

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 579 167**

51 Int. Cl.:

A61K 38/28 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 9/51 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/52 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.04.2004 E 04742551 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.03.2016 EP 1633392**

54 Título: **Vector para administración por vía oral**

30 Prioridad:

23.04.2003 FR 0304976

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

05.08.2016

73 Titular/es:

**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (CNRS) (50.0%)
3, RUE MICHEL ANGE
75016 PARIS, FR y
CENTRE EUROPEEN D'ETUDE DU DIABÈTE
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**FRERE, YVES;
DANICHER, LOUIS y
BELCOURT, ALAIN**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 579 167 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

Vector para administración por vía oral.

- 5 **[0001]** La presente invención se refiere a un vehículo gastroresistente destinado a la administración por vía oral de al menos una sustancia activa en el plano farmacológico, unos procedimientos de preparación de dicho vehículo, sus usos, así como las composiciones farmacéuticas que contiene.
- 10 **[0002]** Entre las diferentes vías de administración de principios activos en el ámbito terapéutico, la vía oral y las administraciones por inyecciones son sin duda las más utilizadas. No obstante, las administraciones por inyección, método invasivo, no son siempre fácilmente aceptadas por los pacientes. Además, numerosos tratamientos terapéuticos necesitan varias inyecciones diarias, lo que vuelve el tratamiento pesado y poco cómodo, especialmente para los pacientes que deben disponer permanentemente del material completo para inyección y que, con mucha frecuencia deben practicar ellos mismos sus inyecciones.
- 15 **[0003]** Otras vías de administración, como las vías nasales, pulmonares (de tipo spray, aerosoles, gotas, etc.) u otros han resultado con frecuencia poco eficaces en el tratamiento terapéutico de afecciones, distintas de las afecciones tóxicas nasales o pulmonares en sí mismas.
- 20 **[0004]** Sería por tanto muy ventajoso poder liberarse lo máximo posible de las vías de administración nasal, pulmonar, por inyección y otras y reemplazarlas por unas administraciones por vía oral, más fisiológicas y más confortables, para el máximo número posible de principios activos. La administración por inyección presenta no obstante unas ventajas muy conocidas en este ámbito y, en particular, el de permitir una acción muy rápida del principio activo, puesto que este está directamente o casi instantáneamente disponible en la circulación sanguínea.
- 25 **[0005]** Otra ventaja considerable de la administración por inyección es que numerosos principios activos no pueden ser administrados hoy como tales por vía oral, siendo dichos principios activos dañados o alterados, parcialmente o totalmente, durante la ingestión (saliva, jugo gástrico, enzimas gastrointestinales, etc.) antes de poder llegar a la circulación sanguínea. Tales principios activos son por ejemplo los compuestos de naturalezas peptídicas o proteicas, tales como las vacunas, las hormonas (insulina por ejemplo), y otros.
- 30 **[0006]** Las ventajas descritas más arriba permiten explicar que las administraciones por inyecciones siguen siendo hoy muy utilizadas en detrimento de la administración por vía oral. En efecto, a pesar de los muy numerosos trabajos efectuados hasta hoy que tienen como objetivo administrar por vía oral unos compuestos sensibles a las condiciones del tracto gastrointestinal (pH, limitación mecánica, equipos enzimáticos diversos), no ha sido posible combinar de manera satisfactoria la comodidad de la toma de medicamento por vía oral y las ventajas de una inyección (ausencia de desnaturalización o de daño o desnaturalización o daño débil del principio activo, rápida disponibilidad en la sangre).
- 35 **[0007]** Numerosos investigadores han intentado no obstante resolver estos problemas y las soluciones evidenciadas en respuesta a estos trabajos son diversas y variadas. Una de las líneas de investigación consiste en proteger las sustancias activas por un revestimiento gastroresistente de manera que disminuya e incluso se evite la desnaturalización, incluso la degradación de la sustancia activa durante el paso en el estómago.
- 40 **[0008]** Es así como E. A. Hosny et al. (*Pharmaceutica Acta Helvetiæ*, 72, (1997), 203-207) han propuesto mejorar la biodisponibilidad de la insulina administrada por vía oral colocándola en presencia de colato de sodio y protegiendo esta mezcla por unas cápsulas recubiertas. La sustancia activa está protegida así en el estómago y se encuentra liberada en el intestino. Los resultados se califican no obstante de "prometedores": una administración de cápsulas directamente en el estómago de ratas hiperglicémicas ha conducido a una actividad hipoglucemiante más reducida que durante una administración, en cantidad equivalente, por inyección subcutánea.
- 45 **[0009]** N. Shimono et al., (*International Journal of Pharmaceutics*, 245, (2002), 45-54) han considerado utilizar unos envoltorios polímeros hidrófobos resistentes a los ataques gástricos, de manera que la sustancia activa sea liberada específicamente en el colon con el objetivo de tratar las afecciones. Estos envoltorios son por consiguiente resistentes al estómago así como al intestino delgado, lo que parece ser un problema para que la sustancia activa llegue a la circulación sanguínea. En efecto, parece necesario que la sustancia activa sea liberada en el intestino delgado, después atravesarse la pared intestinal a fin de penetrar en la circulación sanguínea, eventualmente a través del líquido intersticial.
- 50

- [0010]** Otra línea de investigación ha sido determinar unas formas galénicas que permitan mejorar la absorción intestinal de la sustancia activa. En la publicación de F. A. Dorkoosh et al. (*International Journal of Pharmaceutics*, 247, (2002), 47-55), se describen unos sistemas a base de polímeros hidromel superporosos que contienen insulina, constituidos en forma de minitabletas. Aunque se considera una administración oral en estos trabajos, no se ha realizado ninguna prueba utilizando esta vía. Además, los resultados presentados, en cualquier caso poco fiables, no permiten concluir en cuanto a una eficacia farmacológica concluyente de la insulina administrada por estos sistemas.
- [0011]** Otras publicaciones, presentan diversas formas galénicas administrables por vía oral, por ejemplo grageas, cápsulas (microcápsulas o nanocápsulas), sistemas matriciales, incluso unos sistemas menos convencionales como unos sistemas «esponja» (R. Bodmeier et coli., *Pharmaceutical Research*, 6(5), (1989), 413-417).
- [0012]** Durante la administración por vía oral, una tercera línea de investigación tiene como objetivo el aumento de la cantidad de sustancia activa absorbida a través de la barrera intestinal por adhesión de los compuestos administrados sobre las microvellosidades intestinales, a saber la muco-adhesión. Por ejemplo, G. Ponchel et al. (*European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 44 (1997), 25-31), se han interesado en la muco-adhesión de vehículos que contienen una o varias sustancias activas. No obstante, el paso de estos vehículos a través del epitelio intestinal se presenta como secundario. La mejora de la biodisponibilidad se presenta únicamente como resultante de la muco-adhesión y del largo período de tiempo de adhesión a las mucosas.
- [0013]** En la patente US 5.206.219, se describe una composición farmacéutica que posee un revestimiento entérico adaptado para la administración oral que comprende un cosolvente farmacéutico poliol combinado con un solvente farmacéutico lipídico que forma emulsión al contacto de las microvellosidades intestinales. No obstante, los problemas del paso de la pared intestinal y de la liberación de la sustancia activa en la sangre, eventualmente a través del líquido intersticial, no se mencionan. Del mismo modo, no se hace mención de la bioasimilación de los componentes de esta composición farmacéutica.
- [0014]** Otra solución se ha descrito en la publicación de G. P. Carrino et al. (*Journal of Controlled Release*, 65, (2000), 261-269), en la cual la insulina combinada con cinc se encapsula en unas nanoesferas que poseen un revestimiento poli(lactido-co-glicolido), cuyas nanoesferas pasan a través del epitelio intestinal en un período que va de 1 hora a 6 horas después de la administración por vía oral. Siendo el poli(lactido-co-glicolido) un polímero relativamente hidrófilo, la muco-adhesión sobre las vellosidades intestinales no es satisfactoria. En consecuencia, los autores han añadido óxido de hierro a fin de aumentar esta muco-adhesión. Sin embargo, incluso utilizando tal sistema, los resultados obtenidos están lejos de ser satisfactorios, la eficacia farmacológica que representa solamente el 11,4% con respecto a la actividad farmacológica de una administración de insulina en cantidad equivalente por vía intraperitoneal.
- [0015]** De manera paradójica, a pesar del número de trabajos realizados sobre el tema, ninguna solución aportada es verdaderamente satisfactoria. Aún perdura hoy una necesidad de unos sistemas de administración por vía oral.
- [0016]** Así, un primer objetivo de la invención consiste en proporcionar un sistema de administración por vía oral de sustancias activas desde el punto de vista farmacológico que posee unas características de disponibilidad de dichas sustancias en el sangre comparables a las características de inyección directa en la sangre de dichas sustancias activas.
- [0017]** Otro objetivo consiste en proporcionar unos sistemas de administración que permitan la liberación en la sangre de una o varias sustancias activas en el plano farmacológico que estén poco o en absoluto desnaturalizadas o degradadas durante una administración por vía oral.
- [0018]** Otro objetivo consiste incluso en proporcionar unos sistemas de administración que permitan a una o varias sustancias activas en el plano farmacológico atravesar la pared intestinal sin ser desnaturalizadas o degradadas sustancialmente.
- [0019]** Uno de los objetivos consiste igualmente en proporcionar unos sistemas de administración que permiten a una o varias sustancias activas en el plano farmacológico que hayan atravesado la pared intestinal estar disponibles en la sangre, eventualmente después del paso en el líquido intersticial.

[0020] Como otro objetivo, la presente invención consiste en proporcionar unos sistemas de administración por vía oral de una o varias sustancias activas en el plano farmacológico en los cuales la o dichas sustancias activas no son o son poco desnaturalizadas o degradadas durante el paso en el tracto gastrointestinal, durante el paso a través de la pared intestinal y que permiten una disponibilidad inmediata, retardada o prolongada en la sangre.

5

[0021] Otros objetivos se volverán incluso evidentes en la descripción de la presente invención que aparece a continuación.

[0022] Ahora se ha descubierto que los objetivos descritos más arriba se pueden alcanzar en su totalidad o en parte, gracias a unos vehículos gastrorresistentes, tales como los definidos a continuación.

10

[0023] Así, y según un primer aspecto, la presente invención se refiere a un vehículo gastrorresistente para administración por vía oral de al menos una sustancia, hidrófila, activa en el plano farmacológico que permita el paso de dicha sustancia hidrófila activa de la luz del intestino en la sangre, eventualmente a través del líquido intersticial, sin desnaturalización o degradación sustancial de dicha sustancia, comprendiendo dicho vehículo gastrorresistente una pluralidad de vectores que comprenden una matriz hidrófila que comprende como constituyente principal un poli(lactato-co-glicolato) o una mezcla que comprende un poli(lactato-co-glicolato) que contiene una o varias sustancias hidrófilas activas, siendo modificada la superficie externa de dicha matriz por unas especies químicas que le confieren un carácter lipófilo, estando dichos vectores dispersados en un medio lipófilo contenido en sí mismo en una protección gástrica de naturaleza sólida.

15

20

[0024] La administración de una o varias sustancias activas por vía oral consiste de hecho en aportar, de la boca hacia la sangre, la o las sustancias activas, sin que estas sean sustancialmente desnaturalizadas o degradadas. Se entiende así que la dosis de sustancia activa administrada por vía oral debe poder encontrarse de manera sustancialmente cualitativa y cuantitativa en la sangre. Por "sustancialmente cuantitativa y cualitativa", se entiende que la cantidad de sustancia activa en la sangre con respecto a la cantidad de sustancia activa administrada por vía oral debe ser superior al 50%, preferentemente superior al 65%, ventajosamente superior al 80%, de manera óptima, superior al 90%.

25

[0025] Así, durante una administración por vía oral, una sustancia activa desde el punto de vista farmacológico debe superar todos los obstáculos presentes en un organismo antes de llegar al flujo sanguíneo, y esto, sin sufrir desnaturalizaciones o degradaciones sustanciales. Los principales obstáculos y dificultades, tomados en cuenta en el marco de la presente invención, son en primer lugar el paso de la sustancia activa en el estómago, la estancia en la luz intestinal, la adhesión a las microvellosidades presentes en el intestino, el paso del intestino hacia la sangre, eventualmente a través del líquido intersticial.

30

35

[0026] Los inventores han considerado en primer lugar que la o las sustancias activas administradas por vía oral deben llegar sin desnaturalización ni degradación sustancial a la sangre o al líquido intersticial. Tratándose del líquido intersticial, este presenta un valor de pH comprendido entre aproximadamente 6,5 y aproximadamente 7,5, más particularmente entre aproximadamente 7,2 y aproximadamente 7,3 y presenta una fuerza iónica no despreciable.

40

[0027] Considerando que las características de la sangre y del medio intersticial son diferentes de los otros órganos (estómago, intestino entre otros) atravesados desde la cavidad bucal, los inventores han inventado un vector para la sustancia activa, vector que puede ser biocompatible y bioasimilable o metabolizable.

45

[0028] Así, este vector debe ser hidrófilo, para ser compatible con los diversos fluidos corporales (líquido linfático, líquido intersticial, sangre,...). El vector debe liberar además rápidamente, o de manera prolongada o de manera retardada, la o las sustancias activas a un pH comprendido entre aproximadamente 6,5 y 7,5, idealmente entre aproximadamente 7,2 y 7,3, para permitir a dichas sustancias estar a continuación disponibles en la sangre, a través del vector y/o después de la degradación de este.

50

[0029] Sin entrar en unas consideraciones mecánísticas complejas, se considera que el vector es degradado por las enzimas presentes en el medio (lisozima, esterases, glucosidasas,...). La degradación del vector permitirá la liberación inmediata, prolongada o retardada de la o de las sustancias activas en el líquido intersticial para alcanzar la circulación sanguínea. Una vez en la sangre, la o las sustancias activas interactuarán con los sitios de interés o serán transportadas hasta los sitios u órganos, a fin de producir el efecto farmacológico deseado.

55

[0030] Además, este vector debe estar optimizado de modo que su naturaleza hidrófila se modifique a fin de

volverla compatible con la pared del intestino. En efecto, la pared del intestino es un medio esencialmente lipófilo cuyo pH es superior a aproximadamente 7,8. Es conveniente por consiguiente modificar el vector descrito más arriba de modo que sea esencialmente lipófilo en las proximidades y sobre la pared intestinal, que presente una mucoadhesión relativamente buena y, por último, que resista al entorno entérico (medio básico de pH superior a 5 aproximadamente 7,8, presencia de enzimas de degradación,...).

[0031] Los inventores han descubierto que era posible combinar el conjunto de los criterios mencionados más arriba. Para hacerlo, se aplica un tratamiento de superficie a una matriz de carácter hidrófilo, que comprende la o las sustancias activas, de forma que le confieran un carácter esencialmente lipófilo. El conjunto sustancia(s) activa(s),
10 matriz hidrófila y tratamiento de superficie que confieren el carácter lipófilo define el vector lipófilo según la presente invención.

[0032] Por "carácter hidrófilo" o "carácter esencialmente hidrófilo", se entiende una matriz de carácter únicamente hidrófilo, o incluso de carácter lipófilo e hidrófilo, siendo el carácter hidrófilo en este caso predominante
15 con respecto al carácter lipófilo en el medio de interés. Del mismo modo por "carácter lipófilo" o "carácter esencialmente lipófilo", se entiende un vector de carácter únicamente lipófilo, o incluso de carácter lipófilo e hidrófilo, siendo el carácter lipófilo en este caso predominante con respecto al carácter hidrófilo en el medio de interés. En el resto de este documento, se comprenderán como equivalentes los términos "matriz de carácter (esencialmente) hidrófila" y "matriz hidrófila" por una parte y "vector de carácter (esencialmente) lipófilo" y "vector lipófilo" por otra
20 parte.

[0033] El tratamiento de superficie definido más arriba consiste generalmente en modificar la superficie de la matriz hidrófila por una o varias especies químicas biocompatibles que pueden desunirse de esta durante su paso de la luz del intestino hacia la sangre, eventualmente a través del líquido intersticial.
25

[0034] El vector según la invención es por tanto un compuesto que puede responder al conjunto de los criterios enunciados más arriba y comprende una matriz hidrófila, que contiene una o varias sustancias activas, cuya superficie ha sido tratada de manera que le confiera un carácter lipófilo.

[0035] El constituyente principal de la matriz hidrófila del vector se selecciona entre los poli(lactato-co-glicolato)s (denominados PLGA en lo sucesivo), así como sus copolímeros y sus mezclas con los polilactatos, los polímeros o copolímeros a base de ácido hialurónico, de chitosán, de almidón, de dextrano y de otros. Se puede considerar por ejemplo que el constituyente principal de la matriz sea una mezcla PLGA - ácido hialurónico, PLGA -
30 chitosán, PLGA - almidón o incluso PLGA - dextrano, u otras mezclas.

[0036] Otros constituyentes de la matriz hidrófila son por supuesto posibles, siempre que confieran a dicha matriz un carácter esencialmente hidrófilo y biocompatible y/o bioasimilable o metabolizable. Estos constituyentes deben ser además compatibles con la o las sustancias activas contenidas en el vector de modo que no estén sustancialmente desnaturalizadas o degradadas antes de estar disponibles en la sangre.
40

[0037] La matriz definida más arriba está modificada por unas especies químicas que pueden modular su carácter esencialmente hidrófilo a fin de conferirle un comportamiento esencialmente lipófilo, compatible con sus propiedades requeridas de adhesión a las microvellosidades y de paso a través de la pared intestinal. Unas especies químicas apropiadas son conocidas por el experto en la materia, de las cuales ciertas son descritas por ejemplo por
45 H. Takeuchi et al. (Adv. Drug Delivery Rev., 47, (2001), 39-54).

[0038] Estas especies químicas se seleccionan por ejemplo entre las parafinas, las lecitinas, los aminoácidos, los ácidos grasos en general así como sus derivados (ésteres y otros, por ejemplo los estearatos, los glicéridos) los bencilos, los fosfatos de inositol (IP), los fosfatos de glicerol, los polímeros lipófilos y otros, así como sus mezclas.
50

[0039] La superficie externa de la matriz hidrófila está sometida a un tratamiento por las especies químicas definidas anteriormente, que se unen así a la matriz hidrófila por unas conexiones denominadas «débiles», de manera que estas puedan desunir de la matriz por contacto con las microvellosidades presentes en el intestino y durante el paso a través de la barrera intestinal. La desunión de las especies químicas de la matriz le permite así
55 encontrar su carácter esencialmente hidrófilo.

[0040] El procedimiento de tratamiento de la superficie de la matriz hidrófila puede ser de cualquier tipo conocido en este ámbito, permitiendo la adhesión, por uno o varios tipos de conexiones definidas más arriba, de las especies químicas a la superficie externa de la matriz hidrófila. Un procedimiento de tratamiento podrá ser por

ejemplo de tipo por inmersión en una solución que contiene dichas especies químicas, pulverización de dichas sustancias, envoltura, pelculado, por tratamiento por plasma frío, etc. Este tratamiento de superficie puede ser realizado además de manera que conduzca a un revestimiento de tipo monocapa o multicapas.

- 5 **[0041]** El tratamiento de superficie de la matriz puede ser realizado antes o después de la introducción de la o de las sustancias activas en la matriz. En ciertos modos de realización de la invención, por ejemplo cuando la matriz se presenta en forma de una membrana de cápsula, el tratamiento de superficie se puede efectuar igualmente durante la preparación propiamente dicha de la matriz.
- 10 **[0042]** Después del paso a través de la pared intestinal, y desunión de las especies químicas, la matriz encuentra, a través de ello, el carácter hidrófilo requerido en la sangre y/o el líquido intersticial y que eran los suyos antes del tratamiento por las especies químicas definidas anteriormente. Las conexiones débiles consideradas más arriba pueden ser de cualquier tipo conocido por el experto en la materia y por ejemplo unas conexiones de naturaleza electrostática y/o iónica y/o de tipo conexión hidrógeno u otras.
- 15 **[0043]** Es conveniente además que el vector (conjunto sustancia(s) activa(s), matriz y especies químicas) presente en la luz del intestino posea un tamaño y una forma que permitan el paso físico de dicho vector a través de la membrana intestinal. En particular, el tamaño de dicho vector estará comprendido ventajosamente entre aproximadamente 10 nm y aproximadamente 10 μm , preferentemente entre aproximadamente 100 nm y aproximadamente 500 nm, preferentemente incluso entre aproximadamente 200 nm y aproximadamente 300 nm. Un tamaño superior a 10 μm es menos preferido ya que el vector no podría atravesar más la pared del intestino. Del mismo modo, un tamaño inferior a aproximadamente 10 nm es igualmente menos preferido, pudiendo ser la cantidad de sustancia activa transportada por el vector demasiado reducida.
- 20 **[0044]** La forma del vector no tiene importancia específica en sí siempre que permita un paso sencillo a través de la pared intestinal. Así, el vector podrá presentarse en cualquier forma conocida, por ejemplo esfera, aguja, ovoide, etc., cuya mayor dimensión, factor que limita el paso a través de la pared intestinal, está ventajosamente comprendida entre aproximadamente 10 nm y aproximadamente 10 μm , preferentemente entre aproximadamente 100 nm y aproximadamente 500 nm, preferentemente incluso entre aproximadamente 200 nm y aproximadamente 300 nm.
- 30 **[0045]** Según un modo de realización preferido de la presente invención, el vector se presenta en forma de esferas de diámetro comprendido ventajosamente entre aproximadamente 10 nm y aproximadamente 10 μm , preferentemente entre aproximadamente 100 nm y aproximadamente 500 nm, por ejemplo entre aproximadamente 200 nm y aproximadamente 300 nm.
- 35 **[0046]** Cuando el vector se presenta en forma de esferas, este puede estar preparado según las técnicas clásicas de encapsulación de sustancias activas, tales como por ejemplo por coacervación, sencilla o compleja, policondensación interfacial, nebulización/secado (spray-drying), envoltura en lecho fluidificado (spray-coating), etc.
- 40 **[0047]** El vector según la presente invención comprende una matriz que contiene una o varias sustancias activas desde el punto de vista farmacológico. En este sentido, la matriz puede estar concebida en forma de un gel que contenga una sustancia activa o varias sustancias activas en forma de mezcla. Según otro aspecto, la matriz se presenta en forma de una cápsula que contiene una o varias sustancias activas en forma de mezcla. Otras formas incluso son posibles, por ejemplo unas formas de tipo "esponja" o cualquier otra forma sólida más o menos compacta y que pueda liberar por difusión y/o después de la degradación, la o las sustancias activas que contiene.
- 45 **[0048]** Según un modo de realización preferido de la presente invención, el vector es una cápsula de carácter esencialmente lipófilo, cuya membrana constituye la matriz hidrófila. La cápsula contiene una o varias sustancias activas o incluso una mezcla de sustancias activas, habiendo sido modificada la membrana de la cápsula por una o varias sustancias químicas que le confieren así un carácter esencialmente lipófilo.
- 50 **[0049]** Se debe precisar que, además de la o las sustancias activas, el vector puede contener igualmente cualquier excipiente, carga, colorante y otros apropiados, conocidos por el experto en la materia y no tóxicos desde el punto de vista farmacológico.
- 55 **[0050]** El vector tal como se ha definido anteriormente, que comprende una matriz hidrófila y que contiene una o varias sustancias activas, matriz modificada por unas especies químicas que le confieren un carácter lipófilo, posee entonces las características que lo vuelven compatible con el medio intestinal. En particular, el carácter lipófilo

del vector garantizará la propiedad de muco-adhesión necesaria para el anclaje del vector sobre las microvellosidades.

- [0051]** Para ser eficaz en el plano farmacológico, este vector complejo destinado a ser administrado por vía oral debe presentar además una fuerte resistencia al medio estomacal por el cual va a transitar antes de llegar al intestino. El estómago es en efecto un órgano en el cual el pH es muy ácido (cerca de 2, incluso inferior). Además, las enzimas presentes (en particular la pepsina) en el estómago pueden desnaturalizar, dañar incluso destruir completamente dicho vector y por lo tanto la o las sustancias activas que contiene.
- 10 **[0052]** Por protección gástrica del vector, se entiende cualquier vehículo capaz de proteger dicho vector de las limitaciones fisiológicas inherentes al estómago, siendo estas limitaciones principalmente el pH ácido y las enzimas estomacales (pepsina). Por supuesto, los constituyentes del vehículo así como sus productos de desnaturalización o de degradación no pueden ser tóxicos para el organismo.
- 15 **[0053]** Tales vehículos son ya muy ampliamente conocidos en el ámbito (medicamentos encapsulados por ejemplo, como se describe en "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", Marcel Dekker, (1992), J. Swarbrick y J. C. Boylan Editors, Enteric Coatings, pp. 189-200). Cualquier vehículo gastrorresistente de naturaleza sólida conocido por el experto en la materia puede ser utilizado por consiguiente. Preferentemente, puede estar en forma de gel o presentarse en forma de un revestimiento o de una cápsula y contener uno o varios vectores tal como se han definido anteriormente, en sí mismos en diversas formas, cápsulas, geles u otros.
- 20 **[0054]** Según un aspecto preferido de la presente invención, el vehículo gastrorresistente se presenta en forma de una cápsula que contiene uno o varios vectores tales como se han definido anteriormente, Dichos vehículos en forma de cápsula se pueden obtener ventajosamente por unos procedimientos de tipo coacervación, policondensación interfacial en medio dispersado u otros. Por supuesto, cualquier otro procedimiento conocido de encapsulación puede ser utilizado y/o adaptado en vista de preparar los vehículos de la invención.
- 25 **[0055]** Entre los constituyentes capaces de resistir a las limitaciones fisiológicas inherentes al estómago, se pueden citar en particular los alginatos, como el alginato de calcio, la carboximetilcelulosa y otros, así como sus mezclas. El vehículo gastroprotector deberá resistir a un pH ácido, especialmente inferior a 2 y, más particularmente, inferior a 1,2 así como a los ataques de las enzimas gástricas.
- 30 **[0056]** Por supuesto, los constituyentes del vehículo deben poseer como característica poder ser modificados o degradados de manera específica en la luz del intestino, es decir a un pH superior a aproximadamente 7,8 y en presencia de las enzimas entéricas, a fin de liberar el vector en la luz del intestino.
- 35 **[0057]** Además, el vehículo gastrorresistente contiene un medio lipófilo, en el cual están presentes el o los vectores definidos anteriormente. Este medio lipófilo puede estar en forma sólida, líquida o incluso en forma de gel. El medio lipófilo puede estar constituido por cualquier compuesto lipófilo conocido en sí y no tóxico desde el punto de vista farmacológico. El compuesto lipófilo considerado puede ser seleccionado por ejemplo entre los aceites orgánicos o minerales, vegetales o animales, por ejemplo, el aceite de oliva, el aceite de hígado de bacalao, aceites de silicona y otros, así como sus mezclas.
- 40 **[0058]** El vector, que comprende la matriz hidrófila modificada por unas especies químicas que le confieren el carácter lipófilo, permite impedir cualquier fuga de sustancia activa en el flujo intestinal, igualmente hidrófila. Las modificaciones lipófilas, además de sus funciones muco-adhesivas, desempeñan así una función clave como barrera hidrófoba a la materia activa.
- 45 **[0059]** Así, el vector según la presente invención, dotado de una protección gástrica, puede ser útil para la administración por vía oral de cualquier sustancia activa en el plano farmacológico que pueda ser modificada, dañada, cambiada, metabolizada, almacenada, desnaturalizada o degradada en el tracto gastrointestinal, durante una administración convencional directa por vía oral. Los vehículos gastrorresistentes que comprenden varios vectores tales como se acaban de definir en la descripción anterior forman parte de la presente invención.
- 50 **[0060]** Otro objeto de la presente invención se refiere por consiguiente a la utilización del vehículo gastrorresistente según la presente invención para permitir una administración por vía oral y de manera eficaz en el plano farmacológico de sustancias activas de naturaleza peptídica o proteica, es decir que se caracterizan por una o varias secuencias de aminoácidos. Las sustancias activas comprendidas en el vector de la presente invención pueden ser así de naturaleza diversa y variada.
- 55

[0061] Se podrán citar a título de ejemplos no limitativos las hormonas de naturaleza peptídica y especialmente la insulina. La utilización del vector según la invención no se limita no obstante a estas sustancias activas de naturaleza peptídica o proteica y cualquier otra sustancia activa desde el punto de vista farmacológico que corre el riesgo de una degradación o una desnaturalización está igualmente comprendida en el campo de la presente invención.

[0062] Como se enuncia en la presente descripción, el vehículo gastrorresistente según la invención se utilizará en vista de permitir la administración por vía oral de una o varias sustancias activas y especialmente la transferencia de la o de dichas sustancias activas de la luz del intestino hacia la circulación sanguínea, eventualmente a través del líquido intersticial.

[0063] La presente invención se refiere igualmente a las composiciones farmacéuticas que comprenden uno o varios vectores, idénticos o diferentes, dotados de al menos una protección gástrica, con cualquier excipiente, cargas, colorantes, aglutinantes, otras sustancias activas, edulcorantes, aromas, etc., no tóxicos y conocidos por el experto en la materia.

[0064] Así, y según otro objeto de la presente invención, el vehículo gastrorresistente según la presente invención podrá ser útil para la preparación de un medicamento administrable por vía oral en terapéutica humana o veterinaria, que posee unas propiedades curativas y/o preventivas y/o que permiten el diagnóstico y, en particular, para la administración por vía oral de las sustancias activas de naturaleza peptídica o proteica, incluidas las vacunas.

[0065] El vehículo gastrorresistente según la invención encuentra por ejemplo un empleo totalmente interesante para la preparación de productos farmacéuticos para administración por vía oral en seres humanos o animales. Una utilización particularmente preferida se refiere a la preparación de productos farmacéuticos destinados a diversos tratamientos, por ejemplo, y de manera no limitativa, los seleccionados entre el tratamiento de la diabetes por vía oral y, en particular, de la diabetes de tipo 1 insulino dependiente (vectorización de insulina), la vacunación por vía oral (vectorización de vacunas) y los tratamientos hormonales (vectorización de hormonas de todo tipo) por citar solo algunos ejemplos no limitativos.

[0066] Las figuras de 1 a 3 anexas presentan algunos ejemplos no limitativos de realización de los vectores según la presente invención.

35 - La figura 1 representa varios vectores (3, 4, 5) dispersados en un medio lipófilo (2) y encapsulados en una protección gástrica (1). Cada vector (3, 4, 5) está constituido por una sustancia activa (5) encapsulada en una matriz hidrófila (4) modificada por unas especies químicas (3) que confieren el carácter lipófilo a dicho vector (3, 4, 5).

- La figura 2 representa un vector (3, 4, 5) constituido por una sustancia activa (5) encapsulada en una matriz hidrófila (4) modificada por unas especies químicas (3) que confieren el carácter lipófilo a dicho vector (3, 4, 5). El vector (3, 4, 5) está directamente encapsulado en una protección gástrica (1).

- La figura 3 representa un vector (3, 4, 5) constituido por una matriz hidrófila (4) en forma de gel en el cual se ha dispersado una sustancia activa (5). Este gel está modificado por unas especies químicas (3) que confieren el carácter lipófilo a dicho vector (3, 4, 5). El vector (3, 4, 5) está colocado en un medio lipófilo (2) encapsulado en sí mismo en una protección gastrorresistente (1).

[0067] Los ejemplos siguientes presentan unos modos de realización posibles para la presente invención, sin limitarla no obstante de ninguna forma. Se debe comprender además que se pueden aportar unas modificaciones a estos ejemplos de realización, estando los vectores y vehículos obtenidos comprendidos en el campo de la presente invención.

EJEMPLO 1

Ejemplo de síntesis de una matriz en forma de cápsula hidrófila, que contiene insulina

55 **[0068]** Unas cápsulas se sintetizan según el procedimiento de emulsión múltiple con evaporación o extracción de solvente.

[0069] La emulsión múltiple, agua en aceite en agua, se realiza en dos tiempos:

- en primer lugar una emulsión simple, agua en aceite, se obtiene por dispersión rápida (agitación: homogeneizador Ultra-Turrax®; 15.000 tr/mn; 3 veces 10s; 0°C) de 50 µL de una solución acuosa de principio activo (insulina; NovoRapid; 100U/mL) en 5 mL de una solución orgánica (diclorometano) que contiene 100 mg de polímero biocompatible (poli(L-Lactato); Fluka; Mw = 152.000 o poli(D,L-lactato-co-glicolato); Aldrich; Mw = 50.000 - 75.000; fracción lactato/glicolato = 85/15 o poli(D,L-lactato-co-glicolato); Aldrich; Mw = 50.000 - 75.000; fracción lactato/glicolato = 50/50),
- en segundo lugar, esta primera emulsión se dispersa (agitación: homogeneizador Ultra-Turrax®; 10.000 tr/mn; 3 veces 15 s; 0°C) en 50 mL de una solución acuosa (1% p/v) de alcohol polivinílico (Mowiol 4-88; Hoechst; Mw = 26.000).

10

[0070] En el caso del procedimiento por evaporación, la emulsión múltiple se diluye en 150 mL de una solución acuosa (0,3% p/v) de alcohol polivinílico (Mowiol 4-88; Hoechst; Mw = 26.000), esta solución se agita bajo presión reducida (evaporador rotativo; 500 mm/Hg; 3h; 25 °C) para permitir la evaporación del solvente orgánico.

- 15 **[0071]** En el caso del procedimiento por extracción, la emulsión múltiple se diluye en 200 mL de una solución acuosa (2% v/v) de isopropanol, esta solución se agita (agitación: magnética; 250 tr/mn; 1h; 25 °C) para permitir la extracción del solvente orgánico.

[0072] Después de la evaporación o extracción del solvente orgánico, las cápsulas se recuperan por filtración, lavadas con agua, centrifugadas, liofilizadas, conservadas después en frío (4 °C).

EJEMPLO 2

Ejemplo de síntesis de un vector constituido por una matriz en forma de esponja que comprende insulina

25

[0073] Unas matrices de tipo “esponja” se sintetizan según el procedimiento de coacervación complejo.

- 30 **[0074]** En 100 mL de una fase orgánica (aceite mineral; Aldrich) que contiene un tensioactivo (Span®80; Aldrich; 1% p/v) se dispersan (agitación: homogeneizador Ultra-Turrax®; 15.000 tr/mn; 0°C), simultáneamente pero independientemente, dos soluciones acuosas, una (5 mL; 1% p/v en agua) de hialuronato de sodio (a partir de Streptococcus Equi; Fluka), la otra (5 mL; 1% p/v en ácido acético 0,1 N) de quitosán (a partir de conchas de cangrejos; Fluka; Mw = 150.000).

35 **[0075]** La incorporación se realiza por medio de una jeringa (diámetro interior de la aguja: 0,6 mm) y de un pulsa-jeringa (0,2 mL/mn).

[0076] La dispersión se agita a continuación (agitación magnética; 200 tr/mn; 12 h; 40 °C) para permitir la formación de las esponjas.

- 40 **[0077]** Las partículas se separan de la fase orgánica por centrifugación, lavadas con ciclohexano (3 veces 100 mL), filtradas, liofilizadas después.

45 **[0078]** Las esponjas se sumergen (12 h; 25 °C) en una solución acuosa de principio activo (insulina; NovoRapid; 100 U/mL), filtradas, aclaradas rápidamente con agua esterilizada, liofilizadas, conservadas después en frío (4 °C).

[0079] Las esponjas (de carácter esencialmente hidrófilo) se sumergen en una solución de ácidos grasos, de manera que se obtengan unos vectores de carácter esencialmente lipófilo.

50 EJEMPLO 3

Ejemplo de síntesis de vehículos que contienen los vectores del ejemplo 2

55 **[0080]** Los vehículos se sintetizan según el procedimiento de coacervación.

[0081] Los vectores (100 mg) obtenidos en el ejemplo 2 y que contienen el principio activo (insulina; NovoRapid; 100 U/mL) son hidratados, filtrados, a continuación dispersados (agitación: magnética; 200tr/mn; 5 mn) en una fase orgánica (aceite de oliva; 1 mL) con carbonato de calcio reducido en polvo fino (100 mg).

[0082] Esta fase orgánica se añade por medio de una jeringa (diámetro interior de la aguja: 1,2 mm) y un pulsa-jeringa (0,2 mL/mn) en 50 mL de una fase acuosa (0,25% p/v) de alginato de sodio (Lancaster) y 71% v/v de ácido acético agitado de forma continua (agitación: mecánica (hélice); 300 tr/mn; 1 h; 25°C).

- 5 **[0083]** La solución de alginato se diluye por incorporación de 200 mL de agua permutada. Los vehículos se recuperan por filtración, transferidos en una solución acuosa (1,3% p/v) de cloruro de calcio. Después de 15 mn de incubación a temperatura ambiente, los vehículos se filtran, aclaran con agua permutada, se conservan después en agua fría (4 °C).

REIVINDICACIONES

1. Vehículo gastrorresistente para administración por vía oral de al menos una sustancia activa hidrófila en el plano farmacológico que permite el paso de dicha sustancia activa hidrófila de la luz del intestino en la sangre, eventualmente a través del líquido intersticial, sin desnaturalización o degradación sustancial de dicha sustancia, comprendiendo dicho vehículo gastrorresistente una pluralidad de vectores que comprenden una matriz hidrófila que comprende como constituyente principal un poli(lactato-co-glicolato) o una mezcla que comprende un poli(lactato-co-glicolato) que contiene una o varias sustancias activas hidrófilas, estando la superficie externa de dicha matriz modificada por unas especies químicas que le confieren un carácter lipófilo, siendo dichos vectores dispersados en un medio lipófilo contenido en sí mismo en una protección gástrica de naturaleza sólida.
2. Vehículo según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el vector es biocompatible y bioasimilable o metabolizable a un pH comprendido entre aproximadamente 6,5 y 7,5, idealmente entre aproximadamente 7,2 y 7,3.
3. Vehículo según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** el constituyente principal de la matriz hidrófila se selecciona entre las mezclas PLGA – ácido hialurónico, PLGA – chitosán, PLGA – almidón o PLGA – dextrano.
4. Vehículo según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** las especies químicas se seleccionan entre las parafinas, las lecitinas, los aminoácidos, los ácidos grasos en general así como sus derivados (ésteres y otros, por ejemplo los estearatos, los glicéridos) los bencilos, los fosfatos de inositol (IP), los fosfatos de glicerol, los polímeros lipófilos y otros, así como sus mezclas.
5. Vehículo según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** las especies químicas están fijadas sobre la matriz hidrófila por unas conexiones débiles.
6. Vehículo según la reivindicación 5, **caracterizado porque** las conexiones débiles son unas conexiones de naturaleza electrostática y/o iónica y/o de tipo conexión hidrógeno.
7. Vehículo según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** la mayor dimensión de los vectores está comprendida entre aproximadamente 10 nm y aproximadamente 10 μ m, preferentemente entre aproximadamente 100 nm y aproximadamente 500 nm, preferentemente incluso entre aproximadamente 200 nm y aproximadamente 300 nm.
8. Vehículo según la reivindicación 7, **caracterizado porque** los vectores se presentan en forma de esferas de diámetro comprendido entre aproximadamente 10 nm y aproximadamente 10 μ m, preferentemente entre aproximadamente 100 nm y aproximadamente 500 nm, por ejemplo entre aproximadamente 200 nm y aproximadamente 300 nm.
9. Vehículo según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** comprende una matriz en forma de un gel que contiene la o dichas sustancias activas o incluso una mezcla de sustancias activas.
10. Vehículo según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, **caracterizado porque** comprende una matriz en forma de una cápsula que contiene la o dichas sustancias activas o incluso una mezcla de sustancias activas.
11. Vehículo según la reivindicación 10, para el cual la protección gástrica está en forma de gel o se presenta en forma de un revestimiento o de una cápsula.
12. Vehículo según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, para el cual la protección gástrica se presenta en forma de una cápsula.
13. Vehículo según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, **caracterizado porque** la protección gástrica comprende unos constituyentes seleccionados entre los alginatos, como el alginato de calcio, el carboximetilcelulosa y otros, así como sus mezclas.
14. Vehículo según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13, **caracterizado porque** el compuesto lipófilo se selecciona entre los aceites orgánicos o minerales, vegetales o animales y sus mezclas.

15. Vehículo según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** la sustancia activa hidrófila se selecciona entre las sustancias que pueden ser desnaturalizadas o degradadas durante una administración directa por vía oral.
- 5
16. Vehículo según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** la sustancia activa hidrófila es de naturaleza peptídica o proteica.
17. Vehículo según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** la sustancia activa hidrófila es insulina.
- 10
18. Composición farmacéutica que comprende al menos un vehículo gastrorresistente tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17.
- 15
19. Utilización de un vehículo gastrorresistente según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17, en vista de obtener un medicamento activo por vía oral en terapéutica humana o veterinaria y que posee unas propiedades curativas y/o preventivas y/o que permite el diagnóstico.
- 20.
20. Composición farmacéutica según la reivindicación 18 para su utilización en el tratamiento de la diabetes de tipo 1.
21. Composición farmacéutica según la reivindicación 18 para su utilización en la vacunación por vía oral.

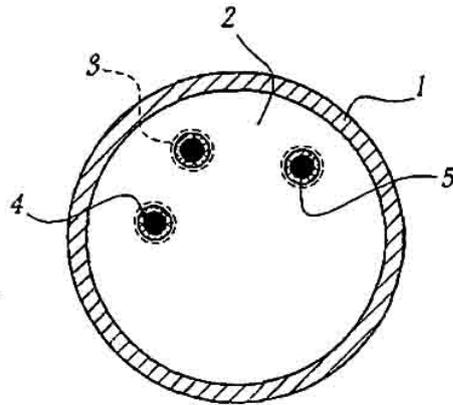


Fig. 1

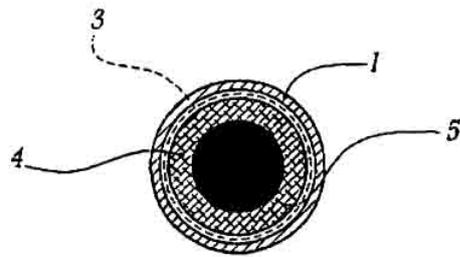


Fig. 2

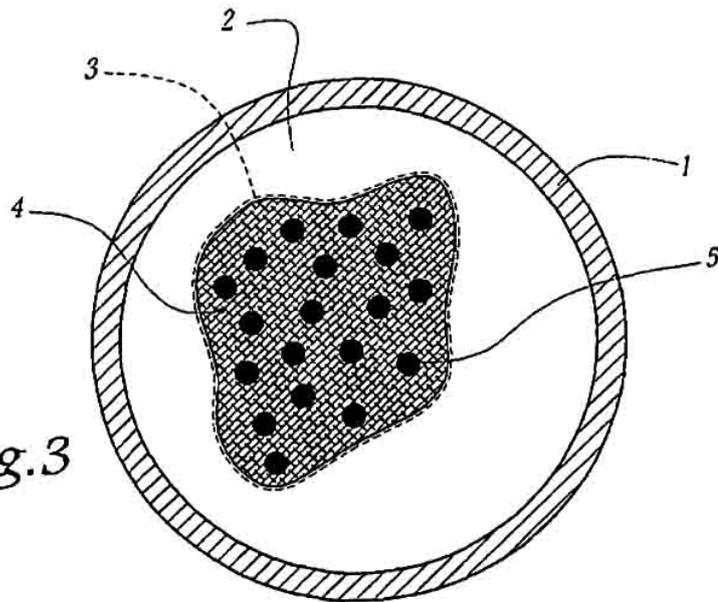


Fig. 3