caracterizan por un porcentaje de productos de degradación que es menor de 3% en peso del ASA después de 36 meses de almacenamiento a 25°C/60% RH.

30 Se puede preparar la cubierta de las cápsulas blandas de la manera convencional, con los ingredientes y excipientes conocidos por el experto. En particular, todas las gelatinas enumeradas en la farmacopea se pueden utilizar como agentes de gelificación en la cubierta de cápsulas blandas, tales como gelatina A o B (por ejemplo, aquellas con una fuerza de consistencia de 80 a 300) o gelatina modificada (por ejemplo gelatina succinilada), que pueden sustituir de forma adecuada los compuestos gelificantes, tales como aquellos con base en almidón o carragenina, ciertos compuestos de polifenilo descrito en la literatura, u otros. La gelatina de origen de planta o animal, en particular se prefiere gelatina de porcino, bovino, aviar o pescado. El ingrediente gelificante se mezcla con los otros excipientes, usualmente agua y uno o más plastificantes no volátiles, que garantizan la elasticidad de la cápsula. Dichos plastificantes son preferiblemente alcoholes polihidroxilados tales como glicerina, propilenglicol, sorbitol, sorbitoles modificados, sorbitol/sorbitán, manitol, macrogol 200 a 600 y mezclas de los mismos.

40 El agua sirve como un solvente y proporciona la masa de gelatina fundida (a una temperatura de alrededor de 60 a 70°C) con la viscosidad necesaria por su facilidad de trabajo. Después de la formación de la cápsula, el contenido de agua se reduce mediante secado. Excipientes adicionales pueden ser excipientes modificados, tales como hidrolizados de almidón parcialmente hidrogenados, aceites de silicona (tales como dimeticona), u otros excipientes empleados para formular cubiertas utilizadas en la industria farmacéutica, tales como behenato de glicerilo, cera de abejas, colorantes, opacificantes y conservantes, y antioxidantes.

50 Como se ha indicado, el ácido no sólo está contenido en el líquido, semisólido o composición de relleno, sino también puede estar contenido en la cubierta, en porcentajes que varían desde 0.1% hasta 2.5% en peso de la cubierta húmeda. El relleno puede contener una suspensión oleosa de cristales, gránulos, microcápsulas o cristales recubiertos.

55 El método de fabricación de las nuevas formulaciones de acuerdo con la invención es convencional, y se puede realizar con todas las máquinas disponibles en el mercado para este propósito. Un ejemplo del procedimiento preferido es el proceso "de Molde Rotatorio", que da forma, llena y sella las cápsulas blandas en una sola operación. En ese proceso, dos cintas obtenidas de una masa de gelatina fundida (u otro compuesto gelificante adecuado) llenan dos mitades del molde de la forma deseada en las superficies de dos rodillos giratorios adyacentes. Cuando el molde se cierra como resultado de la rotación, el contenido líquido o semisólido es inyectado por un dispensador en la cápsula formada de este modo, y la cápsula se libera cuando el molde se vuelve a abrir.

60 La invención se describe en mayor detalle en los ejemplos adelante.

Ejemplo 1

65 Preparación de un cápsula suave que contiene ASA, omega-3, almidón con alto contenido de amilosa y ácido cítrico

a) Preparación de la cubierta

ES 2 566 948 T3

Ingredientes, cantidades para preparación, y los porcentajes correspondientes:

Ingrediente de cubierta	Cantidad (kg/tanda)	%
Gelatina	29.2	36.5
Sorbitol	14.0	17.5
Glicerol	4.0	5.0
Almidón con alto contenido de amilosa (70% de amilosa)	8.8	11.0
Agua purificada*	24.0	30.0
* También se agrega 5.0 kg de excedente de agua		

5

29.2 kg de agua purificada (que incluye excedente), 14 kg de sorbitol y 4 kg de glicerol se introducen en un turboemulsificador de 150 litros (OLSA -Italia). La mezcla se calienta a 70°C (±5°C) bajo agitación durante 15 a 60 min.

10

Cuando se alcanza la temperatura requerida, se agrega almidón con alto contenido de amilosa bajo agitación constante. La dispersión se mezcla durante 15 a 60 min bajo vacío estático (entre -0.5 y -1 bar) a la temperatura de 70°C (± 5°C).

Después de mezclado, se agrega la gelatina (consistencia de gelatina 300, Lapi Gelatine Italia), y la masa se mantiene bajo agitación constante durante 15 a 60 min, bajo vacío estático (entre -0.5 y -1 bar) a la temperatura de 70°C (± 5°C).

15

La masa luego se desairea al aplicar un vacío progresivo hasta que se alcanza un valor de entre -0.8 y -0.9 bar.

Después de completar la desaireación, la masa se enfría a 60°C (± 5°C) y luego se almacena en un recipiente aislado.

20

b) preparación de relleno

Ingredientes y cantidades para preparación, y los porcentajes correspondientes:

Ingrediente	Cantidad (kg/tanda)	%
ASA	1.744	17.44
Aceite de pescado	4.814	48.14
Cera de abejas amarilla	0.558	5.58
Aceite de coco hidrogenado	0.221	2.21
Aceite de palma refinado	0.221	2.21
Almidón pregelatinizado	1.570	15.70
Ácido cítrico anhidro	0.872	8.72

25

0.558 kg de cera de abejas, 0.221 kg de aceite de coco hidrogenado y 0.221 kg de aceite de palma refinado se mezclan en un turboemulsificador de 25 litros (OLSA-Italia), y se calienta a 70°C (± 5°C), aplicando un vacío dinámico de entre -0.9 y -1.0 bar.

30

Cuando se ha alcanzado la temperatura requerida, se agrega aceite de pescado, manteniendo la mezcla bajo agitación y vacío dinámico de entre -0.9 y -1.0 bar. Después de la adición, la temperatura se restaura a 70°C (± 5°C), manteniendo la mezcla bajo agitación y vacío dinámico de -0.9 a -1.0 bar.

35

Cuando se ha alcanzado la temperatura objetivo, la masa se enfría a 25°C (± 5° C), y se mantiene bajo agitación y vacío dinámico de -0.9 a -1.0 bar.

40

Cuando se ha alcanzado la temperatura de 25°C (± 5°C) has, el vacío se reduce a un valor de -0.6 a -0.8 bar. En este punto, se agregan 1.744 kg de ASA en polvo, almidón pregelatinizado y ácido cítrico anhidro, y se mezclan bajo vacío durante entre 30 y 60 min. Durante el mezclado el vacío se restaura a entre -0.9 y -1.0 bar.

Después de mezclado, la temperatura debe estar entre 23°C y 27°C. En este punto el producto se descarga en un recipiente.

c) preparación de cápsulas

5 Se preparan cápsulas blandas de gelatina ovaladas de tamaño 6 de acuerdo con el "Proceso de Molde Rotatorio". Se obtienen cápsulas con las siguientes características: Peso promedio de cápsula: 640 mg ± 7.5%

Ensayo promedio: 97.1 %

10 Ensayo SA: 1.2%

Humedad de relleno: 1.3%

Tiempo de desintegración: 6 cápsulas fuera de 6 en menos de 10 min

15 Estabilidad del producto descrito en el ejemplo 1 expresado en términos de % de SA después de 6 meses a 25°C/60% de RH y 30°C/65% de RH

Condiciones de estudio de estabilidad	Tiempo cero	1 mes	3 meses	6 meses
	SA (%)			
30°C/65% de RH	1.2	1.4	1.5	1.8
25°C/60% de RH	1.2	-	1.3	1.4

20 Ejemplo comparativo 2

Ingredientes	mg/cápsula	Tiempo cero	1 mes 30°C/65% RH
		SA(%)	
Relleno		2.3	3.3
ASA	75		
Aceite de pescado	207		
Cera de abejas amarilla	24		
Aceite de coco hidrogenado	9.5		
Aceite de palma refinado	9.5		
Almidón pregelatinizado	67.5		
Ácido cítrico anhidro	37.5		
Cubierta			
Gelatina	92.95		
Sorbitol	28.08		
Glicerol	24.83		
Acetato de almidón pregelatinizado	11.83		
Agua purificada	102.31		

La tanda producida con la formulación descrita en el ejemplo comparativo presenta en el tiempo 0 un alto porcentaje de degradación, expresado como el % de ácido salicílico, es decir, 2.3%.

25 El porcentaje de SA se eleva considerablemente a 3.3% después de un mes de almacenamiento del producto a 30°C/65% de RH.

Ejemplo 3: Almidón con alto contenido de amilosa en relleno

Ingrediente de relleno	Cantidad (kg/tanda)	%
ASA	1.744	16.04
Aceite de pescado	4.814	44.28
Cera de abejas amarilla	0.558	5.13
Aceite de coco hidrogenado	0.221	2.03
Aceite de palma refinado	0.221	2.03

ES 2 566 948 T3

Ingrediente de relleno	Cantidad (kg/tanda)	%
Almidón pregelatinizado	1.570	14.45
Almidón con alto contenido de amilosa (70% de amilosa)	0.872	8.02
Ácido cítrico anhidro	0.872	8.02

La composición de la cubierta es idéntica a aquella reportada en el ejemplo 1.

Ejemplo 4: Contenido de amilosa de la cubierta y relleno

5

Ingrediente de relleno	Cantidad (kg/tanda)	%
ASA	1.744	16.61
Aceite de pescado	4.814	45.85
Cera de abejas amarilla	0.558	5.31
Aceite de coco hidrogenado	0.221	2.10
Aceite de palma refinado	0.221	2.10
Almidón pregelatinizado	1.57	14.95
Amilosa (100% de amilosa)	0.5	4.76
Ácido cítrico	0.872	8.30
Ingrediente de cubierta	Cantidad (kg/tanda)	%
Gelatina	29.2	36.5
Sorbitol	14.0	17.5
Glicerol	4.0	5.0
Amilosa (100% de amilosa)	8.8	11.0
Agua purificada	24.0	30.0

Ejemplo 5: Ácido cítrico en cubierta

Ingrediente de cubierta	Cantidad (kg/tanda)	%
Gelatina	29.2	36.50
Sorbitol	14.0	17.50
Glicerol	4.0	5.00
Almidón con alto contenido de amilosa (50% de amilosa)	8.8	11.00
Agua purificada	23.2	29.00
Ácido cítrico	0.8	1.00

10

La composición del relleno es idéntica a aquella reportada en el ejemplo 1.

Ejemplo 6: contenido de ácido tartárico de cubierta y relleno

Ingrediente de relleno	Cantidad (kg/tanda)	%
ASA	1.744	16.61
Aceite de pescado	4.814	45.85
Cera de abejas amarilla	0.558	5.31
Aceite de coco hidrogenado	0.221	2.10
Aceite de palma refinado	0.221	2.10
Almidón pregelatinizado	1.57	14.95
Almidón con alto contenido de amilosa (50% de amilosa)	0.5	4.76
Ácido tartárico	0.872	8.30
Gelatina	29.2	36.50
Sorbitol	14	17.50
Glicerol	4	5.00
Almidón con alto contenido de amilosa (50% de amilosa)	8.8	11.00
Agua purificada	23.2	29.00
Ácido tartárico	0.8	1.00

Ejemplo 7: 25.0% de almidón con alto contenido de amilosa (70% de amilosa) en cubierta

Ingrediente de cubierta	Cantidad (kg/tanda)	%
Gelatina	40.0	50.0
Sorbitol	8.0	10.0
Glicerol	4.0	5.0
Almidón con alto contenido de amilosa (70% de amilosa)	20.0	25.0
Agua purificada	8.0	10.0

La composición del relleno es idéntica a aquella reportada en el ejemplo 1.

5

Ejemplo 8: 1.0% de almidón con alto contenido de amilosa (70% de amilosa) en cubierta

Ingrediente de cubierta	Cantidad (kg/tanda)	%
Gelatina	37.6	47.0
Sorbitol	13.6	17.0
Glicerol	4.0	5.0
Almidón con alto contenido de amilosa (70% de amilosa)	0.8	1.0
Agua purificada	24.0	30.0

La composición del relleno es idéntica a aquella reportada en el ejemplo 1.

10

Estabilidad Comparativa

	Tiempo cero	6 meses a 30°C/65% de RH
	SA (%)	
Ejemplo 1	1.2	1.8
Ejemplo 3	1.1	1.9
Ejemplo 4	1.3	1.8
Ejemplo 5	0.9	1.7
Ejemplo 6	1.2	1.8
Ejemplo 7	1.1	1.8
Ejemplo 8	1.0	1.7

1. Informe final de Estudio de Salud de los médicos en el componente de la aspirina del Estudio Médico de Salud. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. N Engl J Med. 1989, 321(3):129-35.

15

2. Marchioli R, et al., a nombre de investigadores de GISSI-Prevenzione.

3. Early protection against sudden coronary death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: Time-course analysis of the results of Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI) - Prevenzione. Circulation 2002, 105:1897 - 1903.

20

REIVINDICACIONES

- 5 1. Formulaciones en cápsulas blandas de gelatina de ácido acetilsalicílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ácidos grasos omega-3, un ácido orgánico y amilosa o un almidón que contiene entre 50% y 70% de amilosa.
2. Formulaciones de acuerdo con la reivindicación 1 en donde los ácidos grasos omega-3 comprenden ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) o ésteres de los mismos en la relación EPA:DHA de 0.9 a 2.1.
- 10 3. Formulaciones de acuerdo con la reivindicación 2 en donde la relación EPA:DHA varía desde 0.9 a 2.1.
4. Formulaciones de acuerdo con la reivindicación 3 que contienen 150 mg a 1200 mg por unidad de dosificación de ácidos omega-3 o ésteres de los mismos.
- 15 5. Formulaciones de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 4 que contienen ácido cítrico anhidro en porcentajes que varían desde 1% hasta 30%.
6. Formulaciones de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 5 en donde el ácido cítrico, amilosa o almidón están contenidos en la cubierta de gelatina y/o en la parte líquida o semisólida interna de la cápsula.
- 20 7. Formulaciones de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6 caracterizadas por un porcentaje de productos de degradación inferior de 3% en peso después de 36 meses de almacenamiento a 25°C/60% de RH.
- 25 8. Formulaciones de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 7 en donde la cápsula suave contiene una suspensión oleosa de cristales, gránulos, microcápsulas o cristales recubiertos.