

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 701**

51 Int. Cl.:

A61K 9/64 (2006.01)

A61K 36/534 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.09.2013 PCT/US2013/000217**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.10.2014 WO2014175852**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.09.2013 E 13883071 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2017 EP 2872123**

54 Título: **Composición de aceite de menta de liberación controlada multiparticulada con recubrimiento entérico y métodos relacionados**

30 Prioridad:

23.04.2013 US 201361815073 P

20.09.2013 US 201361880294 P

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

14.06.2017

73 Titular/es:

ZX PHARMA, LLC (100.0%)

**1100 Holland Drive
Boca Raton, FL 33487, US**

72 Inventor/es:

**SHAH, SYED;
HASSAN, DANIEL y
HASSAN, FRED**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 616 701 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición de aceite de menta de liberación controlada multiparticulada con recubrimiento entérico y métodos relacionados

5

Campo de la invención

La invención se refiere a composiciones multiparticuladas con recubrimiento entérico, y más particularmente, a composiciones multiparticuladas con recubrimiento entérico que contienen aceite de menta.

10

Antecedentes

El aceite de menta se usa para abordar problemas gastrointestinales debido a que inhibe la contracción del músculo liso del tracto gastrointestinal. Sin embargo, desafortunadamente, si el aceite de menta es liberado en el estómago, se absorbe rápidamente y puede causar malestar estomacal. Para superar este problema, otros han desarrollado formulaciones de aceite de menta con recubrimiento entérico que permiten que el aceite de menta llegue al intestino antes de ser liberado.

15

En las formulaciones convencionales de aceite de menta con recubrimiento entérico, el aceite de menta está cargado en una cápsula hueca que tiene un recubrimiento entérico. El recubrimiento entérico impide que la cápsula se disuelva en el estómago, pero permite que la cápsula se disuelva en el intestino y libere el aceite de menta.

20

Las cápsulas de unidad individual de aceite de menta con recubrimiento entérico como éstas tienen diversos inconvenientes. En primer lugar, la dosis de aceite de menta que realmente es absorbida en el intestino de la persona que toma la cápsula es impredecible. Una de las razones de esto es que, cuando la cápsula se disuelve, libera rápidamente todo el aceite de menta en la misma zona del intestino, lo que es problemático debido a que el aceite de menta no es muy soluble en agua. Otra de las razones de esto es que el alimento en el tracto gastrointestinal afecta a la cantidad de aceite de menta absorbida.

25

Un segundo inconveniente relacionado con las cápsulas de unidad individual de aceite de menta con recubrimiento entérico es que el inicio de la acción del aceite de menta es poco fiable. El principal factor que retrasa el inicio de la acción es la cantidad de tiempo que invierte la cápsula en el estómago, que varía a lo largo de varias horas y depende de la cantidad de alimento que haya en el estómago. Con objeto de obtener un inicio de acción fiable, se deberían tomar las cápsulas con el estómago vacío, pero debido a que muchos trastornos gastrointestinales se exacerban después de una comida, a menudo las personas quieren tratar la exacerbación inmediatamente. Consecuentemente, las cápsulas de unidad individual con recubrimiento entérico no son ideales para el tratamiento de exacerbaciones gastrointestinales agudas que estén desencadenadas por la comida.

30

35

Un tercer inconveniente relacionado con las cápsulas de unidad individual de aceite de menta con recubrimiento entérico es el hecho de que el aceite de menta es volátil. Si las cápsulas son transportadas o almacenadas muy por encima de la temperatura ambiente durante periodos prolongados de tiempo, el aceite de menta puede evaporarse y atravesar la cápsula.

40

Hemos asumido que estos problemas podrían ser abordados mediante el desarrollo de composiciones multiparticuladas con recubrimiento entérico que contienen aceite de menta, pero hemos encontrado que es difícil hacerlo debido a que el aceite de menta es muy volátil. Si los núcleos multiparticulados que contienen el aceite de menta se calientan o se almacenan durante periodos prolongados muy por encima de la temperatura ambiente, los componentes volátiles del aceite de menta dejan los núcleos y atraviesan el recubrimiento entérico. Esto hace difícil el procesado de los núcleos, especialmente cuando se tarda tiempo en la curación del recubrimiento entérico en los núcleos a temperatura elevadas.

45

50

En la publicación de patente de EE.UU. 2012/0207842, describimos la elaboración de composiciones multiparticuladas de L-mentol con recubrimiento entérico. Con objeto de impedir la sublimación del L-mentol durante el procesado de los núcleos, recurrimos a técnicas de procesado a baja temperatura. Las composiciones multiparticuladas de L-mentol descritas en esta solicitud proporcionan el perfil de liberación que deseamos y funcionaron bien en algunas aplicaciones, pero no estaban optimizadas para todas las aplicaciones.

55

Hemos identificado una necesidad de una composición de aceite de menta que evite los inconvenientes relacionados con las cápsulas de unidad individual con recubrimiento entérico y que pueda ser elaborada mediante el uso de técnicas de procesado convencionales a la temperatura ambiente.

60

Sumario

Una composición multiparticulada que representa estos principios comprende una pluralidad de núcleos individuales con recubrimiento entérico que incluyen una fase hidrófoba que contiene aceite de menta dispersado en un gel basado en celulosa microcristalina y una fase hidrófila que contiene un hidrogel. La celulosa microcristalina funciona

65

como polímero de control de la liberación del aceite de menta, impidiendo la descarga de la dosis y estabilizando el aceite de menta mientras están siendo procesados los núcleos.

5 En otro aspecto de composición de la invención, la composición multiparticulada comprende una pluralidad de núcleos individuales con recubrimiento entérico que contienen desde aproximadamente un 15 % p/p hasta aproximadamente un 40 % p/p de aceite de menta, desde aproximadamente un 35 % p/p hasta aproximadamente un 75 % p/p de celulosa microcristalina, y desde aproximadamente un 2 % p/p hasta aproximadamente un 15 % p/p de metil celulosa, en los que el % p/p es el % p/p de los núcleos con recubrimiento entérico.

10 En algunos casos, la inclusión de una capa de sub-recubrimiento proteica continua que cubre los núcleos individuales y que separa los núcleos individuales de sus respectivos recubrimientos entéricos puede ser ventajosa debido a que la capa de sub-recubrimiento proteico mejora adicionalmente la estabilidad del aceite de menta. El sub-recubrimiento proteico continuo está adaptado para impedir que el aceite de menta se mezcle con el recubrimiento entérico.

15 Algunos sub-recubrimientos proteicos preferidos tienen los siguientes atributos: el sub-recubrimiento puede comprender una película de gelatina adherida al núcleo y/o el sub-recubrimiento puede comprender un gel proteico seco.

20 El recubrimiento entérico puede tener una temperatura de transición vítrea mayor que el punto de ebullición estándar del aceite de menta.

25 En una realización en particular, los núcleos con recubrimiento entérico no liberan más de aproximadamente un 20 % del aceite de menta en aproximadamente dos horas de haber sido colocados en una solución de HCl 0,1 N y, subsiguientemente, no menos de aproximadamente un 85 % del aceite de menta en aproximadamente ocho horas de haber sido colocado en un entorno con un pH sustancialmente neutro.

Preferiblemente, los núcleos con recubrimiento entérico son esféricos y con un diámetro no mayor de 3 mm.

30 En un primer aspecto de método de la invención, un método para la elaboración de una composición multiparticulada comprende la mezcla del aceite de menta, la celulosa microcristalina, un polímero formador de hidrogel y agua para formar una masa húmeda que incluye una fase hidrófoba que contiene el aceite de menta dispersado en un gel formado por la celulosa microcristalina, y una fase hidrófila que contiene la hidroxipropilmetil
35 celulosa y agua; la extrusión de la masa húmeda para formar un extruido; la división del extruido en núcleos húmedos individuales; la eliminación del agua de la fase hidrófila de los núcleos húmedos para formar núcleos secos; y la aplicación de un recubrimiento entérico a los núcleos secos.

40 El método puede comprender adicionalmente el recubrimiento de los núcleos secos con un material proteico líquido y el secado del material proteico líquido para formar núcleos sub-recubiertos antes de la aplicación del recubrimiento entérico. El material proteico líquido puede comprender gelatina. Un ejemplo particular del material proteico líquido es una solución que contiene al menos aproximadamente un 50 % de gelatina.

45 Los núcleos secos pueden ser recubiertos con el material proteico líquido mediante la pulverización del material proteico líquido sobre los núcleos secos.

Una vez elaborados, los núcleos con recubrimiento entérico son preferentemente esféricos y con un diámetro no mayor de 3 mm.

50 La eliminación del agua de la fase hidrófila de los núcleos húmedos para formar núcleos secos se lleva a cabo preferentemente sin eliminar sustancialmente el aceite de menta.

55 En un segundo aspecto de método de la invención, un método para el tratamiento de un trastorno gastrointestinal en un sujeto comprende la administración al sujeto de una composición multiparticulada que comprende una pluralidad de núcleos individuales con recubrimiento entérico que incluyen una fase hidrófoba que contiene aceite de menta dispersado en un gel basado en celulosa microcristalina y una fase hidrófila que contiene un gel basado en metil celulosa. La administración se lleva a cabo preferentemente entéricamente. Si se desea, la composición multiparticulada puede mezclarse con un vehículo ácido antes de administrarse.

60 Estos y otros aspectos, realizaciones y ventajas de la invención se comprenderán mejor mediante la revisión de las figuras anexas y de la Descripción detallada de las realizaciones preferidas.

Breve descripción de los dibujos

65 La **FIG. 1** es una gráfica que muestra los resultados del ensayo de estabilidad acelerada para una composición multiparticulada según una realización de la invención almacenada a 40 grados C y a una humedad relativa del 75 % durante cuatro semanas; y

La FIG. 2 es una gráfica que muestra los resultados del ensayo de disolución en dos etapas para una composición multiparticulada según una realización de la invención después de que la composición se almacenara a 40 grados C y a una humedad relativa del 75 %.

5 Descripción detallada de las realizaciones preferidas

En el Sumario y en la Descripción detallada de las realizaciones preferidas se hace referencia a las características particulares (incluyendo las etapas del método) de la invención. Debe apreciarse que la divulgación de la invención de esta memoria descriptiva incluye todas las posibles combinaciones de dichas características particulares, incluso aquellas combinaciones que no se divulgan explícitamente conjuntamente. Por ejemplo, cuando se divulga una característica particular en el contexto de un aspecto o de una realización particular de la invención, esa característica también puede usarse, en lo posible, junto con y/o en el contexto de otros aspectos y realizaciones particulares de la invención, y de forma general en la invención.

15 El término "comprende" se usa en el presente documento para indicar que otros ingredientes, etapas, etc. están opcionalmente presentes. Cuando en el presente documento se hace referencia a un método que comprende dos o más etapas definidas, las etapas pueden llevarse a cabo en cualquier orden o simultáneamente (excepto cuando el contexto excluya esa posibilidad), y el método puede incluir una o más etapas que se llevan a cabo antes que cualquiera de las etapas definidas, entre dos de las etapas definidas o después de todas las etapas definidas (excepto cuando el contexto excluya esa posibilidad).

En esta sección se describirá la invención más completamente con referencia a sus realizaciones preferidas. Sin embargo, la invención puede estar representada de muchas formas diferentes y no debe interpretarse como limitada a las realizaciones establecidas en el presente documento. Más bien, estas realizaciones se proporcionan para que esta divulgación proporcione las realizaciones de la invención preferidas a los expertos en la materia.

Debido a que el aceite de menta es muy volátil, es difícil la elaboración de formas de dosificación que contengan aceite de menta. Los métodos de procesamiento convencionales para la elaboración de las formas de dosificación farmacéuticas implican un calentamiento, que la sabiduría convencional sugiere que se debería evitar cuando se están utilizando ingredientes volátiles. Hemos averiguado que es muy difícil elaborar composiciones multiparticuladas estables que contengan aceite de menta, por esta y otras razones.

La celulosa microcristalina, o "MCC," es un excipiente farmacéutico que se usa ampliamente como disgregante en las formas de dosificación sólidas orales. La MCC favorece la ruptura de los comprimidos en entornos acuosos para mejorar la liberación del fármaco. Hace esto mediante la absorción de humedad a través de los poros del comprimido, debilitando el comprimido y provocando su desintegración. Dado que la MCC se usa como disgregante, provoca que los principios activos de las formas de dosificación orales sólidas se liberen más rápidamente de lo que lo harían en otro caso.

Hemos averiguado que la MCC también funciona como polímero de control de la liberación para el aceite de menta y hemos desarrollado composiciones multiparticuladas de aceite de menta con recubrimiento entérico mediante el uso de MCC como polímero de control de la liberación en el núcleo. La MCC libera gradualmente el aceite de menta en el intestino en lugar de una rápida descarga de la totalidad de la dosis en una pequeña región del intestino. Consecuentemente, la MCC de nuestras composiciones multiparticuladas de aceite de menta realiza la función opuesta a la de un disgregante y supera el inconveniente de la descarga de la dosis de las cápsulas de unidad individual con recubrimiento entérico convencionales.

En primer lugar se describe el aspecto de la composición multiparticulada de las invenciones. La composición multiparticulada está adaptada para llevar el aceite de menta al intestino e incluye una pluralidad de particulados que tienen preferentemente una forma esférica y tienen un tamaño para que pasen a través del esfínter pilórico cuando está en un estado de relajación. El diámetro de cada particulado está preferentemente en el intervalo de desde aproximadamente 0,1 mm hasta aproximadamente 3 mm o de desde aproximadamente 1 mm hasta aproximadamente 2,5 mm, o de menos de aproximadamente 1,4 mm. Los particulados de este diámetro son ventajosos porque pueden pasar a través del esfínter pilórico y no se quedan en el estómago tanto como las cápsulas de unidad individual, proporcionando así un inicio de la acción más fiable.

La composición multiparticulada incluye una pluralidad de núcleos individuales que contienen aceite de menta, cada uno con un recubrimiento entérico. El recubrimiento entérico permite que los núcleos individuales atraviesen el estómago sin liberar una cantidad sustancial del aceite de menta. Al pH del intestino, el recubrimiento entérico se disuelve, exponiendo los núcleos y permitiendo la liberación del aceite de menta.

El núcleo contiene el principio activo primario de aceite de menta, pero también puede contener otros principios activos secundarios tales como una o más de sustancias terpénicas tales como terpenos, terpenoides, y/o aceites esenciales. Algunas sustancias terpénicas que pueden usarse como principios activos secundarios incluyen, pero no se limitan a, L-mentol, aceite de alcaravea, aceite de naranja, aceite de jengibre, aceite de cúrcuma, aceite de curcumina y aceite de hinojo, entre otros.

Alternativamente, el principio activo secundario puede ser una sustancia no terpénica que ayude a aliviar los síntomas de un trastorno gastrointestinal gracias a sus diversas acciones. Algunos ejemplos de principios activos secundarios no terpénicos incluyen, pero no se limitan a, polifenoles tales como extractos de té verde y polvo de aloe vera, inhibidores de la bomba de protones, antiinflamatorios e inmunosupresores entre otros.

5 Los aceites esenciales tales como el aceite de menta, el aceite de alcaravea, el aceite de naranja, el aceite de hinojo, etc. son líquidos a la temperatura ambiente. Habitualmente se formulan como líquidos en una cápsula, con un recubrimiento entérico alrededor de la cápsula. Hemos descubierto que los aceites esenciales pueden mezclarse con un relleno celulósico y con un aglutinante para crear una masa húmeda, pero la masa formada mediante una simple mezcla de estos materiales entre sí no produce un núcleo con la fuerza deseada para un sub-recubrimiento y un procesado adicional. Mediante la adición de agua a la masa húmeda hemos producido unos núcleos que contienen aceite de menta que son lo suficientemente robustos para el subsiguiente procesado.

15 El núcleo también puede contener uno o más antioxidantes que pueden mantener la pureza del aceite de menta y de otros principios activos si se usan. Esto es útil debido a que el aceite de menta puede oxidarse para formar derivados indeseables. Algunos ejemplos de antioxidantes que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, tocoferol (vitamina E,) BHT (butilhidroxitolueno), BHA (butilhidroxianisol) y ácido ascórbico.

20 En el núcleo, el aceite de menta se combina con la MCC y un polímero aglutinante formador de hidrogel tal como un aglutinante basado en celulosa, basado en almidón y/o basado en povidona. Debe apreciarse que los aglutinantes "basados en celulosa", "basados en almidón", y los aglutinantes "basados en povidona" incluyen derivados de celulosa, de almidón y de povidona. Cuando se mezcla con agua, el aglutinante se hincha para formar una matriz de hidrogel. Por el contrario, la MCC y el aceite de menta son hidrófobos. Algunos ejemplos de aglutinantes basados en celulosa incluyen polímeros basados en metil celulosa que incluyen, por ejemplo, metil celulosa e hidroxipropil metil celulosa. La metil celulosa es particularmente preferida para su uso en la composición.

25 Cuando se añade agua al núcleo durante el procesado, estos materiales se separan en una fase hidrófoba y una fase hidrófila. La fase hidrófoba contiene el aceite de menta dispersado en el gel basado en celulosa microcristalina, y la fase hidrófila contiene el hidrogel. El aceite de menta está, por lo tanto, dispersado por toda la fase hidrófoba, que está en contacto con una fase hidrófila.

30 Una de las ventajas de dispersar el aceite de menta en MCC es que permite la eliminación del exceso de agua de los núcleos sin eliminar también una cantidad sustancial del aceite de menta. Las técnicas de secado convencionales provocarían que el aceite de menta del núcleo se evaporara junto con el agua. Por lo tanto, mediante la formación de núcleos que incluyen una fase hidrófoba que contiene el aceite de menta dispersado en un gel basado en celulosa microcristalina y una fase hidrófila que contiene un polímero basado en metil celulosa, el núcleo puede ser procesado sin el riesgo de una pérdida sustancial del aceite de menta.

35 El núcleo puede incluir también agentes de relleno, estabilizantes, aglutinantes, tensioactivos, coadyuvantes de procesado y/o disgregantes farmacéuticamente aceptable. A modo de ejemplo únicamente, se proporcionan algunos materiales adecuados para llevar a cabo estas funciones.

40 Algunos agentes de relleno preferidos incluyen materiales de relleno celulósicos tales como celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico y/u otro agente de relleno farmacéuticamente aceptable.

45 Algunos aglutinantes preferidos incluyen polímeros celulósicos solubles en agua tales como metil celulosa, almidón, hidroxipropil celulosa, gelatina, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/u otro aglutinante farmacéuticamente aceptable.

50 En algunos casos, puede ser ventajosa la inclusión de un tensioactivo como agente solubilizante. Si se usa, algunos agentes solubilizantes preferidos incluyen, pero no se limitan a, polisorbato 80 y/o lauril sulfato de sodio. Ventajosamente, cuando se usa polisorbato 80, también puede mejorar la absorción de los principios activos terpénicos en el plasma.

55 Algunos coadyuvantes de procesado adecuados incluyen coadyuvantes de procesado farmacéuticamente aceptables para mejorar la fluidez de los materiales del núcleo durante el procesado. Algunos coadyuvantes de procesado preferidos incluyen, pero no se limitan a, dióxido de silicio coloidal, talco, estearato de magnesio, estearina y/u otro coadyuvante de procesado farmacéuticamente aceptable.

60 Algunos disgregantes preferidos incluyen, pero no se limitan a, croscarmelosa de sodio, polivinilpirrolidona (crospovidona) glucolato sódico de almidón y/u otro coadyuvante de procesado farmacéuticamente aceptable.

65 En una realización particularmente preferida de la composición multiparticulada, los núcleos contienen desde aproximadamente un 15 % p/p hasta aproximadamente un 40 % p/p de aceite de menta, desde aproximadamente un 35 % p/p hasta aproximadamente un 75 % p/p de celulosa microcristalina, y desde aproximadamente un 2 % p/p hasta aproximadamente un 15 % p/p de metil celulosa, en las que el % p/p es el % p/p de los núcleos con recubrimiento entérico.

Debido a que a menudo es deseable poder enviar productos en vehículos no refrigerados y almacenarlos durante un largo periodo de tiempo, preferimos que nuestras composiciones multiparticuladas que contienen aceite de menta sean estables cuando se almacenan a 40 grados C y con una humedad relativa del 75 %, desde entre 1 día hasta 30 días, e incluso más. Esto también sería de utilidad si la composición multiparticulada se distribuyese en regiones de la zona climática IV.

Durante el desarrollo de las composiciones multiparticuladas que contienen principios activos terpénicos, sin embargo, hemos averiguado que los ingredientes volátiles algunas veces atraviesan los materiales de sub-recubrimiento convencionales que usamos para la separación de los núcleos de sus recubrimientos entéricos. Debido a esto, los principios activos entrarían en contacto con el recubrimiento entérico si la temperatura fuera elevada (25 grados C - 50 grados C) o la composición fuera almacenada durante un largo periodo de tiempo. Esto reduce de alguna forma la eficacia del recubrimiento entérico y la cantidad de principio activo en el núcleo.

Hemos resuelto este problema desarrollando un nuevo material de sub-recubrimiento que puede aplicarse sobre el núcleo terminado e impide que los principios activos volátiles del núcleo abandonen el núcleo y atraviesen el recubrimiento entérico a temperaturas elevadas. El sub-recubrimiento incluye un material proteico que se aplica a lo largo de la superficie exterior del núcleo para formar una película fina sustancialmente continua que forma una barrera entre el núcleo y el recubrimiento entérico que se aplica después del sub-recubrimiento.

Algunos ejemplos de materiales proteicos que pueden usarse en el sub-recubrimiento incluyen proteínas tales como, aunque sin limitación, caseína, proteína de suero lácteo, proteína de soja y diversos tipos de gelatina (de Tipo A, de Tipo B o derivados de gelatina) o materiales proteicos que tienen estructuras proteicas. Un material particularmente preferido usado para la formación del sub-recubrimiento es una solución que contiene al menos aproximadamente un 50 % del material proteico dispersado en un disolvente. El disolvente es preferentemente, pero no necesariamente, agua. Un material proteico particularmente preferido es la gelatina de Tipo A.

El sub-recubrimiento proteico se aplica preferentemente al núcleo en forma líquida, y posteriormente se seca sobre el núcleo. Cuando está seco, el sub-recubrimiento se adhiere al núcleo. Algunos ejemplos de la forma líquida del material proteico de sub-recubrimiento incluyen fundidos y geles. Cuando está seco, el sub-recubrimiento forma una película continua sobre el núcleo y proporciona una barrera entre el núcleo y el recubrimiento entérico.

La gelatina funde normalmente a aproximadamente 35 grados C, lo que está por debajo de la temperatura normal del cuerpo humano, de aproximadamente 37 grados C. Dado esto podría esperarse que si una composición multiparticulada, que incluye un sub-recubrimiento de gelatina, se calienta por encima de 35 grados C, el sub-recubrimiento se funda y libere los principios activos desde el núcleo. Sin embargo, observamos que las composiciones multiparticuladas sub-recubiertas con gelatina no liberan los principios activos terpénicos desde el núcleo incluso cuando se calientan por encima de 35 grados C. Este es un resultado particularmente inesperado que proporciona numerosas ventajas.

Debido a que el sub-recubrimiento proteico impide la liberación del aceite de menta volátil desde el núcleo incluso cuando se calienta por encima del punto de fusión del material proteico, mediante la aplicación del sub-recubrimiento proteico, no es necesario evitar el calentamiento de los núcleos sub-recubiertos durante el procesado. Un escenario en el que esto es ventajoso es cuando se aplica el recubrimiento entérico. Los polímeros de recubrimiento entérico tienen una temperatura de transición vítrea (T_g) que a menudo está por encima de los 35 grados C. Después de ser aplicados en el núcleo, los particulados con recubrimiento entérico se calientan preferentemente por encima de la T_g de forma que el polímero de recubrimiento entérico pueda curar, consiguiendo así una protección entérica óptima del núcleo. Por lo tanto, mediante el uso del sub-recubrimiento proteico entre el núcleo y el recubrimiento entérico, se permite conseguir una protección entérica óptima sin la liberación del aceite de menta desde el núcleo.

El sub-recubrimiento puede ser aplicado al núcleo en forma de una solución de sub-recubrimiento que contiene gelatina. El disolvente puede ser cualquier disolvente en el que sea soluble la gelatina, tal como agua. En una realización preferida, la solución de sub-recubrimiento comprende aproximadamente desde un 5 % hasta aproximadamente un 30 % p/p de gelatina, y desde aproximadamente un 70 % hasta aproximadamente un 95 % de disolvente. Cuando la solución de sub-recubrimiento se deja secar alrededor del núcleo, el disolvente se evapora dejando una película fina de gelatina que se adhiere al núcleo y forma una barrera entre el núcleo y al recubrimiento entérico. El sub-recubrimiento de película de gelatina es preferentemente desde aproximadamente un 3,5 % p/p hasta aproximadamente un 35 % p/p de los particulados con recubrimiento entérico. Sorprendentemente, en nuestros experimentos, el secado de los núcleos que contienen aceite de menta y agua, a desde aproximadamente 15 grados C hasta aproximadamente 25 grados C, no dio como resultado una pérdida significativa del aceite de menta al eliminarse el agua mediante un secado en lecho fluido.

El recubrimiento entérico se aplica por encima de cada núcleo, o si se usa un sub-recubrimiento, por encima del sub-recubrimiento. En una realización preferida, el recubrimiento entérico es de desde aproximadamente un 2 % p/p hasta aproximadamente un 35 % p/p del particulado con recubrimiento entérico. Un material de recubrimiento entérico preferido es un material basado en ácido metacrílico, tal como un copolímero basado en ácido metacrílico. Estos materiales pueden combinarse con otros materiales tales como plastificantes para la formación de una

solución de recubrimiento entérico. En una realización típica, la solución de recubrimiento entérico comprende desde aproximadamente un 5 % p/p hasta aproximadamente un 35 % p/p de agua, y los multiparticulados secos con recubrimiento entérico contienen desde un 0,5 % p/p hasta aproximadamente un 5 % p/p de plastificante, desde aproximadamente un 0,05 % p/p hasta aproximadamente un 5 % p/p de antiadherente, y desde aproximadamente un 2 % p/p hasta aproximadamente un 35 % p/p de copolímero de ácido metacrílico. A modo de ejemplo únicamente, un plastificante adecuado es citrato de trietilo, y un antiadherente adecuado es PlasACRYL® T20 (Emerson Resources, Inc., Norristown, PA). El recubrimiento entérico es preferentemente desde aproximadamente un 3,5 % p/p hasta aproximadamente un 35 % p/p de los particulados con recubrimiento entérico.

Los particulados con recubrimiento entérico pueden ser recubiertos con una capa de acabado. La capa de acabado se usa, por ejemplo, para superar las propiedades mucoadhesivas de algunos materiales de recubrimiento entérico, que hacen que los multiparticulados se adhieran entre sí durante el procesado, el almacenamiento o la dispensación a través de un tubo de alimentación entérica. La capa de acabado es preferentemente un derivado celulósico tal como HPMC (hidroxilpropil metil celulosa), HPC (hidroxil propil celulosa), CMC (carboxi metil celulosa) u otro material para la capa de acabado farmacéuticamente aceptable. Cuando se usa, la capa de acabado es preferentemente aproximadamente entre un 1 % y un 10 % p/p del multiparticulado terminado.

Un material de la capa de acabado particularmente preferido es la HPMC debido a que no es mucoadhesiva. Como tal, impide que los multiparticulados se adhieran a la pared del estómago así como a los alimentos del estómago. Esto permite que los multiparticulados puedan alcanzar rápidamente el intestino, haciendo el inicio de acción más fiable que las cápsulas unitarias individuales.

El perfil de liberación del aceite de menta en el cuerpo puede ser modificado para el tratamiento de diversos trastornos. El aceite de menta puede usarse para el tratamiento de una plétora de trastornos gastrointestinales tales como síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, gastroparesia y dispepsia funcional, pero es mejor liberar los principios activos en un punto concreto del tracto gastrointestinal para tratar óptimamente cada trastorno.

Para el tratamiento de los trastornos gastrointestinales relacionados con el síndrome de intestino irritable, la composición multiparticulada está formulada para minimizar la cantidad de aceite de menta liberado en el estómago y en el colon, de forma que la mayor parte sea liberada en el intestino delgado. Preferiblemente, se libera un 20 % o menos del aceite de menta en el estómago, y un 20 % o menos del aceite de menta es liberado en el colon. También, en muchos casos, tal como en el síndrome de intestino irritable, el aceite de menta es liberado preferentemente gradualmente a lo largo del transcurso de desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 8 horas después de que los multiparticulados atraviesen el esfínter pilórico del intestino delgado, con objeto de administrar localmente los principios activos en el intestino delgado. Este perfil de liberación trata los trastornos gastrointestinales mediante la estabilización del sistema digestivo y aliviando los síntomas relacionados con trastornos tales como el síndrome del intestino irritable.

Para el tratamiento de un trastorno gastrointestinal tal como la dispepsia funcional (clasificada como un trastorno gastroduodenal), la composición multiparticulada está formulada de forma que el aceite de menta sea liberado rápidamente después de que los multiparticulados pasen a través del estómago y del píloro, en el transcurso de desde aproximadamente 0 hasta aproximadamente 2 horas, con objeto de administrar localmente el aceite de menta en la sección del duodeno del intestino delgado para ayudar a estabilizar el sistema digestivo y/o a aliviar los síntomas relacionados con la dispepsia funcional. Preferiblemente, se libera un 20 % o menos del aceite de menta en el estómago, y se libera un 20 % o menos del aceite de menta en las secciones del yeyuno y del íleo del intestino delgado (a continuación del duodeno) y en el colon.

Para el tratamiento de un trastorno gastrointestinal tal como la enfermedad inflamatoria del intestino, incluyendo la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn), la composición multiparticulada está formulada de forma que el aceite de menta sea liberado rápidamente después de que los multiparticulados pasen a través del estómago y del intestino delgado, en el transcurso de desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 6 horas, con objeto de administrar localmente el aceite de menta en el colon para atenuar la respuesta inflamatoria y/o aliviar los síntomas relacionados con la enfermedad inflamatoria del intestino. Preferiblemente, se libera un 30 % o menos del aceite de menta en el estómago y el intestino delgado, y más de un 70 % del aceite de menta se libera en las primeras 2 horas después de que los multiparticulados alcancen el pH del colon.

En una realización particularmente preferida, los núcleos con recubrimiento entérico de la composición multiparticulada no liberan más de aproximadamente un 20 % del aceite de menta en aproximadamente dos horas después de haber sido colocados en una solución de HCl 0,1 N y, posteriormente, no más de aproximadamente un 85 % del aceite de menta en aproximadamente ocho horas después de haber sido colocados en un entorno con un pH sustancialmente neutro.

Debería entenderse que cuando esta divulgación hace referencia al tratamiento de un trastorno gastrointestinal, que los términos "tratar", "tratamiento" o cualquier otra variación de la palabra "tratar", incluyen la prevención del trastorno.

La formulación del núcleo permite que se consiga un perfil de liberación adecuado debido a que la MCC actúa como un polímero de control de la liberación para el aceite de menta. El experto en la materia reconocerá que la velocidad de liberación del aceite de menta desde el núcleo puede ser ajustada mediante la inclusión de un disgregante, que realmente funciona como un disgregante, o de otro polímero de control de la liberación convencional.

Una dosis diaria de una composición multiparticulada que contiene aceite de menta es de desde aproximadamente 20 mg hasta aproximadamente un 1.200 mg de aceite de menta, dividida en 2 o tres dosis al día. Cada forma de dosificación puede contener entre 10 mg y 140 mg de aceite de menta, más preferentemente, aproximadamente 90-110 mg de aceite de menta.

Las dosis de la composición multiparticulada pueden administrarse esporádicamente cuando sea necesario para el tratamiento de inflamaciones agudas del tracto gastrointestinal, pueden administrarse como parte de un régimen prolongado para el tratamiento de trastornos GI tales como síndrome del intestino irritable, dispepsia funcional, gastroparesia o enfermedad inflamatoria del intestino. Un sujeto para el tratamiento puede ser un ser humano o un animal.

Los multiparticulados con recubrimiento entérico pueden ser preparados en una forma de dosificación farmacéutica adecuada o un alimento médico tal como una cápsula, un comprimido o un sobrecito, o se mezclan con un vehículo alimenticio ácido y se administran directamente a través de un tubo de alimentación. Una forma de dosificación típica contiene aproximadamente 400 mg de los particulados, pero dependiendo de la dosis deseada, esta cantidad puede ajustarse. Algunos vehículos alimenticios ácidos incluyen zumos de cítricos y alimentos tales como, por ejemplo, salsa de manzana y zumo de manzana.

La composición multiparticulada está formulada preferentemente para administrarse por vía entérica, tal como por vía oral o a través de un tubo de alimentación, a un sujeto humano o animal para asegurar que el sujeto recibe una cantidad eficaz del aceite de menta en el transcurso de varias horas después de la ingestión. El tubo de alimentación puede ayudar a los sujetos que tengan acalasia, disfagia u otro trastorno que no les permita la administración por vía oral de una cápsula con agua. Alternativamente, los multiparticulados pueden verse en salsa de manzana para los pacientes que no pueden ingerir cápsulas de un tamaño mayor.

Ahora se describe un método preferido para la elaboración de la composición multiparticulada. El núcleo se prepara normalmente mediante una granulación en húmedo de los materiales del núcleo en una masa húmeda, extruyendo la masa húmeda para formar un extruido, cortando el extruido en una pluralidad de trozos de núcleo y esferonizando los trozos de núcleo. Los trozos de núcleo esferonizados se secan después en un secador, tal como un secador de lecho fluido, para eliminar el agua. Si se desea, los núcleos esferonizados secos se tamizan después para separar los núcleos de diferentes tamaños.

Los núcleos esferonizados secos se recubren después con el material proteico de sub-recubrimiento si se desea. Una forma de aplicar el material de sub-recubrimiento en los núcleos es la preparación de una solución de sub-recubrimiento y la pulverización de la solución de sub-recubrimiento sobre los núcleos. Existen varios métodos convencionales para realizar esto, pero el método preferido es el recubrimiento Wurster o el recubrimiento en lecho fluido (pulverizador superior o pulverizador inferior). La solución de sub-recubrimiento se deja secar a continuación sobre los núcleos, dejando cada núcleo recubierto con una fina película proteica continua. Si se desea, los núcleos sub-recubiertos se tamizan para separarlos en diferentes tamaños.

Después se aplica el recubrimiento entérico a los núcleos sub-recubiertos o directamente a los núcleos si no se usa sub-recubrimiento. Un medio para la aplicación del recubrimiento entérico es pulverizándolo en los núcleos sub-recubiertos. Existen varios métodos convencionales para realizar esto, pero el método preferido es el recubrimiento Wurster o el recubrimiento en lecho fluido. Los particulados con recubrimiento entérico se secan posteriormente. Durante el proceso del recubrimiento entérico, los núcleos se calientan preferentemente en un entorno que está de aproximadamente 20 grados C a aproximadamente 50 grados C para la curación de los materiales con el recubrimiento entérico por encima de su T_g .

Puede aplicarse una capa de acabado sobre los particulados con recubrimiento entérico, si se desea. Una forma de aplicar la capa de acabado es pulverizándola sobre los núcleos con el recubrimiento entérico. Existen diversos métodos convencionales para realizar esto, pero el método preferido es el recubrimiento Wurster o el recubrimiento en lecho fluido.

Un método más particular para la elaboración de una composición multiparticulada implica la mezcla del aceite de menta, la celulosa microcristalina, el polímero formador de hidrogel y agua, para formar una masa húmeda. La masa húmeda incluye una fase hidrófoba que contiene el aceite de menta dispersado en un gel formado por la celulosa microcristalina, y una fase hidrófila que contiene el hidrogel y agua. Después, la masa húmeda es extruida para formar un extruido, y los extruidos se dividen en núcleos húmedos individuales. El agua se elimina de la fase hidrófila de los núcleos húmedos para formar núcleos secos. Después se aplica el recubrimiento entérico a los núcleos secos.

Otro aspecto del método de la invención es un método para el tratamiento de un trastorno gastrointestinal. Este método comprende administrar al sujeto una composición multiparticulada que comprende una pluralidad de núcleos individuales que incluyen una fase hidrófoba que contiene aceite de menta dispersado en un gel basado en celulosa microcristalina, y una fase hidrófila que contiene metil celulosa y un recubrimiento entérico por encima de los núcleos individuales.

La composición multiparticulada puede administrarse por vía entérica usando una forma de dosificación oral convencional, tal como un comprimido, un comprimido oblongo, una cápsula o un sobrecito, entre otros.

Otro medio entérico para la administración de la composición multiparticulada, ya sea por vía oral o a través de un tubo, es añadiéndola a la comida. En este caso, la composición multiparticulada se mezcla con un vehículo alimenticio ácido, tal como zumo de manzana u otro vehículo ácido, que impide la liberación prematura de los principios activos, y que después ingiere el sujeto.

Ejemplos

Esta sección proporciona algunos ejemplos específicos de la composición multiparticulada y de los aspectos del método de la invención. Estos ejemplos se proporcionan para iluminar ciertos aspectos preferidos y realizaciones de la invención, pero el ámbito de la invención no está limitado a lo que enseñan estos ejemplos.

Ejemplo 1: preparación de una composición multiparticulada

El núcleo se preparó mediante el uso de celulosa microcristalina (MCC) disponible comercialmente con el nombre de AVICEL® PH 102 (FMC Corp., Philadelphia, PA), metil celulosa disponible comercialmente con el nombre de METHOCEL® A15LV (Dow Chemical Co., Midland, MI), aceite de menta destilado y agua purificada USP.

Se mezclaron 33,25 kg de MCC, 1,75 kg de metil celulosa y 15 kg de aceite de menta con agua para formar una masa húmeda. La masa húmeda se granuló en un granulador de alto cizallamiento. La masa húmeda granulada se extruyó después y se esferonizó. Posteriormente las partículas esferonizadas se secaron en un secador de lecho fluido para formar núcleos no recubiertos. La temperatura de secado era de aproximadamente 16 grados C.

Los núcleos no recubiertos se recubrieron Wurster con 37 kg de una composición de sub-recubrimiento que contiene aproximadamente un 15 % de gelatina ósea ácida y un 85 % de agua USP, y se secaron.

Los núcleos sub-recubiertos se recubrieron Wurster con 31 kg de una suspensión de recubrimiento entérico al 20 % p/p que contiene KOLLICOAT® MAE 30 DP, PlasACRYL® T20, citrato de trietilo USP y agua purificada USP. El peso de los sólidos secos de la cantidad de KOLLICOAT® MAE 30 DP era de aproximadamente 5,4 kg. El peso de los sólidos secos del citrato de trietilo era de aproximadamente 0,28 kg. El peso de los sólidos secos de PlasACRYL® T20 era de aproximadamente 0,5 kg. Los núcleos con recubrimiento entérico se secaron después a aproximadamente 40 grados C.

Los núcleos con recubrimiento entérico se recubrieron Wurster con 26 kg de una solución de recubrimiento de acabado que contiene aproximadamente un 10 % p/p de hidroxil propil metil celulosa y un 90 % de agua USP y se secaron a aproximadamente 40 grados C.

Ejemplo 2: ensayo de estabilidad de la composición multiparticulada del Ejemplo 1

La composición multiparticulada descrita en el Ejemplo 1 se ensayó posteriormente para asegurar que el sub-recubrimiento de gelatina impedía la evaporación del aceite de menta y que abandonara el núcleo cuando se almacenaba a temperaturas elevadas durante un largo periodo de tiempo.

En el primer conjunto de experimentos preparamos cápsulas que contenían la composición multiparticulada y las almacenamos a 40 grados C y a una humedad relativa del 75 % durante cuatro semanas. Cada semana medimos la cantidad de aceite de menta en una selección de las cápsulas. La FIG. 1 muestra los resultados de este estudio en forma de una gráfica del número de miligramos de L-mentol por cápsula en función del tiempo. Los resultados muestran que la cantidad de L-mentol de las cápsulas permanecía más o menos constante en aproximadamente 34 mg durante el periodo de cuatro semanas. Esto prueba que el sub-recubrimiento de gelatina conserva la integridad del núcleo.

En el segundo conjunto de experimentos simulamos el entorno gastrointestinal y medimos el perfil de disolución de la composición multiparticulada para asegurar que el recubrimiento entérico funcionaba y que prácticamente todo el aceite de menta sería liberado del núcleo en aproximadamente 8,5 horas. Este era un estudio de disolución en dos fases convencional en el que la muestra se puso en un medio ácido (HCl 0,1 N) durante aproximadamente dos horas y posteriormente se colocó en un medio neutro (pH = 6,8) durante el resto del tiempo.

5 Los resultados de este experimento se muestran en la FIG. 2 en forma del % de aceite de menta liberado, indicado como el número de mg de L-mentol con el tiempo. Después de dos horas en el medio ácido, cada una de las muestras ensayadas había liberado únicamente aproximadamente un 10 % o menos del aceite de menta, lo que indica que el recubrimiento entérico estaba intacto y funcionaba normalmente. A lo largo de las siguientes 6,5 horas en el medio neutro, el aceite de menta fue liberado gradualmente desde el núcleo.

10 Salvo que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento pretenden tener el mismo significado al comprendido habitualmente en la materia a la que pertenece esta invención y en el momento de su presentación. Aunque en la práctica o en el ensayo de la presente invención pueden usarse diversos métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, se describen los métodos y los materiales adecuados. El experto debería entender que los métodos y los materiales usados y descritos son ejemplos y pueden no ser los únicos adecuados para su uso en la invención.

15 La memoria descriptiva desvela realizaciones típicas preferidas de la invención, y aunque se emplean términos específicos, los términos se usan únicamente en un sentido descriptivo y no con fines limitantes. La invención se ha descrito con cierto detalle, pero será evidente que pueden realizarse varias modificaciones y cambios en el ámbito de la invención según se describe en la anterior memoria descriptiva y en las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición multiparticulada que comprende una pluralidad de núcleos individuales con recubrimiento entérico, incluyendo los núcleos una fase hidrófoba que contiene aceite de menta dispersado en un gel basado en celulosa microcristalina, y una fase hidrófila que contiene un hidrogel.
- 10 2. La composición multiparticulada de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente una capa proteica continua de sub-recubrimiento que cubre los núcleos individuales y separa los núcleos individuales de sus respectivos recubrimientos entéricos.
- 15 3. La composición multiparticulada de la reivindicación 2, en la que el sub-recubrimiento proteico continuo comprende:
- (a) una película de gelatina adherida al núcleo; o
 - (b) un gel proteico seco.
- 20 4. La composición multiparticulada de la reivindicación 2, en la que el sub-recubrimiento proteico continuo está adaptado para impedir que el aceite de menta se mezcle con el recubrimiento entérico.
- 25 5. La composición multiparticulada de la reivindicación 1, en la que los núcleos con recubrimiento entérico no liberan más de aproximadamente un 20 % del aceite de menta en aproximadamente dos horas después de haber sido colocados en una solución de HCl 0,1 N y, posteriormente, no menos de aproximadamente un 85 % del aceite de menta en aproximadamente ocho horas después de haber sido colocados en un entorno con un pH sustancialmente neutro.
- 30 6. La composición multiparticulada de la reivindicación 1, en la que los núcleos con recubrimiento entérico son esféricos y no tienen un diámetro mayor de 3 mm.
- 35 7. Un método para la elaboración de una composición multiparticulada, comprendiendo el método:
- la mezcla de aceite de menta, celulosa microcristalina, un polímero formador de hidrogel y agua para formar una masa húmeda que incluye una fase hidrófoba que contiene el aceite de menta dispersado en un gel de celulosa microcristalina, y una fase hidrófila que contiene el polímero formador del hidrogel y agua;
 - la extrusión de la masa húmeda para formar un extruido;
 - la división del extruido en núcleos húmedos individuales;
 - la eliminación del agua de la fase hidrófila de los núcleos húmedos para formar núcleos secos; y
 - la aplicación de un recubrimiento entérico a los núcleos secos.
- 40 8. El método de la reivindicación 7, que comprende adicionalmente el recubrimiento de los núcleos secos con un material proteico líquido y el secado del material proteico líquido para formar núcleos sub-recubiertos antes de la aplicación del recubrimiento entérico.
- 45 9. El método de la reivindicación 8, en el que:
- (a) el material proteico líquido:
 - (i) comprende gelatina; o
 - (ii) es una solución que contiene al menos aproximadamente un 50 % de gelatina; o
 - (b) el recubrimiento de los núcleos secos con un material proteico líquido comprende la pulverización del material proteico líquido sobre los núcleos secos.
- 50 10. El método de la reivindicación 7, en el que la eliminación del agua de la fase hidrófila de los núcleos húmedos para formar núcleos secos se lleva a cabo sin eliminar sustancialmente el aceite de menta.
- 55 11. Una composición multiparticulada que comprende una pluralidad de núcleos individuales con recubrimiento entérico, incluyendo los núcleos una fase hidrófoba que contiene aceite de menta dispersado en un gel de celulosa microcristalina, y una fase hidrófila que contiene un hidrogel, preferentemente en la que los núcleos individuales con recubrimiento entérico contienen desde aproximadamente un 15 % p/p hasta aproximadamente un 40 % p/p de aceite de menta, desde aproximadamente un 35 % p/p hasta aproximadamente un 75 % p/p de celulosa microcristalina, y desde aproximadamente un 2 % p/p hasta aproximadamente un 15 % p/p de metil celulosa, en la que el % p/p es el % p/p de los núcleos con recubrimiento entérico, para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno gastrointestinal.
- 60 12. La composición para su uso según la reivindicación 11, en la que la composición es para una administración entérica.
- 65

13. La composición para su uso según la reivindicación 11, en la que la composición multiparticulada se mezcla con un vehículo ácido.

5 14. La composición para su uso según la reivindicación 11, que comprende adicionalmente una capa proteica continua de sub-recubrimiento que cubre los núcleos individuales y separa los núcleos individuales de sus respectivos recubrimientos entéricos.

15. La composición para su uso según la reivindicación 14, en la que el sub-recubrimiento proteico continuo:

- 10 (a) comprende una película de gelatina adherida al núcleo;
(b) comprende un gel proteico seco; o
(c) está adaptada para impedir que el aceite de menta se mezcle con el recubrimiento entérico.

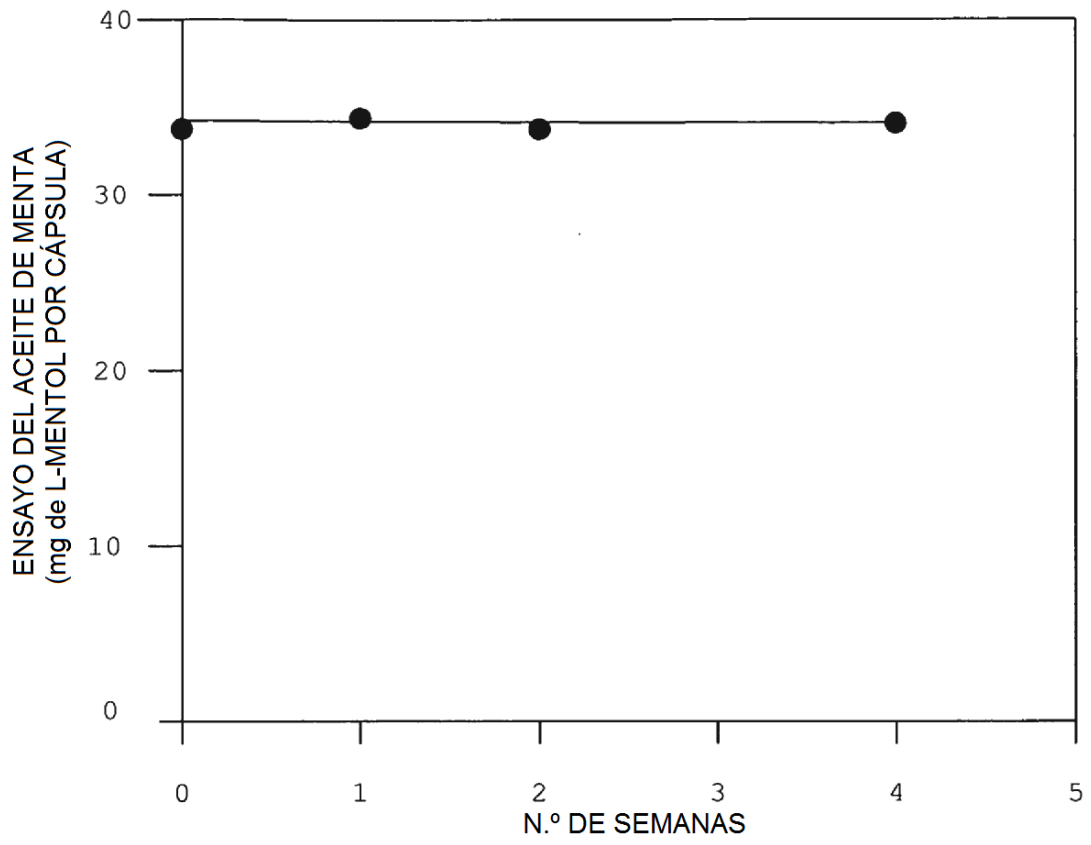


FIG. 1

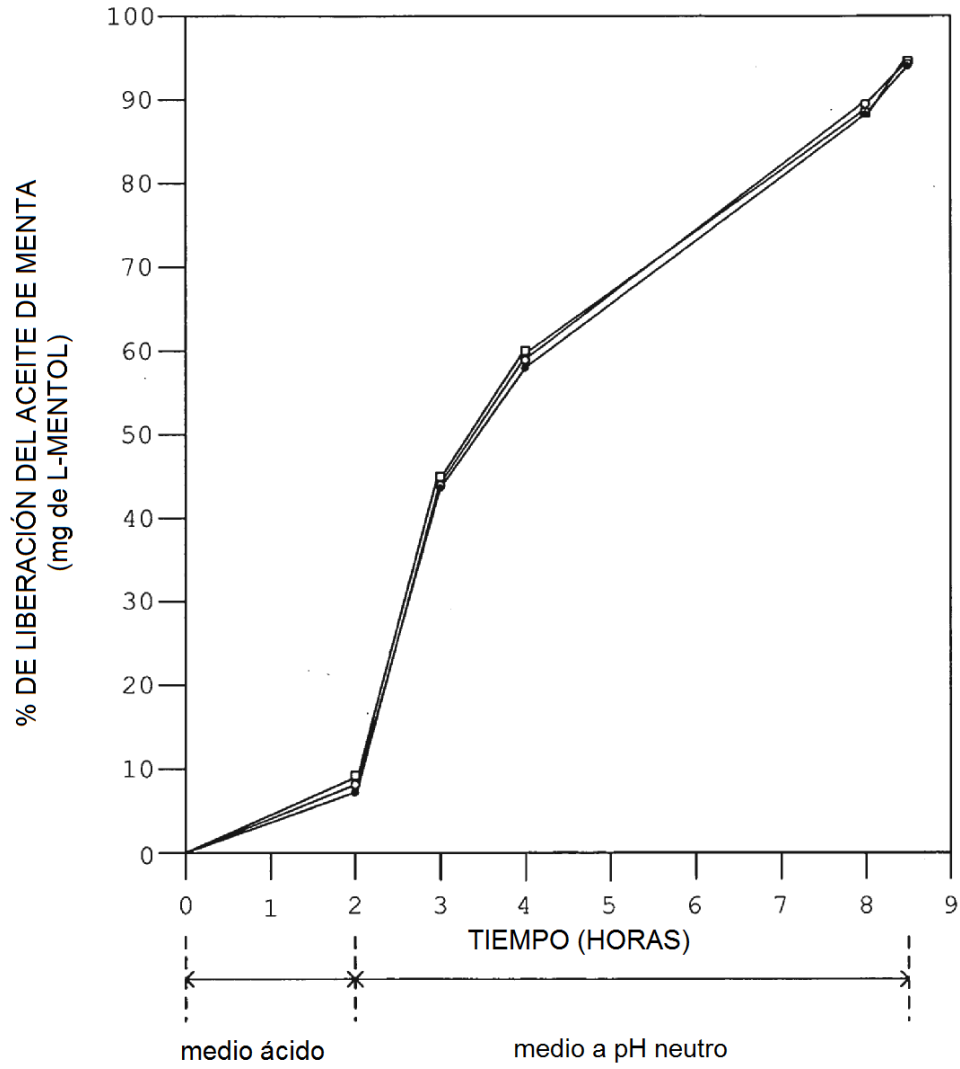


FIG. 2