

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 649 112**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 9/16</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/50</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/107</b>	(2006.01)
<b>A61K 38/13</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/436</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2010 E 12162237 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 2471518**

54 Título: **Composición que comprende gotas de aceite**

30 Prioridad:

**18.05.2009 IE 20090381**  
**18.05.2009 US 179121 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**10.01.2018**

73 Titular/es:

**SIGMOID PHARMA LIMITED (100.0%)**  
**Invent Centre Dublin City University**  
**Dublin 9, IE**

72 Inventor/es:

**COULTER, IVAN;**  
**MCDONALD, BERNARD FRANCIS y**  
**AVERSA, VINCENZO**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 649 112 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 que comprende gotas de aceite

5 Esta invención se relaciona con una vacuna o composiciones inmunomoduladoras como se define en las reivindicaciones. La invención también se relaciona con métodos para preparar las composiciones, métodos para usarlas y otras materias relacionadas.

Antecedentes

10 Por una variedad de razones, es deseable en los campos de farmacéutica, cosmética, alimentos, tecnologías limpias, fotografía y ambientales mantener, suministrar y administrar (o usar) principios activos en un estado fluido. Los principios activos fluidos o solubilizados actúan generalmente más rápidos (por ejemplo pasan más rápidamente a través de o son más rápidamente absorbidos por membranas especialmente membranas naturales tales como piel, membranas mucosas u otras membranas celulares) que las formas sólidas o secas del principio activo. Para aplicaciones específicas tales como administración oral de suplementos alimenticios y farmacéuticos, es deseable formular los principios activos en forma de soluciones o líquidos con el fin de incrementar y/o acelerar la absorción o efecto y/o para potenciar el control y/o predictibilidad de la absorción o efecto. Sin embargo, los fluidos y los líquidos tienden a ser menos estables, por ejemplo a la luz y al aire y tienden a requerir contenedores especiales para transporte (por ejemplo viales, tanques) y para la administración (por ejemplo jeringas). El procesamiento adicional de los sólidos (aplicar capas o recubrimientos adicionales de otros materiales) es en general más fácil que el procesamiento adicional de líquidos los cuales requieren al menos una etapa de llenado en un receptáculo de geometría predefinida tal como, por ejemplo, cápsulas de gel blando llenadas con líquido, utilizadas en las industrias de suplementos alimenticios y farmacéutica, las cuales están limitadas esencialmente en tamaño en parte por la maquinaria requerida para lograr el llenado. Así los fluidos en general son más difíciles de formular en formas discretas (individuales), por ejemplo formas de dosificación, que los sólidos. Por lo tanto sería deseable tener una forma que presente ingredientes activos fluidos de manera tal que puedan ser fácil y directamente manufacturados y conformados a la vez que retienen los beneficios de los fluidos descritos anteriormente.

25 Shingel et al. (J Mater Sci: Mater Med 2008) describe un gel en emulsión sólida para administración tópica de fármacos hidrofílicos y lipofílicos. Una emulsión sólida es normalmente un tipo de coloide en el cual se dispersa un sólido en un líquido. Sin embargo, Shingel et al., utilizan el término para denotar una emulsión aceite en agua (o/w) en la cual la fase acuosa continua es un gel sólido resultante del entrecruzamiento entre una proteína (que actúa también como estabilizador) y un derivado de polietilén glicol (PEG) (PEG activado sintetizado haciendo reaccionar el polímero con cloroformiato de nitrofenilo). Los investigadores disponen un gel en emulsión sólida entre dos películas para formar una lámina de 1.2 mm de espesor. De acuerdo con Shingel et al., la fase acuosa sólida actúa como un hidrogel en su capacidad para absorber y luego impartir agua, por ejemplo, cuando se coloca sobre una piel que requiere hidratación. La emulsión, sin embargo, no es restablecida por rehidratación del gel en emulsión sólida. En vez de esto, el entrecruzamiento ha creado gotitas de aceite recubiertas de proteína (rango de diámetro de 5–20  $\mu\text{m}$ ) inmovilizadas individualmente o como gotitas de un entorno coalescente.

Para la administración oral exitosa, el principio activo debe estar en solución para efecto local o absorción sistémica, debe estar estabilizado usualmente antes de la liberación (incluyendo protección frente a los ácidos degradantes del estómago, degradación por pH, enzimas proteolíticas, etc.), y debe ser permeable, con grados de permeabilidad necesaria dependiendo de si se requiere efecto local o sistémico.

40 Requerimientos adicionales que plantean problemas en el desarrollo de formas de dosificación oral son la facilidad y coste de manufactura incluyendo la escalabilidad, reproducibilidad y vida útil.

45 Si el principio activo va a ser administrado al colon, puede ser deseable, por ejemplo, para el tratamiento local de enfermedad del colon, la presentación del principio activo a células inmunes o para absorción sistémica o linfática, y surgen restricciones y requerimientos adicionales. Los inconvenientes relacionados o separados deben ser superados si el principio activo (y/o los excipientes asociados) desean secuestrar, absorber o adsorber toxinas, contaminantes u otros agentes exógenos.

50 Se ha identificado una variedad de soluciones frente a estos problemas individuales pero es más retador resolver tales problemas de manera simultánea en una forma de dosificación oral individual. Los problemas de las formulaciones anteriormente descritas frecuentemente son mayores para entidades activas insolubles en agua o pobremente solubles en agua.

Los problemas de formulación descritos anteriormente son frecuentemente mayores para entidades activas insolubles en agua o pobremente solubles en agua.

55 Algunos de los problemas mencionados anteriormente pueden ser divididos en retos más específicos. Por ejemplo, el requerimiento general para que el principio activo este en solución puede ser abordado formulándolo en un estado disuelto y manteniendo ese estado disuelto hasta la liberación de tal manera que se evite la dependencia de la

disolución *in vivo* (un principio activo “predisuelto”). El reto técnico se convierte entonces en cómo mantener el estado solubilizado y evitar la liberación hasta que la zona de liberación objetivo (por ejemplo el colon) sea alcanzada.

5 Una necesidad específica adicional dentro de los requerimientos generados para que el principio activo esté en solución es el mantenimiento del principio activo formulado en un estado disuelto así como inmediatamente después de la dispersión/abandono de su vehículo o matriz.

10 Un problema particular en la formulación de principios activos en un estado disuelto (por ejemplo por encapsulación de la solución en miniesferas) surge cuando tales formas de dosificación son recubiertas con polímeros previstos para modificar las características de liberación del fármaco. El recubrimiento puede evitar una liberación completa, suficiente o predecible del principio activo en el tracto gastrointestinal (GIT) o, a través de un hinchamiento impredecible de la poración (formación de poros) en el recubrimiento, que crea una variabilidad en exceso en la liberación dentro de una población.

15 Para principios activos hidrófobos, es particularmente deseable incrementar la solubilidad o miscibilidad en el agua así como incrementar la estabilidad y reducir la volatilidad. Es probablemente una meta controlar la disponibilidad del principio activo, particularmente la biodisponibilidad. Una aproximación a estos problemas ha sido utilizar ciclodextrinas, especialmente ciclodextrinas modificadas como se describe, por ejemplo, en US 2006/0148756 A1 (Darcy et al.). Sin embargo, el uso de ciclodextrinas aunque es valioso en situaciones particulares, puede agregar complejidad en la manufactura y en el control de calidad a las formulaciones y manufactura de fármacos orales.

20 La administración oral de las combinaciones de fármacos de otra forma incompatibles fisicoquímicamente o de fármacos (especialmente fármacos solubles en agua) en forma soluble (“presolubilizado”) o el enmascaramiento de un sabor o un olor desagradable o indeseable de los principios activos, ha sido abordada por sistemas de administración de fármacos que tienen compartimientos distintos dentro de una forma de administración individual – véase por ejemplo US 7, 431,943 (Villa et al.). En tales casos, el objetivo frecuentemente es prevenir que un primer fármaco (por ejemplo un fármaco hidrófobo con estabilidad limitada en un medio acuoso) entra en contacto con un segundo fármaco (por ejemplo un fármaco hidrofílico disuelto en un medio acuoso, o en el caso de un principio activo individual mantenerlo en forma líquida (por ejemplo como un núcleo líquido dentro de una cápsula) bien sea para enmascarar sabor/olor o para asegurar que es liberado en forma activa (“predisuelto”) en la localización intestinal. En tales situaciones, particularmente cuando se aplica también un recubrimiento de liberación entérica, sostenida o retardada a la forma del fármaco, las asimetrías espaciales en la forma de dosificación llevan potencialmente a características de liberación no predecibles y/o a una variabilidad inaceptable de la liberación, biodisponibilidad o respuesta dinámica/clínica del fármaco. En otras palabras, se aplican características cinéticas distintivas de liberación a cada compartimiento. Esto hace difícil alcanzar una liberación controlada, por ejemplo simultánea de fármacos múltiples contenidos en una forma individual.

35 Un desafío relacionado en la coliberación (después de la coadministración) de más de un principio activo es el control (evitar o potenciar, dependiendo del resultado deseado) las interacciones entre dos o más principios activos (o en efecto, excipientes) en el punto o puntos de liberación.

40 Una complicación adicional que surge de la inclusión de un núcleo líquido dentro de un formato de cápsula o minicápsula es que para formar las minicápsulas, hay un umbral muy bajo para surfactante en el núcleo y esto plantea una restricción en las opciones de formulación si es deseable (véanse más abajo) incluir un surfactante en el núcleo líquido. Esto es porque la necesidad de una tensión superficial para crear y mantener las cápsulas evita o limita el uso de surfactantes así como la reducción en la tensión superficial causada por el surfactante en el núcleo puede destruir la integridad de la cápsula o producir un formato más monolítico donde por ejemplo puede desearse una capa de cubierta o capsular. Así puede ser difícil formular principios activos emulsificados o presolubilizados con surfactante, los cuales, como se mencionó, pueden ser deseables por una variedad de razones.

45 La Farmacopea de los Estados Unidos (USP), la Farmacopea Europea (EP), la Farmacopea Japonesa (JP) y otras son autoridades que fijan estándares públicos oficiales para las medicinas y otros productos para el cuidado de la salud manufacturado o vendido en los Estados Unidos, Europa, Japón, etc. Entre otras cosas, la Farmacopea fija estándar es reconocida para el control de calidad de las formulaciones de fármacos para ayudar a asegurar la consistencia de los productos hechos para el consumo público. Estos estándares incluyen métodos de disolución, aparatos y medios, denominados frecuentemente como “compendios”, por ejemplo, “compendio de medios” significando medios de disolución estándar descritos en la USP, EP, JP, etc. En la prueba de disolución de productos farmacéuticos ligeramente solubles en agua, pueden agregarse surfactantes al medio para mejorar la simulación del ambiente en el tracto gastrointestinal – véase por ejemplo, Noory et al. Dissolution Technologies, Feb 2000, Artículo 3.

55 La ventaja de los métodos en compendio es su simplicidad relativa. Su desventaja percibida es su valor predictivo relativamente pobre en términos de establecer probablemente el comportamiento *in vivo* incluso con la adición de surfactante al medio. Con el fin de potenciar la predictibilidad, se han desarrollado diversos medios que no son de compendio así como aparatos y métodos de disolución más elaborados que alcanzan una correlación mejorada *in*

*vivo/in vitro* (IVIVIC) particularmente para medir la liberación en el colon – véase, por ejemplo, Klein et al., J. Controlled Release, 130 (2008) 216–219.

5 Los surfactantes también son conocidos por haberse incorporado en formulaciones farmacéuticas orales, frecuentemente como componentes de (usualmente) emulsiones aceite en agua o en sistemas de administración de fármacos autoemulsificantes (SEDDS) los cuales son formulaciones de fase oleosa solamente que espontáneamente forman emulsiones por adición a agua (algunas veces denominadas por lo tanto como preemulsiones. Cuando las gotitas de aceite en estas emulsiones son muy pequeñas, se denominan como microemulsiones (y sus precursores como SMEDDS).

10 En general, puede decirse que la presencia de surfactantes en formulaciones farmacéuticas es un intento de imitar el efecto de las sales biliares y otros, los surfactantes naturales sintetizados en el hígado y presentes en el tracto gastrointestinal. Una de las principales funciones de las sales biliares es solubilizar las grasas en el tracto gastrointestinal y facilitar su absorción en la circulación sistémica y esto da una indicación de porque puede ser ventajoso utilizar sistemas de emulsión para potenciar la absorción sistémica de fármacos solubles en aceite y/o hidrófobos. Sin embargo, el objetivo de la administración de fármacos oral no siempre es (o no solamente) la absorción sistémica. Si la absorción sistémica no fuera buscada, por ejemplo si la administración local con absorción sistémica reducida, limitada o despreciable fuera el objetivo, el requerimiento o papel, si lo hubiera, para los surfactantes puede ser diferente.

20 Con el rápido progreso en la biotecnología, los fármacos peptídicos se están haciendo más importantes como agentes terapéuticos. Una amplia variedad de péptidos han sido utilizados como fármacos, incluyendo hormonas, ácidos nucleicos, péptidos sintéticos, sustratos enzimáticos e inhibidores. Aunque son altamente potentes y específicos en sus funciones fisiológicas, la mayor parte de ellos son difíciles de administrar oralmente debido a las propiedades fisicoquímicas únicas de los péptidos, incluyendo el tamaño molecular, pobre solubilidad, corta vida media en plasma, requerimiento de mecanismos especializados para el transporte a través de membranas y susceptibilidad a ruptura enzimática (intestinal, presistémica). Se han utilizado muchas diferentes metodologías para mejorar la absorción oral y potenciar la biodisponibilidad de los fármacos peptídicos. En años recientes, la biodisponibilidad potenciada después de la administración oral ha sido reportada utilizando sistemas en microemulsión que son termodinámicamente estables, dispersiones isotópicamente claras de dos líquidos inmiscibles tales como aceite y agua estabilizada por una película interfases de moléculas surfactantes. Las ventajas de las microemulsiones como sistemas de administración de fármacos es la mejora de la solubilización del fármaco y la protección contra hidrólisis enzimática, así como el potencial para la absorción mejorada (por ejemplo desde el yeyuno pero también el colon) debido a los cambios de permeabilidad inducidos por el surfactante.

35 Sin embargo, hay un gran número de variables técnicas que deben ser entendidas con el fin de diseñar un sistema de microemulsiones adecuado para un propósito fármaco particular. Las propiedades fisicoquímicas tales como estabilidad del fármaco, proporciones de las fases oleosa y acuosa y el tamaño de las gotitas de microemulsión afectan todo el resultado. Si se usan uno o más surfactantes, surgen incertidumbres adicionales tales como la influencia de la relación surfactante a cosurfactante, una consideración que en si misma está afectada por la selección del aceite en la fase oleosa y/o la selección del surfactante o tipo de surfactante.

Un fármaco peptídico que ha sido estudiado ampliamente para la optimización de los sistemas de microemulsión es la ciclosporin A (International Non-Proprietary Name or INN) también conocida como ciclosporina A.

40 En un sistema de microemulsión de ciclosporin A obtenido por el uso de aceite de castor polioxietilado (Cremophor EL® como surfactante, Transcutol® como cosurfactante y triglicéridos caprílicos/cápricos (Captex 355®) como aceite, Gao et al (1998) en International Journal of Pharmaceutics 161 (1998) 75–86 lograron estabilidad de la microemulsión con alta solubilidad de ciclosporin A, pequeño tamaño de gotitas y rápida tasa de dispersión cuando se seleccionó una relación Cremophor EL®: Transcutol®: Captex 355® de 10:5:4. No se describe ninguna formulación adicional de estas microemulsiones.

50 La solicitud de Patente del Reino Unido 2, 222,770 (SANDOZ LTD) describe formulaciones galénicas las cuales contienen ciclosporina en la forma de microemulsiones (que comprenden una fase hidrofílica, una fase lipofílica y un surfactante) o preconcentrados de microemulsiones (fase no hidrofílica) también conocidas como concentrados premicroemulsión. Tales preconcentrados forman espontáneamente microemulsiones en un medio acuoso por ejemplo en agua o en los jugos gástricos después de la administración oral. Con una maximización de la absorción sistémica con buena variabilidad intersujeto como objetivos, la solicitud de patente británica no describe o señala los retos y problemas de formular la ciclosporina A (también escrita *cyclosporin* A o ciclosporin A) para administración al colon y/o secciones del tracto gastrointestinal donde está limitada la absorción de la ciclosporina.

55 Kim et al. (Pharmaceutical Research, Vol 18, No. 4, 2001) describe un régimen de dosificación oral combinado de concentrados premicroemulsión (como en la solicitud de Patente del Reino Unido 2, 222,770) y concentrados de premicroemulsión en estado sólido con recubrimiento entérico con el objetivo de alcanzar alta absorción sistémica después de la administración oral. En ambos casos, las microemulsiones son formadas por adición de agua/medio acuoso. Los preconcentrados en estado sólido con recubrimiento estérico son polvos hechos por la mezcla de la

fase oleosa (concentrado premicroemulsión) con un polímero disuelto en acetona. La eliminación de la acetona deja una película que luego es pulverizada.

5 Para enfermedades del colon o para alcanzar la absorción de fármacos desde el colon, los sistemas de administración específicos para el colon deben prevenir la liberación del fármaco en la parte superior del tracto gastrointestinal si bien lo liberan al alcanzar el colon. Aparte de los profármacos activados por el medio propio del colon (por ejemplo bacterias específicas o sus enzimas), metodologías de formulaciones puras incluyen tecnologías mediadas por polímeros dependientes de pH y tiempo. Sin embargo, mientras que las variaciones en el pH entre el intestino delgado y el colon están bien documentadas, las diferencias pueden ser pequeñas y pueden variar entre individuos. Esto puede hacer que los sistemas dependientes del pH sean no confiables en la obtención de un perfil de liberación predecible del fármaco. Los sistemas dependientes del tiempo dependen del tiempo de tránsito del sistema de administración en el tracto gastrointestinal. Una limitación principal con estos sistemas es que la variación *in vivo* en el tiempo de tránsito en el intestino delgado puede llevar a una liberación del agente bioactivo (principio activo) en el intestino delgado (demasiado pronto) o en la parte terminal del colon (demasiado tarde). El estado patofisiológico del receptor individual de tales sistemas de administración oral de fármacos tienen un efecto significativo sobre el comportamiento de estos sistemas dependientes del tiempo – pacientes con síndrome de intestino irritable y enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa) que exhiben frecuentemente tránsito acelerado a través del colon. Independientemente de estas consideraciones, el tamaño de la forma de dosificación en el punto de entrada en el intestino delgado (píloro) puede tener un efecto significativo sobre el tiempo de tránsito gastrointestinal y/o la variabilidad de la respuesta.

20 Se ha investigado un cierto número de otros sistemas de administración direccionados al colon. Estos sistemas incluyen: cápsulas de administración al colon controladas por presión intestinal las cuales se basan en las ondas peristálticas que se presentan en el colon pero no en el estómago y el intestino delgado; combinación de recubrimientos poliméricos sensibles al pH (que permanecen intactos en el tracto gastrointestinal superior) con un recubrimiento de polisacáridos degradables solamente por las bacterias que se encuentran en el colon; los recubrimientos de pectina y galactomanano, degradados por las bacterias del colon; y azo hidrogeles degradados por progresivamente por las azoreductasas producidas por las bacterias del colon. Los cuatro sistemas precedentes son revisados por Yang et al., *International Journal of Pharmaceutics* 235 (2002) 1–15, cuya totalidad se incorpora aquí como referencia. Los sistemas de administración basados en polisacáridos son de interés particular – véase por ejemplo Kosaraju, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 45: 251–258 (2005) cuya totalidad se incorpora aquí como referencia. No obstante, para sistemas que se basan solamente en actividad enzimática específica en el colon, el estado de enfermedad puede de nuevo causar una variabilidad en el perfil de liberación del fármaco como resultado de desarreglos patológicos en la flora del colon (por ejemplo, resultantes de cambios en el pH y cantidades/actividad cambiantes de las enzimas bacterianas).

35 Las perlas en emulsiones de aceite en agua (o/w) son conocidas. La solicitud PCT WO/2008/122967 (Sigmoid Pharma Limited) describe una composición oral que comprende minicápsulas que tienen un núcleo líquido, semisólido o sólido y la Figura 2 en la misma es una minicápsula/miniesfera llena con semisólido o sólido en donde el principio activo es solubilizado o está en forma de suspensión con recubrimientos poliméricos de liberación controlada. El Ejemplo 20 describe perlas de una suspensión de fármaco en emulsión extrudida hecha a partir de la mezcla de una solución acuosa con una solución en aceite constituida de escualeno (un hidrocarburo insaturado natural), Gelucire 44/14 y Labrafil MS 1944 CS. El principio activo hidralazina soluble en agua está en la fase acuosa y la fase oleosa es el 1.12% en peso seco de la formulación.

45 Las emulsiones secas de agua en aceite (o/w) son conocidas. La USP 4, 045,589 (Petrowski et al.) describen un producto en emulsión grasa no lácteo, estable, seco adecuado para uso como blanqueador de café. Tales blanqueadores son preparados como concentrados en emulsión seca los cuales, por adición a un medio acuoso tal como el café o el té, forman una emulsión de agua en aceite reconstituida la cual blanquea y saboriza la bebida. Un primer emulsificador está incluido en el concentrado en emulsión líquida para promover la estabilidad de la emulsión líquida y un segundo emulsificador (almidón modificado) es agregado para estabilizar la emulsión a través de la etapa de secado. Antes del secado, las partículas de grasa en la emulsión tienen un promedio de 1-3  $\mu\text{m}$  de diámetro. Este concentrado de emulsión líquida es secado hasta un contenido de humedad que no excede de aproximadamente 3%. Además del secado por aspersión, se describen diversos otros métodos de secado como posibles, incluyendo liofilización, secado sobre tambores calientes, etc.

55 La USP 4, 615,892 (Morehouse et al.) describe un producto de imitación seco de margarina o mantequilla que puede ser reconstituido fácilmente para formar un material para untar similar a la mantequilla agitando lentamente el producto seco en agua acompañado por mezcla con mezcladores de cocina. El producto seco está hecho a partir de una emulsión de aceite en agua de una grasa comestible y un hidrolizado de almidón y agua. Esta emulsión es secada entonces, por ejemplo, por secado por congelación o aspersión para reducir el contenido de humedad de al menos aproximadamente 6%. Durante el secado, la agitación debe ser minimizada y las temperaturas mantenidas por encima de aproximadamente 30°C para prevenir la inversión de fases antes del secado. El resultado es una película protectora de hidrolizado de almidón alrededor de las gotitas de grasa en forma de polvo.

La USP 4, 540,602 (Motoyama et al.) describe una composición farmacéutica activada que contiene un fármaco sólido que es escasamente soluble en agua. Cuando la composición es administrada oralmente, el fármaco es absorbido directamente para alcanzar su concentración alta en sangre rápidamente. Para alcanzar esto, el fármaco es dispersado en agua en la presencia de una sustancia de alto peso molecular soluble en agua para formar partículas finamente divididas no mayores de 10 µm de diámetro y luego el agua es removida para generar un fármaco finamente dividido recubierto con la sustancia de alto peso molecular soluble en agua en la forma de un polvo o gránulos. Se hace énfasis en alcanzar polvos o granulados de tamaño de partícula en el rango de submicrones para utilizar la absorción desde la mucosa intestinal. La sustancia de alto peso molecular soluble en agua puede ser una sustancia polimérica tal como gelatina o goma arábica (el Ejemplo 8 ilustra una combinación de estas dos) o un derivado de la celulosa tal como hidroximetil celulosa, metilcelulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetil celulosa sodio y similares. Cuando el fármaco es escasamente soluble en agua es disuelto primero en un solvente orgánico hidrófobo, la dispersión puede ser una emulsión. El solvente puede ser de bajo punto de ebullición o no volátil en cuyo caso permanece después del secado y puede ser administrado oralmente sin efectos nocivos (por ejemplo glicéridos, parafina líquida, escualano, escualeno, lecitina, pristina, etc.).

LiuXing et al en J. Controlled Release 93 (2003) 293–300 describen el atrapamiento de liposomas cargados con péptidos en perlas de gel de alginato de calcio que varían de 0.95 a 1.10 mm en tamaño. La meta es obtener una forma de liberación en el colon del péptido atrapado (veneno de abejas) y proteger el péptido de la degradación enzimática y perturbar la membrana de la mucosa para incrementar la absorción del péptido. El objetivo era dirigir la baja eficiencia de incorporación del fármaco y surge de la porosidad de las perlas de alginato.

Otros problemas con el uso de alginatos son el resultado de la pérdida de principio activo durante la gelificación debido a la difusión desde el gel concentrado hasta una solución de entrecruzamiento de volumen grande concentrada – véase por ejemplo Wells et al., Eur J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 65 (2007) 329- 335.

Toorisaka et al. (J. Controlled Release 107 (2005) 91-96) abordó el problema de la inestabilidad fisicoquímica de una emulsión sólida en aceite en agua (S/O/W). La inestabilidad lleva a una necesidad de almacenamiento a baja temperatura, un impedimento principal para el desarrollo farmacéutico. Los investigadores resolvieron esto creando una emulsión S/O/W seca en la cual el principio activo (insulina) recubierto con un surfactante era la fase sólida dispersa en aceite de soja (fase interna en aceite). Esta fue homogenizada entonces con ftalato de hidroxipropil metilcelulosa acuoso (HPMCP) para formar la emulsión S/O/W. Esta fue entonces agregada en gotas al ácido clorhídrico para gelificar el HPMCP y las micropartículas esféricas resultantes fueron liofilizadas para producir gotitas de aceite de 1 µm de diámetro recubiertas con HPMCP. Este proceso tiene muchas etapas y por lo tanto es complejo para ser industrializado.

El documento WO 2007/007946 divulga una composición de vacuna que comprende alfa-galactosilceramida como un adyuvante para administración intranasal.

Breve resumen de la divulgación

De acuerdo con la presente invención, se provee una vacuna o composición inmunomoduladora para administración oral que comprende un material de matriz polimérica soluble en agua en el cual se dispersan gotitas de aceite, comprendiendo la composición un principio activo, en donde el principio activo comprende un adyuvante que es α-galactosilceramida. La invención incluye realizaciones en las cuales el principio activo está incluido en al menos una de las gotitas de aceite así como realizaciones en las cuales las gotitas de aceite están libres de principio activo. Las gotitas de aceite son liberadas a medida que la matriz que las contiene se disuelve en un medio acuoso. En una realización, las gotitas de aceite son inmovilizadas sustancialmente en o por la matriz y la característica de inmovilización se pierde a medida que la matriz se disuelve en medio acuoso. En ciertas realizaciones, las gotitas de aceite pueden ser denominadas colectivamente como la fase oleosa de la composición de la invención.

En una realización, la invención provee una composición que comprende una matriz polimérica soluble en agua en la cual hay dispersas gotitas de aceite, incluyendo la matriz un surfactante y comprendiendo la composición un principio activo. En otra realización, la invención provee una composición que comprende una matriz polimérica soluble en agua en la cual hay dispersas gotitas de aceite, comprendiendo el aceite un surfactante y comprendiendo la composición un principio activo. En una realización, la invención provee una composición que comprende una matriz polimérica soluble en agua en la cual se dispersan gotitas de aceite, incluyendo la matriz un surfactante, comprendiendo el aceite un surfactante, y comprendiendo la composición un principio activo.

El grado al cual la disolución puede afectar la forma y características físicas de la composición depende de la forma, tamaño y constitución inicial de la composición. Cuando la composición lleva un recubrimiento, la rata y forma de disolución puede modificarse (véase más abajo).

En un aspecto, la presente invención puede ser descrita como una emulsión aceite en agua (o/w) seca, una realización de la cual no es pulverizada. Otra realización es moldeada y/o conformada por ejemplo en la forma de perlas, especialmente miniperlas por ejemplo miniperlas esféricas. La composición de la invención comprende

generalmente múltiples gotas o gotitas de aceite dentro de una forma moldeada o conformada, por ejemplo una miniperla.

5 Otro aspecto de la presente invención provee una composición (adecuada por ejemplo para uso farmacéutico o nutracéutico) que comprende una pluralidad de miniperlas opcionalmente cubiertas de una matriz polimérica soluble en agua. En una realización particular, la presente invención provee una composición que comprende una pluralidad de miniperlas de emulsión de aceite en agua seca.

10 En cualquier caso, al menos una de las miniperlas (por ejemplo una primera población) puede comprender un principio activo (o más de uno) y opcionalmente otras perlas (por ejemplo una segunda población) la cual comprende un principio activo (o más de uno) o una población puede estar libre de principios activos o incluir principios “desactivadores”, por ejemplo secuestradores de enzimas o toxinas o incluir excipientes activos, tales como, por ejemplo, potenciadores de la permeabilidad, los cuales pueden mejorar, moderar o potenciar el efecto de un principio activo en otra población. En realizaciones relacionadas, la composición de la invención puede comprender múltiples poblaciones de miniesferas. Los principios activos pueden ser los mismos o diferentes entre las poblaciones.

15 En una realización específica, uno o más principios activos están incorporados en la fase oleosa de la composición o emulsión seca. En otra realización específica, uno o más principios activos están incorporados en la fase acuosa de la composición o emulsión seca. En otra realización, las perlas pueden ser recubiertas con un polímero para alterar el perfil de liberación o para proteger la perla y/o el principio activo dentro de la perla frente a la degradación u oxidación o hidrólisis o proteólisis o degradación mediada por alto o bajo pH.

20 La composición de la invención es de interés particular para principios activos de solubilidad acuosa baja y/o compuestos liposolubles (principios activos) en donde la incorporación en la fase oleosa trae ventajas particulares.

Así, en un aspecto, la relación se refiere a formular principios activos para administración oral como miniperlas de emulsiones aceite en agua secas en las cuales el principio activo puede ser incorporado en la fase oleosa de la emulsión y estando las perlas recubiertas opcionalmente con un polímero.

25 La matriz polimérica inmovilizadora soluble en agua (o en un aspecto la fase acuosa de una emulsión seca) comprenden una realización, un polímero soluble en agua entrecruzado, por ejemplo, resultante de solidificación química o fisicoquímica (como secado) de una fase continua acuosa fluida tal que como en la matriz o emulsión seca, el agua está sustancialmente ausente y las gotitas de aceite están inmovilizadas. En esta realización, la fase acuosa seca puede por lo tanto ser denominada como una matriz de inmovilización.

30 El término “emulsión seca” significa generalmente una emulsión cuya fase interna (discontinua) ha sido inmovilizada en una fase externa sustancialmente sólida o solidificada. La fase externa sólida se disuelve por contacto con un medio acuoso.

35 El término “matriz” es un término bien conocido en la técnica y generalmente indica, de acuerdo con el contexto, un material sólido, semisólido, no disuelto o no todavía disuelto que provee estructura y volumen a una composición. En algunos contextos, el término “matriz” puede significar un almacén.

40 La solidificación de la fase externa puede haber surgido a través de diversos medios incluyendo químicos (por ejemplo por entrecruzamiento) o físicos (por enfriamiento o calentamiento). Mediante el uso del término “seca” no se busca implicar que una etapa de secado es necesaria para producir la emulsión seca (aunque esto no se excluye) sino que más bien la fase acuosa externa sólida o solidificada está sustancialmente libre de agua o libre de agua disponible. En este aspecto, el término “fase acuosa” se emplea no obstante en este documento para denotar la fase externa (continua) de la composición de la invención, aunque el agua, en ciertas realizaciones, está mayormente ausente de la composición (o atrapada dentro de la matriz entrecruzada de la misma) de la invención, particularmente cuando está en la forma de miniperlas. La fase externa de la composición de la invención es sin embargo soluble en agua y se disuelve en un medio acuoso. En una realización, las gotitas de aceite son liberadas cuando la fase acuosa se disuelve o está expuesta a un medio acuoso.

45 El término “liberadas” en relación con las gotitas de aceite significa libres de moverse, salir, hacerse coalescente, disolverse, (re) emulsificarse, etc., aunque el movimiento, salida, coalescencia, asociación o (re) emulsificación reales no son un requerimiento, esto es, puede no ocurrir y en efecto pueden ser restringidos intencionalmente, por ejemplo, mediante la presencia de una cubierta o recubrimiento y/o mediante la incorporación de ciertas sustancias restrictivas o retardantes en la matriz polimérica soluble en agua.

50 Se ha encontrado adicionalmente, para sorpresa de los inventores, que dentro de la amplia invención descrita aquí, esto es, en ciertas realizaciones, los constituyentes de la fase oleosa pueden ser escogidos para producir ventajas particulares en relación con ciertos principios activos, particularmente principios activos hidrófobos y/o lipofílicos. En particular se ha encontrado que la selección cuidadosa de los componentes oleosos uno de los cuales puede ser un surfactante permite que ciertos principios activos lipofílicos sean solubilizados de tal manera que mantengan el

55

estado solubilizado hasta que se alcanza la zona de liberación objetivo del tracto gastrointestinal (por ejemplo colon). En efecto, la selección de una clase particular de aceite, por ejemplo con propiedades surfactantes, pueden en ciertas realizaciones producir composiciones cuya fase oleosa está de alguna otra manera libre de surfactante y en otras realizaciones producir composiciones en las cuales la fase acuosa está libre de surfactante. En este grupo de realizaciones, se prefiere sin embargo la inclusión de un surfactante en la fase acuosa, particularmente si se desea obtener una microemulsión de acuerdo con la invención.

Otro desarrollo sorprendente del trabajo que lleva a la presente invención es que, para ciertas realizaciones, la inclusión en la fase acuosa del surfactante (descrito más adelante) lleva una disolución mejorada del principio activo. En particular, se ha encontrado, que cuando la composición de la invención está en la forma de perlas que llevan un recubrimiento polimérico, la inclusión de un surfactante en la fase acuosa potencia la dispersión/salida a través de los poros o sus aberturas en el recubrimiento polimérico (u otra remoción local, hinchamiento o debilitamiento del recubrimiento polimérico). Cuando la fase oleosa comprende un surfactante, el surfactante incluido en la fase acuosa puede ser diferente de cualquier surfactante incluido en la fase acuosa.

Para ciertas de las realizaciones en miniperlas, un beneficio inesperado adicional que surge del trabajo que lleva a la presente invención es que la selección de la combinación apropiada de surfactantes para las fases acuosa y oleosa lleva al mantenimiento del API en un estado disuelto (o semidisuelto o predisuelto) en o inmediatamente después de la dispersión/salida de la matriz soluble en agua (y está presente), del recubrimiento polimérico sobre las perlas. Para ciertos principios activos, una selección particular de la combinación de surfactantes (descritos más adelante) asegura una actividad inmediata o temprana (o absorción) del principio activo en el sitio de liberación desde la miniperla.

Contra el antecedente de una sofisticación y complejidad incrementadas de los métodos, medios y aparatos de disolución, el presente solicitante y los inventores también han encontrado sorprendentemente que los métodos USP/EP/JP etc. (compendios) pueden, contrario a las expectativas, proveer para ciertas realizaciones una guía valiosa al comportamiento *in vivo* –por ejemplo el tiempo requerido para que una proporción dada de muestra (composición o forma de dosificación) se disuelva y/o libere el principio activo. Este hallazgo sorprendente se aplica en una realización particular a fármacos pobremente solubles en agua en donde los inventores/solicitantes han encontrado que no se requiere surfactante agregado al medio para alcanzar una disolución/dispersión completa dentro de un marco de tiempo razonable anotando, sin embargo, que bajos niveles de surfactante en el medio pueden ser deseables para mantener la disolución durante periodos más largos.

En relación con realizaciones específicas, los presentes solicitantes/inventores han encontrado que las ventajas de los métodos y medios de compendios son particularmente aplicables al desarrollo de novedosas composiciones que incorporan un componente de liberación en el colon. Además, los presentes solicitantes/inventores han encontrado en relación con ciertas realizaciones que el uso de surfactantes en medios de disolución de compendio, a la vez que ayudan a la completa disolución para propósitos de prueba, no se reflejan en las condiciones *in vivo*, particularmente en el colon.

De acuerdo con ciertas realizaciones, la disolución completa o sustancialmente completa del principio activo (API) en aparatos de disolución de USP/EP/JP etc., utilizando medios estándar puede lograrse sin la adición de surfactantes al medio de disolución (y que el mantenimiento de la disolución puede ser alcanzado con la adición de cantidades muy bajas de surfactante al medio de disolución) incorporando en la composición de acuerdo con la realización de la invención uno o más surfactantes incluso cuando la cantidad de surfactante incorporado en la composición es mucho más pequeña de lo que sería requerido en el medio para alcanzar un grado comparable de disolución de una composición (o formulación) que no contienen surfactante. En efecto, un aspecto de la presente invención (descrito en más detalle más adelante) es la incorporación de surfactantes en la composición de la invención, particularmente en la realización de miniperlas de la invención.

En particular, se ha encontrado sorprendentemente relación con ciertas realizaciones que la composición de acuerdo con la invención lleva a una disolución completa o sustancialmente completa del principio activo (API) en aparatos de disolución de USP/EP/JP etc., utilizando medios estándar sin adición (con adición de solamente pequeñas cantidades de) surfactante al medio de disolución (suficiente para mantener más que una disolución estable) incorporando en la formulación o composición (preferiblemente la fase acuosa de la misma) uno o más surfactantes que facilitan completa o sustancialmente la disolución/salida completa de API de tal manera que la cantidad de surfactante incorporada a la composición es mucho más pequeña que la se requeriría en el medio para alcanzar un grado comparable de disolución de una composición que no contiene surfactante. En esencia, la invención provee en esta realización una composición que se disuelve en medio de disolución estándar independientemente del contenido de surfactante en el medio.

Otro rasgo sorprendente que surge de los experimentos que llevan a la presente invención es la constitución del recubrimiento polimérico opcional. Por ejemplo, se ha descubierto que la combinación cuidadosa de diferentes tipos de recubrimiento polimérico (descritos en más detalle más abajo) puede producir ventajas inesperadas en relación con la disolución *in vitro* y el comportamiento *in vivo* de la composición de la invención. En particular, se ha descubierto ahora para estas realizaciones que la inclusión de un polímero que se degrada en la presencia de

enzimas bacterianas presentes en el colon (y/o un polímero que favorece la formación de poros en el recubrimiento “formador de poros”) con un polímero independiente del pH lleva a la liberación del principio activo sustancialmente en el colon o en otro sitio predeterminado del tracto gastrointestinal. En una realización particular, el polímero antes mencionado degradable por enzimas bacterianas es soluble en agua. Al menos en realizaciones, la invención mejora o resuelve uno o más de los inconvenientes de la técnica anterior. En particular, la invención comprende formulaciones o composiciones que permiten resolver problemas múltiples de la técnica anterior.

A lo largo de la descripción y reivindicaciones de esta especificación, las palabras “comprende” y “contienen” y variaciones de ellos indica “que incluye pero no se limita a” y no pretenden (y no lo hacen) excluir otras unidades estructurales, aditivos, componentes, enteros o etapas. A lo largo de la descripción y reivindicaciones de esta especificación, el singular abarca el plural al menos que el contexto lo requiera de otra forma. En particular, cuando se utiliza el artículo indefinido, la especificación debe entenderse como que contempla la pluralidad así como la singularidad, a menos que el contexto requiera otra cosa.

Descripción detallada

Como se describió previamente, la presente invención se relaciona con una composición de matriz polimérica soluble en agua en la cual se dispersan gotitas de aceite, comprendiendo la composición un principio activo.

La invención será descrita ahora en más detalle con referencia a los diversos componentes los cuales pueden estar comprendidos por la composición de la invención. El término “excipiente” puede ser utilizado ocasionalmente para describir todos o algunos de los componentes diferentes al principio activo teniendo en cuenta que algunos excipientes pueden ser activos y que algunos principios activos pueden tener carácter de excipiente.

Si no se establece de otra manera, los ingredientes, componentes, excipientes etc., de la composición de la invención son adecuados para uno o más de los propósitos previstos discutidos en cualquier lugar aquí, por ejemplo, son cosméticamente aceptables, ambientalmente aceptables, farmacéuticamente aceptables, aceptables como aditivos alimenticios, etc.

Surfactantes

En la descripción y reivindicaciones de esta especificación, el término “surfactante” se emplea como una contracción para “agente con actividad de superficie”. Para los propósitos de esta descripción y reivindicaciones, se asume que hay cuatro clasificaciones principales de surfactantes: aniónicos, catiónicos, no iónicos y anfotéricos (zwitteriónicos). El surfactante no iónico permanece entero, no tiene carga en soluciones acuosas y no se disocia en iones positivos y negativos. Los surfactantes aniónicos son solubles en agua, tienen una carga negativa y se disocian en iones positivo y negativo cuando se colocan en agua. La carga negativa disminuye la tensión superficial del agua y actúa como agente con actividad de superficie. Los surfactantes catiónicos tienen una carga positiva, y también se disocian en iones positivos y negativos cuando se colocan en agua. En este caso, los iones positivos disminuyen la tensión superficial del agua y actúan como surfactante. El surfactante anfotérico (zwitteriónico) asume una carga positiva en soluciones ácidas y se comporta como un surfactante catiónico, o asume una carga negativa en una solución alcalina y actúa como surfactante aniónico.

Los surfactantes también pueden ser clasificados de acuerdo con su balance hidrofílico-lipofílico (HLB) el cual es una medida del grado hasta el cual el surfactante es hidrofílico o lipofílico, determinado mediante el cálculo de valores para las diferentes regiones de la molécula, como se describe (originalmente para surfactantes no iónicos) por parte de Griffin en 1949 y en 1954 y posteriormente por Davies. Los métodos aplican una fórmula al peso molecular de la molécula completa y de las porciones hidrofílica y lipofílica para dar una escala arbitraria (semiempírica) de hasta 40 aunque el rango usual está entre 0 y 20. Un valor de HLB de 0 corresponde a una molécula completamente hidrófoba, y un valor de 20 correspondería a una molécula constituida completamente por componentes hidrofílicos. El valor HLB puede ser utilizado para predecir las propiedades surfactantes de una molécula:

Valor HLB	Propiedades esperadas
0 a 3	Agente antiespumante
De 4 a 6	Emulsificador W/O
De 7 a 9	Agente humectante
De 8 a 18	Un emulsificador O/W
De 13 a 15	Típico de detergentes

De 10 a 18	Solubilizador o hidrótopo
------------	---------------------------

5 Aunque los números de HLB son asignados a los surfactantes diferentes a los no iónicos, para los cuales fue inventado el sistema, los números HLB para surfactantes aniónicos, catiónicos, no iónicos y anfotéricos (zwitteriónicos) pueden tener menos significado y representan frecuentemente un número relativo o comparativo y no son el resultado de un cálculo matemático. Es por esto que es posible tener surfactantes por encima del "máximo" de 20. Los números HLB sin embargo pueden ser útiles para describir el requerimiento de HLB de una aplicación deseada para un sistema de emulsión dado con el fin de alcanzar un buen rendimiento.

#### Surfactantes en fase acuosa

10 Los surfactantes que pueden ser incluidos en la fase acuosa de la composición de la invención son preferiblemente surfactantes rápidamente se difunden o son difundibles para facilitar la manufactura y el procesamiento de la composición de la invención. Tales surfactantes pueden ser de cualquier tipo particular (iónicos, no iónicos, zwitteriónicos) y puede comprender como una proporción de peso seco de la composición de 0.1 a 6%, por ejemplo 0.1% a 5%. 0.1% a 4% o 0,1% a 3%, más preferiblemente en una proporción de al menos 1% y en particular entre 15 1.0 y 4.5 o 5%, idealmente dentro de o apenas por fuera del rango de 2–4%, por ejemplo de 2 a 3% o aproximadamente 2% o aproximadamente 4%.

Al menos que se establezca o requiera otra cosa, todos los porcentajes y relaciones son por peso.

20 Surfactantes aniónicos preferidos para inclusión en la fase acuosa incluyen perfluorooctanoato (PFOA o PFO), perfluoro octanosulfonato (PFOS), dodecil sulfato de sodio (SDS), lauril sulfato de amonio, u otras sales de alquil sulfato, laureth sulfato de sodio, también conocido como lauril éter sulfato de sodio (SLES) y alquil benceno sulfonato. Un surfactante aniónico preferido en la fase acuosa es SDS. También se contemplan mezclas de surfactantes aniónicos.

25 La forma física del surfactante en el punto de introducción en la fase acuosa durante la preparación juega un papel en la facilidad de manufactura de la composición de acuerdo con la invención. Como tales, aunque los surfactantes líquidos puedan ser empleados, se prefiere utilizar un surfactante que este en forma sólida (por ejemplo, cristalino, gránulos o polvos) a temperatura ambiente, particularmente cuando la fase acuosa comprende gelatina.

Surfactantes no iónicos posibles para la fase acuosa incluyen perfluorocarbonos, polioxietilén glicol dodecil éter (por ejemplo Brij tal como, por ejemplo, Brij 35), Myrij, Tween 20 u 80 (también conocidos como polisorbatos), Span 80 u 85. Los productos Brij, Myrij y Tween están disponibles comercialmente en Croda, antiguamente ICI.

30 En general, pueden utilizarse mezclas de surfactantes por ejemplo para alcanzar una estabilidad óptima a largo plazo de la composición de la invención con surfactantes de cadena más corta que facilitan en general una estabilidad a término más corto (una ayuda para el procesamiento) y surfactantes de cadena más larga que facilitan una estabilidad a largo plazo (una ayuda para la vida útil). En algunas realizaciones, los surfactantes de cadena más corta tienen hasta un alquilo C<sub>10</sub> (por ejemplo alquilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) como porción hidrófoba del surfactante mientras que los surfactantes de cadena más larga tienen un alquilo C<sub>10</sub> o más alto (por ejemplo alquilo C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub>) como porción hidrófoba del surfactante. Se prevé que los surfactantes de alquilo C<sub>10</sub> puedan facilitar el proceso o facilitar la 35 prolongación de la vida útil, o ambos, dependiendo de la identidad de los otros excipientes y del principio activo. Un alquilo superior en algunas implementaciones de la invención puede ser alquilo C<sub>11</sub>-C<sub>22</sub> o C<sub>12</sub>-C<sub>22</sub> y en algunas realizaciones tiene una longitud de no más de C<sub>18</sub>.

40 En vez de (o como complemento a) el surfactante en la fase acuosa, la invención también contempla el uso de emulsificadores similares a surfactantes (también conocidos como inhibidores de la cristalización) tales como, por ejemplo, HPMC (conocido también como hipromelosa) aunque su uso está contemplado en general en cantidades relativamente más pequeñas para evitar una alta viscosidad que puede restringir las opciones de procesamiento.

45 Otros surfactantes no iónicos que pueden ser incluidos en la fase acuosa incluyen poloxámeros los cuales son copolímeros de tribloque no iónicos compuestos de una cadena hidrófoba central de polioxipropileno (poli (óxido de propileno)) flanqueada por dos cadenas hidrofílicas de polioxietileno (poli (óxido de etileno)). Los poloxámeros están disponibles comercialmente bajo el nombre comercial Pluronic™. Tales surfactantes o surfactantes poliméricos mayores similares son solubles en agua y por lo tanto se presentan aquí como componentes opcionales de la fase acuosa. Sin embargo, pueden ser utilizados para reducir la cantidad de o reemplazar un componente polimérico de HLB más alto de la fase oleosa (véase también sección separada) tal como, por ejemplo, aceites de castor polietoxilados (polietilén glicol éteres) ejemplificados comercialmente como Cremophor™. También se incluyen 50 copolímeros de dibloque, tetrabloque, multibloque, etc., (poloxómeros).

Otro tipo de surfactante soluble en agua polimérico que puede ser utilizado de una manera similar son los copolímeros aniónicos con base en ácido metacrílico y metacrilato de metilo en los cuales la relación de grupos

carboxilo libres a los grupos éster es aproximadamente 1:1 y con un peso molecular promedio de aproximadamente 135,000. Tal surfactante polimérico está disponible en Degussa bajo el nombre comercial EUDRAGIT® L 100.

El surfactante incluido en la fase acuosa está presente preferiblemente dentro de los rangos anotados anteriormente. En la realización de miniperlas, es deseable evitar el exceso de surfactante para evitar el “efecto de bola de golf” mediante el cual las miniperlas cuando se secan tienen una pluralidad de hoyuelos de tamaño puntual en su superficie (visibles bajo el microscopio). Mientras que no es necesariamente una preocupación mayor, tales hoyuelos pueden llevar a una variabilidad en el recubrimiento si se desea aplicar por ejemplo un recubrimiento polimérico a las miniperlas. Aunque valores más altos dentro del rango preferido incrementan en general la tasa de salida/disolución de las miniperlas, los presentes inventores/solicitantes han encontrado sorprendentemente que en ciertas circunstancias niveles más altos de surfactante incluidos en la composición de la invención pueden causar una gota contraintuitiva en el perfil de disolución *in vitro* incluyendo una gota en la cantidad total disuelta de la composición de acuerdo con la invención. Con base en el trabajo que lleva a esta invención, se estableció que la concentración de surfactante por encima de la cual cae el perfil de disolución (o cantidad total de composición disuelta disminuida) fue aproximadamente 5% en peso seco de la composición por ejemplo cuando se selecciona SDS como surfactante. En ciertas realizaciones, se prefiere por lo tanto tener en la fase acuosa un surfactante, por ejemplo SDS, en una cantidad de menos de 5% en peso seco de la composición total (por ejemplo, la composición puede estar en la forma de perlas o miniperlas, en donde la fase acuosa contiene SDS u otros surfactante en una cantidad de menos de 5% en peso seco de las perlas/miniperlas). En realizaciones de la invención, la composición, por ejemplo en la forma de perlas o miniperlas, comprende en la fase acuosa un surfactante en una cantidad de no más de 5%, no más de 4.5%, no más de 4% o no más de 3% en peso seco de las perlas o miniperlas. En una clase de realizaciones, el surfactante está en una cantidad de al menos 0.1% en peso seco de las perlas o miniperlas. En otras clases de realizaciones, el surfactante está en una cantidad de al menos 1% en peso seco de las perlas o miniperlas. En una clase adicional de realizaciones, el surfactante está en una cantidad de al menos 2% en peso seco de las perlas o miniperlas. Niveles superiores de surfactante en la fase acuosa (por ejemplo por encima de 5% en peso de la composición total) restringen los parámetros de procesamiento para la manufactura cuando se siguen ciertas metodologías de manufactura.

Es notorio que los surfactantes son utilizados en medios de prueba de disolución cuando la disolución completa de la composición que está siendo estudiada no se logra de otra manera. Con respecto a la cantidad de surfactante incluida en la fase acuosa de la composición de la presente invención como se describió anteriormente, los inventores/solicitantes han encontrado sorprendentemente que tales cantidades (pequeñas) incluidas en la composición tienen un efecto mucho mayor que cantidades más grandes incluidas en el medio de disolución.

En el caso de la realización en miniperlas, los presentes inventores lanzan la hipótesis de que la concentración local de surfactante en y alrededor de la miniperla a medida que se disuelve o dispersa es más efectiva que concentraciones de otra manera mayores en el medio como un todo. También se considera, aunque los inventores/solicitantes no necesariamente pretenden estar limitados por esta u otras hipótesis avanzadas en este texto, que el surfactante en las perlas ayuda a que los API salgan de dentro del recubrimiento polimérico (si se agrega después un recubrimiento a las miniperlas) y también posiblemente para proteger los API de la cristalización y/o precipitación después de la liberación de la perla.

#### Fase oleosa

Cualquier aceite farmacéuticamente aceptable o aceite aceptable para uso alimenticio (u otra aplicación escogida) puede ser utilizado para constituir la fase oleosa (gotas de aceite) de acuerdo con la invención. En términos de peso seco de la composición de la invención, la fase oleosa comprende generalmente una proporción de 10% a 85%, preferiblemente 15% a 50%, más preferiblemente 20% a 30% o de 35% a 45% por ejemplo de formulaciones para vacunas. El término “aceite” significa cualquier sustancia que es completa o parcialmente líquida a temperatura ambiente o cerca a la temperatura ambiente, por ejemplo, entre 10°C y 40°C o entre 15°C y 35°C, y que es hidrófoba pero soluble en al menos un solvente orgánico. Aceites incluye aceites vegetales (por ejemplo aceite de neem), aceites petroquímicos, o aceites esenciales volátiles.

Aceites que pueden ser incluidos en la fase oleosa incluyen ácidos grasos poliinsaturados tales como, por ejemplo, aceites omega 3, por ejemplo ácido eicosapentanoico (EPA), ácido docosohexaenoico (DHA), ácido alfa-linoleico (ALA), ácido linoleico conjugado (CLA). Preferiblemente se utilizan EPA, DHA o ALA o CLA ultrapuros, por ejemplo con pureza de hasta o por encima de 98%. Los aceites omega pueden ser obtenidos, de cualquier planta apropiada, por ejemplo sacha inchi. Tales aceites pueden ser utilizados individualmente, por ejemplo EPA o DHA o ALA o CLA o en cualquier combinación. Las combinaciones de tales componentes incluyendo combinaciones binarias, terciarias, etc., en cualquier proporción también están contempladas, por ejemplo una mezcla binaria de EPA y DHA en una relación de 1:5 disponible comercialmente bajo el nombre comercial de Epax 6000.

Los aceites que pueden ser incluidos en la fase oleosa son particularmente aceites basados en triglicéridos naturales los cuales incluyen aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de semilla de palma. Los aceites que son particularmente preferidos incluyen ácidos grasos caprílicos y cápricos derivados de aceite de coco y semilla de palma saturados y glicerina, por ejemplo, como los suministrados bajo el nombre comercial Miglyol™ un

rango de los cuales está disponible y cuyos uno o más componentes de la fase oleosa de la invención pueden ser seleccionados incluyendo Miglyol™ 810, 812 (triglicérido caprílico/cáprico); Miglyol™ 818: (triglicérido caprílico/cáprico/linoleico); Miglyol™ 829: (triglicérido caprílico/cáprico/succínicos); Miglyol™ 840: (propileno glicol dicaprilato/dicaprato). Nótese que el Miglyol™ 810/812 difiere solamente en la relación C<sub>8</sub>/C<sub>10</sub> y debida a su bajo contenido de C<sub>10</sub>, la viscosidad y punto de nube del Miglyol™ 810 son inferiores. El rango de Miglyol™ está disponible comercialmente de Sasol Industries. Como se anotó anteriormente, los aceites que pueden ser incluidos en la fase oleosa no necesariamente deben ser líquidos o completamente líquidos a temperatura ambiente. Aceites tipo cera también son posibles particularmente cuando tienen una actividad surfactante. En esta realización, los aceites adecuados incluyen poliglicol mono y diésteres de ácido-12 hidroxisteárico (= parte lipofílica) y de aproximadamente 30% de polietileno glicol libre (= parte hidrofílica). Una parte pequeña del grupo 12-hidróxido puede ser eterificada con polietileno glicol. Tales aceites cerosos están disponibles comercialmente, por ejemplo, de BASF bajo el nombre comercial Solutol™. Un ejemplo es Solutol® HS 15.

Aceites Alternativos o adicionales que pueden ser incluidos en la fase oleosa de acuerdo con la invención son triglicéridos de cadena media tales como por ejemplo Labrafac™ Lipophile manufacturado por Gattefosse en particular el producto número WL1349.

Otros aceites posibles (alternativos o adicionales) incluyen macroglicéridos de linoleoilo (polioxilglicéridos) tales como, por ejemplo, Labrafil (producto número M2125CS de Gattefosse) y macroglicéridos de caprilcaproilo tales como, por ejemplo, Labrasol de Gattefosse.

La fase oleosa puede incluir un solubilizador (el cual también puede ser denominado como aceite ananfílico o un surfactante) y ejemplos incluyen aceites de castor polietoxilados (éteres de polietileno glicol) los cuales pueden ser preparados haciendo reaccionar óxido de etileno con aceite de castor. Preparaciones comerciales también pueden ser utilizadas como solubilizador de la composición de la invención, por ejemplo, las preparaciones comerciales que contiene componentes menores tales como, por ejemplo, polietileno glicol ésteres de ácido ricinoleico, polietileno glicoles y polietileno glicol ésteres de glicerol. El ejemplo preferido es Cremophor de BASF Corp., también conocido como Cremophor EL. Solubilizadores alternativos adicionales incluyen fosfolípidos tales como, por ejemplo fosfatidilcolina. En realizaciones de la composición de la invención que comprenden un solubilizador fosfolípido, el solubilizador fosfolípido puede ser incorporado bien sea en la fase acuosa o en la fase oleosa o ambas. Si al menos se incorpora un solubilizador de fosfolípido en cada fase, pueden ser el mismo solubilizador de fosfolípido en ambas fases o diferente en cada una.

En una realización de la invención, la fase oleosa comprende más de un componente. Por ejemplo, como se menciona, la fase oleosa puede comprender un solubilizante.

Dentro de esta realización preferida, se prefiere adicionalmente que el HLB del aceite este en el rango de 0-10 (preferiblemente 1-5) y el HLB del solubilizador este en el rango de 10-20 y opcionalmente 11-20 (preferiblemente 11-15).

Aceites particularmente preferidos en la categoría de HLB inferior incluyen triglicéridos de cadena media, macroglicéridos de linoleoilo (polioxilglicéridos), macroglicéridos de caprilcaproilo y triglicéridos caprílicos/cápricos. En términos de productos comerciales, aceites particularmente preferidos en el rango inferior de HLB son Labrafac™ Lipophile (por ejemplo 1349WL). Labrafil, Labrasol, Captex 355 y Miglyol 810.

Solubilizadores particularmente preferidos en la categoría de HLB más altos incluyen aceites de castor polietoxilados (polietileno glicol éteres). El producto comercial preferido por ejemplo es Cremophor.

Mientras que los solubilizadores de HLB más altos pueden ser considerados como surfactantes, la invención también contempla, adicional o alternativamente, la inclusión de cualquier otro surfactante apropiado (no iónico u otros) en la fase oleosa.

Para ciertos principios activos, particularmente agentes hidrófobos/lipofílicos, los presente inventores/solicitantes han observado para su sorpresa que la incorporación en la fase oleosa de un solubilizador de alto HLB y de un aceite de bajo HLB en una relación de 1-4:1 en peso, por ejemplo, 1.2-3.0:1 en peso, preferiblemente 1.5-2.5:1 en peso y los más preferiblemente 1.8-2.2:1 en peso (alto HLB:bajo HLB) estabiliza ventajosamente la emulsión antes y después de la inmovilización de las gotitas de aceite en la fase acuosa. En este contexto "estabiliza" significa en particular que la realización mejora la disolución y/o dispersión de la composición *in vitro*.

Por HLB "alto" se entiende en general por encima de 10, preferiblemente de 10-14, más preferiblemente entre 12 y 13. Por HLB "bajo" se entiende generalmente por debajo de 10, preferiblemente en el rango de 1 a 4, más preferiblemente 1 a 2.

La fase oleosa comprende también preferiblemente un cosolvente para el principio activo. Ejemplo de cosolventes adecuados son 2-(2-etoxietoxi) etanol disponible comercialmente bajo los nombres comerciales Carbitol™, Carbitol cellosolve, Transcutol™, Dioxitol™, Poli-solv DE™, y Dowanal DE™; o el Transcutol™ HP más puro (99.9). El

Transcutol P o el HP que están disponibles comercialmente en Gattefosse, son los preferidos. Otro cosolvente posible es polietilén glicol. PEG de peso molecular 190-210 (por ejemplo PEG 200) o 380-420 (por ejemplo PEG400) son preferidos en esta realización. Los PEG adecuados pueden ser obtenidos comercialmente bajo el nombre "Carbowax" manufacturado por Union Carbide Corporation aunque son posibles muchos fabricantes o proveedores alternativos.

Una fase oleosa preferida particularmente de acuerdo con la invención está constituida de un aceite (bajo HLB) un solubilizador (alto HLB) y un cosolvente. Por ejemplo los siguientes tres productos comerciales: Transcutol P (como cosolvente), Miglyol 810 (como aceite) y Cremophor (como solubilizador) son preferidos particularmente. El Miglyol tiene un HLB bajo y el Cremophor tiene un HLB alto. Otra fase oleosa preferida comprende un aceite ceroso por ejemplo poliglicol mono- y diésteres de ácido 12-hidroxiesteárico y polietilén glicol libre, tal como, por ejemplo, Solutol en el cual se incluye hasta 1% del antioxidante insoluble o hidrófobo, por ejemplo, hidralazina o BHT. En realizaciones específicas, las composiciones de acuerdo con la invención (las cuales comprenden las fases oleosas preferidas antes mencionadas) están libres de otros componentes oleosos y/o hidrófobos. En una realización, la composición comprende un antioxidante soluble en aceite o hidrófobo, por ejemplo, hidralazina o BHT o ácido carnósico o vitamina E.

La fase oleosa también puede ser una emulsión de agua en aceite (w/o) de tal manera que la composición de la invención se convierte en una emulsión de agua en aceite en agua (w/o/w).

La fase oleosa puede incluir uno o más principios activos tal como se discute en más detalle aquí y puede incluir uno o más solventes volátiles o no volátiles, los cuales pueden ser el mismo o diferentes del cosolvente o solubilizador mencionado previamente. Tales solventes pueden por ejemplo permanecer en la composición de la invención después del procesamiento, por ejemplo, la disolución inicial del principio activo, y no tiene función particular en la composición final. Alternativamente, tales solventes sí están presentes pueden funcionar para mantener el principio activo en el estado disuelto (en solución) dentro de la fase oleosa o para facilitar la dispersión, egreso, etc. En otras realizaciones, el solvente puede haber sido parcial o completamente evaporado durante el procesamiento y por lo tanto estar presente solo en cantidades menores si es que lo está. En una realización relacionada, el solvente, particularmente cuando se usa un solvente que es soluble tanto en aceite como en agua, puede estar parcial o completamente presente en la fase acuosa de la composición de acuerdo con la invención. Un ejemplo de tal solvente es etanol. Otro ejemplo es transcutol el cual ya ha sido mencionado como cosolvente.

Será evidente, por lo tanto, que la invención provee inter alia una perla o una miniperla que comprende un material de matriz polimérica soluble en agua en el cual hay dispersas gotas de aceite, comprendiendo la composición un principio activo y comprendiendo el aceite una combinación de un compuesto de alto HLB, por ejemplo un solubilizador, y un compuesto de bajo HLB, por ejemplo un aceite, e incluyendo opcionalmente un cosolvente.

#### Fase acuosa

El componente principal de la fase acuosa de la composición de acuerdo con la invención (preferiblemente entre 20% y 70%, más preferiblemente entre 30% y 60%, todavía más preferiblemente entre 35% y 55%, en peso seco de la misma) es un material de matriz polimérica soluble en agua aunque otros componentes también pueden ser incluidos como se describe más adelante. Los inventores/solicitantes han encontrado sorprendentemente que la inclusión de una cantidad muy pequeña de un material de matriz polimérica soluble en agua puede para ciertos principios activos llevar a la no incorporación o pérdida del ingrediente activo desde la composición, particularmente cuando está en la forma de miniperlas. Para ciertas realizaciones, por ejemplo, las composiciones de vacunas y composiciones que comprenden solutol o un retardante (véase más abajo, se prefiere que la fase acuosa comprenda de 55% y 65% del peso seco de la composición).

Mientras que las mezclas de materiales poliméricos solubles en agua están contempladas por la invención, preferiblemente la composición de la presente invención comprende un material de matriz que es sustancialmente un material individual o un tipo de material entre los descritos aquí y/o una matriz que puede ser solidificada sin la inclusión de componentes poliméricos adicionales específicos en la fase acuosa. Sin embargo, pueden preferirse mezclas para alcanzar ciertas características de comportamiento. Así puede ser deseable incorporar ciertas sustancias restrictivas o retardadoras (retardantes) en la matriz polimérica soluble en agua. En ciertas realizaciones, tal incorporación permite que se dispense una cobertura (o recubrimiento) con la misma. En otras realizaciones donde se incluye un agente restrictivo o retardador en la matriz polimérica soluble en agua, puede estar presente una cobertura (o recubrimiento) y ser deseable. Por ejemplo, la incorporación de un agente retardador el cual es soluble en medio ácido (tal como el estómago) se selecciona para prevenir o retardar la liberación en el estómago y un recubrimiento puede o no ser necesario esto es, la composición puede estar libre de una cobertura/cubrimiento. Alternativamente, la incorporación de un agente retardador que es soluble en medio ácido puede seleccionarse para retardar la liberación en el intestino distal al estómago. De nuevo un recubrimiento puede no ser necesario, esto es, la composición puede estar libre de una cobertura/recubrimiento. Sin embargo, una composición de acuerdo con la invención que incorpora un agente retardador soluble en medio ácido puede ser recubierto opcionalmente, por ejemplo, con un polímero resistente al ácido para alcanzar una ventaja particular. Tal composición está protegida de la liberación gástrica (completa) (o la liberación gástrica es retardada) obedeciendo al efecto de la cobertura de

polímero resistente al ácido. Distal al estómago, siguiendo después de la pérdida de la cobertura, el agente soluble en ácido retarda la liberación porque el medio del intestino delgado y grueso ya no es ácido. Los agentes retardadores o restrictivos insolubles en medio ácido incluyen polímeros cuya solubilidad es dependiente del pH, esto es, son solubles a pH más alto. Tales polímeros están descritos en detalle en la sección más adelante titulada “recubrimientos” y tales polímeros pueden ser utilizados bien sea como coberturas/recubrimientos o como agentes retardadores incorporados en la matriz polimérica soluble en agua. Un ejemplo de un agente retardador adecuado mencionado en la sección más adelante titulada “recubrimientos” es HPMCP (hidroxi propil metil celulosa ftalato también conocido como ftalato de hipromelosa) lo cual se utiliza para evitar la liberación en el ambiente gástrico puesto que es soluble por encima de pH 5.5 – véase esa sección para otros ejemplos de polímeros solubles en medios no ácidos (básicos). La HPMCP también puede ser utilizada como un formador de poros. Agentes retardadores o restrictivos solubles en medio ácido incluyen polímeros cuya solubilidad es dependiente del pH, esto es, solubles a pH más bajo. Tales polímeros incluyen polímeros catiónicos tales como por ejemplo copolímeros basados en metacrilato de dimetil amino etilo, metacrilato de butilo, y metacrilato de metilo. Un ejemplo de tal copolímero catiónico que puede ser utilizado de acuerdo con la invención es Eudragit E PO disponible comercialmente en Evonik Industries.

En una realización, el material de matriz polimérica soluble en agua puede ser de uno o más de aquellos seleccionados de gelatina, agar, un polietilen glicol, almidón, caseína, quitosano, proteína de soja, proteína de cártamo, alginatos, goma de gelano, carragenina, goma de xantano, gelatina ftalada, gelatina succinada, acetato de celulosa ftalato, oleoresina, polivinil acetato, hidroxipropil metil celulosa, polimerizados de ésteres acrílicos o metacrílicos y polivinil acetato-ftalato y cualquier derivado de los anteriores. Mezclas de uno o más polímeros solubles en agua que comprenden la matriz también son contemplados. En realizaciones específicas se prevé combinaciones binarias o terciarias etc., de cualquiera de las sustancias anteriores. Una ventaja inesperada de combinar ciertos polímeros solubles en agua para formar la matriz que permite una reducción en la cantidad total de polímeros solubles en agua empleada. Esto puede tener ventajas de coste o puede permitir una mayor carga de otros materiales tales como, por ejemplo, uno o más principios activos. La inclusión de (adición de) un segundo polímero soluble en agua para formar la matriz también puede dar mayor resistencia a la composición de la invención, por ejemplo perlas.

En una realización preferida, el material de matriz polimérica es un hidrocoloide, esto es, un sistema colide en donde las partículas de coloide están dispersadas en agua y dependiendo de la cantidad de agua disponible pueden adoptar diferentes estados, por ejemplo, gel o sol (líquidos). Se prefiere utilizar hidrocólidos reversibles (por ejemplo agar, gelatina, etc.) en oposición a hidrocólidos irreversibles (de estado sencillo). Los hidrocólidos reversibles pueden existir en estado de gel y de sol, y alternar entre estados con la adición o eliminación de calor. La gelatina es un coloide rehidratable termorreversible y es preferido en particular. Los derivados de gelatina tales como, por ejemplo, gelatinas succinadas o ftaladas también son contemplados. Los hidrocólidos que pueden ser utilizados de acuerdo con la invención incluyen los derivados de fuentes naturales tales como, por ejemplo, carragenina (extraída de algas), gelatina (extraída de fuentes bovina, porcina, peces o vegetales), agar (de algas) y pectina (extraída de piel de cítricos, manzana y otras frutas). Un hidrocoloide de base no animal puede ser preferido para ciertas aplicaciones, por ejemplo, administración a vegetarianos o a individuos que no desean ingerir productos animales por razones religiosas o de salud. En relación con el uso de la carragenina, se hace referencia a la solicitud de Patente de los Estados Unidos 2006/0029660 A1 (Fonkwe et al).

La fase acuosa inmovilizada de la composición de acuerdo con una realización de la invención es preferiblemente un gel, esto es, un sistema entrecruzado diluido sustancialmente, que no exhibe flujo cuando está en estado de equilibrio. La estructura de red interna de la fase acuosa solidificada puede provenir de enlaces físicos o químicos así como cristalitas u otras uniones que pueden permanecer intactas dentro de un fluido que se extiende, por ejemplo agua.

En una realización preferida alternativa, la matriz polimérica es una goma no hidrocoloide. Ejemplos son las sales entrecruzadas de ácido algínico. Por ejemplo, soluciones acuosas de gomas de alginato de sodio extraídas de las paredes de alga parda tienen la bien conocida propiedad de gelificar cuando se exponen a cationes di y trivalentes. Un catión divalente típico es calcio, frecuentemente en la forma de una solución de cloruro de calcio. Se prefiere en esta realización que el entrecruzamiento o la gelificación hayan surgido a través de la reacción con un catión multivalente, particularmente calcio.

En una realización preferida alternativa, la matriz polimérica es quitosano el cual puede existir en la forma de biogeles con o sin aditivos tal como se describe por ejemplo en la Patente de los Estados Unidos 4, 659,700 (Johnson & Johnson); by Kumar Majeti N.V. Ravi in Reactive and Functional Polymers, 46, 1, 2000; and by Paul et al. in ST.P. Pharma Science, 10, 5, 2000. También se contemplan derivados de quitosano, por ejemplo, entidades tiliadas.

En la realización en la cual la gelatina es la matriz polimérica de la invención, se hace referencia aquí a “resistencia Bloom”, una medida de la resistencia de un gel o gelatina desarrollada en 1925 por O. T. Bloom. La prueba determina el peso (en gramos) necesitado por una sonda (normalmente con un diámetro de 0.5 pulgadas) para causar deflexión en la superficie del gel 4 mm sin romperla. El resultado se expresa en Bloom (grados) y usualmente

varía entre 30 y 300 Bloom. Para llevar a cabo la prueba Bloom sobre la gelatina, una solución de gelatina al 6.67% se mantiene durante 17-18 horas a 10°C antes de ser probada.

De acuerdo con la invención, en la realización en la cual la gelatina es la matriz polimérica, se prefiere utilizar gelatina con una resistencia Bloom entre 200 y 300, preferiblemente entre 210 y 280.

5 De acuerdo con la invención, en la realización en la cual la gelatina es el material de matriz polimérico soluble en agua, la gelatina puede ser provista por una variedad de medios. Por ejemplo, puede ser obtenida mediante la hidrólisis parcial de material de colágeno, tal como la piel, tejidos conectivos blancos, o huesos de animales. La gelatina Tipo A es derivada principalmente de pieles de porcino por procesamiento ácido, y exhibe un punto isoelectrónico entre pH 7 y pH 9, mientras que la gelatina Tipo B es derivada del procesamiento alcalino de huesos y  
10 pieles de animales (bovinos) y exhibe un punto isoelectrónico entre pH 4.7 y pH 5.2. La gelatina Tipo A es preferida de alguna manera. La gelatina para uso en la invención también puede ser derivada de la piel de peces de agua fría. Las mezclas de gelatinas Tipo A y Tipo B pueden ser utilizadas en la invención para obtener una gelatina con la viscosidad y resistencia Bloom requeridas características para la manufactura de miniperlas.

15 Comercialmente la gelatina puede ser obtenida de la Sigma Chemical Company, (San Luis, Missouri, Estados Unidos, o de Nitta (<http://www.nitta-gelatin.com>).

La gelatina de temperatura más baja (o derivados de gelatina o mezclas de gelatinas con reductores del punto de fusión) u otras matrices poliméricas capaces de solidificar a temperaturas más bajas (por ejemplo el alginato de sodio descrito más arriba) son preferidos por ejemplo cuando el principio activo que va a ser incorporado en la  
20 composición de la invención es lábil a la temperatura o cuya actividad puede ser afectada por exposición a temperaturas más altas.

De acuerdo con la invención, en la realización en la cual la gelatina es el polímero, el material de gelatina de partida es preferiblemente modificado antes de la manufactura para producir "gelatina blanda" mediante la adición de un plastificante o ablandador a la gelatina para ajustar la dureza de la composición de la invención. La adición del plastificante alcanza suavidad y flexibilidad mejoradas como puede ser deseable para optimizar la disolución y/o  
25 posterior procesamiento tal como, por ejemplo, recubrimiento. Plastificantes útiles de la presente invención incluyen glicerina (1, 2, 3-propanotriol), D-sorbitol (D-glucitol), sorbitol BP (una solución de sorbitol no cristalizante) o una solución acuosa de D-sorbitol y sorbitanos (por ejemplo Andidriborb 85/70). También se contemplan otros o similares polioles de peso molecular bajo. El polietileno glicol puede ser utilizado aunque este es menos preferido y en efecto las composiciones particularmente preferidas de la invención están libres o sustancialmente libres de PEG o  
30 derivados del mismo. La glicerina y el D-sorbitol pueden ser obtenidos de Sigma Chemical Company, St Louis, Mo. Estados Unidos o Roquette, Francia.

Como se anotó anteriormente, algunos constituyentes de la presente invención pueden jugar más de un papel. Se contempla que los surfactantes discutidos anteriormente pueden ser seleccionados por sus características plastificantes para alcanzar una ventaja particular.

35 Los ablandadores, si se utilizan, pueden ser incorporados idealmente en una proporción que se eleva hasta 30%, preferiblemente hasta 20% y más preferiblemente hasta 10% en peso seco de la composición de la invención, incluso más preferiblemente entre 3 y 8%, y lo más preferiblemente entre 4 y 6%.

Como se anota en más detalle más arriba en la sección de surfactantes, se prefiere incluir uno o más surfactantes en la fase acuosa. Ciertos surfactantes también pueden actuar como plastificantes o ablandadores o viceversa.

40 Aunque no es esencial, la fase acuosa también puede contener opcionalmente un desintegrador en donde se desea particularmente potenciar la rata de desintegración de la composición de la invención.

Ejemplos de desintegradores que pueden ser incluidos son ácido algínico, croscarmelosa de sodio, crospovidona, hidroxipropil celulosa con sustitución baja y glicolato de almidón de sodio.

45 Un inhibidor de la cristalización (por ejemplo aproximadamente 1% en peso seco de la composición) puede ser incluido también en la composición de la invención, preferiblemente en la fase acuosa. Un ejemplo es la hidroxipropil/metil celulosa (HMC o HPMC, hipromelosa, etc.) los cuales pueden jugar otros papeles tales como, por ejemplo, emulsificadores (véanse más arriba). Además, la fase acuosa puede incluir alguno o todos los solventes utilizados durante el procesamiento para disolver, o facilitar la disolución de, un principio activo por ejemplo, un principio activo comprendido en la fase oleosa. Un ejemplo es etanol (véase la discusión más arriba sobre el uso de  
50 solventes en la fase oleosa).

La invención incluye composiciones que comprenden una fase sólida que comprende un material de matriz polimérica soluble en agua y una fase oleosa dispersa en la fase sólida.

Forma, tamaño y geometría

La composición de la invención puede ser conformada en un número ilimitado de formas y tamaños. En la sección más abajo que describe el proceso para hacer la composición, se dan diversos métodos que incluyen vertimiento o introducción de una emulsión fluida en un molde en donde se endurece o puede hacerse endurecer. Así la composición puede ser creada en cualquier forma que se desee creando un molde apropiado (por ejemplo en la forma de un disco, píldora o tableta). Sin embargo, no es esencial utilizar un molde. Por ejemplo, la composición puede estar en la forma de una lámina, por ejemplo, resultante de verter una emulsión fluida sobre una superficie plana en donde se endurece o donde se puede hacer endurecer.

Alternativamente, la composición puede estar en la forma de esferas o formas similares a la esférica hechas como se describe más adelante. Preferiblemente, la composición de la invención está en la forma de perlas sustancialmente esféricas, sin costuras, especialmente miniperlas. La ausencia de costuras sobre la superficie de la miniperla es una ventaja, por ejemplo, en el procesamiento posterior, por ejemplo para el recubrimiento, puesto que permite un recubrimiento más consistente, fluidez, etc. La ausencia de costuras en las miniperlas también potencia la consistencia de la disolución de las miniperlas.

El rango de tamaño o diámetro preferido de las miniperlas de acuerdo con la invención puede ser escogido para evitar la retención en el estómago por administración oral de las miniperlas. Las formas de dosificación más grandes son retenidas por periodos variables en el estómago y pasan al esfínter del píloro solamente con alimento mientras que las partículas más pequeñas pasan el píloro independientemente del alimento. La selección del rango de tamaño apropiado (véase más abajo), hace así que la predicción de el efecto terapéutico post dosificación sea más exacta. En comparación con un formato oral monolítico grande individual, por ejemplo, una píldora comprimida tradicional, una pluralidad de miniperlas liberadas en el tracto gastrointestinal (como lo prevé la presente invención) permite una mayor dispersión en el lumen intestinal potenciando así la absorción a través de la exposición a un área epitelial mayor, previene la irritación y alcanza un recubrimiento tópico mayor (por ejemplo, como puede ser deseado para un efecto local del fármaco en ciertas partes del tracto gastrointestinal por ejemplo el colon). La reducción del tiempo de residencia en la unión íleo-cecal es otra ventaja.

La composición de la invención es preferiblemente monolítica significando esto que es internamente homogénea (esto es, en sección transversal). Esto es preferido particularmente para la modalidad de las miniperlas.

En la realización de la presente invención lo cual es en la forma de miniperlas, las miniperlas generalmente varían en diámetro desde 0.5 mm a 10 mm siendo el límite superior preferiblemente 5 mm. Un límite superior particularmente conveniente es 2 mm siendo 1.7 mm preferido en particular. El límite inferior puede ser por ejemplo aproximadamente 1 mm, preferiblemente de 1.2 mm, preferiblemente desde 1.3 mm, lo más preferiblemente desde 1.4 mm. Mientras que la invención puede ser puesta en práctica en relación con los rasgos de tamaño anteriores, se prefiere que tenga una población de perlas que sea sustancialmente homogénea en cuanto a tamaño de perla (diámetro). En este aspecto, una población de perlas dada puede comprender perlas de diámetros sustancialmente igual a las cifras que se acaban de dar. Más de una población de perlas, que difieren en cuanto a tamaño de perlas (diámetro) pueden ser combinadas dentro de una formulación sencilla. Así la invención incluye realizaciones en las cuales las poblaciones de perlas tienen diámetros sustancialmente homogéneos de aproximadamente 0.5 mm, 1.2 mm, 1.3 mm, 1.4 mm, 1.7 mm, 2 mm o 5 mm.

Otra forma posible de la composición de la invención es como perlas hemisféricas dos de las cuales pueden ser unidas opcionalmente en la cara plana para crear una miniperla individual con dos mitades distintas, teniendo, cada una, una composición diferente, si se desea por ejemplo, conteniendo cada una diferentes principios activos o los mismos principios activos pero con diferentes excipientes, por ejemplo, para alcanzar diferente permeabilidad, solubilización o perfiles de liberación entre los dos hemisferios.

La realización en la cual la composición de la invención toma la forma de miniperlas puede ser desarrollada adicionalmente para crear una masa mayor de miniperlas, por ejemplo, mediante compresión (con un aglomerante apropiado oleoso o basado en polvo y/o un agente de relleno conocido para personas experimentadas en la técnica de la formulación farmacéutica y con la opción de incluir cantidades adicionales del mismo API como en la composición de la invención o una diferente API siendo un ejemplo preferido cuando la composición de la invención toma la forma de perlas que comprenden ciclosporina de liberación inmediata o controlada y el aglomerante o el agente de relleno comprende MMF, micofenolato mofetil, un inmunosupresor) de una pluralidad de miniperlas las cuales se desintegran a una rata diferente en diferentes condiciones que una forma moldeada unitaria de la misma forma. La masa mayor (por ejemplo comprimida) puede en si misma tomar una variedad de formas incluyendo formas de píldora, formas de tableta, formas de cápsula, etc. Un problema particular que esta versión de la realización de miniperlas resuelve es el "espacio muerto" (por encima del contenido de las partículas depositadas) y/o "el espacio vacío" (entre los elementos del contenido de partículas) encontradas típicamente en cápsulas de gel duro rellenas con polvos o pellas. En tales cápsulas llenas con pellas o polvo con espacio muerto/vacío, se requiere que un paciente trague una cápsula mayor de lo que sería necesario si las cápsulas no contuviesen tal espacio muerto. Las miniperlas de esta realización de la invención pueden ser comprimidas fácilmente en una cápsula para adoptar la forma interna de cualquier cápsula o cubierta que pueda ser deseada dejando muy reducido, por ejemplo, esencialmente ningún espacio muerto/vacío. Alternativamente, el espacio muerto o vacío puede ser utilizado ventajosamente para suspender miniperlas en un vehículo tal como, por ejemplo, un aceite que puede ser inerte o

5 puede tener propiedades funcionales tales como, por ejemplo, potenciamiento de la permeabilidad o disolución potenciada o puede comprender un ingrediente activo que es el mismo o diferente de cualquier ingrediente activo en la perla. Por ejemplo, las cápsulas de gelatina dura pueden ser llenadas con un medio líquido combinado con perlas no cubiertas y/o cubiertas. El medio líquido puede ser uno o más de los constituyentes de la fase oleosa descritos aquí o puede ser uno o más surfactantes o uno o más solubilizadores. Ejemplos particularmente preferidos pero no limitantes son aceite de maíz y los productos comerciales conocidos como Span 85, Labrafac, Trancutol P y Tween 80.

10 Otra forma posible de la composición de la invención es una cápsula en la cual el núcleo de la composición es un sólido (por ejemplo un material de flotación gastrorretentivo tal como, por ejemplo, sales de bicarbonato) o un fluido (un gas o un líquido). Si el núcleo es líquido, puede contener un principio activo y/o excipientes los cuales pueden ser los mismos o diferentes de los descritos anteriormente. Igual que las perlas hemisféricas descritas más arriba, tales cápsulas pueden tener dos mitades de diferente constitución y ser selladas herméticamente para retener el fluido interno. Una capa interna, por ejemplo, una capa de película interna de un material no acuoso en la cara interna de la esfera, puede ser incluida si se desea que el núcleo sea un líquido acuoso tal que la capa interna prevenga que el núcleo acuoso entre en contacto con la superficie interna de la cápsula. Con o sin una capa intermediaria, el núcleo puede ser una variante de la composición de la invención de tal manera que la composición de la invención, en la realización de miniperla con o sin una capa intermediaria, el núcleo puede ser una variante de la composición de la invención de tal manera que la composición de la invención, en la realización de miniperlas, comprende un núcleo hecho de una primera composición de acuerdo con la invención y una cápsula hecha de una segunda composición de acuerdo con la invención.

15 La realización en miniperlas de la invención, mientras que por sí misma ofrece un rango de soluciones a los problemas identificados anteriormente, también puede ser utilizada como un punto de partida para la creación de por ejemplo, formas farmacéuticas o nutracéuticas adicionales por ejemplo utilizando la miniperla como una semilla sin par sobre la cual pueden aplicarse capas de material adicionales como es bien conocido para una persona experimentada en la técnica, por ejemplo, de la ciencia farmacéutica. El material de las capas adicionales puede comprender el mismo o diferentes principios activos y/o los mismos o diferentes excipientes tal como se describen en este documento. Tales variantes permiten la liberación diferencial de los mismos o diferentes principios activos y facilitan la inclusión de múltiples productos de combinación de dosis fijas por ejemplo como los discutidos en relación con la denominada popularmente "polipíldora" la cual denota una píldora individual que comprende más de un principio activo en una combinación de dosis fija, una idea de particular relevancia para la medicina cardiovascular.

20 La composición de la invención puede tener un recubrimiento de material adicional sobre su superficie externa. Este recubrimiento puede ser aplicado en un cierto número de maneras, incluyendo una capa de fármaco, tal como se describe más particularmente en la sección más adelante titulada "recubrimiento". En tal realización, la composición de la invención comprende un ácido dentro de la perla, por ejemplo incluido dentro de la matriz polimérica soluble en agua o como un núcleo líquido en formato minicapsular y bicarbonato aplicado como recubrimiento, por ejemplo, como capa de fármaco. Si la perla tiene un recubrimiento polimérico, por ejemplo, para controlar la liberación en el colon, el bicarbonato puede estar opcional o adicionalmente incluido o estar ausente del polímero de recubrimiento. Esta composición está prevista para liberar dióxido de carbono en el tracto gastrointestinal, por ejemplo, para reducir dolor o para reducir inflamación. En una realización relacionada, el núcleo o la perla comprende un ácido para potenciar la solubilidad de principios activos de diversos pKa (constante de disociación ácida) en el intestino delgado o colon. Alternativamente, el núcleo o la perla comprende una base para potenciar la solubilidad de los principios activos de diversos pKa en el estómago.

#### Otras características

45 Para resumir un número limitado de realizaciones de la invención, la composición tal como se describió anteriormente y aquí en otros lugares puede adicionalmente ser una o más de las siguientes: sustancialmente libre de agua, en un estado de gel, en un estado sólido, no disuelta, no pulverizada, formada, conformada y no en solución.

50 A menos que se diseñe geoméricamente para comprender compartimientos acuosos internos (por ejemplo el formato w/o/w o el formato capsular con núcleo líquido), es deseable que la composición de la invención sea esencialmente o sustancialmente seca, por ejemplo, que contenga menos de 5%, preferiblemente menos de 1% de agua libre por peso. Las miniperlas son preferiblemente homogéneas aunque las condiciones de procesamiento pueden ser variadas (véase más abajo) para alcanzar por ejemplo heterogeneidad tal como, por ejemplo, una cubierta más dura y un núcleo más blando con menos de una inmovilización completa de las gotitas de aceite hacia el núcleo en oposición a la superficie de la perla. Formas o conformaciones más grandes (por ejemplo no perladas) de la composición de acuerdo con la invención) pueden ser diseñadas particularmente para incorporar tal heterogeneidad.

55 El contenido de agua libre bajo es una característica distintiva de ciertas realizaciones de las composiciones de la presente invención. El contenido de agua libre puede ser medido utilizando un análisis termogravimétrico (TGA), por ejemplo con instrumentación disponible comercialmente, por ejemplo, utilizando un instrumento serie TGA Q 500 o

TA Q. La TGA mide los cambios en peso en relación con un cambio en la temperatura. Por ejemplo, un método de TGA puede comprender un barrido de temperatura, por ejemplo desde 20 hasta 400°C a 20°C por minuto, en donde el contenido de humedad es obtenido a partir de la pérdida de peso de la muestra a aproximadamente 100° Celsius.

5 En una realización, las gotitas de aceite en la composición de la invención están dispersadas homogéneamente en la fase acuosa solidificada (o en algunas realizaciones el material de matriz polimérica soluble en agua) con ausencia sustancial de coalescencia entre gotitas de aceite adyacentes. Así la emulsión se mantiene preferiblemente durante la solidificación. La coalescencia en las gotitas de aceite cercanas, preferiblemente solo lo hacen así, si lo hacen, por rehidratación de la composición de la invención.

10 Dependiendo de los parámetros del proceso, el tamaño de las gotitas puede variar ampliamente por ejemplo desde 10 nm hasta 10 µm (diámetro). Sin embargo, los inventores/solicitantes han encontrado que es beneficioso mantener el tamaño de las gotitas en el rango que va de 100 nm a 1µm, por ejemplo de 300-700 nm. El término “emulsión” incluye por lo tanto microemulsiones y nanoemulsiones.

15 La composición de la invención comprende en general múltiples gotas o gotitas de aceite dentro de una forma moldeada o conformada, por ejemplo, una miniperla que podría contener típicamente mucho ciento o miles de gotitas a diferencia de un polvo que generalmente se deriva de partículas con tamaños en el orden de micrones que incorporan una gota o gotita de aceite o un número pequeño de las mismas frecuentemente después de la coalescencia de gotitas más pequeñas durante el secado por aspersión. Mientras que no se excluyan realizaciones en polvo, la composición de la invención, si esta en partículas, comprende preferiblemente partículas mayores que las partículas en polvo de tal forma que la composición está en una forma no pulverizada.

20 En la realización en la cual la invención está en la forma de miniperlas, puede presentarse una pluralidad de miniperlas en un formato sencillo, por ejemplo, contenidas en una cápsula de gel duro individual que libera las miniperlas, por ejemplo en el estómago. Alternativamente las miniperlas pueden ser presentadas en un saquito o en otro contenedor que permite que las miniperlas sean asperjadas sobre el alimento o en una medida o ser administradas a través de un tubo de alimentación por ejemplo un tubo nasogástrico o un tubo de alimentación duodenal. Alternativamente, las miniperlas pueden ser administradas como una tableta por ejemplo si una pluralidad de miniperlas son comprimidas en una tableta sencilla como se describe en otros lugares aquí. Alternativamente, las miniperlas pueden ser llenadas, por ejemplo comprimidas en una tapa de botella especializada o llenadas de alguna otra manera en un espacio en una tapa de botella especializada u otro elemento de un contenedor sellado (o contenedor que va a ser sellado) tales como por ejemplo, sobre una tapa de botella de rosca, las miniperlas son liberadas dentro de un fluido u otro contenido de la botella o vial de tal forma que las perlas son dispersadas (o disueltas) con o sin agitación en tales contenidos. Un ejemplo es el Smart Delivery Cap manufacturado por Humana Pharma International (HPI) S.p.A, Milán, Italia. Una metodología relacionada o similar también está contemplada por ejemplo para la liberación temporizada de minicápsulas en un reactor, alimentando un ambiente, por ejemplo un tanque, incubadora, etc.

35 Las miniperlas así presentadas pueden ser de un tipo sencillo (o población) o puede ser de tipos múltiples (o poblaciones) difiriendo entre poblaciones en relación con uno o más características descritas aquí, por ejemplo, a diferente API o diferentes excipientes o diferente geometría física, recubierta de manera múltiple, no cubierta, etc.

40 En una realización, la invención permite que las miniperlas tengan características de liberación inmediata (IR) por ejemplo, no portando recubrimiento, recubrimiento solo entérico o recubrimiento diseñado para evitar la liberación y/o disolución de la perla solamente durante un tiempo limitado o careciendo de un retardante en la fase acuosa. En otra realización, la invención permite que las miniperlas tengan características de liberación retardada o sostenida (SR), por ejemplo, portando una cubierta (o más de una cubierta) como se describe en más detalle aquí en otros lugares particularmente en la sección titulada “recubrimiento”. La invención también provee una realización en la cual las miniperlas de liberación inmediata son producidas en combinación con miniperlas de Liberación Sostenida o Liberación Controlada (CR) en relaciones variables de IR: SR/CR. Las miniperlas de liberación inmediata pueden ser combinadas con un componente en miniperlas de liberación sostenida o controlada en las siguientes relaciones (p/p por potencia) por ejemplo, 10% de Liberación Inmediata (IR) + 90% de Liberación Sostenida (SR)/Controlada (CR) como minicápsulas; 20% IR+80% SR/CR; 30% IR+70% SR/CR; 40% IR+60% SR/CR y 50% IR+50% SR/CR.

Ingredientes activos

50 La presente invención provee un vehículo para el suministro de principios activos.

55 Cuando los principios activos son para vacunas, la vacuna puede ser por ejemplo para prevenir o tratar infecciones gastrointestinales que incluyen las causadas por *Helicobacter pylori*, *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli* enterotoxigénica (ETEC), *Shigella* spp., *Clostridium difficile*, rotavirus y virus calici; o infecciones respiratorias que incluyen las causadas por *Mycoplasma pneumoniae*, virus de la influenza y virus sincicial respiratorio; e infecciones genitales transmitidas sexualmente incluyendo las causadas por VIH, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* y el virus de herpes simplex. El principio activo de la invención comprende el adyuvante  $\alpha$ -galactosilceramida (también conocida como alphaGalCer). Otros adyuvantes incluyen quitosano, toxina del cólera, por ejemplo rCTB

(subunidad B recombinante de la toxina del cólera) enterotoxina lábil al calor de *E. coli*, por ejemplo, mLT, oligodesoxinucleótidos tales como, por ejemplo, CpG, monofosfolípidos (MPL), por ejemplo MPLA, BCG, saponinas incluyendo las derivadas del árbol de corteza del jabón (Quillaja saponaria) tales como, por ejemplo, QS21 y QuilA, Poly I:C (ácido poliinosínico:policitidílico o sal de sodio del ácido poliinosínico-policitidílico), diversos aceites tales como, por ejemplo, aceites relacionados con colesterol o derivados del colesterol tales como, por ejemplo, escualeno (nombre IUPAC: (6E,10E,14E,18E)-2,6,10,15,19,23-hexamethyltetracos-2,6,10,14,18,22-hexaeneoils. Tal vacuna o composición moduladora inmune puede contener también opcionalmente uno o más emulsificadores, por ejemplo, manida monooleato, si se desea utilizar tanto escualeno como manida de monooleato como componentes de la composición, es posible introducir ambos componentes en la composición de la invención durante la manufactura utilizando una emulsión de agua en aceite disponible comercialmente la cual incluye escualeno y manida monooleato (Montanide ISA 720 de Seppic Inc, Francia).

También se divulgan métodos de tratamiento de un animal, por ejemplo un pez o un mamífero, por ejemplo un humano, y/o de una o más de las enfermedades anteriores que comprenden administrar al animal la composición descrita aquí.

También se contemplan a nutrición, medicación o vacunas para animales no mamíferos incluyendo peces u otras formas de vida acuáticas.

La composición de la invención puede ser formulada en cápsulas u otros medicamentos por ejemplo relacionados con la salud u otros dispositivos.

Combinaciones de ingredientes activos

Como se anotó anteriormente, más de un principio activo puede ser incorporado en una miniperla individual y/o en distintas poblaciones de miniperlas dentro de una forma de dosificación individual, por ejemplo, una cápsula de gel duro. La composición de la invención se presta a sí misma para combinaciones de dosis fijas de fármacos particulares.

Otras combinaciones de dosis fijas preferidas incluyen:

- o una combinación que comprende inmunomoduladores que incluyen vacunas, antígenos y agentes inmunoterapéuticos con agentes inmunoestimuladores y/o adyuvantes;

Otros excipientes activos

El encabezamiento de esta sección es para conveniencia solamente y no implica una categorización estricta. Por ejemplo, una categoría, sustancia o principio activo descritos dentro de estos "otros excipientes activos" también puede ser considerada como incluida dentro de otra sección o categoría en esta solicitud de patente. Un ejemplo (no limitante) es el grupo de sustancias conocidas como fosfolípidos los cuales, de acuerdo con la invención, pueden ser excipientes, potenciadores de la permeabilidad o principios activos (por ejemplo fosfatidilcolina, la cual es útil por ejemplo en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria del intestino).

Sin embargo, en términos generales la invención prevé la incorporación en la composición de una o más de las siguientes sustancias o categorías de sustancias además del principio activo primario. Por ejemplo, la composición puede contener un protector tal como, por ejemplo, un inhibidor de enzimas proteolíticas o un protector contra la degradación ácida o ambos (por ejemplo un álcali por ejemplo hidróxido de sodio); una entidad adhesiva tal como, por ejemplo un muco o bioadhesivo; excipientes para maximizar la solubilidad de compuestos farmacéuticos activos; excipientes para maximizar la permeabilidad de compuestos farmacéuticos activos en el intestino delgado; un antígeno y/o un adyuvante para inducir una respuesta en la mucosa intestinal o inmune sistémica.

Con respecto al potenciamiento de la permeabilidad, los excipientes típicos incluyen pero no se limitan a caprato de sodio, dodecanoato de sodio, palmitato de sodio, SNAC, quitosano y derivados del mismo, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, poliéteres, sales biliares, fosfolípidos, poliglucósidos de alquilo, inhibidores de la hidroxilasa, antioxidantes (por ejemplo ácido ascórbico y/o donantes de óxido nítrico, incluyendo grupos donantes de óxido nítrico enlazados covalentemente a diversos ingredientes farmacéuticos activos. La lista precedente es de interés particular para potenciar la permeabilidad en el íleo.

Para potenciar la permeabilidad en el colon, excipientes típicos que incluyen, pero no se limitan a caprato de sodio, dodecanoato de sodio, palmitato de sodio, SNAC, quitosano y derivados del mismo, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, poliéteres, sales biliares, fosfolípidos, poliglucósidos de alquilo, inhibidores de la hidroxilasa, antioxidantes y/o donantes de óxido nítrico, incluyendo grupos donantes de óxido nítrico enlazados covalentemente a diversos ingredientes farmacéuticos activos.

La composición puede comprender adicionalmente excipientes para potenciar el potencial terapéutico de agentes farmacéuticos activos en el íleo y colon incluyendo, pero no limitándose a limitadores de la absorción, aceites

5 esenciales tales como, por ejemplo, aceites omega 3, extractos naturales de plantas tales como, por ejemplo, neem, resinas intercambiadoras de iones, enlazantes de conjugación degradables por bacterias tales como, por ejemplo, azo enlaces, polisacáridos tales como, por ejemplo, amilosa, goma guar, pectina, quitosano, indulina, ciclodextrinas, sulfato de condroitina, dextranos, goma guar y goma de algarrobo, inhibidores del factor kappa B nuclear, ácidos tales como, por ejemplo, ácido fumérico, ácido cítrico y otros, así como modificaciones de los mismos.

La composición puede comprender adicionalmente excipientes u otros agentes farmacéuticos activos u otros ingredientes para potenciar la biodisponibilidad sistémica después de la absorción del intestino delgado incluyendo inhibidores de la bomba de flujo, incluyendo, pero no limitándose a los inhibidores de la bomba PgP, e inhibidores del metabolismo, incluyendo, pero no limitándose a, inhibidores de citocromo P450 3A.

10 La composición puede comprender adicionalmente excipientes para reducir los efectos laterales sistémicos asociados con la absorción en el intestino delgado incluyendo, pero no limitándose a, antioxidantes, tales como, por ejemplo, curcuminoides, flavonoides o más específicamente incluyendo curcumina, beta caroteno,  $\alpha$ -tocoferol, ascorbato o lazaroides.

15 La composición puede comprender adicional o separadamente antioxidantes (tales como, por ejemplo, ácido ascórbico o BHT butil hidroxi tolueno), componentes enmascaradores del sabor o fotosensibles o componentes fotoprotectores. Los antioxidantes pueden ser incorporados en la fase acuosa (por ejemplo antioxidantes hidrofílicos) o en la fase oleosa (por ejemplo antioxidantes hidrófobos tales como, por ejemplo, vitamina E) por ejemplo hasta 1% en peso, preferiblemente entre 0.01 y 0.50% en peso, más preferiblemente entre 0.10 y 0.20% en peso.

20 La composición puede incluir adicional o separadamente un adhesivo para asegurar que si se desea, por ejemplo, que en la realización en miniperlas, que las miniperlas permanezcan, o no permanezcan, en el ambiente gástrico. Las miniperlas de acuerdo con la invención pueden comprender también materiales que facilitan o permiten la flotación o la reducción de la densidad, por ejemplo, como un medio para localizar miniperlas en sitios deseados del tracto gastrointestinal. La invención también puede, en la realización en miniperlas, tener los medios para hincharse y/o agregarse en el estómago o en otro sitio del tracto gastrointestinal.

25 Proceso para producir la composición de la invención

Se notifica al lector que es importante referirse a esta sección en relación con los ejemplos.

30 El método básico para hacer la composición de la invención es mezclar una forma fluida (preferiblemente una solución) del polímero (o mezcla de polímeros) escogido para ser el material de matriz polimérica soluble en agua (por ejemplo gelatina, goma, alginato, etc., como se describió más generalmente en otros lugares aquí y en cualquier evento opcionalmente en mezcla con otros componentes descritos anteriormente) con una fase oleosa para formar una emulsión fluida homogénea. Teniendo en cuenta la composición final requerida (como se describe aquí en otros lugares), la fase oleosa y la fase acuosa pueden ser mezcladas en una proporción en el rango de 1:6-10, preferiblemente de manera aproximada 1:7 o 1:8. En general, se requiere solamente una agitación suave de los componentes utilizando un sistema magnético o mecánico, por ejemplo, un agitador de sobrecabeza como sería familiar para una persona experimentada en la técnica para alcanzar la emulsificación. Se prefiere la agitación continua. Cualquier aparato de agitación de laboratorio apropiado o mezclador a escala industrial puede ser utilizado para este propósito por ejemplo el Magnetic Stirrer (manufacturado por Stuart) o el Overhead Stirrer (de KNF o Fisher). Se prefiere fijar el equipo de tal manera que minimice la evaporación de contenido tal como, por ejemplo, agua. En una realización del proceso de la invención, se prefiere utilizar un sistema cerrado para agitar con el fin de lograr este objetivo.

45 En la realización en donde la matriz polimérica comprende sustancialmente gelatina con la adición de sorbitol, la fase acuosa de la matriz polimérica se prepara agregando las cantidades apropiadas de sorbitol (y surfactante si se desea) al agua, calentando a aproximadamente 60-75°C hasta disolución y luego agregar gelatina aunque el orden preciso y los tiempos de adición no son críticos. Una "solución en gelatina" típica comprende 15-25% (preferiblemente 17-18%) de gelatina; 75%-85% (preferiblemente 77-82%) de agua más 1-5% (preferiblemente 1.5 a 3%) de sorbitol.

50 La selección de temperatura a la cual se forma la emulsión depende sin embargo de diversos factores que incluyen la susceptibilidad a la temperatura del ingrediente farmacéutico activo y la cantidad de plastificante incluida en la gelatina, el tipo de gelatina, así como otros factores. En general sin embargo, la solución en gelatina (especialmente en el caso de gelatina estándar o normal) se mantiene a 60°C-70°C para mantenerla en un estado fluido.

55 La temperatura de procesamiento sin embargo puede ser reducida hasta una temperatura objetivo deseable por ejemplo 37°C mediante el uso de gelatina de punto de fusión más bajo (o derivados de gelatina o mezclas de gelatinas con reductores del punto de fusión) u otro material de matriz polimérica tal como, por ejemplo, alginato de sodio por ejemplo cuando el principio activo que va a ser incorporado en la composición de la invención es susceptible a la temperatura. Alternativamente, los principios activos susceptibles a la temperatura pueden ser procesados a temperaturas más alta utilizando aparatos o maquinaria apropiados los cuales limitan el tiempo

5 durante el cual el principio activo susceptible a temperatura está en contacto con el medio de temperatura más alta. Por ejemplo, si se están formando gotitas de gelatina por extrusión en máquina y son enfriadas inmediatamente, por ejemplo, en un baño de enfriamiento, puede utilizarse una tubería de entrada apropiada para introducir el principio activo sensible a la temperatura dentro de la solución de gelatina fluida (y la mezcla puede ser homogenizada inmediatamente) muy rápidamente antes de la eyección desde una boquilla de perlado u otro proceso de formación de gotas de tal forma que la duración de la exposición del principio activo a la gelatina con temperatura más alta está limitada reduciéndose así el grado de cualquier degradación dependiente de la temperatura del principio activo. Este proceso puede utilizar cualquier dispositivo apropiado tal como, por ejemplo, un homogeneizador, por ejemplo un homogeneizador de tornillo, en conjunción con un aparato tipo extrusión como se describe por ejemplo en WO 10 2008/132707 (Sigmoid Pharma).

15 El surfactante, si se incluye, se agrega a la fase acuosa convenientemente al mismo tiempo que son agregados los otros componentes, por ejemplo, el material de matriz polimérica y el plastificante si está incluido, por ejemplo al comienzo de la sesión de procesamiento. La forma física del surfactante en el punto de introducción en la fase acuosa durante la preparación puede jugar un papel en la facilidad de manufactura de la composición de acuerdo con la invención. Como tal, aunque pueden emplearse surfactantes líquidos, se prefiere utilizar un surfactante que está en forma líquida (por ejemplo cristalina o en polvo) a temperatura ambiente, particularmente cuando la fase acuosa comprende gelatina. Se agrega el surfactante en la cantidad apropiada requerida para alcanzar la proporción deseada y como se describió anteriormente. En general esto lleva a la presencia de surfactante en una cantidad entre 0.8% y 1% (en peso) de la fase acuosa.

20 En general, la fase acuosa no necesita ser calentada y el principio activo y en este caso otros componentes en fase oleosa se agregan a temperatura ambiente con agitación hasta clarificación. Estos otros componentes pueden incluir un solvente volátil (o no volátil) además del cosolvente y/o solubilizador si se selecciona. La cantidad apropiada de principio activo en fase oleosa (si lo hay) se agrega para alcanzar la proporción objetivo como se describe en otros lugares aquí y en los ejemplos. En el caso de la ciclosporina por ejemplo, la incorporación de demasiada CyA (35-40%) en la fase oleosa puede llevar a la precipitación al mezclar con la solución de gelatina y 25-27% es un objetivo razonable si por ejemplo el objetivo en peso seco de CyA es 10%. La agitación puede continuar durante unos pocos minutos hasta unas pocas horas, incluso durante la noche, dependiendo del principio activo (por ejemplo, la ciclosporina toma varias horas para ser completamente solubilizada). Cuando se desea usar o incluir un aceite, por ejemplo, es apropiado un aceite ceroso el cual no es líquido o completamente líquido a temperatura ambiente (por ejemplo Solutol o Cremophor RH40) a medida que la fase oleosa se calienta ligeramente por ejemplo a 40-50°C.

30 La emulsión es formada mediante la adición de fase oleosa a la fase acuosa calentada con agitación como se describió anteriormente. La emulsión resultante tiene entonces la composición de las miniperlas solidificadas descritas anteriormente pero con agua todavía presente.

35 La emulsión es vertida o introducida entonces en un molde u otro recipiente o vertida sobre láminas o entre láminas o suministrada gota a gota (o extrudida) en otro fluido de tal manera que la fase acuosa que contiene la matriz polimérica, por solidificación, toma la forma del molde, recipiente, lámina o gotita/perla previstas. Se prefiere avanzar a la formación de molde, por ejemplo, la formación de perlas sin retraso.

40 Alternativamente al moldeo, puede emplearse maquinaria especializada por ejemplo para crear las perlas hemisféricas descritas anteriormente (véase la sección más arriba titulada "forma, tamaño y geometría") en la cual la invención toma la forma de perlas hemisféricas. Es posible manufacturar una perla individual hecha de la unión de dos de tales hemisferios (por ejemplo una perla individual que tiene dos mitades distintas) utilizando aparatos especializados en los cuales dos tubos a través de los cuales fluyen dos emulsiones diferentes, normalmente de sección transversal circular, son unidos por un periodo corto antes de un punto de extrusión o boquilla (la cual puede ser vibradora) en un tubo de lumen doble individual con una pared plana que separa los dos flujos de emulsión y que evita que las dos emulsiones entren en contacto hasta el punto de extrusión. La sección transversal del tubo de lumen doble unida hasta el punto de extrusión aparece entonces como dos semicírculos. En operación, los dos flujos de emulsión hemisféricos se combinan para formar una perla sencilla, sustancialmente esférica por extrusión de tal manera que se eyectan/extruden gotitas normales para solidificación.

50 La solidificación puede ocurrir en una variedad de maneras dependiendo del polímero de la matriz, por ejemplo, cambiando la temperatura alrededor del molde, recipiente, lámina, gotita/perla etc., o aplicando un fluido de solidificación o solución de endurecimiento de tal manera que la forma moldeada es gelificada o solidificada. En ciertas realizaciones tanto el cambio de temperatura como la aplicación de un fluido solidificante o una solución endurecedora se emplean juntos o simultáneamente.

55 En la realización preferida en la cual la composición de la invención toma la forma de miniperlas, las miniperlas pueden ser formadas por ejemplo haciendo gotear la emulsión fluida gota a gota en un fluido el cual efectúa la solidificación. Cuando la viscosidad de la emulsión que va a ser convertida en perlas alcanza cierto punto, la formación de gota se hace más difícil y se prefiere entonces un aparato especializado.

En el caso en donde la solidificación puede ser lograda elevando o reduciendo la temperatura, la temperatura del fluido de solidificación puede ser alta para alcanzar la solidificación a la rata deseada. Por ejemplo, cuando se usa gelatina como matriz polimérica, el fluido de solidificación tiene una temperatura más baja que la temperatura de la emulsión produciendo así la solidificación de la matriz polimérica. En este caso, el fluido de solidificación se denomina un fluido de enfriamiento.

En el caso donde la solidificación puede ser alcanzada químicamente, por ejemplo, por inducción de entrecruzamiento por exposición a un componente del fluido de solidificación, la concentración de tal componente en el fluido de solidificación y/o su temperatura (u otra característica o contenido) puede ser ajustada para alcanzar la rata y grado de solidificación deseados. Por ejemplo, si se escoge alginato como matriz polimérica, un componente del fluido de solidificación puede ser una entidad que contiene calcio (tal como, por ejemplo, cloruro de calcio) capaz de inducir el entrecruzamiento del alginato y la consecuente solidificación. Alternativamente, la misma o similar entidad que contiene calcio puede ser incluida (por ejemplo dispersada) en la fase acuosa de la emulsión fluida antes de formar las perlas y comenzar la inducción del entrecruzamiento, por ejemplo aplicando un pH más alto o más bajo a un fluido de solidificación en el cual caen gota a gota gotitas de emulsión o son introducidas. Tal entrecruzamiento electrostático puede variarse en cuanto a las características resultantes de la miniperla por control de la disponibilidad (concentración) de ión calcio y otras condiciones físicas (principalmente la temperatura). El fluido de solidificación puede ser un gas (por ejemplo aire) o un líquido o ambos. Por ejemplo, cuando se usa gelatina como matriz polimérica, el fluido de solidificación puede ser inicialmente gaseoso (por ejemplo las gotitas pasan a través de aire de enfriamiento) y luego subsecuentemente líquido (por ejemplo gotitas que pasan a un líquido de enfriamiento). La secuencia reversa también puede aplicarse mientras puedan usarse también fluidos gaseosos o líquidos de enfriamiento. Alternativamente, el fluido puede ser enfriado por aspersión en la cual la emulsión es asperjada en un gas de enfriamiento para efectuar la solidificación.

En el caso de gelatina u otro polímero soluble en agua destinado para formar la matriz de inmovilización, se prefiere que el fluido de solidificación sea un líquido no acuoso (tal como, por ejemplo, triglicéridos de cadena media, aceite mineral o similares preferiblemente con bajo HLB para asegurar una humectación mínima) el cual puede ser colocado convenientemente en un baño (baño de enfriamiento) para recibir las gotitas de emulsión a medida que se solidifican para formar perlas. El uso de un líquido no acuoso permite una flexibilidad mayor en la selección de la temperatura de la cual se lleva a cabo el enfriamiento.

Cuando se emplea un baño de enfriamiento líquido, se mantiene generalmente a menos de 20°C, preferiblemente se mantiene en el rango de 5-15°C, más preferiblemente 8-12°C cuando se utiliza gelatina estándar como matriz polimérica. Si un triglicérido es escogido como el fluido de enfriamiento en el baño de enfriamiento, el ejemplo preferido es Miglyol 810 de Sasol.

Si se selecciona gelatina como matriz polimérica, con respecto a los rangos de temperatura apropiados se asegura la solidificación de la gelatina a una rata apropiada para evitar la destrucción, por ejemplo, de la estructura terciaria de la proteína en el caso en donde el principio activo sea una proteína.

Si se selecciona alginato como matriz polimérica, un método típico para hacer miniperlas involucra la adición gota a gota de una solución al 3% de alginato de sodio en la cual las gotitas de aceite son dispersadas como se describió más arriba en un baño de entrecruzamiento a 4°C que contiene cloruro de calcio 0.1 M para producir alginato de calcio (este método puede ser denominado como "fijación por difusión" porque se cree que el calcio se difunde en las miniperlas para efectuar el entrecruzamiento o fijación). Utilizando una bomba de jeringa, o una máquina Inotech, pueden generarse o extrudirse gotitas (por ejemplo a 5 mL/hora si se utiliza una bomba) a través de una aguja estéril u otra boquilla (descrita aquí en otros lugares) la cual puede ser vibrante como se discutió aquí en otros lugares. Puede aplicarse un flujo de aire de entre 15 y 20 L/minuto a través de una tubería de 4.5 mm hacia abajo sobre la aguja para reducir el tamaño de la gotita si se desea. Miniperlas recién formadas pueden ser agitadas entonces en el baño de cloruro de calcio durante hasta una hora. Si se utiliza carragenina como matriz polimérica pueden utilizarse tanto sal como reducción en la temperatura, por ejemplo, haciendo gotear el aceite de enfriamiento para obtener la solidificación.

Una metodología alternativa cuando se utiliza alginato es la gelificación interna en la cual los iones de calcio son dispersados en la fase acuosa antes de su activación con el fin de producir la gelificación de las partículas de hidrocoloide. Por ejemplo, esto puede lograrse mediante la adición de una forma inactiva del ión que producirá el entrecruzamiento del alginato, el cual es luego activado mediante un cambio por ejemplo en el pH después de que la dispersión suficiente del ión es completa (véase Glicksman, 1983a; Hoefler, 2004, los cuales se incorporan aquí como referencia). Esta metodología es particularmente útil cuando se desea una gelificación rápida y/o cuando la metodología de difusión puede llevar a la pérdida de API por difusión del mismo hacia el baño de entrecruzamiento.

Después de la conformación de la forma, moldeado o formación de perla, las configuraciones o formas resultantes pueden ser lavadas y luego secadas si es apropiado. En el caso de miniperlas solidificadas en un fluido de solidificación, una etapa final opcional en el método de producción descrito anteriormente comprende por lo tanto la remoción de las miniperlas solidificadas del fluido de solidificación. Esto puede lograrse, por ejemplo, por recolección en una cesta de malla a través de la cual el fluido de solidificación (por ejemplo MCT) es eliminado por drenaje y las

perlas son retenidas y se lleva a cabo preferiblemente sin demora, por ejemplo, tan pronto como las perlas hayan formado o al cabo de 5, 10, 20, 25, 30 minutos de su formación. El fluido de solidificación en exceso puede ser removido entonces utilizando una centrifuga (u otro aparato o máquina adaptada para remover el exceso de fluido) seguida por un secado de las perlas para remover agua o agua libre y/o remover una parte o todo el solvente adicional, por ejemplo etanol o alcohol isopropílico usado para disolver o facilitar la disolución del principio activo en las etapas precedentes seguido opcionalmente por lavado (por ejemplo cuando se utiliza acetato de etilo) y una subsecuente etapa de "secado" para remover el exceso de solvente (por ejemplo acetato de etilo). El alcohol isopropílico es un ejemplo de un solvente que es retirado preferiblemente más tarde en el proceso para reducir los residuos en el aceite o en la fase acuosa. El secado puede ser logrado por cualquier proceso adecuado conocido en la técnica tal como el uso de un secador de tambor (por ejemplo secador Freund Drum el cual puede ser parte del tren de equipo Spherex si se usa) con aire caliente entre 15°C y 25°C, preferiblemente alrededor de 20°C llevando a una evaporación o atrapamiento del agua por el aire. El uso de gelatina como matriz polimérica (por ejemplo como constituyente principal en la fase de inmovilización acuosa) en la mayoría de los casos requiere una etapa de secado y para miniperlas esto se logra preferiblemente por secado en aire como se describió anteriormente. La composición resultante (la composición de la invención) es esencialmente seca como se describe en más detalle más arriba.

En términos de la forma en la cual pueden formarse las gotitas de emulsión en la primera etapa del proceso de formación de perlas descrito más arriba, son posibles variaciones del método antes descrito incluyendo la introducción de gotitas en una variedad de fluidos de solidificación.

En general, las miniperlas pueden ser generadas por la aplicación de tensión superficial entre la emulsión fluida o/w y un fluido de solidificación apropiado tal como, por ejemplo, gas o líquido con el fin de crear la forma esférica o sustancialmente esférica de las perlas finales.

Alternativamente, las miniperlas pueden ser producidas a través de la eyección o extrusión de la emulsión fluida o/w a través de un orificio o boquilla con un cierto diámetro y está opcionalmente sujeta a frecuencias de vibración seleccionadas y/o flujo gravitacional. Ejemplos de máquinas que pueden ser utilizadas son los equipos Freund Spherex, ITAS/Lambo, la Globex o Inotech para procesamiento. Operación de la máquina Spherex manufacturada por Freund como puede ser deseada para la manufactura de miniperlas de acuerdo con la presente invención está descrita en la Patente de los Estados Unidos 5, 882,680 (Freund). Se prefiere seleccionar una frecuencia de vibración en la región de 10-15 RPM aunque la selección final (y separadamente la amplitud de la vibración seleccionada) dependen de la viscosidad de la emulsión que se va a tratar. Si la matriz polimérica se escoge para solidificar a baja temperatura, puede ser apropiado mantener las líneas del orificio/boquilla a una cierta temperatura para mantener la fluidez de la solución.

La máquina Spherex (y otras) puede ser adaptada para ser uso de una boquilla de lumen concéntrico dual para asegurar una extrusión simultánea de dos fluidos, formando el fluido en el lumen interno un núcleo y formando el fluido en el lumen externo una cápsula. El fluido que forma la cápsula es solidificado de acuerdo con uno de los métodos descritos. Puede o puede no ser deseable para el fluido que forma el núcleo ser susceptible de solidificación para producir una realización particular de la composición de la invención.

La maquinaria anterior adaptada en esta forma puede ser utilizada para manufacturar la composición de la invención en la forma de una cápsula en la cual el núcleo de la composición está lleno con un fluido (un gas o un líquido) como se describe en la sección anterior titulada "forma, tamaño y geometría" (nótese que el núcleo, al igual que el material de la cápsula, puede ser una composición, si bien opcionalmente una composición distinta, de acuerdo con la invención, esto es, susceptible de solidificación de acuerdo con uno de los métodos descritos anteriormente). Pueden emplearse una boquilla de tres lúmenes y tubuladura apropiada si se desea incluir una capa interna intermedia, por ejemplo, una capa de película interna de material no acuoso sobre la cara interna de la esfera siendo convenientemente sólida la capa intermedia a temperatura ambiente. Así, en términos de blandura/dureza de las capas sucesivas, la composición puede ser descrita por ejemplo como sólida:sólida en el caso de dos capas o sólida:sólida:sólida en el caso de tres capas o líquida/semilíquida:sólida:sólida en el caso de 3 capas.

Los párrafos precedentes describen la formación de perlas no recubiertas. Es una realización preferida de la presente invención tener perlas recubiertas que son descritas en más detalle aquí en otros lugares. Tales coberturas pueden ser simples o múltiples y pueden ser aplicadas en un cierto número de maneras (véase sección separada).

Con respecto a uno de los métodos descritos más arriba (eyección o emulsión a través de una boquilla opcionalmente vibradora) con dos orificios concéntricos (central y externo), el fluido externo puede formar una cobertura (por fuera de la miniperla) de por ejemplo material polimérico (recubrimiento polimérico) el cual puede contener un principio activo o impartir características de liberación controlada a la miniperla y la capa interna (núcleo) puede ser una composición de acuerdo con la invención. La máquina Spherex manufacturada por Freund (véase Patente de los Estados Unidos No.5, 882,680 de Freund) es utilizada preferiblemente.

El uso de la máquina Spherex alcanza muy alta monodispersidad. Por ejemplo, en un lote típico de 100 g, 97 g de miniperlas estuvieron entre 1.4 a 2 mm de diámetro o entre 1 y 2 mm. Pueden alcanzarse rangos de tamaño

deseados por métodos conocidos en la técnica para rechazar/seleccionar partículas de dimensiones diferentes. Por ejemplo, es posible rechazar/descartar las perlas más grandes/más pequeñas haciendo pasar un lote primero a través de una malla de por ejemplo 2 mm y subsecuentemente a través de una malla de 1.4 mm.

5 El rango de diámetro de 1.4 a 2 mm es un buen tamaño si se desea recubrir las miniperlas (si son más pequeñas, la aspersion de la máquina de recubrimiento puede sobrepasar la miniperla; si es demasiado dura, las perlas pueden ser más duras para fluidizar lo cual es necesario para alcanzar un recubrimiento consistente).

10 Las miniperlas son preferiblemente homogéneas internamente (esto es en sección transversal) esto es, monolíticas aunque las condiciones de procesamiento pueden ser variadas por ejemplo alterando la temperatura de la emulsión fluida, el fluido de solidificación y la concentración del componente en estos fluidos y el tiempo necesario para que ciertas etapas de procesamiento ocurran incluyendo el secado. Aunque no se prefiere actualmente, tales variaciones pueden ser aplicadas en el caso de la manufactura de miniperlas para alcanzar heterogeneidad tal como, por ejemplo, una piel más dura y un núcleo más blando con menos de inmovilización completa de las gotitas de aceite hacia el núcleo en oposición a la superficie de la perla. Formas o configuraciones más grandes (por ejemplo las no configuradas como perlas) de la composición de acuerdo con la invención pueden ser manipuladas particularmente para incorporar tal heterogeneidad. Sin embargo, se prefiere actualmente tener composiciones internamente homogéneas de acuerdo con la invención y dentro de la realización en miniperlas, esto puede ser favorecido llevando a cabo la formación de perlas/formación de gotas utilizando un medio homogéneo, por ejemplo, una emulsión bien dispersada. Tal homogeneidad en la emulsión para ser convertida en perlas puede ayudar para evitar que las condiciones de secado afecten la simetría.

20 Recubrimiento

La composición de la invención puede ser utilizada para un cierto número de aplicaciones como se discute aquí en diversas partes. Cuando se utiliza para administración oral de principios activos, los principios pueden ser liberados de manera ventajosa e inmediatamente (perfil de liberación inmediata) o pueden ser liberados después de algún retardo y/o durante un periodo extendido (perfil de liberación retardada y/o extendida). Para liberación inmediata, las miniperlas pueden ser no recubiertas o cubiertas entéricamente para protegerlas contra el ácido estomacal para liberación inmediata en el intestino delgado.

30 Alternativamente, si se desea la liberación controlada (esto es, liberación retardada, extendida o dirigida al sitio etc.), o si se desea una liberación independiente del medio, es posible, de acuerdo con la invención aplicar una cubierta a las miniperlas. La aplicación de la cubierta apropiada puede permitir, por ejemplo si se requiere liberación en el colon, por decir algo que se disuelva menos del 10% de principio activo (en un medio de disolución) a las 4 horas y luego hay una explosión (liberación repentina) hasta una disolución máxima (aproximándose a 100%) en las 24 horas subsiguientes. Son posibles muchos perfiles de objetivo alternativo si este ejemplo es puramente para ilustración.

35 Así de acuerdo con una realización de la presente invención, la composición está en la forma de miniesferas al menos algunas de las cuales portan una cubierta (es decir están recubiertas) con el fin de controlar la liberación del principio activo desde la miniperla. En una realización, la cubierta es una película y en otra realización es una membrana. La cubierta, película o membrana comprende una o más sustancias preferiblemente de una naturaleza polimérica (por ejemplo metacrilatos, etc.; polisacáridos, etc., tal como se describe en más detalle más adelante) o combinación de más de una de cada una de tales sustancias, incluyendo opcionalmente otros excipientes o principios activos, tales como, por ejemplo, plastificantes, descritos por ejemplo en las secciones más arriba sobre principios activos. Plastificantes preferidos, si se usan, incluyen plastificantes hidrofílicos por ejemplo citrato de trietilo (TEC) el cual es particularmente preferido cuando se utiliza la familia Eudragit de polímeros como recubrimiento tal como se describe más adelante. Otro plastificante preferido, descrito en más detalle más adelante en relación con el recubrimiento con etil celulosa, es DBS. Excipientes adicionales incluidos opcionalmente son los deslizantes. Un deslizante es una sustancia que es agregada a un polvo o a otro medio para mejorar su fluidez. Un deslizante típico es talco el cual es preferido cuando se utiliza la familia Eudragit de polímeros como recubrimientos.

50 En el caso de combinaciones de polímeros, pueden seleccionarse combinaciones con el fin de alcanzar el retardo deseado (u otro cambio) en la liberación del fármaco y/o porción del recubrimiento y/o exposición de la miniperla dentro del recubrimiento para permitir el egreso del fármaco y/o la disolución de la matriz de inmovilización. En una realización, se combinan dos tipos de polímeros en el mismo material polimérico, o se proveen como cubiertas separadas que son aplicadas a las miniperlas.

55 Se ha establecido previamente que la composición de la invención puede comprender más de una población de miniperlas. Dentro de la realización del recubrimiento las diferencias entre las poblaciones pueden yacer en la cubierta, esto es, dos (o más) poblaciones de miniperlas pueden diferir en un cierto número de aspectos uno de los cuales es el recubrimiento.

El recubrimiento puede ser aplicado como se describe más adelante y puede variar en cuanto a espesor y densidad. La cantidad de cubierta está definida por el peso adicional agregado a (ganado por) y la composición seca (por ejemplo miniperlas) de la invención. La ganancia en peso preferiblemente está en el rango de 0.1% a 50%, preferiblemente de 1% a 15% del peso seco de la perla, más preferiblemente en el rango de 3% a 10% o en el rango de 5-12% o en el rango de 8-12%.

El material de recubrimiento polimérico puede comprender copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de amonio o mezclas de los mismos. Los copolímeros de ácido metacrílico tales como, por ejemplo, EUDRAGIT™ S y EUDRAGIT™ L (Evonik) son particularmente adecuados. Estos polímeros son gastrorresistentes y enterosolubles. Sus películas poliméricas son insolubles en agua pura y en ácidos diluidos. Se pueden disolver a pHs más altos, dependiendo de su contenido de ácido carboxílico. El EUDRAGIT™ S y el EUDRAGIT™ L pueden ser utilizados como componentes individuales en el recubrimiento de polímero o en combinación en cualquier relación. Utilizando una combinación de los polímeros, el material polimérico puede exhibir solubilidad en una variedad de niveles de pH, por ejemplo, entre los pH a los cuales el EUDRAGIT™ L y el EUDRAGIT™ S son solubles separadamente.

La marca registrada "EUDRAGIT" se utiliza de aquí en adelante para referirse a los copolímeros de ácido metacrílico, en particular los vendidos bajo EUDRAGIT™ por Evonik.

El recubrimiento puede comprender un material polimérico que comprende una proporción principal (por ejemplo mayor de 50% del contenido de recubrimiento polimérico total) de al menos un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente una proporción menor (por ejemplo menos de 50% del contenido polimérico total) de al menos un polímero insoluble en agua farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, el recubrimiento de membrana puede comprender un material polimérico que comprende una proporción principal (por ejemplo mayor de 50% del contenido polimérico total) de al menos un polímero insoluble en agua farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente una proporción menor (por ejemplo, menos de 50% del contenido polimérico total) de al menos un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable.

Los copolímeros de metacrilato de amonio tales como, por ejemplo, EUDRAGIT™ RS y EUDRAGIT™ RL (Evonik) son adecuados para uso en la presente invención. Estos polímeros son insolubles en agua pura, ácidos diluidos, soluciones reguladoras y/o fluidos digestivos a lo largo del rango de pH fisiológico completo. Los polímeros se hinchan en agua y en fluidos digestivos independientemente del pH. En el estado de hinchamiento, son permeables por lo tanto al agua y a agentes activos disueltos. La permeabilidad de los polímeros depende de la relación de los grupos etilacrilato (EA), metil metacrilato (MMA) y trimetil amonio etil metacrilato cloruro (TAMCI) en el polímero. Por ejemplo, aquellos polímeros que tienen relaciones EA:MMA:TAMCI de 1:2:0.2 (EUDRAGIT™ RL) son más permeables que aquellos con relaciones de 1:2:0.1 (EUDRAGIT™ RS). Los polímeros de EUDRAGIT™ RL son polímeros insolubles de alta permeabilidad. Los polímeros de EUDRAGIT™ RS son películas insolubles de baja permeabilidad. Un polímero independiente del pH de difusión controlada particularmente preferido en esta familia es RS 30 D el cual es un copolímero de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y un bajo contenido de éster de ácido metacrílico con grupos de amonio cuaternarios presentes como sales para hacer el polímero permeable. El RS 30 D está disponible en forma de una dispersión acuosa.

Los copolímeros de amino metacrilato pueden ser combinados en cualquier relación deseada, y la relación puede ser modificada para modificar la rata de liberación del fármaco. Por ejemplo, puede usarse una relación de EUDRAGIT™ RS:EUDRAGIT™ RL de 90:10. Alternativamente, la relación de EUDRAGIT™ RS: EUDRAGIT™ RL puede ser de aproximadamente 100:0 hasta aproximadamente 80:20, o aproximadamente 100:0 hasta aproximadamente 90:10, o cualquier relación entre ellas. En tales formulaciones, el polímero EUDRAGIT™ RS menos permeable generalmente comprende la mayor parte del material polimérico con el RL más soluble, cuando se disuelve, permitiendo que se formen brechas a través de las cuales los solutos pueden entrar en contacto con la miniperla permitiendo que los ingredientes activos farmacéuticos predisueltos escapen de manera controlada.

Los copolímeros de amino metacrilato pueden ser combinados con los copolímeros de ácido metacrílico dentro del material polimérico con el fin de alcanzar el retardo deseado en la liberación del fármaco y/o la poración del recubrimiento y/o la disposición de la miniperla dentro del recubrimiento para permitir el egreso del fármaco y/o la disolución de la inmovilización o matriz polimérica soluble en agua. Puede usarse relaciones de copolímero de amonio metacrilato (por ejemplo EUDRAGIT™ RS) al copolímero de ácido metacrílico en el rango de aproximadamente 99:1 a aproximadamente 20:80. Los dos tipos de polímeros también pueden ser combinados en el mismo material polimérico, o provistos como cubiertas separadas que son aplicadas a las miniperlas.

El Eudragit™ FS 30 D es una dispersión polimérica acrílica en base acuosa aniónica que consiste de ácido metacrílico, acrilato de metilo y metacrilato de metilo, y es sensible al pH. Este polímero contiene menos grupos carboxilo y por lo tanto se disuelve a un pH más alto (> 6.5). La ventaja de tal sistema es que puede ser manufacturado fácilmente a gran escala en un tiempo de procesamiento razonable utilizando técnicas de formación de capas en polvo y recubrimiento en lecho fluidizado convencionales. Un ejemplo adicional es EUDRAGIT® L 30D-55 el cual es una dispersión acuosa de polímeros aniónicos con ácido metacrílico como grupo funcional. Está disponible en una dispersión acuosa al 30%.

Además de los polímeros de EUDRAGIT™ descritos anteriormente, puede utilizarse un cierto número de otros copolímeros para controlar la liberación del fármaco. Estos incluyen copolímeros de éster de metacrilato tales como, por ejemplo, las series EUDRAGIT™ NE y EUDRAGIT™ NM. Puede encontrarse mayor información sobre los polímeros EUDRAGIT™ en "Chemistry and Application Properties of Polymethacrylate Coating Systems," in Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms, ed. James McGinity, Marcel Dekker Inc., New York, pg 109-114 cuya totalidad se incorpora aquí como referencia.

Varios derivados de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) también exhiben solubilidad dependiente del pH y pueden ser utilizados en la invención para recubrimiento. Estos incluyen ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCP), el cual rápidamente se disuelve en el tracto intestinal superior e hidroxipropil metil celulosa acetato succinato (HPMCAS) en el cual la presencia de grupos carboxilo ionizables hace que el polímero se solubilice a alto pH (> 5.5 para el grado LF y > 6.8 para el grado HF). Estos polímeros están disponibles comercialmente en Shin-Etsu Chemical Co. Ltd. Como sucede con otros polímeros descritos aquí que son útiles para los recubrimientos, la HPMC y sus derivados pueden ser combinados con otros polímeros, por ejemplo EUDRAGIT RL-30 D.

Se prefiere particularmente de acuerdo con la invención utilizar una sustancia de recubrimiento polimérica que sea independiente del pH en su perfil de disolución y/o en su capacidad para liberar los principios activos incorporados en las miniperlas de la invención. Ya se han dado ejemplos (por ejemplo, Eudragit RS y RL). Otro ejemplo de una sustancia de recubrimiento polimérica independiente del pH es la etilcelulosa, en particular una dispersión de etilcelulosa en un rango de tamaño de partícula de submicrones a micrones, desde aproximadamente 0.1 a 10 micrones de tamaño, suspendido homogéneamente en agua y con la ayuda de un agente emulsificador, por ejemplo, oleato de amonio. La dispersión de etilcelulosa puede opcional y preferiblemente contener un plastificante, por ejemplo sebacato de dibutilo (DBS) o triglicéridos de cadena media. Tales dispersiones de etilcelulosa, por ejemplo, pueden ser manufacturadas de acuerdo con la Patente de los Estados Unidos No. 4, 502,888. Una tal dispersión de etilcelulosa adecuada para uso en la presente invención y disponible comercialmente es comercializada bajo la marca comercial Surelease® por Colorcon de West Point, Pa. Estados Unidos. En este producto comercializado, las partículas de etilcelulosa están, por ejemplo, mezcladas con ácido oleico y un plastificante luego son opcionalmente extrudidas y fundidas. La etilcelulosa plastificada fundida es emulsificada entonces directamente, por ejemplo en agua amoniacal opcionalmente en un dispositivo de mezcla de alta velocidad, por ejemplo, bajo presión. El oleato de amonio puede ser formado *in situ*, por ejemplo, para estabilizar y formar la dispersión de partículas de etilcelulosa plastificadas. Puede agregarse entonces agua purificada adicional para alcanzar el contenido final de sólidos. Véase también la Patente de los Estados Unidos No. 4, 123,403.

La marca comercial "Surelease®" se utiliza de aquí en adelante para referirse a los materiales de recubrimiento de etilcelulosa, por ejemplo, una dispersión de etilcelulosa en un rango de tamaño de partícula de submicrones a micrones, por ejemplo, desde aproximadamente 0.1 a 10 micrones de tamaño, suspendida homogéneamente en agua con la ayuda de un agente emulsificador, por ejemplo, oleato de amonio. En particular, la marca comercial "Surelease®" se utiliza aquí para referirse al producto comercializado por Colorcon bajo la marca comercial Surelease®.

La dispersión de Surelease® es un ejemplo de una combinación de un polímero formador de película, plastificante y estabilizadores que pueden ser utilizados como recubrimiento para ajustar las tasas de liberación del principio activo con perfiles reproducibles que son altamente insensibles al pH. El medio principal de liberación del fármaco es por difusión a través de la membrana de dispersión de Surelease® y está directamente controlado por el espesor de la película. El uso de Surelease® se prefiere particularmente y es posible de incrementar o disminuir la cantidad de Surelease® aplicada como recubrimiento con el fin de modificar la disolución de la miniperla recubierta. A menos que se estipule otra cosa, el uso del término "Surelease®" puede aplicarse a Surelease E-7-19020, E-7-19030, E-7-19040 o E-7-19050. La E-7-19020 comprende etilcelulosa mezclada con ácido oleico y sebacato de dibutilo y luego es extrudida y fundida. La etilcelulosa plastificada fundida es emulsificada entonces directamente en agua amoniacal en un dispositivo de mezcla de alta velocidad bajo presión. El oleato de amonio se forma *in situ* para estabilizar y formar la dispersión de partículas de etilcelulosa plastificadas. Se agrega entonces agua purificada adicional para alcanzar el contenido de sólidos final. La E-7-19030 comprende adicionalmente sílica anhídrica coloidal dispersada en el material. La E-7-19040 es como la E-7-19020 excepto porque comprende triglicéridos de cadena media en vez de sebacato de dibutilo. La E-7-19050 se deriva de la mezcla de etilcelulosa con ácido oleico antes de fundir y extrudir. La etilcelulosa plastificada fundida es emulsificada entonces directamente en agua amoniacal en un dispositivo de mezcla de alta velocidad bajo presión. Se forma oleato de amonio *in situ* para estabilizar y formar la dispersión de partículas de etilcelulosa plastificadas. Sin embargo, se prefiere la E-7-19040.

La invención también contempla utilizar combinaciones de Surelease con otros componentes de recubrimiento, por ejemplo, alginato de sodio, por ejemplo alginato de sodio disponible bajo el nombre comercial Nutratric™.

Además de los polímeros de EUDRAGIT™ y Surelease® discutidos anteriormente, pueden utilizarse otros polímeros entéricos, o dependientes del pH. Tales polímeros pueden incluir grupos ftalato, butirato, succinato y/o melitato. Tales polímeros incluyen, pero no se limitan a acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de celulosa, hidrogeno ftalato de celulosa, acetato trimelitato de celulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato ftalato de almidón, acetato ftalato de amilosa, acetato ftalato de polivinilo y

butirato ftalato de polivinilo. Adicionalmente, cuando son compatibles, cualquier combinación de polímeros, puede ser mezclada para proveer perfiles de liberación controlados o direccionados.

5 El recubrimiento puede comprender adicionalmente al menos un excipiente soluble para incrementar la permeabilidad del material polimérico. Adecuadamente, el al menos un excipiente soluble es seleccionado de entre un polímero soluble, un surfactante, una sal de metal alcalino, un ácido orgánico, un azúcar, y un alcohol de azúcar. Tales excipientes solubles incluyen, pero no se limitan a polivinil pirrolidona, polietilen glicol, cloruro de sodio, surfactantes tales como, por ejemplo, lauril sulfato de sodio y polisorbatos, ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido adípico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido glutárico, ácido málico, ácido succínico y ácido tartárico, azucares tales como, por ejemplo, dextrosa, fructosa, glucosa, lactosa y sacarosa, alcoholes de azúcar  
10 tales como, por ejemplo, lactitol, maltitol, manitol, sorbitol y xilitol, goma de xantano, dextrinas y maltodextrinas. En algunas realizaciones, pueden utilizarse polivinil pirrolidona, manitol y/o polietilen glicol como excipientes solubles. El al menos un excipiente soluble puede ser utilizado en una cantidad que varía desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 10% en peso con base en el peso seco total del polímero.

15 Las modificaciones en las ratas de liberación, tales como para crear un retardo o extensión en la liberación, pueden ser alcanzadas en un cierto número de maneras. Los mecanismos pueden ser dependientes o independientes del pH local en el intestino, y también pueden basarse en la actividad enzimática local para alcanzar el efecto deseado. Ejemplos de formulaciones de liberación modificadas son conocidas en la técnica y están descritos, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; y 5,733,566.

20 Como se anotó anteriormente, el Surelease es un polímero de recubrimiento preferido particularmente obedeciendo a su carácter de disolución independiente del pH. Sin embargo, los inventores/solicitantes han encontrado que es difícil seleccionar la cantidad apropiada (ganancia en peso) de Surelease para alcanzar una disolución óptima. Se ha encontrado que demasiado Surelease lleva a una disolución incompleta (o demasiado lenta) mientras que demasiado poco lleva a una disolución demasiado rápida.

25 Los inventores/solicitantes han encontrado ahora sorprendentemente en una realización particular que por adición al Surelease™ de un segundo polímero (por ejemplo un polisacárido, especialmente un heteropolisacárido) el cual es normalmente degradado por las enzimas bacterianas (y opcional o alternativamente por las enzimas pancreáticas u otras enzimas relevantes) se resuelve inesperadamente este problema y provee una flexibilidad en la modulación de la cantidad de polímero agregado a las miniperlas de la invención con el fin de alcanzar perfiles de disolución óptimos.  
30

La invención por lo tanto también provee un nuevo recubrimiento para composiciones (sean o no de la invención) previsto para liberar su carga activa en el colon el cual es una combinación de etilcelulosa (formulada preferiblemente con un agente de emulsificación tal como, por ejemplo, oleato de amonio y/o un plastificante tal como, por ejemplo, sebacato de dibutilo o triglicéridos de cadena media) y un polisacárido susceptible de degradación por una enzima bacteriana encontrada normalmente en el colon. Tales polisacáridos incluyen sulfato de condroitina, pectina, dextrano, goma guar y amilasa, quitosano etc., y derivados de cualquiera de los anteriores. El quitosano es preferido particularmente en relación con la obtención de un perfil de liberación específico para el colon. La invención también incluye una composición que comprende una combinación de etilcelulosa (formulada preferiblemente con un agente de emulsificación tal como, por ejemplo, oleato de amonio y/o un plastificantes tal como, por ejemplo, sebacato de dibutilo o triglicéridos de cadena media) y un polisacárido susceptible de degradación con una enzima bacteriana encontrada normalmente en el colon; la composición puede incluir un vehículo líquido, por ejemplo agua.  
35  
40

El uso de polisacáridos por si mismos para propósitos de recubrimiento ha sido probado con éxito limitado. La mayor parte de los polisacáridos no almidonosos sufren de la desventaja de carecer de buenas propiedades de formación de películas. También, tienden a hincharse en el tracto gastrointestinal y a hacerse porosos, dando como resultado una liberación temprana del fármaco. Incluso la amilosa amorfa, la cual es resistente a la degradación por la alfa amilasa pancreática pero capaz de ser degradada por las enzimas bacterianas del colon tiene la desventaja de hincharse en medio acuoso aunque esto puede ser controlado incorporando polímeros insolubles tales como etilcelulosa y acrilatos en la película de amilosa. Sin embargo la amilosa no es soluble en agua y aunque los polisacáridos solubles en agua no están excluidos, los presentes inventores han encontrado que el uso de un polisacárido soluble en agua (WSP) susceptible de degradación enzimática bacteriana trae resultados particularmente ventajosos cuando se utiliza como recubrimiento de acuerdo con esta realización de la presente invención. Un polisacárido particularmente preferido en esta realización de la presente invención es la pectina. Pueden utilizarse diversas clases de pectina incluyendo pectina de diferentes grados disponible, esto es, con grados diferentes de metilación (DM), esto es, porcentaje de grupos carbonilo esterificados con metanol, por ejemplo pectinas con un DM de más de 50%, conocidas como pectinas de alto metoxi (HM) o pectinas de bajo metoxi (LM), o una combinación de pectinas que comprende una pectina HM y una pectina LM. También es posible en esta realización utilizar pectinas que tengan diversos grados de acetilación (DAc). Tomadas en conjunto, la DM y la DAc o el grado de sustitución es conocido como grado de esterificación (DE). Las pectinas de diversos DE pueden ser utilizadas de acuerdo con la invención. Como alternativa a la pectina, puede usarse alginato de sodio como  
45  
50  
55  
60

polisacárido de acuerdo con una realización de la invención. Sin embargo, otras realizaciones pueden incluir convenientemente amilosa y/o almidón que contiene amilosa. Pueden utilizarse diversos grados de almidón, que contienen porcentajes diferentes de amilosa incluyendo por ejemplo Hylon V (National Starch Food Innovation) el cual tiene un porcentaje de amilosa de 56% o Hylon VII el cual tiene un porcentaje de amilosa de 70%. El porcentaje restante es amilopectina. Los polisacáridos pectina, amilosa y alginato de sodio son preferidos particularmente para alcanzar la administración en el colon, esto es para composiciones que pretenden liberar el principio activo en el colon.

Se ha encontrado que la pectina puede actuar como un formador de poros en el recubrimiento provisto de otra manera por etilcelulosa (preferiblemente Surelease). Por "poros" no se entiende orificios similares a perforaciones desde la superficie del núcleo de la miniperla, sino más bien áreas de debilidad o ausencia de recubrimiento que se presentan fortuitamente sobre y dentro del recubrimiento de la invención.

Los formadores de poro han sido descritos anteriormente en relación con el Surelease (véase, por ejemplo, US 2005/0220878) pero en relación con sustancias "gastroinsolubles" tales como, por ejemplo, alginato.

De acuerdo con una realización particular de la invención, en donde el polisacárido soluble en agua (WSP) es pectina, la proporción de Surelease™ a pectina está idealmente en el rango de 90:10 a 99:1, preferiblemente 95:5 a 99:1, más preferiblemente 98:2 a 99:1.

En esta combinación particularmente preferida (Surelease™ + WSP, por ejemplo pectina) la ganancia de peso y la relación entre Surelease™ y WSP puede ser variada para refinar el comportamiento del recubrimiento y la composición de la invención cuando porta tal cubierta. Así para sorpresa de los inventores/solicitantes, las ventajas de esta combinación preferida de polímeros de recubrimiento fueron aún pronunciadas seleccionando una ganancia de peso en el rango de 0 a 30% (preferiblemente de 5 a 10%) y una relación de Surelease a pectina en el rango de 95:5 a 99.5:0.5 preferiblemente 97:3 a 99:1 inclusive. Ganancias de peso particularmente favorecidas usando Surelease son aquellas en el rango de 5-12% o en el rango de 8-12%.

Aunque el foco anterior ha estado sobre la liberación extendida y/o sostenida de principios activos a partir de las miniperlas de acuerdo con la invención, también se contemplan miniperlas no cubiertas o recubiertas o cubiertas entéricas simples que proveen liberación temprana, en el intestino delgado de API con suficiente recubrimiento entérico solamente para proteger las miniperlas de la disolución en el estómago.

Se prefiere secar las miniperlas antes de que sean recubiertas con una cubierta polimérica adecuada (como se describe en más detalle más arriba/más abajo). También se ha preferido, a ciertas realizaciones aplicar una primera cubierta antes de aplicar una segunda. En general la primera cubierta y la segunda cubierta pueden ser del mismo o diferentes materiales y pueden escogerse a partir de cualquiera de las clases de materiales de recubrimiento descritas aquí. En realizaciones específicas, la primera cubierta protege opcionalmente el núcleo (perlas) de la interacción con la segunda cubierta y/o evitar la fuga del contenido de la perla hacia la segunda cubierta. Por ejemplo, la primera cubierta puede ser hecha de una mezcla de hipromelosa, dióxido de titanio y polietilén glicol y la segunda cubierta (externa) puede ser hecha de la mezcla de Surelease-pectina descrita más arriba. Si se desea para la primera cubierta utilizar una mezcla de hipromelosa, dióxido de titanio y polietilén glicol, los productos comerciales que corresponden a tales mezclas están disponibles incluyendo Opadry White, un producto comercializado por Colorcon. Más generalmente, diversos productos comercializados bajo el nombre comercial Opadry y Opadry II. Ejemplos no limitantes adicionales incluyen Opadry YS-1-7706-G White, Opadry Yellow 03B92357, Opadry Blue 03B90842). Estas composiciones están disponibles como composiciones para recubrimiento en película seca que pueden ser diluidas en agua poco antes del uso. Las formulaciones con Opadry y Opadry II comprenden un polímero formador de película celulósica (por ejemplo, HPMC y/o HPC), y pueden contener povidona, maltodextrina, un plastificante (por ejemplo triacetina, polietilén glicol), polisorbato 80, un colorante (por ejemplo dióxido de titanio, uno o más colorantes o escamas), y/o otros polímeros formadores de película adecuados (por ejemplo copolímeros de acrilato-metacrilato). Las formulaciones de OPADRY u OPADRY II adecuadas pueden comprender un plastificante y uno o más de maltodextrina, y povidona (incluyendo pero no limitándose a) triacetina y povidona o maltodextrina o maltosa o b) polietilén glicol y povidona o maltodextrina). Productos comerciales particularmente preferidos son Opadry White (basado en HPMC/HPC) y Opadry II White (basado en PVA/PEG). Productos alternativos (diferentes a Opadry) para cubiertas protectoras iniciales incluyen copolímeros de injerto de alcohol polivinílico-polietilén glicol tales como los disponibles comercialmente bajo el nombre Kollicoat IR y copolímeros basados en metil metacrilato de amonio tales como los disponibles comercialmente bajo el nombre Eudragit E. Otro ejemplo preferido es una HPMC de bajo peso molecular. La cubierta interna opcional es aplicada en la misma forma que la cubierta externa (o única) (o capa de recubrimiento).

El proceso de recubrimiento puede ser llevado a cabo por cualquier medio adecuado tal como, por ejemplo, el uso de una máquina de recubrimiento que aplica una solución de la cubierta polimérica (tal como se describió más arriba en particular) a las miniperlas. Los polímeros para recubrir son provistos bien sea por el fabricante en soluciones listas para el uso para uso directo o pueden prepararse antes de el uso siguiendo las instrucciones del fabricante.

Las máquinas de recubrimiento apropiadas son conocidas por las personas experimentadas en la técnica e incluyen por ejemplo, una placa perforada o un sistema de lecho fluidizado por ejemplo el equipo de procesamiento GLATT, Vector (eg CF 360 EX), ACCELACOTA, Diosna, O'Hara y/o HICOATER. Más preferido es el MFL/01 Fluid Bed Coater (Freund) utilizado en la configuración "Aspersión de Fondo".

5 Condiciones de cubrimiento típicas son como sigue:

Parámetro de proceso	Valores
Flujo de aire fluidizante (m <sup>3</sup> /h)	20-60 (preferiblemente 30-60)
Temperatura de entrada de aire (°C)	20-65
Temperatura de salida de aire (°C)	38-42
Temperatura de producto (°C)	38-42
Presión de aire de atomización (bar)	Hasta 1.4 por ejemplo 0.8-1.2
Rata de aspersión (g/min)	2-10 y 3-25 RPM

10 Bien sea como parte de la cubierta polimérica o independientemente de la misma, las miniperlas de la invención pueden ser recubiertas con capas de fármaco adicionales utilizando métodos convencionales en el arte de la ciencia farmacéutica (tales como por ejemplo mediante el uso de máquinas de recubrimiento como se acaba de describir) para producir una composición que tiene una o más capas, conteniendo cada capa uno o más agentes farmacéuticos activos u otros ingredientes/excipientes tal como se describe aquí en varias partes. La disposición en capas del fármaco significa la deposición de al menos una o sucesivas capas de entidades farmacéuticas a partir de una solución, suspensión o polvo seco sobre núcleos por ejemplo, miniperlas como las descritas aquí. La formación de capas de fármacos incluye formación de capas por solución/suspensión, formación de capas en polvo y formación de capas de fármaco en polvo. En la formación de capas por solución/suspensión, las partículas de fármacos son disueltas o suspendidas en un líquido aglomerante. En la formación de capas en polvo, no ocurre una disolución completa, debido a una baja saturación de líquido, independientemente de la solubilidad del agente activo en el líquido de aglomeración. En la formación de capas de fármaco en polvo, se asperja primero una solución aglomerante sobre semillas inertes preparadas previamente, por ejemplo, miniperlas como se describen aquí, seguida por la adición de polvo. Los dispositivos de recubrimiento en placa convencionales pueden ser utilizados como se describió más arriba para el recubrimiento polimérico aunque se prefieren formas modificadas de los dispositivos de recubrimiento en placa incluyendo granuladores rotatorios de lecho fluidizado y centrífugos. Ejemplos de granuladores adecuados incluyen el granulador Rotor (Glatt), el procesador Rotor (Aeromatic), el Spir-a-Flow (Freund) y el granulador CF (Freund). El uso de miniperlas como semillas para la formación de capas de fármaco de acuerdo con la presente invención es superior al uso de no apareados tradicionales como sustratos iniciales en la preparación de pellas mediante un proceso de formación de capas de fármaco. Una razón es el tamaño óptimo de las miniperlas de la presente invención. Otra razón es que la sacarosa, el componente principal de los no apareados tradicionales, tiene ventajas bien conocidas incluyendo efectos nocivos sobre diabéticos y cariogenicidad potencial. De acuerdo con la técnica anterior, la celulosa microcristalina (MCC) también ha sido probada como sustrato para la formación de capas de fármacos aunque los inventores/solicitantes no están al tanto de uso exitoso de MCC para la invención. Así en una realización, la invención provee un proceso para la manufactura de pellas recubiertas con fármaco que comprenden el uso de miniperlas descritas aquí como semillas o como no apareados (en vez de no apareados) sobre las cuales se coloca el recubrimiento de fármaco. En una realización relacionada, una composición de la invención comprende una miniperla de la divulgación recubierta con una o más capas de fármaco. 15 20 25 30 35 40 45 Otras realizaciones son procesos para potenciar la solubilidad de principios activos pobremente solubles en agua utilizando uno o más de los métodos antes descritos para la formación de capas de fármacos, incluyendo los procesos basados en secado por aspersión. La cubierta polimérica, descrita en detalle más arriba, puede o no ser aplicada a una miniperla recubierta con una capa de fármaco. Sin embargo, si se desea, puede ser aplicada después de tal formación de capa de fármaco. Al aplicar una capa de fármaco, el fármaco que se va a colocar como capa sobre la miniperla puede ser mezclado primero opcionalmente con excipientes apropiados tales como, por ejemplo, aglomerantes como se describieron aquí en diversos lugares. Un aglomerante particularmente preferido en este contexto es la polivinil pirrolidona (también deletreada como polivinilpirrolidona y también conocida como PVP o povidona). Pueden utilizarse PVP de diversos valores K. El valor K de la PVP es una función de su peso molecular promedio, del grado de polimerización y de la viscosidad intrínseca. Se prefiere particularmente utilizar PVP K-32. Hasta el 5% del peso seco de la composición de la invención en esta realización puede estar hecho de tales aglomerantes. Se prefiere aproximadamente 1% o menos. Otros aglomerantes adecuados que pueden ser utilizados en la formación de capas de fármaco incluyen gelatina, carboximetil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa y almidones hidrolizados por ejemplo maltodextrinas. Las composiciones que incorporan la formación de capas de fármaco también pueden ser recubiertas opcionalmente con un recubrimiento polimérico, o incluir una capa polimérica, para

controlar la liberación como se describe más generalmente más arriba incluyendo la opción de incluir el mismo o un diferente principio activo en esta cubierta polimérica.

La invención incluye por lo tanto una perla o miniperla con capas que comprende

5 un núcleo que comprende, o consiste de, un material de matriz polimérica soluble en agua en el cual hay dispersas gotitas de aceite, comprendiendo el núcleo un principio activo; y

una capa que rodea el núcleo y comprende un principio activo, el cual puede ser el mismo o diferente del principio activo comprendido en el núcleo.

10 La perla o miniperla con capas puede tener una pluralidad de capas, por ejemplo 2, 3, 4, o 5 capas, comprendiendo un principio activo, en donde el principio activo de cada capa se seleccione independientemente del principio activo de cada una de las otras capas. En una realización, cada capa comprende el mismo principio activo que la otra capa; en otra realización, dos capas no comprenden el mismo principio activo. El término "principio activo" en este párrafo abarca tanto una entidad activa como una combinación de entidades activas. La perla o miniperla con capas puede comprender una o más capas poliméricas, para controlar la liberación como se describe de manera más general más arriba. Tal capa de polímero puede contener un principio activo y por lo tanto constituir una capa de fármaco así como una capa de control de liberación. Alternativamente, una capa de polímero puede estar libre de principio activo. Una capa de polímero, sea que contenga o no un principio activo, puede estar localizada entre el núcleo y una capa de fármaco externa a la capa de polímero, o entre dos capas de fármaco, o puede formar una capa externa.

La invención por lo tanto incluye una perla o miniperla con capas que comprende

20 un núcleo que comprende, o consiste de, un material de matriz polimérica soluble en agua en el cual se dispersan gotitas de aceite, comprendiendo el núcleo un principio activo;

una capa de principio activo que rodea el núcleo y comprende un principio activo, el cual puede ser el mismo o diferente del principio activo comprendido en el núcleo; y

una capa polimérica libre de principio activo.

25 La capa polimérica puede estar localizada entre el núcleo y la capa de principio activo. La capa polimérica puede estar localizada externamente a la capa de principio activo. La perla o miniperlas con capa puede comprender una pluralidad de capas de principio activo y adicionalmente o alternativamente, puede comprender una pluralidad de capas poliméricas. En algunas realizaciones, hay al menos una capa de principio activo que comprende un polímero que controla la liberación. En algunas realizaciones, la capa más externa comprende un polímero que controla la liberación, el cual puede contener un principio activo o, en la implementación, estar libre del principio activo.

30 Las miniperlas opcionalmente cubiertas de la invención pueden ser formuladas directamente siguiendo su manufactura en las maneras descritas más arriba. En una realización alternativa, puede ser deseable impartir diferentes propiedades a las miniperlas y/o a un producto de dosificación sólido final. Una manera de alcanzar esto de acuerdo con la invención es a través de granulación, por ejemplo, para mejorar el flujo de las mezclas de polvo de miniperlas con otros componentes como por ejemplo, los descritos más arriba en relación con los aglomerantes. Pueden obtenerse gránulos de miniperlas intactas o rotas agregando líquidos (por ejemplo soluciones aglomerantes o solventes) y efectuar una etapa de granulación como se describe en la técnica anterior. Cantidades más grandes de líquido granulador producen un rango de tamaño de partícula más estrecho y gránulos más gruesos y más duros, esto es, la proporción de partículas granuladas finas disminuye. La cantidad óptima de líquido necesaria para obtener un tamaño de partícula dado puede escogerse con el fin de minimizar las variaciones de lote a lote. De acuerdo con esta realización, se utiliza la granulación en húmedo para mejorar el flujo, la compresibilidad, la biodisponibilidad, la homogeneidad, las propiedades electrostáticas, y la estabilidad de la composición de la invención presentada como una forma de dosificación sólida. El tamaño de partícula del granulado está determinado por la cantidad y la tasa de alimentación del líquido granulador. La granulación en número puede ser utilizada para mejorar el flujo, la compresibilidad, la biodisponibilidad, y la homogeneidad de las mezclas de dosis bajas, las propiedades electrostáticas de los polvos, y la estabilidad de las zonas de dosificación. Un proceso de granulación en húmedo de acuerdo con esta realización puede emplear dispositivos de mezcla de velocidad baja o alta en los cuales se agrega un líquido de baja viscosidad (preferiblemente agua) a una mezcla en polvo que contiene el aglomerante mezclado previamente en seco con el resto de la formulación que incluye las miniperlas. Metodologías de granulación alternativas que pueden ser utilizadas incluyen mezcla a alta velocidad, extrusión y granulación en húmedo convencional.

Ejemplos

Como se nota en la introducción, es deseable tener una composición sólida que presente ingredientes activos fluidos de manera tal que pueda ser fácil y directamente manufacturada y conformada a la vez que retiene los beneficios de

los fluidos. Ejemplos individuales mostrados más adelante muestran, en una o más realizaciones de la invención, una composición sólida que comprende un fluido que satisface este objetivo.

5 Para la administración oral exitosa, por ejemplo en los campos de los ingredientes farmacéuticos activos, el principio activo debe estar en solución para efecto local o absorción sistémica, debe estar usualmente estabilizado antes de la liberación y debe ser permeable, debe demostrar idealmente facilidad y costes de manufactura incluyendo escalabilidad, reproducibilidad y vida útil y por ejemplo ser administrable y/o liberable en el colon. Como se anota en la introducción más arriba, "estabilizado antes de la liberación" incluye la protección frente a los ácidos estomacales degradantes, enzimas proteolíticas etc. Ejemplos individuales muestran más adelante, en una o más realizaciones de la invención, que es posible resolver múltiples de tales problemas simultáneamente en una forma de dosificación oral individual.

10 Los problemas de formulación antes descritos son frecuentemente mayores para entidades activas insolubles en agua o pobremente solubles en agua. Ejemplos individuales más abajo muestran, en una o más realizaciones de la invención, que es posible proveer una forma de dosificación que resuelva algunos o todos estos inconvenientes para tales moléculas o agentes activos o principios difíciles de solubilizar.

15 Como se discutió, puede ser deseable para un principio activo estar en solución, esto es, un estado disuelto y mantener ese estado disuelto hasta la liberación evitando así la necesidad de disolución *in vivo* (un principio activo "predisuelto") y mantener el estado solubilizado y prevenir la liberación hasta que se alcance la zona de liberación objetivo (por ejemplo colon). Ejemplos individuales más abajo muestran, en una o más realizaciones de la invención, sobre la base de la disolución *in vitro* que es posible resolver este problema.

20 Una necesidad específica adicional dentro del requerimiento general para que el principio activo esté en solución es el mantenimiento del principio activo formulado en un estado disuelto así como inmediatamente después de la dispersión/egreso de su portador o matriz. Ejemplos individuales más abajo muestran, en una o más realizaciones de la invención, que es posible abordar este requerimiento.

25 En relación con el problema de cómo formular los principios activos en un estado disuelto cuando se desea también recubrir tal formas de dosificación con polímeros previstos para modificar las características de liberación del fármaco sin que el recubrimiento evite una liberación completa, suficiente o predecible del principio activo en el tracto gastrointestinal (GIT) y sin una variabilidad excesiva en la liberación, los ejemplos individuales más abajo muestran, en una o más realizaciones de la invención, que es posible (por ejemplo sobre la base de experimentos *in vitro*) obtener una forma de dosificación oral que logra una liberación completa, sustancial o suficiente del principio activo en el GIT y/o con una variabilidad apropiada inter e intrapacientes en condiciones clínicas o en un subrogado *in vitro* de las mismas.

30 Para los principios activos hidrófobos, es particularmente deseable incrementar la solubilidad o miscibilidad en agua así como incrementar la estabilidad y reducir la volatilidad y controlar la disponibilidad del principio activo, particularmente la biodisponibilidad. Al mismo tiempo es deseable evitar o reducir la complejidad en la manufactura y el control de calidad. Ejemplos individuales más abajo muestran, en una o más realizaciones de la invención, que es posible de manera simple obtener una formulación de fármaco oral que alcance una o más de estas metas especialmente un incremento en la solubilidad/miscibilidad en agua; incremento en estabilidad; reducción en volatilidad; control de la biodisponibilidad.

35 Como se mencionó en la introducción, en sistemas de liberación de fármacos que tienen distintos compartimientos dentro de una forma de administración individual, puede ser difícil alcanzar una liberación controlada, por ejemplo simultánea de fármacos múltiples contenidos en una forma individual. Ejemplos individuales más abajo muestran, en una o más realizaciones de la invención, que es posible obtener formulaciones de administración oral que aborden estos retos.

40 Como se anotó previamente, puede ser deseable pero difícil formular principios activos líquidos, emulsificados o presolubilizados con surfactantes. Ejemplos individuales más abajo muestran, en una o más realizaciones de la invención, que es posible obtener formulaciones para administración oral que permiten la incorporación de surfactantes (o de cantidades suficientes de surfactante) en las mismas.

45 Los ejemplos individuales a continuación también muestran, en una o más realizaciones de la invención, que es posible proveer, por ejemplo, sobre la base de experimentos *in vitro*, una composición que comprende un principio activo para liberación en el colon evitando la liberación en el tracto gastrointestinal más próximo; para evitar o reducir la variabilidad del perfil de liberación resultante de sistemas puros basados en pH y basados en el tiempo; para evitar y reducir la variabilidad entre intestinos saludables y enfermos; y con un tamaño de partícula que evita o reduce el retardo en el paso del píloro y/o reduce el tiempo de residencia en la unión íleo-cecal.

50 Ejemplos individuales más abajo también muestran, en una o más realizaciones de la invención, que es posible obtener una forma de dosificación oral que puede ser manufacturada de manera relativamente fácil.

Ejemplos

En los siguientes ejemplos de referencia, se producen miniperlas como se describió en general. Al menos que se especifique otra cosa, las unidades usadas para describir las composiciones se proveen en peso 0/00 (por mil).

5 Una prueba importante llevada a cabo sobre las miniperlas resultantes es el ensayo de contenido. Esta prueba se relaciona con el principio activo y establece la proporción de principio activo que ha sido incorporada exitosamente en la miniperla después de su manufactura. Una muestra representativa del lote es utilizada para llevar a cabo este análisis. Típicamente se pesa una cantidad dada de la muestra y se extrae en un diluyente adecuado. Se utilizaron técnicas y metodologías estándar conocidas para personas experimentadas en la técnica por ejemplo, en relación con la Farmacopea establecida. Por ejemplo, en el caso de CyA, el diluyente usado es acetonitrilo/agua purificada/metanol/ácido orto-fosfórico en la siguiente relación 64%/32%/3.5%/0.5%. La extracción se lleva a cabo mediante tratamiento con sonicación de la muestra durante 2 horas, a temperatura ambiente, seguido por filtración y dilución a una concentración predeterminada, igual a la del estándar de referencia contra el cual se cuantifica la muestra. Una vez que la muestra ha sido preparada, se analiza a través de HPLC, con lo cual la muestra se pasa a través de una columna de acero empacada con sílica y luego se detecta a través de la absorbancia UV a una longitud de onda prefijada. Esto genera un cromatograma, el cual produce un pico y un área de pico. Las áreas de pico son utilizadas entonces para calcular el porcentaje de ingrediente activo presente en la muestra.

20 Es ideal alcanzar el 100% de incorporación en el ensayo de contenido aunque en la práctica son aceptables niveles de incorporación más bajos (nótese que el error de medición ocasional puede llevar a cifras ligeramente por encima de 100%). El ensayo de contenido (algunas veces denominado CA) por lo tanto es una medida de la "calidad" de la formulación en el sentido de que una formulación que falle en incorporar suficiente principio activo es de calidad inferior que una capaz de incorporarlo a una proporción más alta. Los presentes inventores/solicitantes han utilizado esta medida junto con otras para definir los parámetros de la composición de la invención, por ejemplo el tipo de componentes que la composición puede comprender y en qué cantidades.

25 Otra prueba llevada a cabo con los ejemplos que siguen es la prueba de disolución la cual obtiene un perfil de disolución para la composición de la invención. Típicamente esta prueba se lleva a cabo utilizando un aparato U.S.P. Tipo II (de paleta) a 37°C y 50 rpm, en un regulador de pH 6.8. Se registran diversos puntos de tiempo por ejemplo la proporción disuelta en el periodo desde el inicio (0 horas) hasta 4 horas, luego hasta 6 horas, luego hasta 8 horas, etc. En general (pero esto depende de objetivos específicos), cuanto más largo sea el tiempo que continua el experimento, más principio activo se disuelve siendo cada proporción sucesiva una determinación acumulativa de la disolución en ese punto del tiempo. Es útil si se alcanza el 100% de disolución pero el tiempo en el cual esto es alcanzado también es importante depende de los objetivos terapéuticos para la formulación. La disminución (o una caída súbita) en el tiempo global significa precipitación. Una disolución completa es usualmente más importante para el control de calidad que para la predicción del comportamiento *in vivo*.

Ejemplo de referencia 1

35 Se hicieron perlas de ciclosporina A (CyA) como se describe más arriba (por favor refiérase también al ejemplo 48 para detalles experimentales adicionales). La formulación en perlas de CyA resultante tiene la siguiente composición (mg/g, sobre base seca):

Ciclosporina A	92.87
Gelatina	551.93
D-sorbitol	74.61
Transcutol	144.95
Cremophor EL	75.43
Labrafac Lipophile 1349 WL	60.21

40 CyA a 25% (p/p); fue disuelta en la fase oleosa en la cual estaba constituida de 4 partes de aceite (Labrafac Lipophile 1349 WL), 5 partes de Cremophor EL y 10 partes de Transcutol. La fase oleosa resultante fue agregada posteriormente a la solución de gelatina en una relación en peso 1/8. Después del secado, las perlas eran robustas y no pegajosas. El ensayo de contenido dio casi 95% de incorporación de CyA. El perfil de disolución en agua fue:

## ES 2 649 112 T3

0.5h	62,16
1h	61,49
3h	61,05
4h	46,65
6h	34,26

### Ejemplo con Spherex CyA

- 5 El siguiente ejemplo se hizo utilizando la máquina Spherex descrita más arriba equipada con una boquilla de lumen sencillo con un diámetro de 3 mm. Al menos que se especifique otra cosa, las miniperlas fueron producidas a través de la eyección de la emulsión fluida o/w a través del orificio sencillo (boquilla) sujeto a vibración a una frecuencia de 15-40 Hz. La temperatura de la emulsión estaba en el rango de 60°C a 80°C y cayó en un baño de enfriamiento de aceite de triglicéridos de cadena media mantenido alrededor de 10°C. Véase también el Ejemplo de referencia 5 para detalles experimentales adicionales relevantes para este ejemplo.

### Ejemplo de referencia 2

- 10 Este ejemplo tuvo un ensayo de contenido de 98% con la siguiente composición y perfil de disolución:

#### Disolución

CyA	116.26		0	0,00
Labrafac Lipophile 1349 WL	61.90		0.5h	37,43
Cremophor EL	88.42		1h	41,74
SDS	30.84		2h	41,57
Gelatina	525.48		3h	41.77
Transcutol HP	177.10		4h	41,92

### Perlas de CyA cubiertas

- 15 El siguiente Ejemplo de referencia ilustra la realización de la invención en la cual las miniperlas portan una cubierta (son cubiertas). En todo este grupo de ejemplos, el cubrimiento se lleva a cabo siguiendo las instrucciones del fabricante utilizando el MFL/01 Fluid Bed Coater (/Freund) utilizado en la configuración "Aspersión de Fondo". Las condiciones de cubrimiento típicas son como las descritas en la tabla anterior de los parámetros de proceso. Cuando se utilizó Surelease, este se refiere a Surelease E-7-19040.

### Ejemplo de referencia 3

- 20 Las miniperlas del Ejemplo de referencia 1 fueron recubiertas con 5.82% de Surelease y se llevó a cabo la disolución en 3 medios (agua, SDS al 0.15% en agua, SDS al 0.30% en agua) y dio los siguientes resultados:

	H2O	0.15% SDS	0.3% SDS
0.5h	0,00	2,50	1,62
1h	0,00	1,60	1,38
3h	0,00	1,81	29,15
4h	0,00	1,84	44,12

## ES 2 649 112 T3

6h	1,27	2,46	65,49
12h	9,73	4,18	88,59
18h	16,82	6,11	98,11
24h	22,69	7,77	101,35

### Ejemplo de referencia 4

En el siguiente ejemplo la fase oleosa y la fase acuosa se mezclan en una proporción en el rango de 1:6-10, preferiblemente de manera aproximada 1:7 o 1:8 con agitación continua suave de los componentes utilizando un agitador magnético (manufacturado por Stuart). La fase acuosa (gelatina y sorbitol) fue preparado agregando las cantidades apropiadas de sorbitol (y de SDS como surfactante) al agua, calentando hasta aproximadamente 60-75°C hasta que entro todo en solución y luego agregando gelatina. La "solución de gelatina" comprendía 15-25% (preferiblemente 17-18%) de gelatina; 75%-85% (preferiblemente 77%-82%) de agua más de 1-5% (preferiblemente 1.5 a 3%) de sorbitol. La solución de gelatina fue mantenida a 60°C-70°C para mantenerla en un estado fluido. En un método ligeramente variante, se agrego el SDS a la fase acuosa al mismo tiempo que los otros componentes son agregados, esto es, la gelatina y el sorbitol al comienzo de la sesión de procesamiento. El SDS (surfactante) estaba presente en una cantidad entre 0.8% y 1% (en peso) de la fase acuosa. La fase oleosa fue hecha a temperatura ambiente con agitación hasta que estuvo clara. La cantidad apropiada de CyA (véase tabla más abajo) fue agregada para alcanzar la proporción objetivo. La agitación continuó durante la noche. La emulsión fue formada por adición de la fase oleosa a la fase acuosa calentada con agitación como se describió anteriormente. La emulsión resultante tenía entonces la composición de las miniperlas solidificadas pero con agua aún presente. Una vez que se formó la emulsión, la etapa de formación de perlas fue iniciada sin retardo haciendo gotear la emulsión fluida en MCT (fluido de enfriamiento) mantenido en el rango de 8-12% lo cual produjo la solidificación de las gotitas. Las perlas fueron recolectadas entonces en una cesta de malla a través de la cual se drenó el aceite y se retuvieron las perlas, se removió el exceso de aceite por centrifugación luego se secó y se lavó con acetato de etilo y luego se secó de nuevo. El secado fue con el secador Freund Drum con aire caliente a entre 15°C y 25°C. Se generaron miniperlas no cubiertas que tenían la siguiente composición:

	Mg/g
CyA	80-120
Transcutol HP	150-190
Cremophor EL	80-120
Miglyol 810	20-60
SDS	15-50
S-Sorbitol	30-80
Gelatina	450-550

### Ejemplo de referencia 5

Las perlas de este Ejemplo fueron producidas inicialmente como para el Ejemplo de referencia 4 y luego a través de la eyección de la emulsión o/w fluida a través de una boquilla de lumen sencillo de diámetro de 3 mm vibrante aplicada a la máquina Freund Spherex. La operación de la máquina Spherex manufacturada por Freund estuvo en concordancia con las instrucciones del fabricante. Las líneas al orificio/boquilla fueron mantenidas a 65-85°C para mantener la fluidez de la solución. El uso de la máquina Spherex logró una alta monodispersibilidad - de un lote de 100 g, 97 g de las miniesferas estuvieron entre 1.4 a 2 mm de diámetro. Las perlas más grandes y más pequeñas fueron rechazadas pasando el lote primero a través de una malla de 2 mm y subsecuentemente a través de una malla de 1.4 mm. Las perlas resultantes en la siguiente composición:

Componentes	Límite inferior (mg/g)	Límite superior (mg/g)
CyA	89	140
Gelatina	490	610

## ES 2 649 112 T3

D-Sorbitol	55	75
SDS	20	40
Transcutol P	100	180
Cremophor EL	50	110
Aceite MCT *	45	180
Labrafil M 1944 CS	40	150
Epax 6000**	80	150
*La marcas MCT usadas incluyen: Miglyol 810, Labrafac Lipophile 1349 WL, Captex 355, etc.		
**Aceite Omega-3 que tiene una relación EPA (ácido eicosapentanoico/DHA (ácido docosohexaenoico) ~ 1.5		

### Ejemplos de vacuna

5 Los siguientes tres ejemplos ilustran formulaciones de acuerdo con la invención las cuales se hacen siguiendo el proceso descrito en el Ejemplo de referencia 4 pero utilizando los ingredientes (por ejemplo utilizando ovalbúmina en vez de CyA como principio activo principal) y las cantidades mencionadas en las tablas a continuación.

#### Ejemplo 1

Composición	mg/g
Ovalbúmina	6-10
alfaGalCer	0.1-05
Montanide ISA 720	70-120
Labrafil M 1944 CS	280-320
Span 85	1-5
Tween 80	1-5
Gelatina	450-550
D-Sorbitol	50-80
NaOH	1-10
HPMCP	30-80

La fase acuosa estaba compuesta de gelatina, D-sorbitol, ovalbúmina, alphaGalCer, HPMCP y NaOH. Los otros componentes, Montanide ISA 720, Labrafil M 1944 CS, Tween 80 y Span 85) constituyeron la fase oleosa.

10 Se utilizó HPMCP (hidroxipropil metilcelulosa ftalato o ftalato de hipromelosa) para prevenir la liberación en el ambiente gástrico, puesto que este es un polímero soluble por encima de pH 5.5. La relación utilizada entre la fase oleosa y la fase acuosa fue de 1:7.

#### Ejemplo 2

## ES 2 649 112 T3

Composición	mg/g
rCTB	1-5
alfaGalCer	1-5
Montanide ISA 720	80-120
Labrafil M 1944 CS	250-300
Span 85	10-20
Tween 80	25-35
Gelatina	450-550
D-Sorbitol	30-60
NaOH	5-10
HPMCP	30-60

rCTB es la subunidad B recombinante de la toxina del cólera (reemplaza a la ovalbúmina del Ejemplo 1). La composición de las fases acuosa y oleosa es la misma del Ejemplo 1, siendo la única referencia la adición de parte del Tween 80 a la fase acuosa.

### 5 Ejemplo 3

Composición	mg/g
rCTB	1-5
alfaGalCer	1-5
Montanide ISA 720	60-100
Labrafil M 1944 CS	200-260
Span 85	5-20
Tween 80	20-50
Gelatina	500-600
D-Sorbitol	50-70

En este Ejemplo, no se usaron HPMCP ni NaOH en la fase acuosa. Las perlas preparadas fueron cubiertas entonces con 5.5% de L 30-D 55, un polímero de Evonik soluble por encima de pH 5.5. También en este ejemplo (como para el ejemplo 52) el Tween 80 fue disuelto parcialmente en la fase acuosa. La relación empleada entre las dos fases se incrementó a 1:9.

10

**REIVINDICACIONES**

1. Una vacuna o composición inmunomoduladora para administración oral que comprende un material de matriz polimérico soluble en agua en el cual están dispersas gotitas de aceite, comprendiendo la composición un principio activo, en donde el principio activo comprende un adyuvante que es  $\alpha$ -galactosilceramida:
- 5 2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el principio activo comprende el adyuvante y un inmunomodulador, por ejemplo, una vacuna, un antígeno o un agente inmunoterapéutico.
3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el aceite comprende de 10% a 85%, preferiblemente de 15% a 50%, más preferiblemente de 20% a 30% o de 35% a 45% como proporción del peso seco de la composición.
- 10 4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el principio activo se incluye en al menos algunas de las gotitas de aceite, por ejemplo, en gotitas de aceite que comprenden gotitas de emulsión de agua en aceite.
5. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el aceite comprende un surfactante.
- 15 6. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la matriz comprende además un surfactante.
7. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde el material de matriz polimérico soluble en agua es seleccionado de: uno o más de gelatina, agar, un polietilén glicol, almidón, caseína, quitosano, proteína de soja, proteína de cártamo, alginatos, goma de gelano, carragenina, goma de xantano, gelatina ftalada, gelatina succinada, celulosa ftalato-acetato, oleorresina, polivinil acetato, hidroxipropil metilcelulosa, polimerizados de ésteres acrílicos o metacrílicos y polivinil, acetato-ftalato; y pectina; y es preferiblemente gelatina, que comprende opcionalmente un plastificante, por ejemplo un poliol de bajo peso molecular.
- 20 8. Una composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, donde la composición tiene la forma de una miniperla.
9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la miniperla tiene un diámetro de 0.5 mm a 10 mm.
10. Una composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente la cual está recubierta o tiene al menos una capa o recubrimiento el cual comprende una o más sustancias de naturaleza polimérica.
- 30 11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el recubrimiento comprende etilcelulosa opcionalmente en asociación con un agente de emulsificación tal como, por ejemplo, oleato de amonio.
12. Una composición de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la etilcelulosa también está asociada con un plastificante, por ejemplo sebacato de dibutilo o triglicéridos de cadena media.
13. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, la cual es una emulsión seca de aceite en agua.
- 35 14. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en forma de una pluralidad de miniperlas en un formato sencillo, por ejemplo, una pluralidad de miniperlas contenidas en una cápsula de gel duro, un saquito o contenedor, o una pluralidad de miniperlas en una tableta.
15. El uso de una emulsión para hacer una vacuna o una composición inmunomoduladora de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, comprendiendo el uso:
  - 40 i) mezclar una fase oleosa con una fase acuosa que comprende un material de matriz polimérico soluble en agua para formar una emulsión; al menos uno de la fase oleosa y la fase acuosa, que comprende un principio activo, en donde el principio activo comprende un adyuvante el cual es  $\alpha$ -galactosilceramida, y luego
  - ii) hacer que la emulsión solidifique exponiendo las gotitas de la emulsión a un medio de solidificación para formar miniperlas; y
  - 45 iii) opcionalmente recubrir las miniperlas;

en donde las miniperlas tienen opcionalmente las características específicas citadas en una de, o en una combinación permitida por la dependencia de, las reivindicaciones 2 a 14.