

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 599 629**

51 Int. Cl.:

A61K 39/12 (2006.01)

A61K 38/02 (2006.01)

A61K 39/17 (2006.01)

A61K 39/215 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.12.2013 PCT/EP2013/076470**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.06.2014 WO14090975**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.12.2013 E 13817905 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016 EP 2931256**

54 Título: **Una emulsión que contiene una sustancia medicinal no viva**

30 Prioridad:

14.12.2012 EP 12197191

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

02.02.2017

73 Titular/es:

INTERVET INTERNATIONAL B.V. (100.0%)

Wim de Körverstraat 35

5831 AN Boxmeer, NL

72 Inventor/es:

MOMBARG, ERWIN;

JANSEN, THEODORUS y

JAGT, HENRICUS JOHANNES MARIA

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 599 629 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

Una emulsión que contiene una sustancia medicinal no viva

5 **Antecedentes de la invención**

La presente invención pertenece a una emulsión que comprende una fase acuosa y una fase oleosa, conteniendo la fase acuosa una sustancia medicinal no viva. La invención pertenece también a un método para proteger una sustancia medicinal, presente en una fase acuosa emulsionada con una fase oleosa, de la interacción con la fase oleosa, y a una vacuna que comprende como antígeno un microorganismo muerto o una subunidad de un microorganismo, estando presente el antígeno en la fase acuosa de la emulsión.

Las composiciones acuosas que contienen una sustancia medicinal no viva se conocen normalmente en la técnica de la medicina. Se pueden usar tal cual, por ejemplo, como pulverización o formulación para la administración oral. La estabilidad de la sustancia medicinal en la mayoría de los casos no es un problema cuando se compara con sustancias medicinales vivas tal como microorganismos vivos. En general, la descomposición química en agua es, para la mayoría de sustancias no vivas, fácil de controlar; por ejemplo, almacenando la composición a temperaturas bajas (2-8 °C) y protegiéndola del impacto de la radiación UV (almacenando normalmente las composiciones en una nevera normal). Asimismo, las formulaciones acuosas en general no tienen problemas de seguridad asociados con el fluido transportador ya que el agua no desencadena ninguna reacción adversa tras su administración, tanto de forma local (por ejemplo, a través de la boca) como de manera sistémica (por ejemplo, mediante aplicación intramuscular o tópica). Para algunas aplicaciones sin embargo, se prefiere la presencia de una fase oleosa, por ejemplo, para estimular la eficacia de la sustancia medicinal, (por ejemplo, el uso de un aceite adyuvante cuando la sustancia medicinal es un antígeno), o para crear una mejor biodisponibilidad (por ejemplo, el uso de un aceite para crear una aplicación tópica más eficaz). Por lo tanto, en la técnica es habitual crear una emulsión de la fase acuosa que contiene la sustancia medicinal y una fase oleosa.

Sumario de la invención

El solicitante reconoce que el uso de dicha emulsión puede ser perjudicial para la eficacia de la sustancia medicinal presente en la fase acuosa. En dicha emulsión, concretamente, existe una amplia superficie donde pueden interactuar la fase acuosa y la fase oleosa o sus constituyentes, disminuyendo posiblemente la eficacia de la sustancia medicinal. En particular, cuando se usa una sustancia medicinal no inerte tal como una molécula biológica o un microorganismo inactivado (muerto), posiblemente junto con un aceite no inerte tal como un aceite metabolizable, el impacto negativo de la presencia del aceite puede ser importante. Pero también cuando se usan aceites inertes, la presencia del aceite puede ser perjudicial, ya que, por ejemplo, la sustancia medicinal puede tender tanto a concentrarse en la superficie entre las dos fases, o ser más débil en la fase oleosa, como a interactuar con los aditivos de la fase oleosa, etc.

Es un objetivo de la presente invención proporcionar una emulsión mejorada que mitigue al menos los problemas que puedan surgir debido a la interacción de la sustancia medicinal con la fase oleosa. Con este fin se ha diseñado una emulsión de acuerdo con el preámbulo, en la que la fase acuosa comprende al menos un 30 % de p/p de azúcar. De forma sorprendente, se ha mostrado que añadiendo una gran cantidad de azúcar, se puede disminuir o incluso evitar una posible interacción entre la sustancia medicinal y los constituyentes de la fase oleosa. Se esperaba de antemano que añadiendo azúcar a la fase acuosa, proceso que disminuye inherentemente la polaridad de la fase acuosa, aumentaría la interacción entre la fase acuosa y la fase oleosa. Sin embargo, por el contrario a lo esperado, parece que la sustancia medicinal puede protegerse de un impacto negativo que sea el resultado de la interacción con (los constituyentes presentes en) la fase oleosa. Al lado de esto, se ha observado de manera sorprendente que no existen problemas de seguridad con esta nueva emulsión, incluso tras la administración intramuscular a pesar de la presencia de un azúcar potencialmente inmunógeno a una concentración muy alta.

La presente invención es muy ventajosa en la técnica de las vacunas no vivas (que contienen normalmente un microorganismo inactivado o una subunidad de un microorganismo como un antígeno), en la que la eficacia de la vacuna se basa normalmente en la presencia de una fase oleosa como adyuvante. Los aceites adyuvantes normales son ésteres etílicos de ácidos grasos (FAEE), Drakeol6 (disponible de Calumet Penreco, EE.UU.), aceite de semillas de algodón, ISA763A e ISA50 (ambos disponibles de Seppic, Francia), escualano, escualeno, Marcol® 52 (disponible de Exxon Chemicals, EE.UU.), acetato de alfa-tocoferilo, Miglyol 840 (Huls, Alemania). La presente invención puede mejorar la estabilidad de la vacuna protegiendo el antígeno de la interacción con la fase oleosa. En general, se puede fabricar una vacuna utilizando métodos conocidos en la materia que comprenden básicamente premezclar los antígenos (o una composición que contiene los antígenos) con un transportador farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un transportador líquido tal como agua (tamponada opcionalmente). Opcionalmente se añaden otras sustancias, tales como protectores, modificadores de la viscosidad u otros componentes dependiendo del uso previsto o de las propiedades requeridas de la vacuna.

Se señala que para una sustancia medicinal viva tal como una bacteria o virus atenuado vivo, se conoce el azúcar como estabilizante para crear un entorno en el que el microorganismo tenga un índice de supervivencia mayor que

sin el agente estabilizante presente. Sin embargo, la estabilización de un microorganismo vivo es un proceso completamente diferente de la protección de una sustancia no viva de la interacción con una fase oleosa. El problema que puede surgir cuando una sustancia medicinal no viva interactúa con una fase oleosa en una emulsión del transportador acuoso de la sustancia y la fase oleosa, ni siquiera está relacionado con el problema de crear un entorno en el que un microorganismo vivo sobreviva.

Definiciones

Una emulsión: un sistema disperso de dos fases líquidas inmiscibles, en el que está presente un agente emulsionante que estabiliza la interfase líquido-líquido. Normalmente, la fase dispersa comprende gotículas entre 0,05 y 100 nm. Un agente emulsionante es normalmente un agente de superficie activa (a menudo un detergente o un tensioactivo), pero puede ser también un compuesto que comprende partículas coloidales. Asimismo, se han descrito burbujas de aire microscópicas como agente emulsionante.

Una sustancia medicinal no viva: una sustancia que no es capaz de (auto)replicarse mediante un proceso esencialmente biológico y se puede usar para evitar, tratar o curar una enfermedad o trastorno de un animal vivo, en particular un ser humano o un animal no humano. Las sustancias medicinales no vivas son, normalmente, moléculas pequeñas, moléculas biológicas tales como anticuerpos, proteínas, polisacáridos y microorganismos inactivados (normalmente bacterias o virus muertos).

Acuoso: miscible en cualquier cantidad con agua a temperatura ambiente, es decir, que es miscible de tal manera que se puede formar una fase homogénea estable.

Un aceite: una sustancia que es líquida a temperatura ambiente y presión atmosférica, cuyo líquido no es miscible en cualquier cantidad con agua.

Una fase acuosa: una fase basada esencialmente en agua como medio transportador u otro disolvente acuoso, o una mezcla de agua y uno o más disolventes acuosos.

Una fase oleosa: una fase basada esencialmente en un aceite o una mezcla de aceites como medio transportador.

Un azúcar: cualquiera de un grupo de hidratos de carbono solubles en agua de peso molecular relativamente bajo y que tienen normalmente sabor dulce. El término "azúcar" incluye azúcares reductores (tales como fructosa y maltosa), azúcares no reductores (tales como sacarosa y trehalosa), alcoholes azucarados (tales como xilitol y sorbitol), ácidos azucarados (tales como ácido glucónico y ácido tartárico) y sus mezclas.

Inerte: en esencia, no es químicamente reactivo en condiciones ordinarias (es decir, presión normal y temperatura ambiente), careciendo de esta manera de cualquier participación sustancial en reacciones químicas. Normalmente, se requiere una gran cantidad de energía (de activación) para impulsar dichas reacciones, usualmente en la forma de calor, presión, radiación, etc., a menudo asistidas por catalizadores.

Un azúcar no polimérico: moléculas de azúcar monoméricas, diméricas, triméricas y oligoméricas, que comprenden como máximo seis moléculas de azúcar monoméricas.

Un agente biológicamente activo: cualquier proteína que tenga una estructura tridimensional de tal manera que la proteína sea capaz de inducir o interferir con un proceso fisiológico en un organismo vivo, tal como un proceso metabólico o un proceso inmunológico. El término proteína biológicamente activa puede denotar una proteína de longitud completa o uno de sus fragmentos. Los ejemplos de proteínas biológicamente activas son enzimas, toxinas, toxoides, cualquier (otra) proteína inmunológica (por ejemplo, una proteína superficial de un microorganismo o uno de sus fragmentos), un anticuerpo o uno de sus fragmentos, etc. Las vacunas incluyen normalmente una o más proteínas biológicamente activas, como parte tanto de un microorganismo vivo como de un microorganismo muerto, o como una subunidad aislada o expresada de forma recombinante de dicho microorganismo.

Metabolizable: que es degradable por un animal después de su administración a este animal usando en esencia uno o más de sus procesos metabólicos.

% p/p: porcentaje de peso sobre el peso total.

Una vacuna: una constitución adecuada para su aplicación a un animal, que comprende uno o más antígenos en una cantidad inmunológicamente eficaz (es decir, capaz de estimular el sistema inmunitario del animal diana suficientemente para reducir al menos los efectos negativos de un estímulo de los microorganismos naturales), que tras la administración al animal induce una respuesta inmunitaria para tratar una enfermedad o trastorno, es decir, ayudar en la prevención, mejora o curación de la enfermedad o el trastorno.

Realizaciones de la invención

En una primera realización, la sustancia medicinal comprende una proteína biológicamente activa. Aunque en la técnica se supone comúnmente que las proteínas biológicamente activas, como no están vivas, son razonablemente estables, el solicitante reconoció que cuando están presente en una fase acuosa que está constituida con una fase oleosa que es parte de una emulsión, se puede producir un impacto negativo sobre la eficacia de la proteína. La presente invención parece ser particularmente adecuada para proteger las proteínas biológicamente activas de dicho impacto negativo y mejorar por tanto la libertad de uso de estas sustancias medicinales. Por ejemplo, se pueden almacenar durante un periodo prolongado, o almacenarse a una temperatura superior o llevarse a cualquier otro entorno en el que exista una posible afectación sobre su eficacia, sin disminuir sustancialmente la última o al menos mantener esta sustancialmente mejor cuando se compara con una formulación en la que la fase acuosa no comprende al menos un 30 % en p/p de azúcar.

En otra realización, la sustancia medicinal comprende un microorganismo muerto. Dicho microorganismo muerto es de hecho un constituyente que comprende múltiples proteínas biológicamente activas, el solicitante ha reconocido que la presente invención se puede usar ventajosamente para este tipo de sustancia medicinal. En particular, el solicitante ha descubierto que la presente invención puede influir sustancialmente sobre la eficacia de una constitución en la que el microorganismo muerto es un virus envuelto inactivado, en particular, el virus de la bronquitis infecciosa o el virus de la enfermedad de Newcastle.

En otra realización más, la fase acuosa se dispersa en la fase oleosa. Por ejemplo, la emulsión es del tipo agua en aceite. La última emulsión tiene la ventaja de ser capaz de tener una baja viscosidad, a pesar del hecho de que la fase acuosa contiene una cantidad muy elevada de azúcar convierte de forma inherente a la propia fase acuosa en (muy) almibarada.

En una realización, la fase oleosa contiene un aceite no inerte. Un aceite no inerte (aunque es principalmente menos estable que un aceite inerte y de esta manera puede reaccionar con otros constituyentes presentes en la emulsión) puede utilizarse de forma ventajosa en una emulsión de acuerdo con la invención ya que el potencial negativo de impacto derivado de la falta de inercia no tiene que tener influencia sustancial sobre la eficacia de la sustancia medicinal. Esto mejora ampliamente la libertad de usar aceites diferentes a los aceites inertes, incluso cuando la sustancia medicinal es propensa a la degradación química bajo la influencia del aceite.

En otra realización, la fase oleosa contiene un aceite metabolizable, tal como por ejemplo, un aceite del éster etílico del ácido graso (FAEE), aceite de semillas de algodón, aceite de Tung, escualano, escualeno, acetato de alfa tocoferilo y migliol. Un aceite metabolizable tiene la ventaja de ser biológicamente biodegradable por el animal al cual se administra la emulsión. Sin embargo, un aceite metabolizable tiene también la desventaja de ser químicamente reactivo per se. Por lo tanto, aunque mencionado comúnmente en la bibliografía durante varias décadas, la aplicación actual de dichos aceites en una emulsión que no contiene sustancia medicinal viva para la administración a animales no es muy conocida. La presente invención supera la desventaja de utilizar dicho aceite metabolizable con respecto a un impacto potencial negativo sobre la sustancia medicinal. En una realización, la fase oleosa contiene un aceite de éster, es decir, un aceite cuyas moléculas constituyentes son moléculas de éster. Los aceites de éster típicos son ésteres etílicos y triglicéridos de ésteres de ácidos grasos.

En otra realización más, el azúcar contiene un azúcar no polimérico. Se cree que un azúcar no polimérico es capaz de interactuar directamente con la sustancia medicinal no viva, en particular, cuando esta sustancia comprende una proteína biológicamente activa, para proporcionar un efecto adicional próximo a la protección proporcionada por el aceite.

En una realización, el azúcar se selecciona entre el grupo que consiste en sucrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, trehalosa, maltosa, maltodextrina y/o sus mezclas.

Se cree que un contenido de azúcar incluso mayor que un 30 % en p/p es mejor para la aplicación en la emulsión de la presente invención. Por lo tanto, la fase acuosa comprende preferentemente al menos un 40 % en p/p de azúcar, preferentemente al menos un 50 % en p/p de azúcar, más preferentemente al menos un 60 % en p/p de azúcar.

La presente invención describe en concreto el uso de virus inactivados IB o ND, en una emulsión estabilizada por la presencia de sorbitol.

Ejemplos

Se prepararon emulsiones que tienen una fase acuosa dispersa en una fase oleosa y estabilizada con tensioactivo. La fase acuosa contiene el virus inactivado como la sustancia medicinal no viva. El virus se recogió del fluido alantoide procedente de huevos de gallina. La fase acuosa resultante contiene normalmente aproximadamente un 40-50 % de fluido alantoide además de agua (WFI). Se utilizan diversos virus, la cepa m41 del virus de la bronquitis infecciosa (IB-1), la cepa D274 del virus de la bronquitis infecciosa (IB-2) y el clon 30 del virus de la enfermedad de Newcastle (ND). Estos son los mismos antígenos que están presentes en el producto "Nobilis IB multi + ND"

(disponible de MSD Animal Health).

El primer tipo de emulsión se basa en el aceite mineral Marcol® 52 (disponible de ExxonMobil) y los tensioactivos Tween® 80 y Span® 80 (disponibles ambos de Sigma Aldrich). La relación entre la fase acuosa y la fase oleosa es 1.1. Este tipo de emulsión se usa normalmente en vacunas comercialmente disponibles tales como Nobilis IB + ND (que está disponible de MSD Animal Health). El segundo tipo de emulsión se basa en los aceites de ésteres metabolizables acetato de alfa tocoferilo y oleato de etilo (en la relación másica 1:6,33) y el tensioactivo Cithrol DPHS (disponible Croda International). La relación entre la fase acuosa y la fase oleosa es 1:1,5. Se prepararon las siguientes formulaciones utilizando un mezclador Ultra-turrax® para emulsionar una mezcla de constituyentes:

Tabla 1 Tipos de emulsión

Emulsión N.º	Fase oleosa	Antígeno	Fase acuosa
1	Marcol® 52	IB-1	WFI, fluido alantoide
2	Marcol® 52	IB-2	WFI, fluido alantoide
3	Marcol® 52	ND	WFI, fluido alantoide
4	Aceite de éster	IB-1	WFI, fluido alantoide
5	Aceite de éster	IB-2	WFI, fluido alantoide
6	Aceite de éster	ND	WFI, fluido alantoide
7	Aceite de éster	IB-1	WFI, fluido alantoide, 30,6 % en p/p de sorbitol
8	Aceite de éster	ND	WFI, fluido alantoide, 30,6 % en p/p de sorbitol

Las formulaciones 7 y 8 contienen 30,6 % en p/p de sorbitol en la fase acuosa, a saber, esta fase contiene por 100 gramos en total, 30,6 gramos de sorbitol. Para poder conseguirlo, y llegar a concentraciones superiores de azúcar, el fluido alantoide puede concentrarse para obtener hasta adicionalmente, por ejemplo, un aumento de diez veces en la concentración del antígeno. De esta forma, la fase acuosa podría constituirse utilizando aproximadamente un 95 % de agua y un 5 % de fluido alantoide, utilizándose el agua como transportador para añadir el azúcar. De esta forma, pueden alcanzarse porcentajes en masa del azúcar hasta adicionalmente de forma aproximada 70-75 % dependiendo del tipo de azúcar.

En una primera serie de experimentos, se probaron las formulaciones 1 a 6 para la eficacia inmunógena en gallinas SPF tras almacenamiento a 2-8 °C durante 0, 6 o 12 meses. Para ello, se asignaron gallinas White Leghorn de 3-4 semanas de edad a grupos de 10 gallinas cada uno. Para las vacunas IB, las gallinas recibieron 0,5 ml de la vacuna, administrados mediante la ruta intramuscular en el músculo del muslo. Para la vacuna ND, se seleccionó la misma ruta, aunque la dosis era de 0,01 ml. A las seis semanas después de la vacunación, se tomaron muestras de sangre de la vena del ala de cada gallina. En cada muestra, se determinó la titulación frente al antígeno. Para cada grupo, se estableció el promedio de las titulaciones. En la Tabla 2 se indican los resultados para las emulsiones basadas en Marcol®. En la Tabla 3 se indican los resultados para las emulsiones de aceite de éster.

Tabla 2 Titulación frente al antígeno en una emulsión basada en Marcol® tras el almacenamiento

Emulsión N.º	log10		t= 6 meses		t = 12 meses	
	t=0	(std)	log10	(std)	log10	(std)
1	5,0	(1,1)	5,3	(1,0)	5,8	(1,5)
2	6,0	(1,0)	5,9	(1,3)	6,7	(1,3)
3	6,4	(1,3)	6,0	(0,5)	6,6	(0,7)

Tabla 3 Titulación frente al antígeno en una emulsión basada en aceite de éster tras el almacenamiento

Emulsión N.º	log10		t= 6 meses		t = 12 meses	
	t=0	(std)	log10	(std)	log10	(std)
4	5,2	(1,5)	4,2	(0,6)	4,1	(0,3)
5	5,6	(0,8)	4,4	(1,0)	4,2	(0,6)
6	6,5	(1,0)	3,6	(1,2)	3,9	(0,9)

Como se puede observar, los títulos en la emulsión basada en aceite de éster están afectados por el almacenamiento para los tres tipos de antígenos. Para mitigar al menos esta influencia negativa, se probaron los mismos tipos de emulsión que en las formulaciones 4 y 6, pero con un 30,6 % de sorbitol en la fase acuosa, a saber, las formulaciones 7 y 8. Estas formulaciones estaban destinadas a una titulación inicial de entre 8,0 y 9,0 a una

- 5 dosis completa de 0,5 ml para ambos tipos de antígenos. Estas vacunas se almacenaron durante 17 meses y se analizaron regularmente como se ha indicado anteriormente, aunque se utilizaron en todos los casos 0,5 ml de las formulaciones para ser capaces y comparar los datos con el valor de partida de entre 8,0 y 9,0 para la dosis completa de 0,5 ml. La emulsión no pareció inducir problemas de seguridad y tenía una viscosidad que permitía la administración utilizando una jeringuilla normalizada accionada manualmente. En la Tabla 4 se indican los resultados para los títulos.

Tabla 4 Titulación en una emulsión basada en aceite de éster con un 30,6 % de sorbitol en la fase acuosa

Emulsión N.º	t=0 log10	t =7 meses log10	t = 14 meses log10	t = 17 meses log10
7	8-9,0	8,6	9,0	9,0
8	8-9,0	9,6	9,7	9,5

- 10 Como se puede observar, la presencia del azúcar en la fase acuosa supera completamente la influencia negativa del aceite de éster durante el almacenamiento. Los títulos permanecieron al nivel de la formulación durante al menos 17 meses.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una emulsión que comprende una fase acuosa y una fase oleosa, conteniendo la fase acuosa una sustancia medicinal no viva, en donde la fase acuosa comprende al menos un 30 % en p/p de azúcar y en donde la sustancia medicinal no viva es un microorganismo inactivado o una subunidad de un microorganismo.
2. Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** el microorganismo muerto es un virus con envoltura inactivado.
- 10 3. Una emulsión de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizada por que** el virus con envoltura es el virus de la bronquitis infecciosa o el virus de la enfermedad de Newcastle.
4. Una emulsión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que** la fase acuosa está dispersa en la fase oleosa.
- 15 5. Una emulsión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que** la emulsión es del tipo agua en aceite.
6. Una emulsión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que** la fase oleosa contiene un aceite no inerte.
- 20 7. Una emulsión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que** la fase oleosa contiene un aceite metabolizable.
- 25 8. Una emulsión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que** la fase oleosa contiene un aceite de éster.
9. Una emulsión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que** el azúcar contiene un azúcar no polimérico.
- 30 10. Una emulsión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que** el azúcar se selecciona entre el grupo que consiste en sucrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, trehalosa, maltosa y maltodextrina o sus mezclas.
- 35 11. Una emulsión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que** la fase acuosa comprende al menos un 40 % en p/p de azúcar, preferentemente al menos un 50 % en p/p de azúcar, más preferentemente al menos un 60 % en p/p de azúcar.
- 40 12. Una vacuna que comprende una emulsión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la sustancia medicinal no viva es un microorganismo inactivado o una subunidad de un microorganismo.
13. Método para proteger una sustancia medicinal, presente en una fase acuosa emulsionada con una fase oleosa, de la interacción con la fase oleosa formulando la fase acuosa para contener al menos un 30 % en p/p de azúcar.