

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 584 403**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 9/10** (2006.01)  
**A61K 9/14** (2006.01)  
**A61K 47/36** (2006.01)  
**A61K 9/16** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 9/50** (2006.01)  
**A61K 31/196** (2006.01)  
**A61K 31/4439** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.03.2012 E 12709640 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016 EP 2827843**

54 Título: **Procedimiento de elaboración de microcápsulas entéricas de alginato por gelación iónica que contienen diclofenac o una de sus sales y composición farmacéutica multiparticulada que las contiene**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.09.2016**

73 Titular/es:

**EASTBRAND HOLDING GMBH (50.0%)**  
**Börseplatz 4**  
**1010 Wien, AT y**  
**LABORATORIOS BAGÓ S.A. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**ATILIO LOS, MARIO**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

ES 2 584 403 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**

Procedimiento de elaboración de microcápsulas entéricas de alginato por gelación iónica que contienen diclofenac o una de sus sales y composición farmacéutica multiparticulada que las contiene.

5

**Campo técnico de la invención**

La presente invención tiene por objeto un procedimiento novedoso y de aplicación industrial que permite la elaboración de microcápsulas entéricas sin recubrimiento, que contienen diclofenac o una de sus sales de uso oral (sódica, potásica, epolamina) con actividad antiinflamatoria satisfactoria y baja agresividad gástrica; y una composición farmacéutica que las contiene.

10

La composición farmacéutica que contiene las microcápsulas entéricas mencionadas (que determinan mucoprotección local) se presenta bajo la forma de cápsulas de uso oral, comprimidos, comprimidos masticables, o polvo para suspensión en agua en forma previa a su administración al paciente.

15

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen las microcápsulas entéricas sin agregados de recubrimientos, de diclofenac asociadas a inhibidores de la bomba protónica (por ejemplo, omeprazol) industrialmente conocidos y disponibles bajo la forma de pellets entéricos en composición farmacéutica novedosa de uso oral que contiene ambos principios activos en la misma composición.

20

**Antecedentes de la invención**

El ácido 2-((2,6 diclorofenil) amino) fenil acético (diclofenac) (CAS N° 15307-86-5) es un antiinflamatorio no esteroide (AINE) con actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética.

25

Diclofenac y sus sales son de uso frecuente en medicina humana bajo la forma de comprimidos recubiertos o cápsulas de administración oral.

30

Las sales se caracterizan por su sabor amargo, desagradable y fuerte astringencia.

Además, generalmente presentan efectos secundarios significativos como náuseas, dolores epigástricos, vómitos, diarrea e irritación gástrica siendo recomendable particular vigilancia médica de los pacientes con antecedentes de úlcera péptica y hemorragia gastrointestinal.

35

La prevención de los efectos adversos gastrointestinales mencionados y frecuentes en los antiinflamatorios no esteroides es de especial importancia. Por cuanto es independiente del tiempo de tratamiento y es de mayor importancia en grupos de riesgo como:

40

- Pacientes mayores a 60 años
- Pacientes con antecedentes de úlcera péptica
- Pacientes tratados con corticoides o anticoagulados
- Pacientes con antecedentes de alcoholismo y/o tabaquismo

45

(Arya N., Rossos P.G., Geriatrics & Agentes 2002; 5 (10); 28-31).

En consecuencia, se hace necesario disponer de una composición de administración oral que comprenda diclofenac o una de sus sales, pero con la característica particular de proveer mucoprotección local al estómago, además de niveles de diclofenac o actividad antiinflamatoria y analgésica convenientes.

50

La literatura ha destacado históricamente la agresividad de los antiinflamatorios no esteroides. Inclusive se ha demostrado que el uso simultáneo de dos composiciones farmacéuticas que contienen cada una de ellas, un inhibidor de la bomba protónica (omeprazol) y un antiinflamatorio no esteroide, reduce la incidencia de úlcera en los pacientes (Hawkey C.J. et al; N. Engl., J. Med. 1998; 338; 727-34; Yeomans N.D. et al, N. Engl., J. Med 1998; 338, 719-26). Ratificando la necesidad de proteger la mucosa gástrica de la notable agresividad que le provocan los antiinflamatorios no esteroides.

55

La tecnología farmacéutica ha resuelto numerosos problemas vinculados a la elaboración de composiciones farmacéuticas de uso oral a través de técnicas aplicadas previamente a los principios activos puros que contienen.

60

Los procedimientos utilizados con los principios activos puros permitieron: proteger sustancias frente a la humedad, evitar oxidación, enmascarar sabor y olor de sustancias organolépticamente desagradables, mejorar la estabilidad de composiciones farmacéuticas, modificar la velocidad de liberación de los principios activos y otros.

65

Los procedimientos utilizados han sido numerosos, heterogéneos y dependientes de las propiedades fisicoquímicas del principio activo en consideración.

Sin ser limitante se pueden agrupar en procedimientos: a) Físicoquímicos, como por ejemplo, microencapsulación por evaporación del disolvente; b) Químicos, por gelificación del material soporte, y otros; c) Mecánicos, como recubrimiento en lecho fluido, y otros.

5

El número de alternativas exploradas ha sido muy elevado. Así, por ejemplo:

I) Una de las alternativas descritas se refiere a la microencapsulación. Las microcápsulas son productos sólidos constituidos por polímeros de forma esférica, casi esférica o irregular y de tamaño comprendido entre 100 hasta aproximadamente 1000 micrones que contienen principios farmacológicamente activos.

10

En general, un procedimiento de microencapsulación con óptimas características requiere el control estricto de un gran número de parámetros.

15

- J.B. Deasy (J. Microencapsulation, 1994, Vol. II, N° 5, 487-505) y A.K. Dash (J. Microencapsulation, 1997, Vol. 14, N° 1, 101-112) han descrito algunos factores que condicionan las características o propiedades de los productos obtenidos por microencapsulación como ser: tamaño, contenido y la velocidad de liberación de las sustancias con actividad farmacológica que contienen. Las características o propiedades de las microcápsulas están relacionadas con varios factores. Por ejemplo:

20

- a) El procedimiento de elaboración,
- b) Composición,
- d) La solubilidad del principio activo,
- e) El tiempo de formación.

25

- Para uso farmacéutico, la formación de microcápsulas obtenidas a partir de ácido algínico, resulta interesante por la naturaleza no tóxica del ácido algínico, no mutagénica, tampoco inmunogénica, y además por su capacidad particular de no reaccionar con los principios farmacológicamente activos.

30

- Incorporando una solución acuosa de alginato de sodio a otra solución también acuosa de cloruro de calcio, es posible obtener por gelificación microcápsulas. Pero las microcápsulas que se obtienen por este camino generalmente tienden a agregarse y su tamaño es frecuentemente superior a 1 mm.

35

II) Otra alternativa distinta ha sido la obtención de micropartículas descrita por M.F. Al-Omran et al (J. Microencapsulation 2002, Vol. 19, N° 1, 45-52). Es un procedimiento destinado a enmascarar el sabor desagradable de diclofenac sódico por evaporación del solvente que contiene al principio activo y otros componentes. El procedimiento es complejo e implica dos etapas generales:

40

A) En la primera se preparan núcleos de diclofenac sódico por suspensión en acetona-n-hexano de diclofenac sódico, lactosa y avicel e incorporación gradual de agua hasta aglomeración.

45

B) En la segunda etapa se preparan las microcápsulas incorporando a una solución de etilcelulosa en tolueno y bajo agitación (1000 r.p.m.) los núcleos de diclofenac sódico. A posteriori, se incorporan como plastificantes dietilftalato o polietilenglicol 600 (20 a 40% w/w) del peso de etilcelulosa y éter de petróleo en forma gradual hasta que la solución comienza a ser turbia. También se incorpora estearato de magnesio al 2%. Las microcápsulas que se forman se filtran y secan durante 24 horas.

El procedimiento presenta varios inconvenientes prácticos:

50

a) Exige dos etapas generales y cada una de ellas condiciona las características finales de las microcápsulas.

55

b) Usa solventes orgánicos, que deben ser exhaustivamente eliminados antes de preparar formas farmacéuticas para uso humano.

60

c) El contenido de diclofenac de las microcápsulas que se obtiene es muy irregular y puede oscilar entre 23,1 y 60,1% según la naturaleza de los núcleos que se utilizan (diclofenac polvo o núcleos esféricos conteniendo diclofenac).

60

En conclusión, es un procedimiento poco práctico.

III) En el año 1998 M.J. Fernández et al. (International Journal of Pharmaceutical 163 (1998); 23-24) describen la elaboración de microcápsulas entéricas de composición heterogénea que contienen diclofenac hidroxietil pirrolidina, alginato de calcio y Eudragit L30D y otras que además de la sal de diclofenac contienen alginato y quitosán.

65

El procedimiento descrito es poco práctico por cuanto para ambos casos requiere incubar a temperatura ambiente (22°C) durante 24 horas y secar a temperatura ambiente otras 24 horas. Los autores destacan que es necesario estudiar la influencia de varios factores (peso molecular de chitosan, relación chitosan/alginate e interacción sal de diclofenac-chitosan); en consecuencia, no es un procedimiento definido y de probable aplicación industrial. Tampoco describen la elaboración de composiciones farmacéuticas.

IV) En el año 2009 V. N. Deshmukh et al (Research J. Pham and Tech 2 (2) April-June 2009-p.324-327) describen la elaboración y control de microcápsulas heterogéneas que comprenden alginate de calcio y un polímero hidrófilo del tipo Locus bean y Xanthan gum de liberación extendida –no elaboran composiciones farmacéuticas y las microcápsulas obtenidas tienen el inconveniente que la liberación total del contenido requiere prácticamente 12 horas.

V) En la literatura también se describen otros procedimientos distintos para la formación de micropartículas que contienen diclofenac o sus sales. Por ejemplo, por pelletización. Los pellets obtenidos se utilizan en la elaboración de composiciones farmacéuticas. Por ejemplo, en la patente US n° 5.800.836 se divulga una formulación farmacéutica en forma de pellets de acción retardada o en la patente US n° 5.711.967 también se menciona una formulación farmacéutica en forma de pellets de acción retardada que comprende diclofenac sódico y otros.

En todos los casos mencionados en la literatura para la elaboración de pellets o microgránulos por extrusión y esferonización se utilizan equipos industriales complejos. Por ejemplo, Marumerizador (Luwa) o CF-Granulator (Vector).

VI) Otra alternativa tecnológica distinta de manufactura de partículas útiles para la elaboración de composiciones farmacéuticas mencionada en la literatura técnica comprende utilizar núcleos neutros de almidón, azúcar, celulosa microcristalina u otras sustancias que tienen pequeño tamaño y que se recubren por atomización con una solución o suspensión que contiene el principio activo (diclofenac o sus sales) junto con otros componentes como polímeros, adherentes, plastificantes, colorantes y aditivos de uso farmacéutico conocidos.

Esta metodología, si bien es interesante, tiene el inconveniente de exigir el uso de equipos de alta tecnología como secadero de lecho fluido para atomización que, generalmente tiene incorporado un sistema Wurster que obliga al movimiento de las partículas y permite su recubrimiento uniforme por spray. Sistema industrial costoso y de no fácil, ni rápida implementación industrial por el número significativo de variables involucradas, entre ellas, número de componentes de la solución o suspensión de recubrimiento, velocidad de flujo, presión de aire, temperatura de la operación, etc. La elaboración de los microgránulos recubiertos por esta metodología es prácticamente compleja por el número importante de variables a considerar en cada caso y también particularmente compleja su implementación industrial durante el incremento de escala desde pequeña escala de laboratorio a escala normal de producción. Operación que puede determinar el éxito o fracaso de la implementación.

VII) En la solicitud de patente AR N° P040100731 (19-05-2004) publicada el 14-09-2005 bajo el número AR 44.398 A1 se reivindica un procedimiento de elaboración de microcápsulas heterogéneas cuyo principio activo es optativamente diclofenac sódico, ibuprofeno, famotidina o ácido acetil salicílico caracterizado por que el principio activo se incorpora disuelto o en suspensión (con un tamaño de partícula comprendido entre 20 y 120 micrones) a una solución que contiene bicarbonato de sodio, alginate de sodio y un tensioactivo conveniente, y la suspensión formada se dispersa bajo agitación sobre una solución acuosa de cloruro de calcio, se produce la formación de microcápsulas que se separan o filtran, sin secado previo, y se incorporan a una suspensión acuosa formada por agentes de revestimiento formado por sucralosa, colorante, lactosa, hidroxipropil metilcelulosa, triacetina y dióxido de titanio (ver página 5, línea17 a pág. 6, línea 6, reivindicación 9) que le confieren comportamiento entérico y de corrector de sabor de las microcápsulas formadas.

Las microcápsulas que se obtienen son de composición heterogénea por el recubrimiento que se les aplica. Tienen un contenido de principio activo de 30 al 55% según la naturaleza del principio activo y por el recubrimiento entérico del procedimiento.

Pero este proceso requiere que la forma de las microcápsulas que se obtienen sean esferas casi perfectas con homogeneidad del tamaño de partícula para lograr un recubrimiento uniforme.

Gonzalez-Rodriguez M et al: "Alginate/chitosan particulate systems for sodium diclofenac release", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICALS, ELSEVIER BV, NL, vol. 232, n° 1-2, 31 de enero de 2002 (31-01-2002), páginas 225-234, divulga: un procedimiento de producción de microesferas cargadas con diclofenac sódico, que comprende las etapas siguientes:

- formar una primera solución que comprende diclofenac sódico y alginate de sodio;
- añadir por goteo la primera solución en una segunda solución que comprende iones de calcio y chitosan;
- dejar que la solución resultante permanezca durante 24 horas;
- filtrar las microesferas, lavarlas y secarlas a continuación a temperatura ambiente.

El diclofenac y el alginato forman una interacción fuerte y no presentan una temperatura de fusión distinta en el termograma y se encuentran por lo tanto presentes en una forma amorfa.

5 El documento EP 0 635 261 A1 divulga: un procedimiento para obtener unas cápsulas de alginato cálcico cubiertas con DEAE-dextrano incorporando diclofenac y caprato de sodio.

10 El diclofenac y el caprato sódico son disueltos en 10 ml de una solución de alginato sódico al 1% agitando ligeramente. La solución resultante es añadida por goteo a través de un orificio de 0,8 mm a 40 ml de una solución 0,25 M agitada ligeramente de CaCl<sub>2</sub> en H<sub>2</sub>O. Una vez se ha completado la adición de las miliesferas son mantenidas en la masa de la solución de CaCl<sub>2</sub> agitada durante 10 minutos, separándose tras dicho momento las bolas por filtración y lavándose con 25 ml de H<sub>2</sub>O desionizada.

15 Las esferas de alginato cálcico así formadas son resuspendidas en 20 ml de una solución al 8% de dietilaminoetil dextrano clorhidrato (Mr= 500000) en H<sub>2</sub>O, manteniendo el sistema en agitación ligera durante 30 minutos.

Las esferas son separadas por filtración, lavadas dos veces con 20 ml de H<sub>2</sub>O desionizada y secadas.

20 En consecuencia, existe un vacío técnico que hace necesario disponer de un procedimiento práctico de elaboración de microcápsulas diclofenac o una de sus sales preferiblemente de composición homogénea, es decir que solamente tienen en su composición alginato de calcio sin necesidad del agregado de recubrimientos entéricos y que asegure que las microcápsulas que se obtienen tengan entre otras las siguientes características: a) alto contenido de principio activo; b) que no liberen el principio activo al pH ácido de medio estomacal; c) que liberen inmediatamente el principio activo que contiene a pH del medio intestinal; d) con resistencia física y estabilidad suficiente que permita la elaboración de la composición farmacéutica de elección; e) con plasticidad suficiente para elaborar comprimidos y comprimidos masticables evitando por dicha plasticidad la ruptura de las microcápsulas por la presión que se aplica durante la elaboración de estas composiciones; f) que las microcápsulas que se obtienen enmascaren parcialmente o en forma total el sabor desagradable de diclofenac o sus sales para contribuir a la aceptabilidad del paciente a la composición farmacéutica que las contiene y posología indicada, y en consecuencia el cumplimiento del tratamiento; g) que por su estabilidad permita también la asociación con otros principios activos y, en particular, con inhibidores de la bomba protónica bajo la forma de pellets, siendo de elección pellets de omeprazol, pellets de esomeprazol y pellets de lanzoprazol; h) que en su composición esté presente solamente alginato de sodio gelificado con una sal soluble de calcio, sin otros componentes adicionales.

35 Y especialmente, que posean la característica particular de proveer microprotección local al estómago como así también actividad antiinflamatoria, analgésica y niveles de diclofenac convenientes.

### Sumario de la invención

- El objeto de la presente invención es un procedimiento para producir microcápsulas de alginato cálcico entéricas y las microcápsulas obtenidas mediante dicho procedimiento, como se establece en las reivindicaciones.

40 Un primer objetivo de la invención es proveer un procedimiento simple que permita obtener microcápsulas resistentes al pH ácido estomacal para evitar la agresión directa de diclofenac o sus sales sobre la mucosa estomacal. Es decir, microcápsulas entéricas sin agregado de agentes de recubrimiento entérico pero con capacidad de liberar el principio activo que contienen a pH intestinal.

45 

- Así, por ejemplo, las microcápsulas que se obtienen son de composición homogénea por cuanto solamente tienen en su composición alginato de sodio. No necesitan recubrimiento posterior a su obtención con otros componentes que le darían el carácter de microcápsulas heterogéneas para ser entéricas y ausentes de sabor. En el caso de las microcápsulas de composición heterogénea es necesario considerar las características de los componentes de la suspensión con la cual se hace el recubrimiento. No es suficiente que el recubrimiento les otorgue ausencia de sabor y carácter entérico. Es necesario que los componentes de la suspensión de recubrimiento no afecten la estabilidad de las microcápsulas.

La posibilidad de elaborar microcápsulas con carácter entérico y prácticamente ausentes de sabor con un solo componente (alginato de sodio) es novedosa, útil y económica.

50 

- las microcápsulas no recubiertas que se obtienen de acuerdo al proceso de la presente invención han demostrado *in vitro* y a pH estomacal simulado (HCL 0,1 N) durante 2 horas y bajo agitación (50 rpm o 75 rpm) que no liberan cantidad significativa del principio activo que contienen. Pero a pH intestinal simulado (buffer fosfato pH 6,8) liberan en 45 minutos alto porcentaje de su contenido. Las microcápsulas obtenidas de diclofenac potásico demostraron una liberación superior al 75% en 45 minutos a solamente 50 r.p.m. según condiciones de Aparato 2 USP para formas farmacéuticas; mientras que en las microcápsulas con cubierta entérica se lograba una liberación del principio activo entre el 90% y 100% pero a una velocidad de agitación de 100 r.p.m..

- Tal comportamiento es particularmente útil por cuanto la literatura técnica destaca que diclofenac y sus sales expresan su agresividad sobre mucosa gástrica en estómago a pH inferior a 4,0 y próximo a 1,0 y su absorción transcurre en intestino con pH aproximado de 6,8.
  - El alto porcentaje de liberación a los 45 minutos es prácticamente útil para la elaboración de la composición farmacéutica de elección.
  - Otro objeto de la presente invención se refiere al contenido de principio activo en las microcápsulas sin recubrimiento. Se ha demostrado que el contenido de principio activo en las microcápsulas elaboradas de acuerdo a la presente invención es superior al 50% del peso seco de las mismas, aproximadamente entre 55% y 65% sobre base de peso seco.
  - Otro objeto de la presente invención es obtener microcápsulas entéricas sin necesidad del agregado de agentes de recubrimiento entérico con resistencia física suficiente para resistir la presión que habitualmente se aplica durante la elaboración de las composiciones farmacéuticas del tipo cápsulas, polvo para suspensión, comprimidos e inclusive asociaciones con otros principios activos. Elaboración que exige operaciones de mezclado prolongado en la búsqueda de uniformidad de distribución de los respectivos componentes.
  - Otro objeto de la presente invención es que las microcápsulas entéricas que se obtienen estén prácticamente ausentes del sabor amargo, desagradable y fuerte astringencia característicos de diclofenac y sus sales sin necesidad de recubrimiento posterior a su formación. En consecuencia son de particular aplicación para la elaboración de composiciones farmacéuticas que por su naturaleza exigen mayor presencia en la cavidad bucal, como por ejemplo comprimidos masticables o polvo para suspensión. La característica de enmascarar en forma significativa el sabor constituye específicamente una ventaja práctica adicional al comportamiento entérico, por cuanto simplifica la elaboración de composiciones farmacéuticas de uso oral de sabor agradable.
  - Otro objetivo de la presente invención es obtener microcápsulas de diclofenac o sus sales con estabilidad física y química sea suficiente para su posterior asociación con otros principios activos.
  - Otro objeto de la presente invención de importancia práctica y novedosa se refiere a la plasticidad que poseen las microcápsulas. Dicha plasticidad permite a las microcápsulas resistir la presión mecánica que es necesario aplicar para la elaboración de comprimidos y comprimidos masticables, sin provocar su ruptura por la presión que se aplica. Esta característica generalmente está ausente en los pellets.
  - Otro objetivo de la presente invención es seleccionar microcápsulas entéricas durante la elaboración que comprendan un ámbito de tamaño de partículas que minimice la posibilidad de segregación por tamaño durante la elaboración posterior de la composición.
- La segregación o separación por tamaño puede afectar la uniformidad de contenido o dosis de la composición farmacéutica que contiene las microcápsulas entéricas.
- Otro objeto de la presente invención es la elaboración de composición farmacéutica del tipo cápsulas o polvo para suspensión con diclofenac o una de sus sales en microcápsulas como principio activo único o en asociación con un inhibidor de la bomba protónica en pellets, por ejemplo, omeprazol.
  - Otro objeto de la presente invención es la transformación de las microcápsulas entéricas de composición homogénea y de liberación rápida del principio activo que contiene a pH 6,8 o superior en microcápsulas de liberación prolongada a dicho pH similar al intestinal.

El procedimiento de elaboración de las microcápsulas entéricas, objeto de la presente invención, exige CUATRO etapas continuas. Cada una de ellas cumple una función específica y necesaria. Esquemáticamente, el procedimiento de obtención de microcápsulas entéricas comprende:

#### 45 ETAPA I (A):

Preparar una solución en agua-etanol que contiene alginato de sodio, potasio o amonio, incorporar diclofenac o una de sus sales y donde el principio activo previamente fue disuelto completamente en presencia de un tensioactivo y bicarbonato de sodio; bajo agitación a temperatura inferior a 60°C.

50 Las sales de sodio, potasio o epolamina de diclofenac tienen distinta solubilidad en agua. La incorporación de etanol o incremento de la temperatura de la mezcla determinan específicamente para cada caso la disolución total de la sal. Es condición necesaria durante la disolución del principio activo evitar su degradación operando a la menor temperatura posible.

#### 55 ETAPA II (B):

Incorporación lenta de la solución anterior (Etapa I) sobre una solución formada por una sal de calcio soluble en agua (preferentemente cloruro de calcio) para producir la gelificación. Esta etapa es necesariamente lenta para

evitar que las microcápsulas que se forman se aglomeren o peguen entre ellas, la precipitación o recristalización parcial de diclofenac o la sal de elección y también su posible degradación. Preferentemente esta etapa se realiza durante 2 a 4 horas, y muy preferentemente se realiza durante 3 horas. Preferentemente se hace a una temperatura inferior a 60°C.

5

ETAPA III (C):

Resuspensión de las microcápsulas obtenidas y aisladas en Etapa II en solución acuosa de la sal de alginato, preferentemente con una concentración entre 0,05% y 0,1%, y preferentemente en agitación durante 30 a 120 minutos a temperatura ambiente.

10

Provee un carácter completamente entérico de las microcápsulas obtenidas en Etapa II y la no liberación del principio activo a pH ácido estomacal.

15

- Sorprendentemente, se ha observado que cuando las microcápsulas elaboradas, son aisladas sin secado previo y resuspendidas bajo agitación en un volumen significativo de una solución muy diluida de la sal de alginato (0,05% - 0,1%) y se mantienen bajo agitación a temperatura ambiente (23-25°C) durante 30 a 120 minutos, todas las microcápsulas, incluyendo las de menor tamaño, tienen comportamiento entérico. Preferentemente el volumen de elección para la resuspensión es de 10 a 20 litros de solución diluida de alginato de sodio (0,1%) para cada kg. de microcápsulas aisladas y húmedas.

20

ETAPA IV (D):

Las microcápsulas obtenidas en la etapa III aisladas y previo secado se tamizan por mallas de 1000 y 250 micrones y se selecciona específicamente la fracción comprendida entre ambas mallas para la elaboración de la composición farmacéutica de elección descartando el resto.

25

Esta etapa en forma inesperada es condición necesaria por cuanto:

30

a) elimina la fracción de microcápsulas de menor tamaño (inferior a 250 micrones) minimizando el sabor y astringencia característicos de diclofenac o sus sales de la mezcla de microcápsulas de distinto tamaño obtenidas.

- Tal eliminación de microcápsulas con tamaño inferior a 250 micrones demostró experimentalmente que contribuye posteriormente a la elaboración de la composición farmacéutica simplificando el enmascaramiento del sabor y astringencia del principio activo

35

b) elimina también la fracción de microcápsulas de mayor tamaño (superior a 1000 micrones) minimizando la posibilidad de segregación por tamaño.

40

- Experimentalmente se observó que la presencia de partículas con tamaño superior a 1000 micrones afecta la uniformidad de contenido o uniformidad de dosis de la composición farmacéutica que las contiene.

45

El procedimiento de elaboración que se describe demostró que el contenido de microcápsulas con tamaño de 1000 micrones o superior oscila entre 1 y 2%, siendo generalmente inferior a 2% y el contenido de microcápsulas con tamaño inferior a 250 micrones es aproximadamente el 1% del peso seco de las microcápsulas que se obtienen.

50

La fracción de microcápsulas de tamaño comprendido entre 250 y 1000 micrones demostró ser la más conveniente para resolver los problemas de sabor o segregación mencionados y simplificando la elaboración de la composición farmacéutica de elección.

Dicha fracción comprendida entre 250 y 1000 micrones demostró estar formada por una mezcla de partículas de tamaño variable.

55

Así por ejemplo en distintos lotes elaborados se encontró que el peso retenido por malla 850 micrones de abertura osciló entre 20 y 30% del peso seco de la mezcla, el peso retenido por malla 710 micrones de abertura osciló entre 20 y 30%, el peso retenido por malla 590 micrones de abertura osciló entre 20 y 40% y el peso retenido por malla 420 micrones de abertura osciló entre 5 y 24%.

60

- Pero, inesperadamente, la variabilidad de tamaño de las microcápsulas comprendidas entre 250 y 1000 micrones mencionada no afecta la elaboración de la composición farmacéutica que las contiene, contribuye a su mejor sabor y uniformidad de contenido. Se observó que es esencial descartar las microcápsulas con tamaño inferior a 250 micrones y superior a 1000 micrones

65

La fracción comprendida entre las mallas 1000 y 250 micrones cumple con los objetivos mencionados precedentemente y es satisfactoria para la elaboración de la composición farmacéutica oral de elección.

Para la elaboración de las microcápsulas con propiedades entéricas sin necesidad de agregado de recubrimiento entérico, sorprendentemente se ha encontrado que cuando el principio activo (diclofenac o una de sus sales) está totalmente disuelto en una solución y no en suspensión, que contiene alginato de sodio, bicarbonato de sodio y un tensioactivo, y el conjunto se dispersa a través de un dispersor de gotas, o pistola sobre una solución acuosa de cloruro de calcio y se mantiene bajo agitación energética durante hasta 3 horas, se produce la gelificación del alginato de calcio formado dando origen a la obtención de las microcápsulas entéricas que contienen el principio activo originalmente disuelto que contemplan las características y objetivos mencionados.

El tensioactivo se selecciona ventajosamente entre sorbitán monoestearato, sorbitán monooleato (ARLACEL 83), polioxietilén sorbitán monoestearato; polioxietilén sorbitán monooleato; polioxietilén sorbitán monolaurato. Preferentemente es polioxietilén sorbitán monoestearato (Polisorbato 60).

La disolución previa del principio activo es esencial para la obtención de microcápsulas con las características mencionadas. Pero las condiciones operativas para obtener la solubilización del principio activo dependen específicamente de la naturaleza de diclofenac o de la sal de diclofenac en consideración (sódica, potásica o epolamina).

- Así, por ejemplo, diclofenac potásico y diclofenac epolamina son más solubles en agua pura y en el medio de reacción que incluye agua-etanol, polisorbato 60, bicarbonato de sodio y alginato de sodio que diclofenac sódico o diclofenac ácido.  
Sorprendentemente se encontró que es posible alcanzar la disolución completa de la sal de diclofenac de elección introduciendo alguna de las siguientes condiciones operativas en el procedimiento de elaboración de las microcápsulas en la etapa previa a la gelificación con la sal de calcio:
  - a) incorporando etanol, preferentemente en no más del 50% del volumen total para aumentar la solubilidad de la sal. Pero también para favorecer su eliminación total como solvente residual, durante las etapas de lavado y posterior secado de las microcápsulas formadas.
  - b) llevando la temperatura de la premezcla formada a no más de 58-60°C y de preferencia inferior a 44-46°C previa a la gelificación.

Así por ejemplo:

- Diclofenac potásico: Sorprendentemente demostró solubilidad total en solamente 30 minutos bajo agitación incorporado a una mezcla agua-etanol (95/5) a una concentración de hasta el 10%, conteniendo 0,2% de polisorbato 60, bicarbonato de potasio (6,2%) y alginato de sodio (3,90%) y llevando la temperatura de la premezcla a 44-46°C.
- Diclofenac epolamina: En similares condiciones operativas determinó la solubilidad total de la sal en forma inmediata.
- Diclofenac sódico: Exigió mayor contenido de agua y de etanol para alcanzar la disolución total a menor temperatura en la mezcla previa a la gelificación con la sal soluble de calcio.

Se observó con sorpresa que distintas asociaciones agua-etanol junto con el incremento de la temperatura de la mezcla previa a la incorporación de la sal de calcio durante la gelificación permiten disponer de soluciones convenientes de las sales de diclofenac (sódica, potásica, o epolamina) para la elaboración simple de microcápsulas entéricas que contienen dichas sales y sin degradación del principio activo que contienen.

Se ha demostrado analíticamente que:

- a) Hasta 60°C de temperatura de la mezcla de reacción y durante la gelificación con la sal de calcio no se produce degradación de diclofenac.
  - No se detectan por HPLC sustancias relacionadas derivadas de la degradación de diclofenac mencionadas en USP. Pero razones prácticas indican que es aconsejable no superar los 55°C.
- b) La solubilidad de las microcápsulas formadas es relativamente baja en mezclas agua-etanol. Por ejemplo, en agua/etanol (90/10) por agitación durante 30 minutos a 60°C la solubilidad fue inferior al 6%.
  - Los resultados imprevistamente indican que tanto el incremento de temperatura superior a la temperatura ambiente como cierto porcentaje de incorporación de etanol a la mezcla de reacción son opciones útiles y de aplicación práctica durante la elaboración de microcápsulas de diclofenac o sus respectivas sales.

Preferentemente el procedimiento de elaboración de microcápsulas entéricas de acuerdo con la invención se caracteriza porque las microcápsulas contienen menos de un 10%, preferentemente menos de un 5%, de cristales de diclofenac. Además, preferentemente el procedimiento comprende la siguiente secuencia de operaciones:



A)

5 i) preparar una solución de dicha sal de alginato en agua (preferentemente un 95-90%) - etanol (preferentemente un 5-10%) a temperatura ambiente y con agitación;

10 ii) incorporar a la solución anterior bicarbonato de sodio (preferentemente un 6,20% P/V), polioxietilén sorbitán monoestearato (Polisorbato 60) (preferentemente un 0,20% P/V), diclofenac o una de sus sales (preferentemente un 9,90% P/V) y agitar durante 2 horas para obtener una solución a temperatura inferior a 60°C;

B)

15 i) transferir la mezcla anterior a un primer reactor de acero inoxidable presurizable (REACTOR I);

20 ii) paralelamente, en un segundo reactor con fondo plano, con placa cribada inferior y con una malla metálica N° 40, preparar con agitación y a temperatura ambiente una solución de cloruro de calcio con una concentración igual o inferior al 10% P/V, preferentemente al 5% P/V (REACTOR II);

25 iii) transferir bajo presión la mezcla contenida en el primer reactor presurizable (REACTOR I) al segundo reactor con fondo plano (REACTOR II) a través de un conducto de acero inoxidable de doble camisa calentado con vapor para mantener la temperatura de la mezcla que lo atraviesa por debajo de 58-60°C, y que la solución se incorpore al medio de gelificación contenido en el segundo reactor (REACTOR II);

30 iv) dejar en contacto las microcápsulas formadas durante 15 minutos en el medio de reacción, separarlas por filtración;

35 C) resuspenderlas en una solución con bajo contenido de dicha sal de alginato (preferentemente al 0,1%) en agitación durante 30-120 minutos a temperatura ambiente;

D)

40 i) separar por filtración las microcápsulas, secar y tamizar sucesivamente por mallas 1000 y 250 micrones;

45 ii) seleccionar la fracción de microcápsulas entéricas de tamaño comprendido entre 250 y 1000 micrones, descartando las microcápsulas con tamaño inferior a 250 micrones y con tamaño superior a 1000 micrones.

Otras formas preferentes de realización del procedimiento de acuerdo con la invención se hallan descritas en las reivindicaciones dependientes correspondientes.

40 En forma sorprendente se observó que las microcápsulas obtenidas por el procedimiento descrito tienen en algunos casos (diclofenac potásico) forma irregular y no prevalece la forma esférica. Se interpreta que la presencia de la sal de diclofenac en solución en la mezcla de reacción favorece la rápida gelificación cuando a posteriori se incorpora a la solución de cloruro de calcio provocando:

45 a) Mayor irregularidad en la forma de las microcápsulas que se obtienen.

b) Mayor superficie de contacto con el medio que igual peso de microcápsulas esféricas o parcialmente esféricas.

50 c) Alto contenido del principio activo en las microcápsulas -entre 55% y 65% del peso seco de las microcápsulas. Diferencia significativa con los pellets entéricos de distintos principios activos cuyo contenido es prácticamente muy inferior y del orden de solamente el 10%.

d) Baja capacidad de liberación de diclofenac a pH 1,0 (similar al pH gástrico).

55 e) Alta velocidad de liberación de su contenido y disolución a pH 6,8 (similar al pH intestinal).

f) Presencia de diclofenac amorfo en las microcápsulas.

60 g) Baja intensidad de sabor amargo y de astringencia

- Característica de las microcápsulas entéricas de particular importancia práctica para la elaboración de la composición farmacéutica que requiere contacto prolongado con la mucosa bucal.

65 - No sólo por el sabor amargo, también por la astringencia marcada de diclofenac y sus sales.

Las microcápsulas que se obtienen de acuerdo a la presente invención son de composición homogénea, es decir están formadas solamente por la gelificación de alginato de sodio con una sal soluble de calcio y cumplen con las características anteriormente mencionadas (resistencia a pH ácido, liberación rápida a pH intestinal, ausencia de astringencia o sabor amargo, resistencia mecánica, estabilidad fisicoquímica, etc.), pero además tienen inesperado y sorprendente comportamiento biológico.

En ensayo biológico descrito en la Parte Experimental, se ha observado con dosis equivalentes:

- a) que las microcápsulas tienen similar actividad antiinflamatoria y analgésica que los referentes;
- b) que provocan inferior agresividad gástrica que los referentes de comparación.

Los referentes usados han sido en dosis equivalentes: en un caso diclofenac potásico principio activo puro y el otro referente ha sido el producto Volfast que contiene diclofenac potásico principio activo puro, bicarbonato de sodio y excipientes que se presenta como polvo para suspensión en agua para administración oral a los pacientes.

Los inesperados resultados obtenidos a través del ensayo biológico determinan que las microcápsulas de composición homogénea que se obtienen con el procedimiento de la invención son particularmente interesantes para la elaboración de la composición farmacéutica de elección por cuanto determinan igual actividad y menor agresividad que el principio activo que contienen (diclofenac potásico) cuando se compara biológicamente su comportamiento con referentes importantes y de aplicación terapéutica: como a) el principio activo puro y b) diclofenac potásico en asociación con bicarbonato de sodio (producto Volfast®).

Específicamente: las propiedades mencionadas de las microcápsulas entéricas de la invención y su comportamiento biológico determinan una significativa flexibilidad e importancia práctica para su aplicación en la elaboración de la composición farmacéutica de elección.

Así, por ejemplo:

- a) Es factible preparar con ellas composición farmacéutica de uso oral del tipo Granulado para suspensión monodosis o multidosis, comprimidos y comprimidos masticables (no descritos hasta la fecha por terceros para diclofenac o sus sales) y cuyos resultados de estudio biológicos se describirán en Parte Experimental.

--Corresponde destacar que el sabor amargo y fuerte astringencia de diclofenac y sus sales ha impedido hasta la fecha la elaboración de comprimidos masticables que contienen dichos principios activos y la presente invención permite resolver fácilmente a través de las microcápsulas entéricas que se obtienen.

--En Parte Experimental se describe el resultado del Estudio Clínico sobre comprimidos masticables elaborados con las microcápsulas entéricas mencionadas.

- b) Es factible también asociar por la estabilidad de las microcápsulas entéricas con otros principios activos en composición farmacéutica con actividad "dual".

- Una asociación de preferencia pero no limitante, incluye la asociación de las microcápsulas con inhibidores de la bomba protónica en pellets. Por la inmediata protección de la mucosa gástrica (de las microcápsulas) y el efecto antiácido prolongado del inhibidor.
- Siendo de elección pellets de omeprazol, lanzoprazol o esomeprazol.

Tales composiciones se caracterizan por que al ser multiparticuladas (microgránulos y pellets) atraviesan fácilmente el estómago (sin degradación) y llegan al intestino donde se absorben y pueden presentarse bajo distintas formas.

Así, por ejemplo: Cápsulas, comprimidos, comprimidos masticables, polvo monodosis para suspensión o suspensiones multidosis de preparación extemporáneas.

En la Parte Experimental también se describe el ensayo biológico que permitió demostrar niveles terapéuticamente satisfactorios de diclofenac y omeprazol postadministración a pacientes de cápsulas que contienen microcápsulas de diclofenac sódico y pellets de omeprazol.

Entre los inhibidores de la bomba protónica, omeprazol se destaca como uno de los más importantes agentes antiulcerosos de aplicación clínica actual. Se absorbe por vía intestinal e inhibe significativamente la secreción gástrica de ácido clorhídrico. Así, por ejemplo, la administración de 20 mg mantiene el pH gástrico en 4 o mayor a 4 durante 14 a 17 horas.

Generalmente se utiliza en pellets que contienen solamente 8 a 10% de omeprazol en forma de principio activo puro y el resto de los componentes está destinado a asegurar la estabilidad al medio ácido gástrico. La posología es

amplia y está asociada a la patología particular del paciente. La literatura destaca según los casos de dosis unitarias de aplicación terapéutica que contiene 5, 10, 20 y 40 mg de omeprazol.

5 La dosis unitaria también presenta varias opciones para otros inhibidores de la bomba protónica. Por ejemplo, para lanzoprazol entre 15 y 30 mg, para esomeprazol entre 10 y 40 mg, y para pantoprazol entre 20 y 40.

10 En cuanto a diclofenac y sus sales es amplia la variabilidad de contenido de las composiciones farmacéuticas comerciales. Así, por ejemplo, existen formulaciones que contienen 25, 50 o 75 mg por cápsula gastroresistente y de rápida liberación. Otras cápsulas contienen 100 mg de diclofenac sódico, de los cuales una fracción es de liberación inmediata y otra de liberación prolongada.

15 La presente invención tiene también por objeto una composición farmacéutica multiparticulada de uso oral bajo la forma de cápsulas, polvo para suspensión e agua, o comprimidos masticables, CARACTERIZADA por que comprende 25 a 100 mg de diclofenac o una de sus sales sódica, potásica o de epolamina bajo la forma de microcápsulas entéricas elaboradas con un procedimiento de acuerdo con la invención. Preferentemente las microcápsulas no liberan más del 2% de diclofenac o una de sus sales y preferentemente menos del 1% en medio ácido (preferentemente HCl 0,1 N) durante 2 horas bajo agitación (preferentemente 50 rpm o 75 rpm) y liberan no menos del 90% del principio activo que contienen en 30 minutos a pH 6,8 o superior también bajo agitación. Otras composiciones preferentes se hallan descritas en las reivindicaciones dependientes correspondientes.

20 Las microcápsulas de liberación prolongada se preparan a partir de las microcápsulas entéricas de liberación rápida por recubrimiento de las mismas por espray en equipo vector modelo MFL.01 (Vector Micro Fluid Bed Dryer, modelo MFL.01) con una suspensión de etanol (95-90% - agua (5-10%)) que contiene 0,5 a 1,0% de trietil acetato; 1,2 a 1,8% de talco y 5,0 a 7,0% de metacrilato de amonio copolímero tipo B (Eudragit® RS). Así, la invención también tiene por objeto un procedimiento de elaboración de microcápsulas de diclofenac o una de sus sales de liberación prolongada CARACTERIZADO por que comprende:

30 a) recubrir las microcápsulas de composición homogénea y entéricas, obtenidas con un procedimiento de acuerdo con la invención, con una suspensión en agua-etanol (preferentemente en la proporción 95/5) que contiene de 0,5% a 1% de trietilacetato, preferentemente 1% de trietilacetato, de 1,2% a 1,8% de talco, preferentemente 1,6% de talco, y entre 5,0% y 7,0% de metacrilato de amonio copolímero tipo B, preferentemente 6,3% de metacrilato de amonio copolímero tipo B, mediante espray;

35 b) mantener las microcápsulas en contacto con la suspensión, preferentemente durante 2 horas, conservando la temperatura de las microcápsulas que se van a recubrir a 25-30°C durante toda la operación; y

c) separar las microcápsulas recubiertas y secar en estufa bajo corriente de aire, preferentemente durante 24, horas a temperatura inferior a 40°C.

40 La invención también tiene por objeto unas composiciones farmacéuticas multiparticuladas que comprenden unas microcápsulas entéricas de liberación prolongada obtenidas mediante un procedimiento de acuerdo con la invención, tal como están descritas en las correspondientes reivindicaciones.

45 La presente invención permite también resolver un vacío terapéutico asociando en una misma composición farmacéutica la actividad terapéutica de diclofenac o sus sales sin agresividad sobre la mucosa gástrica por la microencapsulación del principio activo a la protección de la mucosa gástrica que los inhibidores de la bomba protónica aportan con su capacidad de modificar favorablemente el pH estomacal.

50 Las microcápsulas de diclofenac o sus sales permiten la elaboración de la composición multiparticulada de elección que contiene diclofenac o una de sus sales con el inhibidor de la bomba protónica en pellets entéricos, también de elección en forma simple a escala industrial.

55 Las microcápsulas entéricas, por la presente invención, son como se mencionó de amplia aplicación para la elaboración de composiciones multiparticuladas bajo distintas formas de presentación farmacéutica.

Entre ellas, pueden mencionarse:

60 A) Las cápsulas de gelatina orales constituyen una forma conveniente de la asociación de diclofenac o una de sus sales e inhibidor de la bomba protónica en forma de composición multiparticulada.

- Sin ser limitante, una composición de elección contiene 75 mg de diclofenac sódico en microcápsulas y 10 mg de omeprazol en pellets en cápsulas tipo Coni Snap o similar. Esta composición está particularmente indicada para una posología de dos tomas diarias.

65 - Otra composición conveniente en cápsulas para una posología de tres tomas diarias comprende 50 mg de diclofenac en microcápsulas no recubiertas con 10 mg de omeprazol en pellets.

5 B) Otra composición multiparticulada comprende polvo para suspensión en sobres monodosis que contienen diclofenac sódico en microcápsulas no recubiertas con pellets de omeprazol junto con alginato de sodio previamente desecado como agente de suspensión y mucoprotector, junto con otros excipientes farmacéuticamente aceptados y de uso habitual.

La composición se presenta en sobres monodosis de aluminio u otro material impermeable a la humedad que preserve al contenido de la misma.

10 El polvo para suspensión en forma previa a su ingestión se suspende volcando el contenido de un sobre en agua y agitando suavemente.

15 El contenido de preferencia comprende 75 mg de diclofenac sódico microencapsulado no recubierto y 10 mg de pellets de omeprazol para una posología de dos tomas diarias y 50 mg de diclofenac microencapsulado no recubierto y 10 mg de pellets de omeprazol para una posología de tres tomas diarias.

La composición es particularmente útil en pacientes ancianos o que tienen dificultad de deglución y prefieren la ingestión de una suspensión de sabor agradable a una cápsula.

20 La composición también puede presentarse en unidad multidosis de fácil fraccionamiento para el paciente.

25 C) Otra composición multiparticulada en cápsulas o polvo para suspensión comprende microcápsulas de diclofenac potásico y pellets de omeprazol como inhibidor de la bomba protónica, y sus contenidos en principios activos fueron similares a los indicados anteriormente en A y B.

D) Otra composición multiparticulada en cápsulas o polvo para suspensión comprende microcápsulas de diclofenac epolamina y pellets de pellets de omeprazol.

- Fueron preparados en forma similar a A y B reemplazando el antiinflamatorio por Diclofenac Epolamina.

E) Con la misma tecnología fueron preparadas nuevas composiciones que contiene otros inhibidores de la bomba protónica en pellets como esomeprazol, lanzoprazol o pantoprazol asociados con diclofenac sódico, potásico o de epolamina en microcápsulas.

F) Composiciones multiparticuladas de acuerdo a lo anteriormente descrito en las cuales las microcápsulas de diclofenac o una de sus sales son de liberación prolongada.

Sin ser limitante, los ejemplos ilustran la forma de llevar a la práctica la presente invención.

## 40 Ejemplos

### Ejemplo I – Preparación de microcápsulas entéricas de alginato de calcio que contienen diclofenac potásico de liberación a pH 6,8 o superior

45 A)

i) En reactor de acero inoxidable con agitación a hélice se incorporaron sucesivamente 38,0 litros de agua desionizada, 2,0 litros de etanol y 1,560 kg de alginato de sodio y se agitó durante 60 minutos a 2000 rpm.

50 ii) A la solución anterior se incorporó sucesivamente polisorbato 60 (0,080 kg.), bicarbonato de potasio (2,480 kg) y diclofenac potásico (3,960 kg) y se calentó a 58-60°C bajo agitación a 3000 rpm durante 2 horas para obtener una solución.

55 B)

i) La solución anterior se transfirió a un recipiente de acero inoxidable presurizable.

60 ii) Paralelamente, en tanque de acero inoxidable con fondo plano, placa cribada en su parte inferior cubierta con una malla metálica N° 40 y agitador a hélice (600-1500 rpm) se incorporaron 120 litros de agua desionizada y 6 kg de cloruro de calcio (5% P/V (peso/volumen)) y se disolvió agitando durante 20 minutos.

iii) La solución con diclofenac potásico y otras sustancias contenida en el tanque presurizable fue incorporada a la solución de cloruro de calcio contenida en el reactor con placa cribada bajo las siguientes condiciones:

65 1) La incorporación se hizo bajo presión (2,1 kg).

2) Pasando vapor por la camisa del conducto de transferencia de acero inoxidable, la solución se calentó a 58-60°C.

5 3) La solución de diclofenac potásico obtenida se hizo pasar a través de un sistema formado por dos puntas de 0,8 mm de diámetro de pico y un dispersor con alta velocidad de giro para incorporarse finalmente en forma de pequeñas gotas al medio de gelificación.

4) La incorporación se realizó en forma lenta (3 horas).

10 iv) Finalizada la incorporación, las microcápsulas formadas se dejaron en contacto con la solución de cloruro de calcio durante 15 minutos, se filtró en el mismo reactor y lavó 2 veces con agua por resuspensión.

15 C) Las microcápsulas aisladas y sin secado previo fueron resuspendidas en 120 litros de una solución de alginato de sodio al 0,1% con agitación durante 30 minutos.

D)

20 i) Previa filtración, las microcápsulas obtenidas fueron secadas en lecho fluido, y fueron tamizadas, y

ii) Se seleccionó para la elaboración de la composición farmacéutica de elección la fracción de microcápsulas comprendida entre mallas 250 y 1000 micrones. Por encima de 1000 micrones se encontró solamente 2% y por debajo de 250 micrones solamente un 1%. Ambas fracciones fueron descartadas.

25 E) La fracción de microcápsulas obtenidas y seleccionadas (3,500kg) demostró:

a) Contenido: 63 mg de diclofenac potásico / 100 mg de microcápsulas – Humedad: 7,3%.

30 b) Disolución:

1) A pH estomacal simulado (HCl 0,1 N) durante 2 horas y bajo agitación (50 rpm o 75 rpm) no liberan cantidad significativa de diclofenac.

35 2) Transcurridas las 2 horas a pH ácido se realizó cambio de pH llevando las microcápsulas a pH duodenal simulado (buffer fosfato pH 6,8). Bajo agitación y tomando muestras a los 15, 30 y 45 minutos a partir del cambio de pH el porcentaje de diclofenac potásico disuelto fue respectivamente de: 72,7% (a los 15 minutos), 92,8% (a los 30 minutos) y 97,9% (a los 45 minutos).

40 c) Forma: En las microcápsulas obtenidas prevalece la forma irregular a la forma esférica.

d) Sabor: presenta muy poco sabor desagradable y astringencia característicos de diclofenac potásico.

Ensayo de Sabor:

45 Un panel formado por 8 voluntarios sanos realizó la comparación del sabor de dos muestras provenientes del procedimiento de elaboración descrito. Las muestras fueron:

50 A) microcápsulas elaboradas y aisladas según etapa C) del procedimiento, pero previamente secadas bajo vacío.

B) Microcápsulas elaboradas según el procedimiento, secadas, tamizadas y seleccionada la fracción de microcápsulas comprendida entre mallas 250 y 1000 micrones de acuerdo a la etapa D).

55 Conclusión del Panel: Se confirmó que las microcápsulas del tipo A) conservan el sabor cracterístico y astringencia del diclofenac que contienen, mientras que las microcápsulas del tipo B presentan muy poco sabor desagradable y astringencia.

Se determinó que la diferencia de sabor entre ambas muestras es significativo.

60 e) En las microcápsulas obtenidas no se encontraron productos de degradación o sustancias relacionadas por aplicación del método analítico descrito en USP.

f) Por espectroscopía de rayos X no se observaron señales correspondientes a cristales de diclofenac potásico en las microcápsulas entéricas obtenidas.

Estudio Farmacológico experimental:

**A) Actividad Antiinflamatoria y Agresividad gástrica**

5 Se comparó, en dosis equivalentes, la actividad antiinflamatoria y agresividad gástrica de las microcápsulas obtenidas, con 2 referentes: a. Diclofenac potásico principio activo puro y b. Producto Voltfast, polvo para preparar solución de administración oral que contiene diclofenac potásico y bicarbonato de sodio.

10 Se utilizaron ratas Sprague Dawley adultas de ambos sexos.

15 Para la determinación de la actividad antiinflamatoria, se indujo un edema de pata por Carragenina, utilizando el método de Winter, Risley and Nuss (Method. "Proc. Soc. Exp. Biol. Med " 11, 544; 1962). El método de Pisanti-Volterra, (Il Farmaco, de. Pr. 25 (2). 105-121: 1970) se utilizó para la determinación de tolerancia gástrica. Las dosis equivalentes evaluadas, en coincidencia con las dosis utilizadas en la prueba de efectividad, fueron 12,5, 25,0, y 50,0 mg/kg. Al tipo y según la intensidad de la lesión observada, se le atribuyeron las siguientes puntuaciones:

20 **Puntuación 0** = Estómago Normal sin Lesión; **1=** Puntos Hemorrágicos; **2=** Difusión Hemorrágica (enrojecimiento de la superficie); **3=** 1-5 úlceras pequeñas (< 3 mm); **4=** Gran número de úlceras pequeñas o una ulceración profunda aislada; **5=** Muchas úlceras de variado tamaño; **6=** Úlcera perforada.

El grado de lesión gástrica está definido por la puntuación media; a mayor puntuación corresponde mayor lesión gástrica.

❖ **TABLA # 1**

Dosis: 12,5 mg/kg	% de Inhibición inflamación					Grado de Lesión Gástrica
	1er Hora	2da Hora	3er Hora	4ta Hora	5ta Hora	Puntuación Media ± e.s.
Diclofenac potásico microencapsulado -	45,3 ± 10,1	36,8 ± 7,32	32,8 ± 6,5	30,3 ± 5,9	23,6 ± 6,3	0,86 ± 0,24
Voltfast	31,1± 12,7	32,1 ± 9,1	29,4 ± 6,3	30,7 ± 5,4	14,7 ± 4,3	2,60 ± 0,22
Diclofenac potásico Principio activo puro	37,2 ± 12,2	42,5 ± 13,1	28,3 ± 9,5	30,6 ± 9,8	29,7 ± 10,8	2,64 ± 0,59

25

❖ **TABLA # 2**

Dosis: 25,0 mg/kg	% de Inhibición inflamación					Grado de Lesión Gástrica
	1er Hora	2da Hora	3er Hora	4ta Hora	5ta Hora	Punutación Media ± e.s.
Diclofenac potásico microencapsulado	46,4 ± 10,6	40,7± 7,4	45,6 ± 4,3	36,4± 5,3	30,4± 6,2	1,67 ± 0,42
Voltfast	37,5 ± 11,4	43,4± 9,2	48,5 ± 7,0	41,4 ± 9,1	28,3 ± 6,3	3,60 ± 0,34
Diclofenac potásico Principio activo puro	44,3± 13,06	36,4± 8,49	28,0± 13,56	23,3± 6,66	15,7± 5,61	3,81 ± 0,35

❖ **TABLA # 3**

Dosis: 50,0 mg/kg	% de Inhibición inflamación					Grado de Lesión Gástrica
	1era Hora	2da Hora	3er Hora	4ta Hora	5ta Hora	Puntuación Media ± e.s.
Diclofenac potásico microencapsulado	50,0 ± 5,8	49,8 ± 4,7	48,0 ± 5,9	48,3 ± 3,4	44,1 ± 3,6	3,60 ± 0,38
Voltfast	30,0 ± 10,2	40,9± 5,6	40,7±6,9	46,7 ± 6,2	50,0 ± 7,7	4,30 ± 0,26
Diclofenac potásico Principio activo puro	41,3 ± 14,7	45,8 ± 8,3	41,4 ± 6,9	47,2 ± 5,2	43,2 ± 4,5	4,80 ± 0,50

Los resultados indican que las microcápsulas entéricas presentan, igual actividad antiinflamatoria y menor agresividad sobre la mucosa gástrica, frente a los referentes utilizados.

El procedimiento descrito fue aplicado a otras sales de diclofenac (sódica y de epolamina).

**B) Actividad Analgésica**

Se utilizaron en el ensayo ratones Swiss machos adultos de 28-30 g de peso, 10 animales por grupo de tratamiento a cada nivel de dosis evaluado.

1.- Se valoró la actividad / acción analgésica utilizando un modelo de dolor visceral químico agudo, el test de **contracción abdominal con ácido acético (Writhing Test)** (Miranda, H; Puig, M; Prieto, J.C.; Pinardi, G. Synergism between paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental acute pain. Pain (12) 2006. 22-28) (Hayashi, G. Takemori, A.E. The Type of Analgesic-Receptor interaction involved in certain analgesic assays. European Journal of Pharmacology 16 (1971) 63-66. North Holland Publishing Company)

Los ratones fueron tratados con Diclofenac potásico microencapsulado, Voltfast, y Diclofenac Potásico, Principio activo puro, en dosis de 12,5 y 25 mg / Kg.

La actividad antinociceptiva fue expresada como el porcentaje de inhibición del número de contracciones totales observadas en los animales de los grupos tratados a cada una de los niveles de dosis evaluado, respecto del número de contracciones en los animales controles del estudio.

Los resultados obtenidos se detallan en la tabla 1 y 2.

❖ <i>Tabla # 1</i>		<i>Actividad Analgésica (% de Inhibición)</i>
Dosis: 12,5 mg/kg		<i>Puntuación Media + e.s.</i>
Diclofenac potásico microencapsulado		54,16 ± 3,99
Voltfast		51,82 ± 4,68
Diclofenac potásico Principio activo puro		53,23 ± 5,53

❖ <i>Tabla # 2</i>		<i>Actividad Analgésica (% de Inhibición)</i>
Dosis: 25,0 mg/kg		<i>Puntuación Media + e.s.</i>
Diclofenac potásico microencapsulado		68,66 ± 4,13
Voltfast		66,32 ± 3,40
Diclofenac potásico Principio activo puro		67,26 ± 4,62

Los 3 compuestos evaluados no mostraron diferencias significativas en su acción analgésica con la metodología utilizada, en las dosis establecidas.

Sorprendentemente los ensayos biológicos demostraron a) similar actividad antiinflamatoria b) similar actividad analgésica c) menor agresividad de las microcápsulas entéricas de diclofenac potásico elaboradas con el procedimiento de la presente invención que los referentes utilizados como términos de comparación.

**EJEMPLO II – Preparación de microcápsulas entéricas de alginato que contienen diclofenac potásico de liberación a pH 6,8 o superior**

Microcápsulas entéricas de liberación a pH 6,8 o superior que contienen diclofenac potásico fueron elaboradas de acuerdo al procedimiento descrito en el EJEMPLO I con las siguientes modificaciones:

a) Se reemplazó la mezcla agua-etanol (95/5 %) que contiene alginato de sodio por una solución agua-etanol (90/10) y alginato de sodio.

5 b) Se calentó a 44-46° C bajo agitación hasta obtener una solución a partir de la suspensión que contiene alginato de sodio, polisorbato 60, bicarbonato de potasio, y diclofenac potásico que se incorporó lentamente y conservando la temperatura durante toda la reacción de gelificación con la solución de cloruro de calcio.

El mayor porcentaje de etanol favoreció la disolución de diclofenac potásico en la mezcla formada por alginato de sodio, polisorbato 60 y bicarbonato de sodio y permitió continuar el procedimiento a temperatura de 44-46°C.

10 **EJEMPLO III – Preparación de microcápsulas entéricas de alginato que contienen diclofenac potásico y son de liberación a pH 6,8 o superior**

Microcápsulas entéricas de diclofenac potásico fueron elaboradas de acuerdo al procedimiento descrito en el EJEMPLO I con las siguientes modificaciones:

15 a) Se reemplazó la mezcla agua-etanol (95/5 %) que contiene alginato de sodio con una solución agua-etanol (50/50) que contiene alginato de sodio

20 b) Se calentó a 28-30°C bajo agitación hasta obtener una solución a partir de la suspensión que contiene alginato de sodio, polisorbato 60, bicarbonato de potasio y diclofenaco potásico que se incorporó lentamente y conservando la temperatura durante toda la reacción de gelificación con la solución de cloruro de calcio.

La disolución completa de los componentes de la mezcla en etanol-agua (50/50) permitió realizar el procedimiento a temperatura inferior a (28-30°C).

25 **EJEMPLO IV – Preparación de microcápsulas entéricas de alginato que contienen diclofenac sódico y son de liberación a pH 6,8 o superior**

30 a) En reactor de acero inoxidable con agitación a hélice (2000 r.p.m.) se incorporaron sucesivamente agua desionizada (19 litros) y etanol (1 litro), se calentó a 44-46°C y se incorporó bajo agitación polisorbato 60 (0,02 kg) y alginato de sodio (0,39 kg). La agitación se mantuvo hasta disolución total.

b) A la solución anterior bajo agitación y conservando la temperatura (44-46°C) se agregó bicarbonato de sodio (0,62 kg) y diclofenac sódico (0,94 kg). Se agitó durante aproximadamente 1 hora hasta disolución total.

35 c) La solución anterior se transfirió a un tanque de acero inoxidable presurizable.

40 d) Paralelamente, en tanque de acero inoxidable con fondo plano, placa cribada en su parte inferior cubierta con una malla N° 40 y agitador a hélice se incorporaron 120 litros de agua y 1,50 kg de cloruro de calcio y se disolvió con agitación.

e) La solución de diclofenac sódico y otras sustancias contenida en el tanque presurizable fue incorporada a la solución de cloruro de calcio contenida en el reactor con placa cribada bajo las siguientes condiciones operativas:

45 1) La incorporación se hizo bajo presión (1 kg.).

2) Se conservó la temperatura de 44-46°C durante toda la incorporación.

50 3) La solución de alginato de sodio, polisorbato 60, bicarbonato de sodio y diclofenac sódico se hizo pasar a través de un sistema formado por 2 puntas de 0,8 mm. de diámetro de pico y un dispersor con alta velocidad de giro para incorporar esta solución en forma de pequeñas gotas al medio de gelificación.

55 4) La incorporación se realizó en forma lenta (1,5 horas).

f) Finalizada la incorporación, las microcápsulas se dejaron en contacto con la solución durante 15 minutos, se filtró en el mismo reactor cribado y lavó 2 veces con agua desionizada por resuspensión.

60 g) Las microcápsulas aisladas y sin secado previo fueron resuspendidas en una solución de alginato de sodio al 0,1% con agitación durante 30 minutos.



h) Previa separación por filtración, fueron secadas en secadero a lecho fluido y tamizadas sucesivamente por mallas 250 y 1000. Siendo de elección la fracción comprendida entre ambas mallas.

5 Las microcápsulas secas fueron tamizadas y se seleccionó para la elaboración de la composición farmacéutica de elección la fracción comprendida entre mallas 250 y 1000.

La fracción de microcápsulas obtenidas y seleccionadas (3,600 kg.) demostró:

10 a) Contenido: 58,2 mg de diclofenac sódico por cada 100 mg de microcápsulas. Humedad: 8,4% (63% en microcápsulas secas)

b) Disolución:

15 1) A pH intestinal simulado (HCL 0,1 N) durante 2 horas y bajo agitación (50 rpm) la liberación de diclofenac sódico fue baja (1,18%).

2) Transcurridas las 2 horas a pH ácido se realizó cambio de pH llevando las microcápsulas a pH duodenal simulado (buffer fosfato pH 6,8). Bajo agitación a 50 rpm se tomaron muestras a los 5, 15, 30 y 45 minutos posteriores al cambio de pH.

20 El porcentaje de diclofenac sódico disuelto fue respectivamente de 26,44% a los 5 minutos, 52,66% (a los 15 minutos), 72,44% a los 30 minutos y 82,96% a los 45 minutos.

c) Sabor: Se observó muy poco sabor desagradable y astringencia característicos de diclofenac sódico.

25 **EJEMPLO V – Preparación de microcápsulas entéricas de alginato que contienen diclofenac epolamina y son de liberación a pH 6,8 o superior**

Microcápsulas entéricas de diclofenac epolamina fueron elaboradas de acuerdo al EJEMPLO I, bajo las siguientes modificaciones:

a) Se reemplazó la mezcla formada por 95% de agua, 5% de etanol alginato de sodio mencionada en EJEMPLO I por 90% de agua, 10% de etanol y alginato de sodio, y

b) Se calentó a 44-46°C y agitó hasta obtener una solución a partir de la suspensión que contiene alginato de sodio, polisorbato 60, bicarbonato de sodio y diclofenac epolamina, que se incorporó lentamente y conservando la temperatura durante toda la reacción de gelificación con la solución de cloruro de calcio.

Las microcápsulas entéricas obtenidas demostraron:

a) Contenido fue de 53,9 mg. de diclofenac epolamina por cada 100 mg. de microcápsulas con una humedad del 7,9% (58,1% sobre microcápsulas secas).

b) Resistencia a pH ácido y liberación de diclofenac epolamina a pH superior a 6,8.

c) Sabor: ausencia de sabor desagradable y astringencia.

**EJEMPLO VI – Preparación de cápsulas orales multiparticuladas que contienen 75 mg de diclofenac sódico en microcápsulas entéricas y 10 mg de pellets de omeprazol**

Fueron preparadas incorporando en máquina automática y por cápsula el equivalente a 75 mg de diclofenac sódico bajo la forma de microcápsulas entéricas de diclofenac sódico y 10 mg de omeprazol bajo la forma de pellets.

- Se usaron cápsulas de tipo Coni Snap.

30 Para ambos principios activos las cantidades mencionadas fueron corregidas por peso y de acuerdo al contenido determinado previamente para las microcápsulas o pellets.

Las cápsulas fueron acondicionadas en blíster de tipo Poliamida orientada O.P.A 25-PVC 60/ aluminio.

**a) Estudio farmacológico experimental**

35 La mezcla formada por el equivalente a 75 mg. de diclofenac potásico bajo la forma de microcápsulas y 10 mg. de omeprazol bajo la forma de pellets con la cual se elaboran las cápsulas mencionadas fue evaluada farmacológicamente para determinar la mayor tolerancia gástrica que determina la presencia del inhibidor de la bomba protónica.

La evaluación se realizó en ratas Dawley adultas de ambos sexos.

Se utilizó el método de Pisanti- Volterra continuando el estudio mencionado en Ejemplo I, pero en presencia del inhibidor de la bomba protónica.

- 5 Los términos de comparación fueron a) diclofenac potásico principio activo puro b) diclofenac potásico bajo la forma de microcápsulas elaboradas según Ejemplo I, c) diclofenac potásico y bicarbonato de sodio en polvo para preparar solución de administración oral (sobres de producto Volfast).

10 Se administraron dosis crecientes de la mezcla y de los referentes expresadas por el contenido de diclofenac potásico e incluyendo dosis de diclofenac superiores a las terapéuticas.

Con la administración de dosis repetidas, se incrementa la protección de la asociación, en comparación con el efecto irritante gástrico del antiinflamatorio solo.

- 15 El resultado indicó que el efecto ulcerógeno de la mezcla que contiene diclofenac potasico sobre la mucosa gástrica de ratas fue marcado o totalmente suprimido (según las dosis administradas) en la mezcla formada por diclofenac potasico (75 mg.) y pellets de omeprazol (10 mg.) también se observó diferencia significativa y mayor efecto ulcerogénico en los tres términos de comparación mencionados

## 20 **b) Estudio farmacocinético de las cápsulas conteniendo la asociación: diclofenac 75 mg y omeprazol 10 mg**

**Objetivos:** Determinar en 18 voluntarios sanos los niveles plasmáticos de Diclofenac y Omeprazol alcanzados luego de una administración única de: 1 cápsula conteniendo 10 mg de Omeprazol en pellets de liberación entérica y 75 mg de Diclofenac microencapsulado gastrorresistente preparado de acuerdo con la presente invención.

- 25 **Material y métodos:** Se seleccionaron según normas habituales, un total de 18 voluntarios sanos, de ambos sexos, de edad entre 21 y 50 años, quienes no consumieron medicamento alguno en los 15 días previos al estudio y mantuvieron un ayuno de por lo menos 8 horas, previo a la administración del medicamento. Los sujetos tomaron una cápsula conteniendo 10 mg de Omeprazol con cubierta gastrorresistente y 75 mg de Diclofenac microencapsulado, con 200 ml de agua. Luego, se les tomó 11 muestras de sangre de 10 ml c/u a lo largo de 9 horas de evaluación, una basal y 10 luego de la administración de la cápsula, a los 10; 20; 30; 60; 90; 120; 150; 180; 360 y 540 minutos.

35 Los sujetos no ingirieron líquidos o alimentos por al menos 2 horas luego de la administración del comprimido en estudio. Se ofreció una dieta estandarizada durante el transcurso del estudio. Tras la administración de la formulación con Diclofenac y Omeprazol, los participantes permanecieron internados en el centro médico durante 10 horas.

### 40 ***Técnica para la determinación de Diclofenac-Omeprazol en muestras de suero***

Para la determinación simultánea de Diclofenac-Omeprazol, por HPLC, se extrajo el suero con diclorometano mediante un método de separación líquido a líquido. El estándar interno fue fenobarbital. Se monitoreó con un detector UV, a una longitud de onda de 215 nm, y a una temperatura de 40 °C. Se utilizó una columna Nucleodur Gravity C8 250/4 de 5µm.

45 Limites de cuantificación: Diclofenac: 20 ng/ml, Omeprazol: 5 ng/ml

### ***Resultados:***

50 Para Diclofenac (todos los valores son expresados como media +/- desviación estándar):

Área Bajo la Curva, concentración en función de tiempo (ng/ml/h): ABC<sub>0-30</sub>: 11,06 ± 13,49; ABC<sub>0-60</sub>: 89,49 ± 84,99; ABC<sub>0-150</sub>: 686,96 ± 370,89; ABC<sub>0-180</sub>: 884,53 ± 403,96; ABC<sub>0-360</sub>: 1470,53 ± 571,03; ABC<sub>0-540</sub>: 1599,70 ± 615,27. C Max (en ng/ml): 621,83 ± 261,10. T Max (horas): 2,11 ± 0,63.

55 Para Omeprazol (todos los valores son expresados como media +/- desviación estándar):

60 Área Bajo la Curva, concentración en función de tiempo (ng/ml/h), expresado como media +/- desviación estándar (DE): ABC<sub>0-30</sub>: 1,80 ± 2,42; ABC<sub>0-60</sub>: 22,80 ± 24,28; ABC<sub>0-150</sub>: 125,15 ± 81,16; ABC<sub>0-180</sub>: 139,41 ± 95,34; ABC<sub>0-360</sub>: 180,28 ± 162,35; ABC<sub>0-540</sub>: 186,49 ± 176,28. C Max (ng/ml): 126,91 ± 87,58. T Max (horas): 1,40 ± 0,45.

**Conclusiones:** Los resultados del estudio farmacocinético realizado, informan valores plasmáticos dentro de los rangos esperados, de acuerdo a la bibliografía, para la dosificación única de Diclofenac 75 + Omeprazol 10 mg.

**Concentración Plasmática de Diclofenac en ng/ml**

Minuto	VOL.1	VOL.2	VOL.3	VOL.4	VOL.5	VOL.6	VOL.7	VOL.8	VOL.9	VOL.10	VOL.11	VOL.12	VOL.13	VOL.14	VOL.15	VOL.16	VOL.17	VOL.18	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	10	0	0	0	29	0	0	26	0	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	56	82	81	10	0	99	45	0	22	35	0	0	0	0	0	0
30	0	0	175	136	288	275	23	57	106	150	12	33	131	0	0	8	0	7	0
60	0	38	521	613	435	513	303	112	270	395	28	56	297	64	0	520	46	35	0
90	72	94	776	745	511	499	276	204	341	524	54	301	531	353	94	741	611	471	0
120	201	301	964	655	411	475	264	331	298	242	141	280	460	316	252	796	1266	317	0
150	389	886	1156	632	335	394	426	531	294	201	358	356	286	417	415	585	548	224	0
180	641	784	556	37	195	173	432	433	154	139	283	659	213	243	77	326	316	129	0
360	106	52	135	29	84	54	120	29	33	49	34	142	49	41	49	146	42	48	0
540	20	12	32	9	19	8	51	6	6	23	11	35	0	10	39	0	5	24	0

5

**Concentración Plasmática de Omeprazol en ng/ml**

Minuto	VOL.1	VOL.2	VOL.3	VOL.4	VOL.5	VOL.6	VOL.7	VOL.8	VOL.9	VOL.10	VOL.11	VOL.12	VOL.13	VOL.14	VOL.15	VOL.16	VOL.17	VOL.18	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0
20	0	0	6	15	11	7	0	0	7	11	0	0	10	0	0	0	0	0	0
30	0	0	19	53	25	23	8	5	14	18	1	0	58	0	0	6	0	6	0
60	0	29	124	88	140	23	62	25	135	50	58	12	71	71	0	378	0	12	0
90	57	80	65	39	56	12	122	28	96	27	72	133	34	268	71	202	62	139	0
120	70	149	34	19	50	9	51	32	43	15	42	74	16	54	77	165	213	64	0
150	30	122	22	11	17	6	17	16	19	9	16	43	9	21	43	102	87	23	0
180	16	63	10	0	10	6	6	7	9	5	9	31	6	15	9	159	50	6	0
360	10	9	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	7	44	0	0	0
540	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

**EJEMPLO VII – Preparación de cápsulas orales multiparticuladas que contienen 50 mg de diclofenac sódico en microcápsulas entéricas y 10 mg de pellets de omeprazol**

10 Fueron preparadas de acuerdo al procedimiento descrito en EJEMPLO VI, pero incorporando en cada cápsula el equivalente a 50 mg de diclofenac sódico bajo la forma de microcápsulas entéricas de liberación inmediata de diclofenac sódico y 10 mg de omeprazol bajo la forma de pellets. Ambos corregidos por título.

**EJEMPLO VIII – Preparación de polvo para suspensión oral que contiene 75 mg de diclofenac potásico en microcápsulas entéricas y 10 mg de pellets de omeprazol**

20 Fueron preparados 1000 unidades dosificando en equipo con dos etapas de llenado los principios activos pellets de omeprazol y diclofenac potásico microencapsulado entérico preparado con el proceso de la presente invención en mezcla previa formada por excipientes de uso habitual farmacéutico (Manitol polvo, Almidón de maíz seco, Primojel, Aerosil 200, Avicel CI 661), saborizantes (Manzana Durarome, Limón Durarome) y edulcorantes (sucralosa y azúcar en cantidad suficiente por un peso final de 2000 mg por dosis unitaria. Los sobres fueron de tipo folia triple.

**EJEMPLO IX– Preparación de polvo para suspensión oral que contiene 10 mg de pellets de omeprazol y 50 mg de diclofenac potásico en microcápsulas entéricas preparado con el proceso de la presente invención.**

25 Fueron preparados según el EJEMPLO VIII.

**EJEMPLO X – Preparación de polvo para suspensión oral que contiene 75 mg de diclofenac sódico en microcápsulas entéricas y 10 mg de pellets de omeprazol**

Fueron preparados de acuerdo al Ejemplo VIII.

**EJEMPLO XI – Preparación de polvo para suspensión oral que contiene 50 mg de diclofenac sódico en microcápsulas entéricas y 10 mg de pellets de omeprazol**

30

Fueron preparados de acuerdo al EJEMPLO IX.

**EJEMPLO XII – Preparación de cápsulas elaboradas solamente con las microcápsulas descritas de diclofenac o una de sus sales y que contienen optativamente entre 25 y 100 mg de principio activo.**

Fueron elaboradas según se indica en EJEMPLO VI.

5 **EJEMPLO XIII – Preparación de polvo para suspensión con microcápsulas entéricas de diclofenac o una de sus sales.**

10 Fueron preparadas en forma similar cuatro composiciones farmacéuticas de 2000 unidades de polvo para suspensión conteniendo cada composición en sobres el equivalente a 25, 50, 75 y 100 mg de diclofenac potásico principio activo puro bajo la forma de microcápsulas entéricas de diclofenac potásico elaboradas con el procedimiento de la presente invención previa mezcla de la microcápsulas en ambiente con baja humedad con excipientes de uso habitual farmacéutico (Manitol polvo, almidón de maíz seco, Primojel, Aerosil 200 Avicel C I 661) agentes saborizantes (Manzana Durarome, Limon Durarome) y edulcorantes (sucralosa) y azúcar en cantidad suficiente para un peso final de 2000 mg por dosis unitaria. Los sobres utilizados fueron triple folia.

15 Con el mismo procedimiento se prepararon composiciones farmacéuticas bajo la forma de polvo para suspensión en sobres con microcápsulas de diclofenac sódico y microcápsulas de diclofenac epolamina elaboradas según el procedimiento de la presente invención con un contenido por unidad posológica equivalente a 25, 50, 75 y 100 mg de principio activo puro en cada caso.

20 La suspensión en agua, previa a la administración demostró sabor agradable y ausencia de grumos o formación de precipitado indeseable.

25 **EJEMPLO XIV – Preparación de comprimidos multiparticulados masticables con las microcápsulas descritas que contienen 75 mg de diclofenac sódico, principio activo puro.**

Fueron elaborados según la siguiente secuencia de operaciones.

Etapa 1)

30 Pasar por tamiz 1000 micrones e incorporar a una mezcladora adecuada:

- Diclofenac sódico 150 gramos (bajo la forma de diclofenac sódico microencapsulado preparado con el procedimiento de la presente invención, y corregido por título. Considerando que 1 gramo de microencapsulado equivale a aproximadamente 0,590 gramos de diclofenac sódico) junto con 175,24 gramos de Manitol y granular

35 Etapa 2 )

Mezclar durante 15 minutos

40 Etapa 3)

Pasar por tamiz de 1000 micrones e incorporar a mezcladora adecuada:

- 180 gramos de Celulosa microcristalina (Avicel PH 200) , 120 gramos de Celulosa microcristalina (Avicel CE 15), 45 gramos de Carboximetil almidón (Primojel), 11,26 gramos de Anhidrido silícico coloidal (Aerosil 200) y 48 gramos de Acido fumárico.

Etapa 4)

50 Mezclar durante 30 minutos.

Etapa 5)

Incorporar a la mezcla obtenida en Etapa 4 la obtenida en Etapa 2 y mezclar durante 30 minutos

55 Etapa 6)

Pasar por tamiz de 1000 micrones e incorporar a mezclador:

- 4,50 gramos de Sucralosa, 6,00 gramos de estearato de magnesio y 10,0 gramos de Esencia de Uva Durarome.

Etapa 7)

Mezclar durante 5 minutos

Etapa 8 )

- 5 Comprimir la mezcla de polvos en compresora a un peso teórico de 375 mg.
- Se obtuvieron aproximadamente 2000 comprimidos con las siguientes características:
- 10 - Peso promedio 375 mg. ( 365,63 mg.-384,37 mg )- Friabilidad menor a 0,5%-Tiempo de disgregación menor a 15 minutos (Medio: agua) y se acondicionaron en blísteres de PVC 250 micrones / PVD 60 gramos / metro cuadrado—Ambar (Aluminio).
- 15 Por el mismo procedimiento fueron elaborados comprimidos que contienen 25, 50 y 100 mg. de diclofenac sódico bajo la forma de microcápsulas según la presente invención.
- Los comprimidos masticables demostraron sabor agradable.
  - Similares comprimidos masticables fueron preparados con microcápsulas entéricas de diclofenac, diclofenac potásico y diclofenac epolamina.
- 20

**Estudio Clínico:**

**Tolerabilidad gastrointestinal a diclofenac comprimidos masticables gastroresistentes en pacientes gastrolábiles con patología musculoesquelética aguda**

25 Se evaluó la tolerabilidad digestiva y eficacia de los comprimidos masticables que contienen 50 mg de Diclofenac microencapsulado entérico sin agregado de agentes de recubrimiento, como principio activo, en pacientes gastrolábiles con antecedentes de intolerancia digestiva leve o moderada a antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y patología musculoesquelética aguda, susceptible de tratamiento con diclofenac.

30

**Métodos:** Ensayo prospectivo, abierto, multicéntrico. Pacientes ambulatorios con patología musculoesquelética aguda y antecedentes de intolerancia gástrica a AINES. Se indicó tratamiento con Diclofenac Masticable 50 mg, 1-3 veces por día, durante 7 a 14 días. Se evaluó tolerabilidad con respecto a AINES usados anteriormente. La eficacia fue evaluada mediante un cuestionario de Impresión General del Paciente (PGI) y por una Escala Visual Análoga para dolor (EVA).

35

**Resultados:** Fueron evaluados 54 pacientes. Con una mediana de edad de 53 años. El 78% de los pacientes recibieron 150 mg/día y el 22% recibieron 100 mg/día. El tiempo promedio de tratamiento fue de 10,35± 2,84 días. Los pacientes presentaron buena tolerabilidad. Los eventos adversos gástricos se observaron en el 5,55% de los tratados. Según el cuestionario PGI, 92,45% de los pacientes refirieron mejoría del dolor con el tratamiento. Según el registro de la EVA para dolor, el valor basal fue de 6,34+/-1,49 y el valor postratamiento 2,01+/-1,40, p<0,01 (según test de Student). En el análisis comparativo que realizaron los pacientes con respecto a otros AINES mal tolerados utilizados anteriormente, el 88,68% refirió haber tolerado mejor esta nueva formulación de Diclofenac en comprimidos masticables.

40

45

**Conclusiones:** Los comprimidos masticables que contienen 50 mg de Diclofenac Sódico demostraron eficacia terapéutica conveniente y lo más significativo fue la tolerancia en los pacientes gastrolábiles (con intolerancia previa a AINES), atribuible a la presencia en la composición de Diclofenac Sódico bajo la forma de microcápsulas entéricas elaboradas según la presente invención que permiten ser masticadas sin perder su propiedad.

50

Similares comprimidos masticables fueron preparados con microcápsulas entéricas de diclofenac, diclofenac potásico y diclofenac epolamina.

**EJEMPLO XV--- Preparación de microcápsulas de liberación prolongada a partir de microcápsulas entéricas y de composición homogénea que contienen diclofenac sódico**

100 gramos de microcápsulas entéricas de diclofenac sódico de liberación rápida a pH 6,8 o superior elaboradas según el ejemplo IV anterior se transformaron en microcápsulas de liberación prolongada según la siguiente secuencia:

60

- a) fueron recubiertas por spray en equipo Vector Modelo MFL.01 (Vector Micro Fluid Bed Dryer, Modelo MFL.01) lentamente y durante 2 horas, con 47 gramos de una suspensión en etanol-agua (95/ 5 %) que contiene trietilacetato (1.0%), talco (1.6%) y metacrilato de amonio copolímero tipo B (Eudragit® RS) (6.36%) bajo las siguientes condiciones operativas:
- 65

- T inlet (temperatura de ingreso de la suspensión) 35°C
- T product (temperatura del lecho de microcápsulas) 25-30°C
- Nozzle Air (presión del aire de atomización) 8,5 psi
- Pump seed (velocidad de rotación de la bomba inyectora) 10-17 rpm
- Air Flow (flujo de aire) 70 LPM (litros por minuto)

5 b) las microcápsulas recubiertas y separadas se someten a 40°C durante 24 horas en estufa con circulación forzada de aire.

10 c) finalmente fueron acondicionadas en recipiente de cierre hermético.

Analíticamente se demostró que previo tratamiento durante 1 hora en medio de ácido clorhídrico (aparato USP, tipo 2 (paletas) a 100 rpm y 37°C) las microcápsulas a pH 6,8 (en buffer fosfato trisódico a 100 rpm y 37°C) liberan: en 2 horas hasta el 40% del diclofenac sódico que contienen, en 4 horas hasta el 70% y en 6 horas más del 80% de su contenido.

15 **EJEMPLO XVI-- Preparación de cápsulas orales multiparticuladas que contienen 100 mg de diclofenac sódico bajo la forma de microcápsulas entéricas de liberación prolongada y 20 mg de omeprazol bajo la forma de pellets.**

20 Fueron preparadas 2000 cápsulas de acuerdo al Ejemplo VI incorporando 100 mg de diclofenac sódico bajo la forma de microcápsulas de liberación prolongada elaboradas según el ejemplo XV.

25 Las cápsulas demostraron analíticamente que a pH 6,8 liberan: a) en dos horas no menos del 40% del diclofenac del diclofenac sódico que contienen; b) en cuatro horas el porcentaje liberado fue superior al 70% e inferior al 90%; c) en seis horas el porcentaje liberado en los tres lotes fue superior al 80%.

30 **EJEMPLO XVII—Preparación de comprimidos multiparticulados masticables que contienen 100 mg de diclofenac sódico bajo la forma de microcápsulas de liberación prolongada.-**

Tres lotes de 2000 comprimidos masticables que contienen 100 mg de diclofenac sódico bajo la forma de microcápsulas de liberación prolongada fueron elaborados según el procedimiento descrito en Ejemplo XIV utilizando microcápsulas de liberación prolongada preparadas según Ejemplo XV.

35 El porcentaje de liberación de diclofenac sódico a pH 6,8 a las dos, cuatro y ocho horas fue similar al indicado en Ejemplo XVI.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de elaboración de microcápsulas entéricas de alginato de calcio de composición homogénea que contienen diclofenac o una de sus sales,

caracterizado por que comprende las siguientes etapas:

- 5
- A) preparar una solución de una sal de alginato, seleccionada entre alginato de sodio, potasio o amonio, en agua-etanol y disolver bajo agitación diclofenac o una de sus sales en presencia de un tensioactivo seleccionado de entre el grupo constituido por sorbitán monoestearato, sorbitán monooleato, polioxietilén sorbitán monoestearato, polioxietilén sorbitán monooleato, polioxietilén sorbitán monolaurato y bicarbonato de sodio, a una temperatura inferior a 60°C;
- 10
- B) incorporar la solución obtenida en A) a una solución de cloruro de calcio controlando la temperatura inferior a 60°C, durante todo el proceso;
- 15
- C) resuspender las microcápsulas formadas y aisladas sin secado previo en una solución de dicha sal de alginato, con una concentración entre 0,05% y 0,1%, en agitación durante 30 a 120 minutos a temperatura ambiente;
- 20
- D) separar por filtración, secar y tamizar sucesivamente por mallas de 1000 y 250 micrones, seleccionando para la elaboración de la composición farmacéutica solamente la fracción de microcápsulas obtenidas y de tamaño comprendido entre ambas mallas, en el que las microcápsulas obtenidas y seleccionadas tienen un contenido de principio activo superior al 55%;
- 25
- E) y opcionalmente, convertir las microcápsulas así obtenidas en microcápsulas de liberación prolongada.

2. Procedimiento de elaboración de microcápsulas entéricas según la reivindicación 1, caracterizado por que dicha etapa B) se realiza durante 2 a 4 horas, preferentemente durante 3 horas.

3. Procedimiento de elaboración de microcápsulas entéricas según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por que dichas microcápsulas contienen menos de 10%, preferentemente menos de 5%, de cristales de diclofenac, y por que comprende la secuencia de operaciones siguiente:

- A)
- 35
- i) preparar una solución de dicha sal de alginato en agua - etanol a temperatura ambiente y con agitación;
- ii) incorporar a la solución anterior bicarbonato de sodio, polioxietilén sorbitán monoestearato, diclofenac o una de sus sales y agitar durante 2 horas para obtener una solución a temperatura inferior a 60°C;
- B)
- 40
- i) transferir la mezcla anterior a un primer reactor de acero inoxidable presurizable;
- ii) paralelamente, en un segundo reactor con fondo plano, con una placa cribada inferior y con una malla metálica N° 40, preparar con agitación y a temperatura ambiente una solución de cloruro de calcio con una concentración igual o inferior a 10 % P/V, preferentemente a 5% P/V;
- iii) transferir bajo presión la mezcla contenida en el primer reactor presurizable al segundo reactor con fondo plano a través de un conducto de acero inoxidable de doble camisa calentado con vapor para mantener la temperatura de la mezcla que lo atraviesa por debajo de 58-60°C, y que la solución se incorpore al medio de gelificación contenido en el segundo reactor;
- 45
- iv) dejar en contacto las microcápsulas formadas durante 15 minutos en el medio de reacción, separarlas por filtración;
- C) resuspenderlas en una solución con bajo contenido de dicha sal de alginato en agitación durante 30-120 minutos a temperatura ambiente;
- D)
- i) separar por filtración las microcápsulas, secar y tamizar sucesivamente por mallas 1000 y 250 micrones;
- ii) seleccionar la fracción de microcápsulas entéricas de tamaño entre 250 y 1000 micrones, descartando las microcápsulas con tamaño inferior a 250 micrones y con tamaño superior a 1000 micrones.

4. Procedimiento de elaboración de microcápsulas entéricas según la reivindicación 3, caracterizado por que la incorporación en dicha etapa B) iii) se realiza durante 2 a 3 horas, preferentemente durante 3 horas.
5. Procedimiento de elaboración de microcápsulas entéricas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que la mezcla de agua-etanol se encuentra presente en una relación de 95/5% y la solución contiene diclofenac potásico, una sal de alginato, seleccionada entre alginato de sodio, potasio o amonio, bicarbonato de sodio y polisorbato 60 y se obtiene a una temperatura por debajo de 58-60°C.
6. Procedimiento de elaboración de microcápsulas entéricas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que la mezcla agua-etanol se encuentra presente en una relación de 90/10% y la solución contiene diclofenac potásico, una sal de alginato, seleccionada entre alginato de sodio, potasio o amonio, bicarbonato de sodio y polisorbato 60 y se obtiene a 44-46°C e incorpora a otra solución que contiene cloruro de calcio.
7. Procedimiento de elaboración de microcápsulas entéricas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que contienen diclofenac potásico, y por que la mezcla agua-etanol está presente en una relación de 50/50% y la solución que contiene diclofenac potásico, una sal de alginato, seleccionada entre alginato de sodio, potasio o amonio, bicarbonato de sodio y polioxietilén sorbitán monoestearato se obtiene calentando solamente a 28-30°C y finalmente se incorpora a la solución que contiene cloruro de calcio.
8. Procedimiento de elaboración de microcápsulas entéricas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que contienen diclofenac sódico, y por que la preparación de una solución en agua-etanol (95/5%) que contiene diclofenac sódico, una sal de alginato, seleccionada entre alginato de sodio, potasio o amonio, bicarbonato de sodio y polioxietilén sorbitán monoestearato se realiza a una temperatura inferior a 60°C y dicha solución formada se incorpora bajo agitación a una solución de cloruro de calcio.
9. Procedimiento de elaboración de microcápsulas entéricas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que contienen diclofenac sódico, y por que la preparación de una solución en una mezcla agua-etanol (95/5) que contiene diclofenac sódico, una sal de alginato, seleccionada entre alginato de sodio, potasio o amonio, bicarbonato de sodio y polioxietilén sorbitán monoestearato se realiza a una temperatura entre 44-46°C y dicha solución formada se incorpora a otra solución que contiene cloruro de calcio.
10. Procedimiento de elaboración de microcápsulas entéricas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que contienen diclofenac epolamina con por lo menos 10%, preferentemente menos de 5%, de cristales de diclofenac epolamina, y por que la preparación de una solución en agua-etanol (90/10) que contiene diclofenac epolamina, una sal de alginato, seleccionada entre alginato de sodio, potasio o amonio, bicarbonato de sodio, polioxietilén sorbitán monoestearato se realiza a una temperatura entre 44-46°C y dicha solución formada se incorpora a otra solución que contiene cloruro de calcio.
11. Procedimiento de elaboración de microcápsulas entéricas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado por que dicha etapa E comprende además:
- E1) recubrir las microcápsulas entéricas con una suspensión en agua-etanol que contiene de 0,5% a 1% de trietilacetato, preferentemente 1% de trietilacetato, de 1,2% a 1,8% de talco, preferentemente 1,6% de talco, y entre 5,0% y 7,0% de metacrilato de amonio copolímero tipo B, preferentemente 6,3% de metacrilato de amonio copolímero tipo B, utilizando un espray;
- E2) mantener las microcápsulas en contacto con la suspensión, preferentemente durante 2 horas, conservando la temperatura de las microcápsulas que se deben recubrir a 25-30°C durante toda la operación; y
- E3) separar las microcápsulas recubiertas y secar en estufa bajo corriente de aire, preferentemente durante 24, horas a una temperatura inferior a 40°C,
- para obtener unas microcápsulas de liberación prolongada.
12. Composición farmacéutica multiparticulada de uso oral bajo la forma de cápsulas, polvo para suspensión en agua o comprimidos masticables caracterizada por que comprende 25 a 100 mg de diclofenac o una de sus sales sódica, potásica, o de epolamina bajo la forma de microcápsulas entéricas elaboradas con un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
13. Composición farmacéutica multiparticulada de uso oral bajo la forma de cápsulas, polvo para suspensión en agua o comprimidos masticables según la reivindicación 12, caracterizada por que dichas microcápsulas no liberan más de 2% de diclofenac o una de sus sales y preferentemente menos de 1% en un medio ácido durante 2 horas bajo agitación y liberan no menos de 90% del principio activo que contienen en 30 minutos a pH 6,8 o superior asimismo bajo agitación.



- 5 14. Composición farmacéutica multiparticulada de uso oral bajo la forma de cápsulas, polvo para suspensión o comprimidos masticables según la reivindicación 12, caracterizada por que comprende 10 a 40 mg de un inhibidor de la bomba de protones seleccionado entre omeprazol, esomeprazol, lanzoprazol y pantoprazol, bajo la forma de pellets de comportamiento entérico, y es preferentemente pellets de omeprazol.
- 10 15. Composición farmacéutica multiparticulada de uso oral según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, caracterizada por que la mezcla de microcápsulas que se utilizan para la elaboración de la composición farmacéutica no contiene microcápsulas de tamaño inferior a 250 micrones y tampoco contiene microcápsulas de tamaño superior a 1000 micrones.
- 15 16. Composición farmacéutica multiparticulada de uso oral caracterizada por que se presenta bajo la forma de comprimidos masticables de sabor agradable que contienen 100 mg de diclofenac o una de sus sales bajo la forma de microcápsulas entéricas de liberación prolongada preparadas según el procedimiento según la reivindicación 11.
- 20 17. Composición farmacéutica multiparticulada de uso oral en forma de cápsulas, comprimido masticable y polvo para suspensión según la reivindicación 12, caracterizada por que comprende una mezcla de dichas microcápsulas entéricas y microcápsulas entéricas de liberación prolongada.
18. Composición farmacéutica multiparticulada de uso oral del tipo comprimido masticable y polvo para suspensión según la reivindicación 17, caracterizada por que comprende un inhibidor de la bomba de protones seleccionado de entre omeprazol, esomeprazol, lanzoprazol, pantoprazol; preferentemente omeprazol, en una cantidad comprendida entre 10 mg y 40 mg.