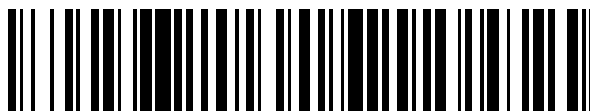


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 673 286**

51 Int. Cl.:

A61K 36/8962 (2006.01)

A01N 25/34 (2006.01)

A61K 31/045 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.02.2012 PCT/US2012/024110**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.08.2012 WO12109216**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.02.2012 E 12744886 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.03.2018 EP 2672981**

54 Título: **Formulaciones multiparticuladas de L-mentol y métodos relacionados**

30 Prioridad:

16.05.2011 US 201161486523 P
11.02.2011 US 201161441716 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.06.2018

73 Titular/es:

ZX PHARMA, LLC (100.0%)
1100 Holland Drive
Boca Raton, FL 33487, US

72 Inventor/es:

SHAH, SYED M.;
HASSAN, DANIEL y
HASSAN, SARAH

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 673 286 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

Formulaciones multiparticuladas de L-mentol y métodos relacionados

5 **Referencia a solicitudes relacionadas**

La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente provisional de Estados Unidos con número de serie 61/441 716 presentada el 11 de febrero de 2011 titulada "Multiparticulate Formulations and Related Methods", y la solicitud de patente provisional de Estados Unidos con número de serie 61/486 523 presentada el 16 de mayo de 2011 titulada "Multiparticulate Formulations and Related Methods".

Campo de la invención

La invención se refiere a formulaciones multiparticuladas para la administración de L-mentol de alta pureza al intestino y, más particularmente, a formulaciones multiparticuladas de L-mentol de alta pureza con revestimiento entérico y métodos relacionados.

Antecedentes

Los aceites esenciales se han usado por su bioactividad desde hace ya bastante tiempo. Algunos aceites esenciales se usan actualmente como medicamentos. Por ejemplo, las plantas *Mentha piperita* o *Mentha arvensis* son las dos fuentes primarias del aceite de menta. El aceite de menta es eficaz en el tratamiento de síntomas de trastornos gastrointestinales tales como el síndrome del intestino irritable (SII). Los síntomas pueden incluir dolor, molestias, hinchazón, estreñimiento y/o diarrea. Ensayos clínicos han demostrado un alivio significativo de los síntomas asociados al SII mediante el uso de aceite de menta en cápsulas unitarias individuales revestidas con el polímero entérico acetato de celulosa-ftalato u otros polímeros de revestimiento entérico.

Para una máxima eficacia en el tratamiento del SII y para evitar complicaciones asociadas, el aceite de menta se debe administrar localmente al intestino, evitando el estómago. Si el aceite de menta se libera a partir de su forma farmacéutica antes de pasar a través del esfínter pilórico al intestino, puede irritar las membranas mucosas del tubo digestivo. La liberación directa del aceite de menta en el estómago puede provocar ardor de estómago (irritación gástrica) y la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Por tanto, puesto que el aceite de menta se administra normalmente por vía oral, este se debe preparar preferentemente con un revestimiento entérico.

Actualmente existen cápsulas unitarias individuales con revestimiento entérico para el tratamiento del síndrome del intestino irritable que contienen aceite de menta. No obstante, si bien las cápsulas unitarias individuales con revestimiento entérico pretenden retrasar la liberación del aceite de menta hasta que la cápsula entra en el intestino, este planteamiento para tratar el SII presenta varios inconvenientes. Los inconvenientes incluyen una liberación prematura del aceite de menta de la cápsula al estómago, originando ardor de estómago. Asimismo, la masticación accidental de la cápsula provoca la ruptura prematura del revestimiento entérico y la liberación del aceite de menta en el estómago. Usando las formulaciones actuales de aceite de menta, son necesarias dosis significativas para conseguir una concentración eficaz de aceite de menta en el cuerpo. Por ejemplo, cada una de las cápsulas mencionadas anteriormente contiene aproximadamente 200 mg de aceite de menta y se debe tomar tres veces al día, 30-60 minutos antes de las comidas. La dosis se puede aumentar hasta dos cápsulas tomadas tres veces al día en determinadas situaciones.

El aceite de menta con revestimiento entérico se administra normalmente como una formulación unitaria individual. Sin embargo, en una formulación unitaria individual, la cantidad de aceite de menta absorbida por el intestino puede variar de una dosis a otra por diversas razones. En primer lugar, la formulación de cápsula entérica unitaria individual puede quedarse pegada al esófago debido a las propiedades mucoadhesivas del revestimiento entérico y, por tanto, puede no llegar al estómago en el intervalo de tiempo deseado. Las cápsulas unitarias individuales con revestimiento entérico, al igual que los comprimidos unitarios individuales con revestimiento entérico, se ha demostrado que no liberan el principio activo de la formulación unitaria individual ya que el tamaño de la unidad individual es demasiado grande como para que pase a través de la constricción de la válvula pilórica del estómago. El revestimiento entérico de la cápsula también se puede agrietar o romper prematuramente debido a la fuerza creada por el hinchamiento del revestimiento sellador de gelatina (o hipromelosa) contra el revestimiento entérico externo más delgado. Las cápsulas que contienen aceite de menta tienen una menor densidad específica que el contenido del estómago, y tienden a flotar más que a depositarse y, por tanto, a pasar a través de la constricción del píloro entre el estómago y el intestino delgado.

Los comprimidos o cápsulas no disgregantes administrados con la comida pueden permanecer en el estómago durante mucho tiempo, de 10 a 15 horas, antes de ser vaciados al intestino delgado. Las partículas pequeñas, con diámetros inferiores a 3 mm, son vaciadas del estómago con más regularidad, independientemente de si se han administrado con la comida. El periodo de 10 a 15 horas durante el cual una cápsula de gelatina dura o hipromelosa con revestimiento entérico puede estar expuesta a las condiciones gástricas en estado posprandial puede provocar la ruptura del revestimiento entérico y la disolución del revestimiento sellador de gelatina dura (o hipromelosa),

dando como resultado la liberación del aceite de menta en el estómago y la producción de ardor de estómago o irritación gástrica.

5 Incluso cuando la cápsula unitaria individual con revestimiento entérico pasa intacta a través del píloro a su debido tiempo, cuando alcanza el intestino delgado el revestimiento se disuelve y se libera un bolo de aceite en el intestino. Esta descarga de dosis, una situación en la que el principio activo es liberado y proporciona una muy elevada exposición local en un segmento del intestino, tampoco es deseable ya que evita la exposición uniforme y estable del aceite de menta en la luz gastrointestinal. Esta elevada exposición local en una sección de la luz gastrointestinal, de hecho, puede agravar los síntomas del SII.

10 Las formulaciones unitarias individuales también se ven significativamente influidas por la cantidad de comida en el estómago. Las velocidades del vaciado gástrico de las dosis unitarias individuales son erráticas e impredecibles. Los comprimidos o cápsulas unitarios individuales con revestimiento entérico administrados con la comida pueden permanecer en el estómago durante muchas horas antes de ser vaciados al intestino delgado. Como resultado, las formulaciones unitarias individuales presentan una variabilidad tanto interindividual como intraindividual con respecto a la concentración biodisponible del principio activo. De acuerdo con las directrices reguladoras, las cápsulas unitarias individuales con revestimiento entérico nunca pueden ser bioequivalentes a las formas farmacéuticas de múltiples unidades con revestimiento entérico. Se divulgó una preparación entérica unitaria individual que contenía aceite de menta en la patente de Estados Unidos n.º 4 687 667, la cual se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad excepto en la medida en que pueda ser inconsistente con la presente solicitud.

15 Las formas farmacéuticas unitarias individuales de liberación retardada actualmente disponibles que contienen aceite de menta con revestimiento entérico tienen otra limitación. Estas descargan su principio activo primario, el L-mentol, cuando la capa entérica se disgrega. La semivida terminal del L-mentol es de ~ 1,34 horas. Por tanto, la exposición sistémica del L-mentol está limitada a aproximadamente 4 horas, lo que conlleva la necesidad de una administración frecuente (normalmente tres veces al día) para aliviar los síntomas del SII. El uso de una forma farmacéutica unitaria individual de liberación retardada no disgregante no es deseable debido a una absorción impredecible y a un mayor tiempo de residencia en el estómago.

20 El documento EP0015334 divulga cápsulas que comprenden aceite de menta para el tratamiento de trastornos gastrointestinales.

Sumario

35 Un aspecto de la invención es la provisión de una formulación multiparticulada de L-mentol con un revestimiento entérico, usando L-mentol de alta pureza.

40 En una realización, la formulación multiparticulada comprende una pluralidad de partículas que tienen una liberación reducida en las condiciones gástricas y una liberación elevada a pH neutro, en la que las partículas comprenden un núcleo que comprende L-mentol como principio activo, siendo suministrado el L-mentol al núcleo en forma de un material de L-mentol con un 80 % de pureza, tal como un líquido que contiene L-mentol purificado o cristales de L-mentol; un revestimiento entérico sobre el núcleo, siendo el revestimiento entérico eficaz para liberar al menos aproximadamente un 80 % del L-mentol en aproximadamente un periodo de dos horas después de situarla en un entorno con un pH sustancialmente neutro.

45 En otra realización, la composición multiparticulada comprende una pluralidad de partículas esféricas, comprendiendo las partículas:

50 un núcleo que comprende de aproximadamente un 30 % a aproximadamente un 70 % p/p de L-mentol, siendo suministrado el L-mentol al núcleo en forma de un material que contiene L-mentol al menos un 80 % puro, comprendiendo adicionalmente el núcleo aproximadamente de un 2 % a un 15 % p/p de un adyuvante de procesamiento; aproximadamente de un 25 % a un 60 % p/p de una carga; aproximadamente de un 4 % a un 6 % p/p de un disgregante; aproximadamente de un 0,5 % a un 4 % p/p de un aglutinante; aproximadamente de un 1 % a un 3 % p/p de un agente solubilizante; y aproximadamente de un 0,5 % a un 4 % p/p de un antioxidante;

55 un subrevestimiento que comprende hipromelosa sobre el núcleo;

un revestimiento entérico sobre el subrevestimiento; y en la que las partículas tienen un diámetro promedio no superior a 3 mm.

60 En otra realización, el núcleo comprende de aproximadamente un 30 % a aproximadamente un 70 % p/p de L-mentol, de aproximadamente un 25 % a aproximadamente un 60 % p/p de celulosa microcristalina, de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 4 % p/p de hipromelosa, de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 3 % p/p de polisorbato 80, de aproximadamente un 2 % a aproximadamente un 15 % p/p de sílice coloidal, de aproximadamente un 4 % a aproximadamente un 6 % p/p de croscarmelosa sódica, y de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 4 % p/p de ácido ascórbico; un subrevestimiento que comprende hipromelosa sobre el núcleo; un revestimiento entérico sobre el subrevestimiento, y en la que las partículas tienen un

diámetro promedio no superior a 3 mm.

La invención proporciona también un método para preparar la formulación multiparticulada de L-mentol que comprende una pluralidad de partículas que tienen una liberación reducida en las condiciones gástricas y una liberación elevada a pH neutro, comprendiendo el método: preparar una pluralidad de núcleos que comprenden L-mentol cristalino como principio activo, siendo suministrado el L-mentol a los núcleos en forma de un material de L-mentol al menos un 80 % puro, secar los núcleos, revestir los núcleos con un revestimiento entérico eficaz para liberar al menos aproximadamente un 80 % del L-mentol en aproximadamente dos horas después de situarla en un entorno con un pH sustancialmente neutro; y secar los núcleos con revestimiento entérico. En una realización particularmente preferente, la temperatura de los núcleos y de los núcleos con revestimiento entérico se mantiene a un valor igual o inferior a aproximadamente 30 °C.

Estos y otros objetos, aspectos, y ventajas de la presente invención se apreciarán mejor a la vista de las figuras y la siguiente descripción de determinadas realizaciones.

Breve descripción de las figuras

La Fig. 1 es un gráfico de la disolución de varias muestras de formulaciones multiparticuladas de la invención en una solución de HCl 0,1 N (etapa ácida) y posteriormente en un tampón con pH = 6,8 (etapa de tamponamiento).

Descripción detallada de determinadas realizaciones

En el sumario anterior y en la descripción detallada de determinadas realizaciones así como en las figuras adjuntas, se hace referencia a características particulares (incluyendo las etapas del método) de la invención. Se ha de entender que la divulgación de la invención en la presente memoria descriptiva incluye todas las posibles combinaciones de tales características particulares. Por ejemplo, cuando se divulga una característica particular en el contexto de un aspecto o realización particular de la invención, esta característica se puede usar también, en la medida de lo posible, en combinación con y/o en el contexto de otros aspectos y realizaciones particulares de la invención, y en la invención generalmente.

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

En esta sección, la presente invención se describirá más completamente con referencia a las figuras adjuntas, en las que se muestran las realizaciones preferentes de la invención. No obstante, la invención se puede expresar de muchas formas diferentes y no se debe interpretar que está limitada a las realizaciones expuestas en el presente documento. Por el contrario, estas realizaciones se proporcionan de modo que la presente divulgación sea minuciosa y completa.

La eficacia del aceite de menta en el control de las contracciones del músculo liso puede ser sustituida por su principal constituyente bioactivo, el L-mentol. El aceite de menta derivado de la *Mentha piperita* contiene solamente hasta un 50 % de mentol y la *Mentha arvensis* contiene solamente un 70-80 % de mentol. Los otros componentes del aceite de menta incluyen, mentona, pulegona, mentofurano, y limoneno, los cuales pueden causar efectos secundarios indeseados o disminuir la eficacia del L-mentol. En contraste con el aceite de menta, que está disponible principalmente en forma de líquido, el L-mentol está disponible en forma de líquido y de polvo cristalino. Los inventores han desarrollado de forma ventajosa una combinación única de ingredientes y métodos de procesamiento para proporcionar una formulación multiparticulada con revestimiento entérico que comprende L-mentol sólido o líquido de alta pureza.

Un aspecto de la invención es la provisión de una formulación multiparticulada que comprende L-mentol sólido para el tratamiento de trastornos gastrointestinales tales como molestias gastrointestinales y el síndrome del intestino irritable. Esta es ventajosa con respecto a las formulaciones de aceite de menta convencionales ya que no se administran la mentona, la pulegona, el mentofurano, y el limoneno indeseados conjuntamente con el L-mentol a un paciente que toma la formulación, evitando de este modo los efectos secundarios indeseados o la reducción de la eficacia del L-mentol que podría conllevar.

Asimismo, puesto que es deseable la liberación del L-mentol en el intestino en lugar de en el estómago, la formulación proporciona una liberación reducida en el estómago y una liberación elevada a un pH sustancialmente neutro, tal como el pH encontrado en el intestino. La formulación de la invención permite la liberación de al menos aproximadamente un 80 % del L-mentol en aproximadamente un periodo de dos horas después de situarla en un entorno con un pH sustancialmente neutro. Tal como se usa en el presente documento, un entorno con un pH sustancialmente neutro significa un entorno que tiene un pH de aproximadamente 7 y que incluye, si bien no se

limita a los mismos, un pH de entre aproximadamente 6,5 y aproximadamente 7,5, y que incluye también el entorno con el pH del intestino. En otra realización preferente, la formulación permite la liberación de no más de aproximadamente un 10 % del L-mentol en aproximadamente un periodo de 2 horas después de situarla en una solución de HCl 0,1 N y, posteriormente, no menos de aproximadamente un 85 % del L-mentol en aproximadamente un periodo de 45 minutos después de situarla en un entorno con un pH sustancialmente neutro, lo cual es consistente con las especificaciones de protección entérica de la USP 711.

Las formulaciones multiparticuladas de L-mentol sólido de la invención proporcionan un vehículo ventajoso para la administración oral del L-mentol que se puede administrar a un paciente. Una formulación multiparticulada de la invención comprende una pluralidad de partículas individuales que son preferentemente de forma esférica y están configuradas preferentemente para su incorporación en una cápsula o una forma farmacéutica para administración oral de tipo paquete.

La invención proporciona también un método único para preparar formulaciones multiparticuladas en el que se controla la temperatura del proceso de formación y se selecciona el material del revestimiento entérico a fin de evitar que el L-mentol se volatilice o se degrade significativamente, permitiendo de este modo que la formulación de la invención comprenda L-mentol suministrado a partir de una fuente de L-mentol de alta pureza tal como L-mentol líquido purificado o L-mentol sólido, preferentemente con una pureza igual o superior al 80 %.

Los datos proporcionados en la sección de los ejemplos muestran que los inventores han obtenido con éxito una composición multiparticulada de L-mentol de alta pureza con revestimiento entérico con un perfil de disolución consistente con las especificaciones de la USP 711. Esta formulación permite una duración prolongada de acción, una dosificación más fiable, y menores inconvenientes debidos a los derivados o productos de degradación indeseados del L-mentol en comparación con las formulaciones de aceite de menta actualmente en el mercado.

Las multipartículas de la invención comprenden una pluralidad de partículas que son preferentemente de forma esférica. Cada partícula se calibra de modo que pueda pasar a través del esfínter pilórico en estado relajado. El diámetro de las partículas está preferentemente en el intervalo de aproximadamente 0,1-3 mm, más preferentemente de aproximadamente 1-2,5 mm.

Las partículas están compuestas por un núcleo preferentemente esférico con un revestimiento entérico sobre el núcleo. Las partículas pueden tener también un subrevestimiento opcional entre el núcleo y el revestimiento entérico. En una realización preferente, el subrevestimiento comprende hidroxipropilmetilcelulosa, conocida también como "HPMC" o "hipromelosa". Las partículas pueden incluir también uno o más revestimientos adicionales tales como un revestimiento sellador o un revestimiento de color sobre el revestimiento entérico. En una realización preferente, el subrevestimiento es de hipromelosa E5. El subrevestimiento es preferentemente entre aproximadamente un 1 y un 5 % p/p de la partícula con revestimiento entérico.

El núcleo comprende el principio activo principal, que es L-mentol de alta pureza tal como L-mentol sólido, siendo suministrado el L-mentol al núcleo en forma de un material de L-mentol con un 80 % de pureza. El L-mentol sólido es un material cristalino a temperatura ambiente, tiene un punto de fusión a presión normal de aproximadamente 42-45 °C, y puede sublimarse a una temperatura ligeramente superior a la temperatura ambiente. El núcleo puede comprender también un antioxidante, el cual puede mantener la pureza del L-mentol al impedir que el L-mentol se oxide y produzca derivados indeseados. Ejemplos de antioxidantes incluyen, si bien no se limitan a los mismos, tocoferol (vitamina E), BHT (hidroxitolueno butilado), BHA (hidroxianisol butilado), y ácido ascórbico. El núcleo puede comprender también uno o más ingredientes inactivos.

El término "L-mentol sólido" significa L-mentol en su forma sólida, preferentemente en su forma cristalina. En su forma cristalina, el L-mentol carece sustancialmente de impurezas indeseadas. Aunque no siempre pueda ser necesario, es preferente que el material de partida para el L-mentol aparezca como cristales de L-mentol visualmente perceptibles los cuales se muelen después para dar un polvo cristalino. Durante el desarrollo de la formulación de la invención, los inventores descubrieron que la micronización del L-mentol daba buenos resultados. Sin pretender quedar ligado a teoría alguna, se cree que la micronización del L-mentol produce un área superficial de L-mentol más grande, lo cual mejora la solubilidad en agua del L-mentol. No obstante, es preferente micronizar el L-mentol sin elevar la temperatura del L-mentol demasiado a fin de no degradar las moléculas de L-mentol, producir la fusión del L-mentol, o producir la sublimación del L-mentol. Una técnica adecuada para producir cristales de L-mentol micronizados conlleva la molienda por chorro. Una concentración preferente de L-mentol en el núcleo es de entre aproximadamente un 30 % y un 70 % p/p de la partícula con revestimiento entérico total.

El núcleo puede incluir también uno o más de los siguientes: cargas, estabilizantes, aglutinantes, tensioactivos, adyuvantes de procesamiento, o disgregantes. A modo de ejemplo solamente, se proporcionan materiales adecuados para efectuar estas funciones. Una carga adecuada incluye una carga farmacéuticamente aceptable. En una realización, la carga es celulosa microcristalina. Un aglutinante adecuado incluye un aglutinante farmacéuticamente aceptable. En una realización preferente, el aglutinante es un polímero celulósico soluble en agua tal como éter de celulosa. Puesto que el L-mentol no es muy soluble en agua, puede ser ventajoso incluir un tensioactivo como agente solubilizante. Un agente solubilizante preferente es el polisorbato 80 o el lauril sulfato

sódico ("SLS"). Se ha descubierto que el agente solubilizante mejora la humectabilidad y, por tanto, la velocidad y el grado de liberación del L-mentol desde las partículas. El polisorbato 80 mejora también la absorción del L-mentol en el plasma. Un adyuvante de procesamiento adecuado incluye un adyuvante de procesamiento farmacéuticamente aceptable de modo que mejore la fluidez de los materiales del núcleo durante el procesamiento. En una realización preferente, el adyuvante de procesamiento es dióxido de silicio coloidal. Un disgregante adecuado incluye un disgregante farmacéuticamente aceptable. En una realización preferente, el disgregante es croscarmelosa sódica.

Una composición preferente para el núcleo comprende aproximadamente: un 30-70 % p/p de L-mentol micronizado; aproximadamente de un 2 % a un 15 % p/p de un adyuvante de procesamiento; aproximadamente de un 25 % a un 60 % p/p de una carga; aproximadamente de un 4 % a un 6 % p/p de un disgregante; aproximadamente de un 0,5 % a un 4 % p/p de un aglutinante; aproximadamente de un 1 % a un 3 % p/p de un agente solubilizante; y aproximadamente de un 0,5 % a un 4 % p/p de un antioxidante. En este caso, el % p/p es relativo al peso total de las partículas con revestimiento entérico.

En la **Tabla 1** se muestra una lista de los ingredientes para las dos realizaciones ilustrativas del núcleo. En la **Tabla 1**, el % p/p está basado en el núcleo sin recubrir. Para el Núcleo 1, se suministró el L-mentol como un 95 % p/p de L-mentol / un 5% p/p de Cab-O-Sil M5P (dióxido de silicio) y se molió usando un equipo Fitz Mill. Para el Núcleo 2, se suministró el L-mentol como un 95 % p/p de L-mentol / un 5% p/p de Cab-O-Sil M5P (dióxido de silicio) y se molió usando un equipo Jet Pulverizer. El % representa la cantidad teórica de L-mentol en la mezcla. El Núcleo 1 usó Avicel Ph101 como carga y el Núcleo 2 usó Avicel Ph 102 como carga. Estos son químicamente idénticos y varían solamente en el tamaño de partícula.

El revestimiento entérico se aplica sobre el núcleo sin recubrir o, si está presente el subrevestimiento, sobre el subrevestimiento. El revestimiento entérico se aplica preferentemente de modo que comprenda aproximadamente un 5-35 % p/p de la partícula con revestimiento entérico. Un material de revestimiento entérico preferente es un material basado en ácido metacrílico tal como un copolímero basado en ácido metacrílico. Ejemplos de copolímeros basados en ácido metacrílico incluyen Eudragit L30D-55 o Kollicoat MAE 30 DP. Estos materiales se pueden combinar con otros materiales tales como plastificantes para la formación de una solución de revestimiento entérico. En una realización normal, una solución de revestimiento entérico comprende aproximadamente un 20-40 % p/p de agua, aproximadamente un 0,5-1,5 % p/p de plastificante, aproximadamente un 5-15 % p/p de antiadherente, y aproximadamente un 40-70 % p/p de copolímero. A modo de ejemplo solamente, un plastificante adecuado es el citrato de trietilo y un antiadherente adecuado es el PlasACRYL T20.

Aunque no siempre pueda ser necesario, es preferente que el material del revestimiento entérico se pueda aplicar al núcleo sin calentar el núcleo por encima de aproximadamente 30 °C. Esto puede ser particularmente difícil considerando que los revestimientos entéricos se aplican normalmente en un dispositivo de revestimiento de lecho fluidizado a una temperatura de entrada del aire suficiente para dar lugar a una temperatura del producto de aproximadamente 38-42 °C. Desafortunadamente, a esta temperatura elevada, el L-mentol tiende a degradarse y a volatilizarse. Esto hace muy difícil producir una formulación de L-mentol sólida de alta pureza que cumpla o se aproxime a las especificaciones de revestimiento entérico de la USP 711. Los inventores descubrieron que tanto el Eudragit L30D-55 como el Kollicoat MAE 30 DP eran adecuados ya que se podían aplicar de forma fiable a los núcleos a temperaturas menores con una buena coalescencia entre el revestimiento entérico y el material subyacente. Sin pretender quedar ligado a teoría alguna, esto puede ser debido a que la temperatura de transición vítrea T_g de estos copolímeros basados en ácido metacrílico es más o menos de aproximadamente 26 °C y depende del plastificante usado. Estos materiales de revestimiento entérico basados en copolímeros de ácido metacrílico no requieren formadores de poros sensibles al pH para disolverse a un pH neutro o próximo al mismo.

En la **Tabla 2** se proporciona una lista de los ingredientes en una realización ilustrativa de partículas con un revestimiento entérico. El núcleo en este ejemplo es el Núcleo 2. El % p/p se basa en el peso de la partícula con revestimiento entérico.

Se describirán a continuación métodos para preparar las formulaciones multiparticuladas de acuerdo con otro aspecto de la invención. El núcleo se prepara normalmente mediante granulación en húmedo de los materiales del núcleo en una masa húmeda, extrusión de la masa húmeda para formar una pieza extruida, cortado de la pieza extruida en una pluralidad de porciones de núcleo, y esferonización de las porciones de núcleo. Si el antioxidante está en una solución líquida, la solución antioxidante líquida se puede pulverizar en la masa húmeda. Las porciones de núcleo esferonizadas se secan preferentemente a < 3 % basado en el método de Karl Fischer. Las porciones de núcleo esferonizadas se revisten después con el material del revestimiento entérico. El revestimiento entérico se aplica normalmente en un dispositivo de revestimiento de lecho fluidizado. Las partículas con revestimiento entérico se secan seguidamente, hasta < 3 % (Karl Fischer). Las multipartículas con revestimiento entérico secadas se pueden preparar después en una forma farmacéutica adecuada tal como una cápsula o un comprimido, por ejemplo. Una cápsula normal preferente contiene aproximadamente 250 mg de las partículas. Sin embargo, dependiendo de la dosificación deseada, esto se puede ajustar.

Los inventores descubrieron que el L-mentol se puede sublimar, oxidar o degradar de otro modo durante el procesamiento si no se controlan cuidadosamente los parámetros del procesamiento. Por ejemplo, la fuerza

mecánica de granulación del L-mentol puede hacer que este se caliente, dando como resultado la sublimación, la oxidación y/o la degradación del mismo. Sin embargo, el uso de una técnica para granular el L-mentol, tal como la molienda por chorro, permitió a los inventores producir núcleos en los que se mantenía la integridad y la cantidad del L-mentol sin procesar. Aparte de los problemas relacionados con la granulación, el secado de las porciones de núcleo y la aplicación del revestimiento entérico pueden calentar de forma perjudicial el L-mentol también. Es preferente que a lo largo de todo el proceso, se mantenga la temperatura de la formulación en un valor igual o inferior a 30 °C y, más preferentemente, igual o inferior a 25 °C.

Las formulaciones multiparticuladas de la invención se formulan preferentemente para ser tomadas por vía oral por una persona o un animal a fin de asegurar que el paciente reciba una cantidad eficaz de L-mentol de alta pureza a lo largo de varias horas tras la ingestión. Una cantidad eficaz es una cantidad que es suficiente para influir en una enfermedad o proceso en el cuerpo. En una realización preferente, una dosis de formulación multiparticulada proporciona aproximadamente de 10 mg a 200 mg o, más preferentemente, aproximadamente 90-110 mg de L-mentol. Las dosis de la formulación multiparticulada se pueden administrar ocasionalmente cuando sea necesario para tratar inflamaciones agudas del tubo G.I. o se pueden administrar como parte de un régimen a largo plazo para tratar el síndrome del intestino irritable. El paciente puede ser un paciente humano o animal.

De acuerdo con esto, otro aspecto de la invención es la provisión de un uso en un método de tratamiento de un trastorno gastrointestinal, comprendiendo el método administrar una formulación multiparticulada de la invención al paciente (humano o animal).

Ejemplos

Esta sección describe ejemplos de determinadas realizaciones preferentes de la invención.

Ejemplo 1: Preparación de formulaciones multiparticuladas

Detalles experimentales. El equipo utilizado para preparar las formulaciones del presente documento incluye lo siguiente: balanzas de carga superior, tamices manuales (12, 14, 16, 18, bandeja, 70 mallas), agitador de tamices Rotap, agitador IKA, procesador de cocina KitchenAid (premolienda), molino Fitz equipado con un tamiz de 0,065" (0,16 cm), molino de chorro, mezclador de alta cizalla Key International, secador de lecho fluido Glatt GPCC-3, secador de lecho fluido Glatt GPCC-3 con Wurster de 7" (17,78 cm), analizador de humedad Karl Fischer y un esferonizador.

Preparación del Núcleo 1 El Núcleo 1, mostrado en la **Tabla 1**, se preparó tal como se ha descrito anteriormente utilizando los siguientes ajustes. Los ajustes de la granulación en húmedo eran: velocidad del impulsor de 300 r.p.m., velocidad de la cuchilla de 3450 r.p.m., tiempo de amasado en húmedo de 80-90 segundos, energía eléctrica máxima del impulsor de 5,2-6,2 amperios. Los ajustes de la extrusión eran: velocidad del impulsor de 25 r.p.m., velocidad del alimentador de 30 r.p.m., tamaño del tamiz de 1,2 mm. Las piezas extruidas se cargaron en un esferonizador que giraba a 500 r.p.m. Las partículas del Núcleo 1 se secaron a 17-23 °C en un flujo de aire de 45 cfm (21,24 l/s) durante 60-75 minutos.

Preparación del Núcleo 2. El Núcleo 2, mostrado en la **Tabla 1**, se preparó tal como se ha descrito anteriormente utilizando los siguientes ajustes: Los ajustes de la granulación en húmedo eran: velocidad del impulsor de 640 r.p.m., velocidad de la cuchilla de 9450 r.p.m., energía eléctrica máxima del impulsor de 6-7 amperios. Los ajustes de la extrusión eran: velocidad del impulsor de 25 r.p.m., velocidad del alimentador de 30 r.p.m., tamaño del tamiz de 1,2 mm. Las piezas extruidas se cargaron en un esferonizador que giraba a 900-925 r.p.m. Las partículas del Núcleo 2 se secaron a 17-23 °C en un flujo de aire de 45 cfm (21,24 l/s) durante 60-75 minutos.

Aplicación del subrevestimiento. Las partículas del Núcleo 1 y del Núcleo 2 se separaron en función de su tamaño. La fracción que se clasificó dentro del tamaño de 14-18 mallas se seleccionó para el subrevestimiento. Los núcleos se situaron en un secador de lecho fluidizado y el subrevestimiento se pulverizó sobre los núcleos en forma de una solución acuosa de un 10 % de hipromelosa (hipromelosa E5) que estaba a temperatura ambiente.

Preparación de soluciones de revestimiento entérico. Dos de los revestimientos entéricos que se evaluaron individualmente comprendían Eudragit L30D-55 y Kollicoat MAE 30 DP. Los revestimientos entéricos se aplicaron a los núcleos en un dispositivo de revestimiento de lecho fluidizado (Wurster de 7" (17,78 cm)) como solución líquida. Las **Tablas 3 y 4** muestran los ingredientes usados en el revestimiento de Eudragit (solución de revestimiento entérico A), y el revestimiento de Kollicoat (solución de revestimiento entérico B), respectivamente.

La solución de revestimiento entérico A se aplicó a los núcleos usando los parámetros siguientes: la temperatura de entrada se mantuvo entre 22,7 °C y 23 °C; la temperatura de salida se mantuvo entre 27 °C y 30 °C; el flujo de aire se mantuvo entre 20 y 22 cfm (9,44 y 10,38 l/s); la velocidad de pulverizado se mantuvo entre 4,15 y 4,4 g/min; la temperatura del producto se mantuvo entre 19 °C y 22 °C.

La solución de revestimiento entérico B se aplicó a los núcleos usando los parámetros siguientes: la temperatura de

entrada se mantuvo entre 22,7 °C y 23 °C; la temperatura de salida se mantuvo entre 28 °C y 30 °C; el flujo de aire se mantuvo entre 20 y 22 cfm (9,44 y 10,38 l/s); la velocidad de pulverizado se mantuvo a 4,25 g/min; y la temperatura del producto se mantuvo entre 19 °C y 22 °C.

5 Ejemplo 2: Evaluación de las formulaciones multiparticuladas preparadas

Se evaluaron las formulaciones multiparticuladas preparadas para determinar si cumplían o se aproximaban a las especificaciones de revestimiento entérico de la USP 711 deseadas. Para cumplir las especificaciones de revestimiento entérico de la USP 711, estas deben liberar menos del 10 % del principio activo en 2 horas en una solución de HCl 0,1 N ("etapa ácida"). Posteriormente, deben liberar no menos del 85 % del principio activo en 45 minutos en un tampón de pH 6,8 ("etapa de tamponamiento").

Los datos de las **Tablas 5 y 6** confirman que ambos revestimientos de Eudragit y de Kollicoat se pueden usar con éxito con L-mentol cristalino para formar formulaciones multiparticuladas de L-mentol con revestimiento entérico que cumplen o se aproximan a las especificaciones de revestimiento entérico de la USP 711. En las **Tablas 5 y 6**, la identificación de los lotes se refiere al núcleo usado, al revestimiento sobre el núcleo, y al número de preparación de la formulación específica. Se aplicó un subrevestimiento de un 3 % p/p de hipromelosa a todos los núcleos antes de revestir estos con el revestimiento entérico especificado.

En la etapa ácida, las muestras se situaron en una solución de HCl 0,1 N durante dos horas. Las muestras se retiraron después de la etapa ácida y se situaron en la etapa de tamponamiento durante el número de horas especificado. Los números indican el % de L-mentol liberado en el número de horas especificado.

La **FIG. 1** es un gráfico del perfil de disolución de varias formulaciones multiparticuladas que comprenden núcleos revestidos con Kollicoat. El % p/p de Kollicoat con respecto al peso de las partículas se varió para determinar qué % proporciona los resultados más preferentes. La **FIG. 1** muestra muy claramente que el perfil de disolución de las partículas con revestimiento entérico es mucho mejor que el de los núcleos sin recubrir. Los datos para las multipartículas con revestimiento entérico tienen forma aproximadamente sigmoideal con un incremento lento en las dos primeras horas en la etapa ácida y un incremento brusco al cabo de dos horas una vez que comienza la etapa de tamponamiento. Cuando el revestimiento entérico de Kollicoat es aproximadamente un 18 % p/p del peso de la partícula, menos del 10 % del L-mentol es liberado en la etapa ácida y casi un 100 % del L-mentol es liberado en 2 horas en la etapa de tamponamiento.

La presente invención se ha descrito anteriormente con referencia a las figuras adjuntas, en las que se muestran las realizaciones preferentes de la invención. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento se pretende que tengan el mismo significado que el entendido comúnmente en la técnica a la que pertenece la presente invención y en el momento de su presentación. Aunque se pueden usar diversos métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la práctica o el ensayo de la presente invención, se describen materiales y métodos adecuados. El experto comprenderá que los métodos y materiales usados y descritos son ejemplos y pueden no ser los únicos apropiados para su uso en la invención.

Tabla 1. Ingredientes de dos realizaciones ilustrativas del núcleo

Ingrediente	Núcleo 1 (gramos / % p/p)	Núcleo 2 (gramos / % p/p)	Función del ingrediente
L-mentol	249,6 / 49,92	241,92 / 48,38	Principio activo
Cab-O-Sil M5P (Dióxido de silicio coloidal)	10,4 / 2,08	26,88 / 5,38	Adyuvante de procesamiento
Avicel (Celulosa microcristalina)	190,00 / 38,00	176,20 / 35,24	Carga
Ac-Di-Sol (Croscarmelosa sódica)	30,00 / 6,00	30,00 / 6,00	Disgregante
Hipromelosa (Methocel A15 Premium)	10,00 / 1,00	10,00 / 1,00	Aglutinante
Polisorbato 80	5,00 / 2,00	10,00 / 2,00	Agente solubilizante
Ácido ascórbico	5,00 / 1,00	5,00 / 1,00	Antioxidante
Agua (% de masa seca)	(93,00 %)	(86,16 %)	

Tabla 2. Ingredientes de una realización ilustrativa de partículas con revestimiento entérico.

Ingrediente	% p/p del ingrediente en multipartículas con RE acabadas	Peso del ingrediente en la forma farmacéutica acabada (mg)	Función del ingrediente
L-mentol	43,816	100,000	Principio activo

Cab-O-Sil M5P (Dióxido de silicio coloidal)	2,804	6,399	Adyuvante de procesamiento
Avicel pH102	30,234	69,001	Carga
Ac-Di-Sol (FMC; croscarmelosa sódica)	5,148	11,748	Disgregante
Methocel A15 Premium	1,716	3,916	Aglutinante
Polisorbato 80	0,858	1,958	Agente solubilizante
Ácido ascórbico	0,858	1,958	Antioxidante
Hipromelosa E5	2,627	5,995	Subvestimiento
Solidos Kollicoat MAE 30 DP	10,369	23,666	Fuente de copolímero metacrílico
Citrato de trietilo	0,538	1,227	Plastificante
PlasACRYL T20	1,033	2,358	Antiadherente
Agua ¹			

¹Se evapora

Tabla 3. Solución de revestimiento entérico A: Eudragit L30D-55 (Evonik) Ingrediente gramos

Eudragit L30D-55 (30 % p/p sólidos)	578,7
Citrato de trietilo	9
PlasACRYL T20	86,5
Agua*	325,8

* Se evapora

Tabla 4. Solución de revestimiento entérico B: Kollicoat MAE 30 DP (BASF)

Ingrediente	gramos
Kollicoat 30 DP 55 (30 % p/p sólidos)	578,7
Citrato de trietilo	9
PlasACRYL T20	86,5
Agua*	325,8

* Se evapora

5

Tabla 5. Resultados de disolución para varias formulaciones multiparticuladas con revestimiento de Eudragit y sin revestimiento

Identificación de los lotes	% Disuelto por hora									
	Etapa ácida HCl 0,1 N		Etapa de tamponamiento Tampón pH = 6,8							
	1	2	2,25	2,5	2,75	3	4	6	8	10
Tiempo (h) ->										
Núcleo sin recubrir 1; Preparación 1	49	52	149	105	101	99	97	95	94	92
Núcleo sin recubrir 1; Preparación 2	34	41	72	77	77	76	75	75	75	74
Núcleo 1; Evonik Eudragit L30D (12 % p/p) + 0,5 % SLS	2	5	35	65	77	80	86	85	85	84
Núcleo 1; Evonik Eudragit L30D (12 % p/p) + 1,0 % SLS	2	5	42	73	83	88	91	90	90	89

10 **Tabla 6. Resultados de disolución para varias formulaciones multiparticuladas con revestimiento de Kollicoat y sin revestimiento**

Identificación de los lotes	% Disuelto por hora						
	Etapa ácida HCl 0,1 N		Etapa de tamponamiento Tampón pH = 6,8				
	1	2	2,25	2,5	2,75	3	4
Tiempo (h) ->							

ES 2 673 286 T3

Núcleo sin recubrir 2; Preparación 1	32	46		80	89	93	96
Núcleo sin recubrir 2; Preparación 2	33	47		76	86	91	95
Núcleo sin recubrir 2; Preparación 3	31	46		75	86	91	95
Núcleo 2; Kollicoat MAE 30 DP (12 % p/p); Preparación 1	5	16		72	82	86	93
Núcleo 2; Kollicoat MAE 30 DP (12 % p/p); Preparación 2	5	15		73	82	86	92
Núcleo 2; Kollicoat MAE 30 DP (12 % p/p); Preparación 3	5	15		75	82	86	91
Núcleo sin recubrir 2; Preparación 4	36	53		80	88	92	97
Núcleo 2; Kollicoat MAE 30 DP (12 % p/p); Preparación 4	5	18		82	90	95	98
Núcleo 2; Kollicoat MAE 30 DP (15 % p/p); Preparación 1	2	14		80	91	95	98
Núcleo 2; Kollicoat MAE 30 DP (18 % p/p); Preparación 1	1	9		84	95	99	103

REIVINDICACIONES

1. Una formulación multiparticulada de L-mentol que comprende una pluralidad de partículas que tienen una liberación reducida en las condiciones gástricas y una liberación elevada a pH neutro, comprendiendo las partículas:
- 5 un núcleo que comprende L-mentol como principio activo, siendo suministrado el L-mentol al núcleo en forma de un material de L-mentol con un 80 % de pureza;
un revestimiento entérico sobre el núcleo, siendo el revestimiento entérico eficaz para liberar al menos aproximadamente un 80 % del L-mentol en aproximadamente un periodo de dos horas después de situarla en un entorno con un pH sustancialmente neutro.
- 10 2. La formulación multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el L-mentol es cristalino, opcionalmente en la que el L-mentol cristalino está presente en forma de partículas micronizadas.
- 15 3. La formulación multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el núcleo comprende adicionalmente un agente solubilizante para solubilizar el L-mentol.
4. La formulación multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el núcleo comprende adicionalmente un antioxidante eficaz para impedir que el L-mentol se oxide, opcionalmente en la que el antioxidante es ácido ascórbico.
- 20 5. La formulación multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el núcleo comprende de aproximadamente un 30 % a aproximadamente un 70 % p/p de L-mentol.
- 25 6. La formulación multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el revestimiento entérico comprende:
- a) un material polimérico que tiene una temperatura de transición vítrea T_g como máximo de aproximadamente 30 °C; o
b) un copolímero basado en ácido metacrílico.
- 30 7. La formulación multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el revestimiento entérico es eficaz para liberar no más de aproximadamente un 10 % del L-mentol en aproximadamente un periodo de 2 horas después de situarla en una solución de HCl 0,1 N y, posteriormente, no menos de aproximadamente un 85 % del L-mentol en aproximadamente un periodo de 45 minutos después de situarla en un entorno con un pH sustancialmente neutro.
- 35 8. La formulación multiparticulada de acuerdo con la reivindicación 1, estando presente la formulación multiparticulada en una forma farmacéutica que se puede administrar por vía oral a un paciente.
9. Una composición multiparticulada que comprende una pluralidad de partículas esféricas, comprendiendo las partículas:
- 40 un núcleo que comprende de aproximadamente un 30 % a aproximadamente un 70 % p/p de L-mentol, siendo suministrado el L-mentol al núcleo en forma de un material que contiene L-mentol al menos un 80 % puro, comprendiendo adicionalmente el núcleo aproximadamente de un 2 % a un 15 % p/p de un adyuvante de procesamiento; aproximadamente de un 25 % a un 60 % p/p de una carga; aproximadamente de un 4 % a un 6 % p/p de un disgregante; aproximadamente de un 0,5 % a un 4 % p/p de un aglutinante; aproximadamente de un 1 % a un 3 % p/p de un agente solubilizante; y aproximadamente de un 0,5 % a un 4 % p/p de un antioxidante;
un subrevestimiento que comprende hipromelosa sobre el núcleo;
un revestimiento entérico sobre el subrevestimiento; y en la que las partículas tienen un diámetro promedio no superior a 3 mm.
- 50 10. Una composición multiparticulada que comprende una pluralidad de partículas esféricas, comprendiendo las partículas:
- 55 un núcleo que comprende de aproximadamente un 30 % a aproximadamente un 70 % p/p de L-mentol, siendo suministrado el L-mentol al núcleo en forma de un material que contiene L-mentol al menos un 80 % puro, comprendiendo adicionalmente el núcleo de aproximadamente un 25 % a aproximadamente un 60 % p/p de celulosa microcristalina, de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 4 % p/p de hipromelosa, de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 3 % p/p de polisorbato 80, de aproximadamente un 2 % a aproximadamente un 15 % p/p de sílice coloidal, de aproximadamente un 4 % a aproximadamente un 6 % p/p de croscarmelosa sódica, y de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 4 % p/p de ácido ascórbico;
un subrevestimiento que comprende hipromelosa sobre el núcleo;
un revestimiento entérico sobre el subrevestimiento; y en la que las partículas tienen un diámetro promedio no superior a 3 mm.
- 65

11. La composición multiparticulada de acuerdo con la reivindicación **9 o 10**, en la que:

- 5 a) el L-mentol es cristalino, opcionalmente en la que el L-mentol está micronizado; o
- b) el L-mentol está presente en la cantidad de aproximadamente un 50 % p/p; o
- c) el subrevestimiento está presente en la cantidad de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 5 % p/p; o
- d) el revestimiento entérico está presente en la cantidad de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 35 % p/p; o
- 10 e) el revestimiento entérico comprende un copolímero basado en ácido metacrílico, o
- f) el revestimiento entérico es eficaz para liberar al menos aproximadamente un 80 % del L-mentol en aproximadamente un periodo de dos horas después de situarla en un entorno con un pH sustancialmente neutro.

12. Un método para preparar la formulación multiparticulada de L-mentol, que comprende una pluralidad de partículas que tienen una liberación reducida en las condiciones gástricas y una liberación elevada a pH neutro, comprendiendo el método:

- 15 preparar una pluralidad de núcleos que comprenden L-mentol cristalino como principio activo, siendo suministrado el L-mentol a los núcleos en forma de un material de L-mentol al menos un 80 % puro;
- secar los núcleos;
- 20 revestir los núcleos con un revestimiento entérico eficaz para liberar al menos aproximadamente un 80 % del L-mentol en aproximadamente dos horas después de situarla en un entorno con un pH sustancialmente neutro; y
- secar los núcleos con revestimiento entérico.

13. El método de acuerdo con la reivindicación **12**, que comprende adicionalmente mantener la temperatura de los núcleos y de los núcleos con revestimiento entérico a un valor igual o inferior a aproximadamente 30 °C, en el que opcionalmente la temperatura está entre aproximadamente 19 °C y aproximadamente 22 °C.

14. El método de acuerdo con la reivindicación **12**, que comprende adicionalmente disponer las multipartículas en una forma farmacéutica que se puede administrar por vía oral a un paciente.

30 15. La formulación multiparticulada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en un método de tratamiento de un trastorno gastrointestinal.

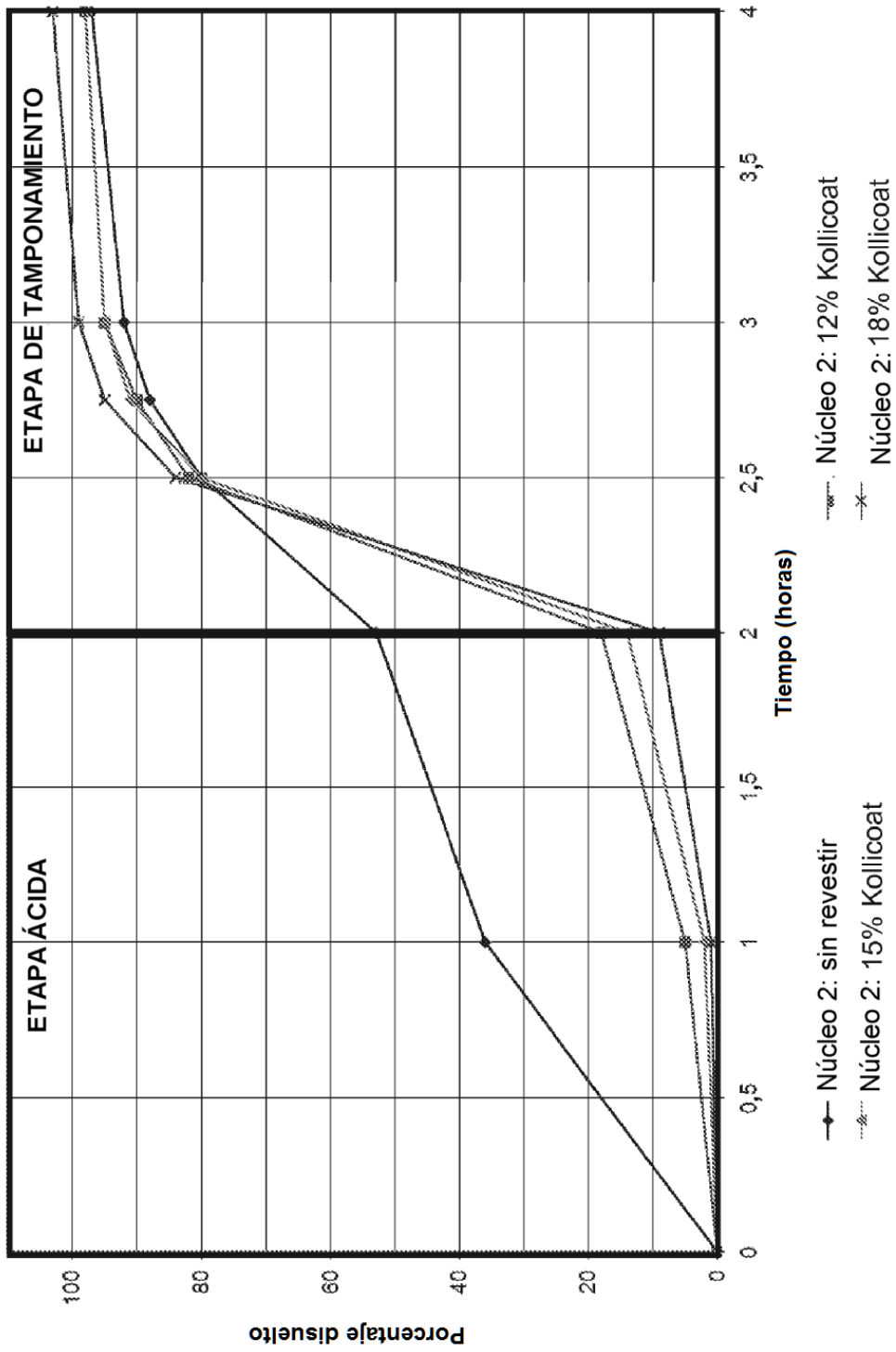


FIG. 1