

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 706 152**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/64** (2006.01)

**A61K 36/534** (2006.01)

**A61P 1/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.09.2013 PCT/US2013/061141**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.10.2014 WO14175916**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.09.2013 E 13882940 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2018 EP 2988824**

54 Título: **Composición entérica de múltiples partículas revestida con subrevestimiento proteico**

30 Prioridad:

**23.04.2013 US 201361815073 P**  
**20.09.2013 US 201361880294 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.03.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HASSAN, FRED y**  
**SHAH, SYED**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 706 152 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 entérica de múltiples partículas revestida con subrevestimiento proteico

**5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas****Campo de la invención**

10 La invención se refiere a composiciones entéricas de múltiples partículas revestida, y, más particularmente, a subrevestimientos para composiciones entéricas de múltiples partículas revestidas.

**Antecedentes**

15 Los terpenos son una gran clase de compuestos orgánicos que a menudo son producidos de forma natural por las plantas y proporcionan el aroma perfumado de aceites esenciales obtenidos a partir de plantas. Se sabe que muchos terpenos y sus aceites esenciales asociados son farmacéuticamente activos. Debido a esto, las personas han desarrollado diversas formas de administración de terpenos para tratar muchas dolencias diferentes.

20 A modo de ejemplo, el aceite de menta se usa ampliamente para abordar problemas gastrointestinales tales como síndrome de intestino irritable porque inhibe la contracción de músculos de tejido liso en el tracto gastrointestinal. Desafortunadamente, sin embargo, si el aceite de menta se libera en el estómago, se absorbe rápidamente y puede producir malestar en el estómago. Para superar este problema, otros han desarrollado formulaciones de aceite elemental de liberación retardada orales que permiten que el aceite de menta pase a los intestinos antes de su liberación.

25 Un método común para administrar aceite de menta a los intestinos es cargar una cápsula vacía con aceite de menta y revestir la cápsula con un revestimiento entérico. El revestimiento entérico evita que la cápsula se disuelva en el estómago y líderes del aceite de menta demasiado pronto.

30 Estas cápsulas revestida entéricas de una sola unidad tienen varios inconvenientes, incluyendo un tiempo de vaciado gástrico extremadamente variable (de 60 a 570 minutos), liberación total de la dosis, y su incapacidad para salir del píloro contraído debido a la presencia de alimento en el estómago. Estos problemas se pueden abordar desarrollando composiciones de múltiples partículas que contienen principios activos a base de terpeno. En la publicación de patente de Estados Unidos N.º 2012/0207842 y en la correspondiente publicación WIPO, WO 35 2012/109216, los inventores describieron una formulación de múltiples partículas que contenía L-mentol de alta pureza. Algunas de las partículas en esas formulaciones incluían un núcleo que contenía L-mentol, un subrevestimiento sobre el núcleo, y un revestimiento entérico sobre el núcleo subrevestido. El subrevestimiento preferente fue hidroxil propil metil celulosa o "HPMC". Las formulaciones de múltiples partículas que se describen en esa solicitud proporcionaban el perfil de liberación que los inventores deseaban y funcionaba bien para algunas 40 aplicaciones, pero no se optimizan para todas las aplicaciones. En el presente documento son relevantes tanto la publicación de Patente de Estados Unidos N.º 2012/0207842 como la publicación WIPO, WO 2012/109216.

45 Los inventores encontraron que es difícil preparar formulaciones de múltiples partículas que contengan principios activos a base de terpeno porque los terpenos son muy volátiles. Si el núcleo de múltiples partículas que contiene principios activos a base de terpeno se calienta o se almacena durante periodos de tiempo prolongados, muy superiores a la temperatura ambiente, los terpenos se permearán, evaporarán o sublimarán y dejarán el núcleo. Esto hace que el procesamiento de los núcleos sea muy difícil, especialmente cuando se necesita tiempo para curar el revestimiento entérico en los núcleos a temperaturas elevadas. Para las formulaciones de L-mentol de los inventores, los inventores recurren a técnicas de procesamiento a baja temperatura.

**50 Sumario**

Mediante una amplia investigación, los inventores descubrieron que el uso de un subrevestimiento proteico entre el núcleo y el revestimiento entérico previene la permeación, evaporación, o sublimación de los principios activos a base de terpeno en el núcleo a temperaturas elevadas y durante largos periodos de tiempo. Por consiguiente, los inventores han inventado nuevas composiciones de múltiples partículas que contienen principios activos a base de terpeno que son estables a temperaturas de procesamiento elevadas.

60 Una composición de múltiples partículas que representa los principios de la invención comprende una pluralidad de núcleos revestidos entéricos individuales que contienen uno o más principios activos a base de terpeno y que tienen una capa de subrevestimiento proteico continuo que cubre los núcleos individuales que separan los núcleos individuales de sus respectivos revestimientos entéricos.

65 Algunos principios activos a base de terpeno preferentes incluyen aceites esenciales que contienen terpeno tales como aceite de menta y aceite de alcaravea, y/o L-mentol. Estos ingredientes se pueden usar solos en combinación entre sí. Por ejemplo, la composición puede incluir: (i) una mezcla de aceite de menta y aceite de alcaravea o (ii) L-

mentol a partir de una fuente de L-mentol curó al menos en un 80 % disuelto en aceite de alcaravea.

Preferentemente, pero no necesariamente, los núcleos revestidos entéricos son esferoideos y tienen un diámetro no superior a 3 mm.

5 En un ejemplo particularmente preferente de la composición de múltiples partículas, los núcleos comprenden de aproximadamente un 10 % en p/p a aproximadamente un 35 % en p/p del uno o más principios activos a base de terpeno, de aproximadamente un 40 % en p/p a aproximadamente un 75 % en p/p de celulosa microcristalina, y de aproximadamente un 2 % en p/p a aproximadamente un 10 % en p/p de metil celulosa; el subrevestimiento  
10 comprende de aproximadamente un 3,5 % en p/p a aproximadamente un 40 % en p/p de los núcleos revestidos entéricos; y el revestimiento entérico comprende de aproximadamente un 2 % a aproximadamente un 35 % en p/p de los núcleos revestidos entéricos.

15 El subrevestimiento proteico puede comprender una película continua de gelatina, caseína, proteínas de suero de leche o proteína vegetal aislada adherida al núcleo y/o puede ser un gel proteico seco. La capa de subrevestimiento proteico continuo que cubre el núcleo es adecuada para evitar que el uno o más principios activos a base de terpeno se mezclen con el revestimiento entérico.

20 El revestimiento entérico puede tener una temperatura de transición vítrea más elevada que un punto de ebullición o punto de sublimación estándar del uno o más principios activos a base de terpeno.

Otro aspecto de la invención es un método para preparar la composición entérica de múltiples partículas revestida. En general, el método comprende revestir un núcleo que contiene uno o más principios activos a base de terpeno farmacéuticamente activos con un material proteico líquido, secar el material proteico líquido en el núcleo para  
25 formar un núcleo subrevestido, y aplicar un revestimiento entérico sobre el núcleo subrevestido.

El material de subrevestimiento proteico puede ser gelatina y el material proteico líquido puede ser una solución que contiene al menos aproximadamente un 35 % de gelatina.

30 Una técnica preferente para revestir el núcleo es pulverizar el material proteico líquido sobre el núcleo.

El núcleo se puede preparar mezclando la una o más sustancias, que contienen terpeno, farmacéuticamente activas ,con agua y excipientes farmacéuticamente aceptables para formar una masa húmeda, extraer la masa húmeda, esferonizar la masa húmeda extruida, secar las piezas esferonizadas resultantes.

35 En el método, el uno o más principios activos a base de terpeno farmacéuticamente activos incluyen aceites esenciales que contienen terpeno y/o L-mentol. Los principios activos a base de terpeno particularmente preferentes se seleccionan entre aceite de menta, aceite de alcaravea, L-mentol, o una combinación de los mismos. En un ejemplo, el uno o más principios activos a base de terpeno incluyen aceite de menta y/o L-mentol. En otro ejemplo,  
40 el uno o más principios activos a base de terpeno incluyen una mezcla de aceite de menta y aceite de alcaravea. Además en otro ejemplo, el uno o más principios activos a base de terpeno incluyen L-mentol y aceite de alcaravea, el L-mentol siendo de una fuente de L-mentol puro o al menos en un 80 %.

45 La aplicación del revestimiento entérico sobre el núcleo subrevestido puede incluir el calentamiento del núcleo revestido entérico al menos a una temperatura de transición vítrea del revestimiento entérico sin liberar el uno o más principios activos a base de terpeno del núcleo.

El método se usa preferentemente, pero no necesariamente, para preparar núcleos revestidos entéricos que son esferoideos y que tienen un diámetro no superior a 3 mm.

50 Además otro aspecto de la invención es un método para tratar un trastorno gastrointestinal en un sujeto. El método comprende administrar al sujeto de una composición de múltiples partículas que tiene una pluralidad de núcleos revestidos entéricos individuales que contienen uno o más principios activos a base de terpeno y una capa de subrevestimiento proteico continua que cubre el núcleo y separar el núcleo del revestimiento entérico. La  
55 composición de múltiples partículas usada en este método puede incluir cualquiera de los elementos e ingredientes que se describen en la presente divulgación.

Las técnicas preferentes para administrar la composición incluyen administración enteral. Si se desea, la composición de múltiples partículas se puede mezclar con un vehículo ácido antes de su administración.

60 Estos y otros aspectos, realizaciones, y ventajas de la invención se entenderán mejor revisando las figuras adjuntas y la Descripción Detallada de Realizaciones Preferentes.

#### Breve Descripción de las Figuras

65 La FIG. 1 es un gráfico que muestra los resultados de un ensayo de estabilidad acelerada para una composición

de múltiples partículas de acuerdo con una realización de la invención almacenada a 40 grados C y una humedad relativa de un 75 % durante cuatro semanas; y

La **FIG. 2** es un gráfico que muestra los resultados de un ensayo de disolución en dos etapas para una composición de múltiples partículas de acuerdo con una realización de la invención después de almacenar la composición a 40 grados C y una humedad relativa de un 75 %.

### Descripción Detallada de Realizaciones Preferentes

En el Sumario y en la Descripción Detallada de Realizaciones Preferentes se hace referencia a características particulares (incluyendo etapas del método) de la invención. Se debe observar que la divulgación de la invención en la presente memoria descriptiva incluye todas las posibles combinaciones de tales características particulares, incluso si esas combinaciones no se desvelan en conjunto de forma explícita. Por ejemplo, cuando una característica particular se desvela en el contexto de un aspecto o realización particular de la invención, esa característica también se puede usar, 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 en general.

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

En esta sección, la invención se describirá más completamente con referencia a sus realizaciones precedentes. Sin embargo, la invención se puede realizar en muchas formas diferentes y no se debería interpretar como limitada a las realizaciones que se presentan en el presente documento. En su lugar, estas realizaciones se proporcionan de modo que la presente divulgación llevará a realizaciones preferentes de la invención a las personas con experiencia en la materia.

En primer lugar se describe un aspecto de la composición de múltiples partículas de la invención. La composición de múltiples partículas es adecuada para llevar ingredientes biológicamente activos a los intestinos (duodeno, intestino delgado, o colon) e incluye una pluralidad de partículas que tienen preferentemente una forma esferoidea y que se dimensiona para que se ajusten a través del esfínter pilórico cuando está en un estado relajado. El diámetro de cada partícula está preferentemente en el intervalo de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 3 mm o, de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 2,5 mm, o menos de aproximadamente 1,4 mm.

Las partículas se forman preferentemente a partir de un núcleo esferoideo que está revestido con varias capas de revestimiento, incluyendo un subrevestimiento y un revestimiento entérico. El subrevestimiento incluye el núcleo y separa físicamente el núcleo del revestimiento entérico. El revestimiento entérico se coloca alrededor del subrevestimiento de un modo tal que el subrevestimiento se sitúa entre el núcleo y el revestimiento entérico. Las partículas también pueden incluir uno o más revestimientos adicionales tales como un revestimiento de sellado, revestimiento de acabado, o un revestimiento de color para revestir sobre el revestimiento entérico.

El núcleo contiene el principio o principios activos primarios, que son sustancias a base de terpeno tales como terpenos, terpenoides, y/o uno o más aceites esenciales. El núcleo también puede contener principios activos secundarios tales como uno u otros terpenos, terpenoides, y/o aceites esenciales más. Las sustancias a base de terpeno que se pueden usar como principios activos secundarios incluyen, pero no se limitan a, aceite de alcaravea, aceite de naranja, aceite de jengibre, aceite de cúrcuma, aceite de curcumina, y aceite de hinojo, entre otros.

Uno de los principios activos a base de terpeno preferentes es el L-mentol de una fuente de L-mentol que es L-mentol puro en al menos aproximadamente un 80 %, tal como L-mentol líquido, sólido, o cristalino. El L-mentol por lo general es un material cristalino a temperatura ambiente, tiene un punto de fusión a presión estándar de aproximadamente 42°-45° C, y puede experimentar sublimación a temperatura ligeramente ambiental. El puro en L-mentol un 80 % se puede disolver en un aceite esencial tal como aceite de alcaravea para formar una mezcla líquida, antes de su mezcla con excipientes aceptables y agua para preparar una masa húmeda mientras que los núcleos se están formando.

La expresión "L-mentol sólido" se refiere a L-mentol en su forma sólida, preferentemente en su forma cristalina. La forma cristalina, el L-mentol está sustancialmente libre de impurezas indeseadas. Aunque puede que no siempre sea necesario, es preferente que el material de partida para el L-mentol aparezca como cristales de L-mentol visualmente perceptibles que a continuación se trituran en un polvo policristalino. La micronización del L-mentol a menudo es desventajosa porque hacerlo produce más haría superficial de L-mentol, que aumentada solubilidad acuosa del L-mentol. Sin embargo, es precedente que el L-mentol se micronice sin elevar la temperatura del L-mentol lo suficiente como para degradar las moléculas del L-mentol, hace que el L-mentol se funda, o hace que el L-mentol se sublime. Una técnica adecuada para producir cristales de L-mentol micronizados implica la molienda de chorro.

- Los aceites esenciales tales como aceite de menta, aceite de alcaravea, aceite de naranja, aceite de hinojo, etc., son líquidos a temperatura ambiente. Normalmente se formulan como líquidos en una cápsula, con un revestimiento entéricos sobre la cápsula. Los inventores descubrieron que los aceites esenciales se pueden mezclar con una carga celulósica y un aglutinante para hacer una masa o masa húmeda, pero la masa formada mezclando simplemente estos materiales en conjunto no produce un núcleo con la resistencia deseada para el subrevestimiento y procesamiento adicional. Mediante la adición de agua a la masa húmeda, los inventores produjeron núcleos que contenían principio(s) activo a base de terpeno que eran lo suficientemente resistentes como para el procesamiento posterior.
- 5 El núcleo también puede contener uno o más antioxidantes que pueden mantener la pureza de los principios activos a base de terpeno. Esto es útil cuando los principios activos a base de terpeno que se usan se pueden oxidar para formar derivados indeseables. Los ejemplos de antioxidantes que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a tocoferol (vitamina E), BHT (hidroxi tolueno butilado), BHA (hidroxi anisol butilado), y ácido ascórbico.
- 10 El núcleo también puede contener otros principios activos que no sean terpeno tales como compuestos por polifenólicos a base de plantas, incluyendo, por ejemplo, extracto de té verde, aloe vera.
- El núcleo también puede incluir otros principios activos que se comporten de forma sinérgica con ciertos terpenos, tales como L-mentol, para tratar trastornos gastrointestinales. Estos otros principios activos incluyen fármacos usados generalmente para tratar diversas cuestiones gastrointestinales que incluyen inhibidores de bomba de protones, antiinflamatorios, e inmunosupresores. La combinación de L-mentol con estos otros principios activos mejora su eficacia porque el L-mentol aumenta su permeación en las paredes intestinales.
- 20 Los ejemplos de los PPI incluyen, pero no se limitan a, omeprazol, lansoprazol, dexlansoprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol, e ilaprazol. La inclusión de un PPI es preferente cuando el L-mentol en el núcleo se disuelve en aceite de alcaravea.
- 25 Los ejemplos de fármacos antiinflamatorios incluyen aminosalicilatos, incluyendo 5-aminosalicilato (5-ASA). Los ejemplos de 5-ASA son sulfasalazina, mesalamina, olsalazina y balsalazida. Estos funcionan disminuyendo la inflamación a nivel del revestimiento del tracto gastrointestinal. Sin embargo no abordan el dolor y otros síntomas asociados con la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn. Los 5-ASA se absorben mal. Son muy eficaces cuando se liberan y se administran por vía local al íleon (para la enfermedad de Crohn) o al colon (para la colitis ulcerosa). El L-mentol en combinación con aminosalicilatos (en el núcleo) y con un revestimiento entérico o específico para administración al pH apropiado entre pH 6,8 y 7,5 es útil para tratar trastornos gastrointestinales. Los inventores esperan que esta combinación sea sinérgica para abordar las necesidades de los pacientes con los trastornos que se han mencionado anteriormente. Los revestimientos entéricos adecuados para estas formulaciones que contienen PPI incluyen AQOAT AS-HF, AQOAT AS-HG, EUDRAGIT FS 30D o EUDRAGIT S-100).
- 30 Los ejemplos de inmunosupresores incluyen corticosteroides tales como prednisona y metilprednisolona. Los corticosteroides suprimen de forma específica la respuesta inmunológica. Estos fármacos tienen efectos secundarios significativos a corto y a largo plazo. Es necesario que se administren al íleon (para la enfermedad de Crohn) o al colon (para la colitis ulcerosa) para una eficacia máxima. Una combinación de L-mentol con prednisona, prednisolona o metilprednisolona, formulada en el núcleo, con un revestimiento entéricos específico para la administración al pH apropiado entre pH 6,8 y 7,5 es útil para tratar trastornos gastrointestinales, tales como colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. Esta actividad sinérgica puede permitir que el paciente reciba una dosis más baja del corticosteroide en combinación con L-mentol en comparación con el propio corticosteroide. Las actividades únicas del L-mentol ayudan a aliviar el dolor abdominal, calambres abdominales, y diarrea. Los revestimientos entéricos adecuados para estas formulaciones que contienen inmunosupresor incluyen AQOAT AS-HF, AQOAT AS-HG, EUDRAGIT FS 30D o EUDRAGIT S-100.
- 40 El núcleo también puede incluir cargas, estabilizantes, aglutinantes, tensioactivos, adyuvantes de procesamiento y/o agentes disgregantes farmacéuticamente aceptables. Solamente a modo de ejemplo, se proporcionan materiales adecuados para realizar estas funciones.
- 45 Las cargas preferentes incluyen materiales de carga celulósica tales como celulosa microcristalina, fosfato cálcico dibásico, y/u otra carga farmacéuticamente aceptable.
- 50 Los aglutinantes preferentes incluyen polímeros celulósicos solubles en agua tales como metil celulosa, almidón, hidroxipropil celulosa, gelatina, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, y/u otro aglutinante farmacéuticamente aceptable.
- 60 Dado que algunos principios activos a base de terpeno, tales como L-mentol, no son muy solubles en agua, puede ser ventajoso que incluyan un tensioactivo como un agente solubilizante. Los agentes o lubricantes preferentes incluyen, pero no se limitan a, polisorbato 80 y/o lauril sulfato sódico. De forma ventajosa, cuando se usa polisorbato 80, también puede aumentar la absorción de los principios activos a base de terpeno en el plasma.
- 65 Los adyuvantes de procesamiento adecuados incluyen adyuvantes de procesamiento farmacéuticamente aceptables

para mejorar la capacidad de flujo de los materiales de núcleo durante el procesamiento. Los adyuvantes preferentes incluyen, pero no se limitan a, dióxido de silicio coloidal, talco, estearato de magnesio, estearina, y/u otro adyuvante de procesamiento farmacéuticamente aceptable.

5 Los disgregantes preferentes incluyen, pero no se limitan a, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona (crospovidona) almidón glicolato sódico, y/u otro adyuvante de procesamiento farmacéuticamente aceptable. Una cantidad preferente de agente disgregante es de aproximadamente un 0,05 % en p/p a aproximadamente un 20 % en p/p de los núcleos revestidos entéricos.

10 En una realización particularmente preferente de la composición de múltiples partículas, el núcleo comprende de aproximadamente un 10 % en p/p a aproximadamente un 35 % en p/p de uno o más principios activos a base de terpeno; de aproximadamente un 25 % en p/p a aproximadamente un 75 % en p/p de carga; y de aproximadamente un 1,5 % en p/p a aproximadamente un 10 % en p/p de aglutinante. Aquí el % en p/p es el peso del principio activo o excipiente con respecto al peso total de las partículas múltiples revestidas entéricas.

15 Una vez que se forma el núcleo, el subrevestimiento se aplica a lo largo de su superficie exterior para formar una película fina esencialmente continua que forma una barrera entre el núcleo y el revestimiento entérico que se aplica después del subrevestimiento. Una de las características particularmente ventajosas de la invención es el uso de un material proteico como un material de subrevestimiento. Los ejemplos de materiales proteínicos que se pueden usar incluyen proteínas tales como, pero que no se limitan a caseína, proteína de suero de leche, proteína de soja, y diversos tipos de gelatina (Tipo A, Tipo B o derivados de gelatina) o material esotéricos que tienen estructuras similares a la de la proteína. En una realización preferente, el material usado para formar el subrevestimiento es una solución que contiene al menos aproximadamente un 50 % del material proteico disperso en un disolvente. El disolvente es preferentemente, pero no necesariamente, agua. Un material proteico particularmente preferente es la gelatina de Tipo A.

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

30 Uno de los problemas que los inventores descubrieron a la vez que desarrollaban composiciones de múltiples partículas que contenían principios activos a base de terpeno es que en ocasiones los terpenos penetraban los materiales de subrevestimiento convencionales y entraban en contacto con el revestimiento entérico si la temperatura era elevada (25 grados C - 50 grados C) o la composición se almacenaba durante un periodo de tiempo largo. Esto reducía en cierto modo la eficacia del revestimiento entérico y la cantidad de principio activo en el núcleo. Usando el subrevestimiento proteico, los inventores han eliminado esencialmente este problema.

35 La composición de múltiples partículas es preferentemente adecuada para tener un perfil de liberación controlado una vez que entra en los intestinos. Para tratar ciertos trastornos gastrointestinales, es altamente deseable evitar la liberación de más de un 20 % de los principios activos totales en la composición durante un periodo de 2 horas en una solución con un pH inferior a 4, que simula al entorno líquido en el estómago. Si la composición libera más de un 20 % de los principios activos presentes. Puede producir efectos adversos debido a la acción farmacológica de los terpenos en el estómago. Para aceite de menta y L-mentol, por ejemplo, esto puede producir dispepsia, esofagitis erosiva, reflujo ácido o GERD (enfermedad de reflujo gastro-esofágico).

40 Dado que a menudo es deseable poder transportar productos en vehículos no refrigerados y almacenarlos durante un periodo de tiempo largo, los inventores establecieron el desarrollo de una composición de múltiples partículas que es estable cuando se almacena a 40 grados C y a una humedad relativa de un 75 %, entre 1 día y 30 días, e incluso un periodo de tiempo más largo. El uso del subrevestimiento proteico permitió que los inventores consiguieran este objeto.

45 La gelatina generalmente se funde a aproximadamente 35 grados C, que es atenderle inferior a la temperatura normal del cuerpo humano de aproximadamente 37 grados C. Dado esto, se podría esperar que, si se trata de una composición de múltiples partículas, que incluye un subrevestimiento de gelatina, calentada por encima de 35 grados C, el subrevestimiento se fundirá y liberar a los principios activos desde el núcleo. Sin embargo, los inventores observaron que las composiciones de múltiples partículas son revestida con gelatina no liberaban los principios activos a base de terpeno desde el núcleo incluso cuando se calentaban por encima de 35 grados C. Esto es un resultado particularmente inesperado que proporciona numerosas ventajas.

50 Dado que el subrevestimiento proteico evita que los componentes volátiles del terpeno se liberen desde el núcleo incluso cuando se calienta por encima del punto de fusión del material proteico, mediante la aplicación del subrevestimiento proteico, no se tiene que evitar el calentamiento de los núcleos subrevestidos durante su procesamiento. Un escenario en el que estos ventajosos cuando se aplica el revestimiento entérico. Los polímeros de revestimiento entérico tienen una temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) que a menudo es superior a 35 grados C. Después de su aplicación un núcleo, las partículas revestidas entéricas se calientan preferentemente por encima de

la  $T_g$  de modo que el polímero de revestimiento entérico se puede curar, consiguiendo de ese modo una protección entérica óptima del núcleo. Por lo tanto, el uso del subrevestimiento proteico entre el núcleo y revestimiento entérico permite que se consiga una protección entérica óptima sin la liberación de los principios activos a base de terpeno desde el núcleo.

5 En ciertas realizaciones precedentes de la composición de múltiples partículas, el subrevestimiento se aplica al núcleo como una solución de subrevestimiento que contiene gelatina. El disolvente puede ser cualquier disolvente en el que la gelatina sea soluble, tal como agua. En una realización preferente, la solución de subrevestimiento comprende de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 30 % en p/p de gelatina y de aproximadamente un 10 70 % a aproximadamente un 95 % de disolvente. Cuando se permite que la solución de subrevestimiento se sé que alrededor del núcleo, el disolvente se evapora, dejando una película de gelatina fina que se adhiere al núcleo y forma una barrera entre el núcleo y el revestimiento entérico.

15 De forma sorprendente, en los experimentos de los inventores, el secado del núcleo que contiene el aceite esencial y agua, de aproximadamente 15 grados C a aproximadamente 25 grados C no dio como resultado una pérdida significativa de los principios activos a base de terpeno a medida que el agua se iba retirando mediante secado el lecho fluido.

20 El revestimiento entérico se aplica sobre el subrevestimiento. En una realización preferente, el revestimiento entérico es de aproximadamente un 2 % en p/p a aproximadamente un 35 % en p/p de la partícula revestida entérica. Un material de revestimiento entérico preferente es un material a base de ácido metacrílico tal como un copolímero a base de ácido metacrílico. Los ejemplos de copolímeros a base de ácido metacrílico adecuados incluyen EUDRAGIT® L30D-55 (Evonik Rohm GmbH, Alemania) o KOLLICOAT® MAE 30 DP (BASF SE, Alemania). Estos materiales se pueden combinar con otros materiales tales como agentes plastificantes para formar una solución de 25 revestimiento entérico. En una realización habitual, la solución de revestimiento entérico comprendería aproximadamente un 5 % en p/p a aproximadamente un 35 % en p/p agua, y las múltiples partículas secadas que tienen revestimiento entérico contienen de un 0,5 % en p/p a aproximadamente un 5 % en p/p de agente plastificante, de aproximadamente un 0,05 % en p/p a aproximadamente un 5 % en p/p de agente antiadherente, y de aproximadamente un 2 % en p/p a aproximadamente un 35 % en p/p de copolímero de ácido metacrílico. 30 Solamente a modo de ejemplo, un agente plastificante adecuado es el citrato de trietilo y un agente anti adherente adecuado es PlasACR-YL® T20 (Emerson Resources, Inc., Norristown, PA).

En una realización preferente particular de la composición de múltiples partículas, las partículas en la composición de múltiples partículas comprenden: (a) un núcleo que comprendería aproximadamente un 15 % en p/p a 35 aproximadamente un 35 % en p/p de principio activo (s), de aproximadamente un 40 % en p/p a aproximadamente un 75 % en p/p de celulosa microcristalina, y de aproximadamente un 2 % en p/p a aproximadamente un 10 % en p/p de metil celulosa; (b) un subrevestimiento de película de gelatina sobre el núcleo; y (c) un revestimiento entérico sobre el núcleo subrevestido. El subrevestimiento de película de gelatina es preferentemente de aproximadamente un 3,5 % en p/p a aproximadamente un 35 % en p/p de las partículas revestidas entéricas. El revestimiento entérico 40 es preferentemente de aproximadamente un 3,5 % en p/p a aproximadamente un 35 % en p/p de las partículas revestidas entéricas.

Las partículas revestidas entéricas se pueden revestir con un revestimiento de acabado. El revestimiento de 45 acabado se usa, por ejemplo, para superar las propiedades mucoadhesivas de algunos materiales de revestimiento entérico, que hacen que las múltiples partículas se queden en conjunto durante el procesamiento, almacenamiento o distribución a través de un tubo para alimentación enteral. El revestimiento de acabado es preferentemente un derivado celulósico tal como HPMC (hidroxil propil metil celulosa), HPC (hidroxil propil celulosa), CMC (carboxi metil celulosa), u otro material de revestimiento de acabado farmacéuticamente aceptable. Cuando se usa como el 50 revestimiento de acabado es preferentemente de aproximadamente un 1 % a un 10 % en p/p de las múltiples partículas acabadas.

El perfil de liberación del principio activo en el organismo se puede variar para tratar diferentes trastornos. A modo de ejemplo, se puede usar L-mentol y aceite de menta para tratar una plétora de trastornos gastrointestinales tales como síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, y dispepsia funcional, pero lo mejor es 55 liberar los principios activos en un cierto punto en el tracto gastrointestinal para tratar cada trastorno.

Para tratar trastornos gastrointestinales asociados con el síndrome del intestino irritable, la composición de múltiples partículas se formula para minimizar la cantidad de principios activos, tales como L-mentol o aceite de menta, liberados en el estómago y colon, de modo que la mayor parte del principio activo se libera en el intestino delgado. 60 Preferentemente, un 20 % o menos de los principios activos se liberan en el estómago y un 20 % o menos de los principios activos se liberan en el colon. Además, los principios activos se liberan preferentemente de forma gradual durante el transcurso de aproximadamente 4 a aproximadamente 8 horas después de que las múltiples partículas pasen del esfínter pilórico al intestino delgado con el fin de administrar los principios activos de forma local en el intestino delgado. Este perfil de liberación trata trastornos gastrointestinales mediante la estabilización del sistema 65 digestivo y alivian los síntomas asociados con trastornos tales como síndrome del intestino irritable.

5 Para tratar un trastorno gastrointestinal tal como dispepsia funcional (clasificada como un trastorno gastro-duodenal), la composición de múltiples partículas se formó de modo que los principios activos a base de terpeno se liberan rápidamente, después de que las múltiples partículas pasen a través del estómago y el píloro, durante el transcurso de aproximadamente 0 a aproximadamente 2 horas, con el fin de administrar los principios activos de forma local a la sección del duodeno del intestino delgado para ayudar a estabilizar el sistema digestivo y/o aliviar los síntomas asociados con la dispepsia funcional. Preferentemente, un 20 % o menos del principio o principios activos se liberan en el estómago y un 20 % o menos del principio o principios activos se libera en las secciones del yeyuno e ileon del intestino delgado (que sigue al duodeno) y el colon.

10 Para tratar un trastorno gastrointestinal tal como enfermedad inflamatoria del intestino, que incluye colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn), la composición de múltiples partículas se formula de modo que los principios activos a base de terpeno se liberan rápidamente, después de que las múltiples partículas pasen a través del estómago y el intestino delgado, durante el transcurso de aproximadamente 4 a aproximadamente 6 horas, e con el fin de administrar los principios activos de forma local al colon para atenuar la respuesta inflamatoria y/o aliviar los síntomas asociados con la enfermedad inflamatoria del intestino. Preferentemente, un 30 % o menos del principio o principios activos se liberan en el estómago e intestino delgado y más de un 70 % del principio o principios activos se libera en las primeras 2 horas después de que las múltiples partículas alcancen el pH del colon.

20 Una composición de múltiples partículas particularmente dirigida para tratar la dispepsia funcional incluye una combinación de L-mentol o aceite de menta y aceite de alcaravea. En esta realización, el núcleo se formula para que contenga un agente disgregante para facilitar la liberación rápida de los principios activos en el duodeno. Los agentes disgregantes preferentes incluyen, pero no se limitan a, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona (crospovidona) y/o almidón glicolato sódico. La cantidad de agente disgregante es preferentemente de aproximadamente un 1 % en p/p a un 20 % en p/p de las múltiples partículas acabadas. Con el fin de asegurar una distribución uniforme del principio o principios activos, el L-mentol y/o el aceite de menta se disuelven en el aceite de alcaravea antes de su mezcla con excipientes, antes de la formación de los núcleos.

30 Una cantidad eficaz es la cantidad que es suficiente para influir en una enfermedad o proceso en el organismo. Una dosis diaria de una composición de múltiples partículas que contiene L-mentol es preferentemente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 400 mg de L-mentol, separada en 2 o tres dosis al día. Cada forma de dosificación puede contener entre 5 mg y 140 mg de L-mentol, más preferentemente, aproximadamente 80-100 mg de L-mentol por cápsula.

35 Se debería entender que cuando la presente divulgación hace referencia al tratamiento de un trastorno gastrointestinal, que los términos "tratar", "que trata", o cualquier otra variación del término "tratar" incluyen prevención o gestión del trastorno gastrointestinal.

40 Una dosis diaria de una composición de múltiples partículas que contiene aceite de menta es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 1200 mg de aceite de menta, separada en 2 o tres dosis al día. Cada forma de dosificación puede contener entre 10 mg y 140 mg de aceite de menta, más preferentemente, aproximadamente 90-110 mg de aceite de menta.

45 Una dosis diaria de una composición de múltiples partículas que contiene L-mentol y aceite de alcaravea contiene de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 700 mg de aceite de menta más de 15 mg a 500 mg de aceite de alcaravea, separada en 2 o tres dosis al día. Cada forma de dosificación puede contener entre 10 mg y 70 mg de L-mentol más de 5 mg a 50 mg de aceite de alcaravea, más preferentemente, aproximadamente 40-50 mg de L-mentol más 20-30 mg de aceite de alcaravea.

50 Las dosis de la composición de múltiples partículas se pueden administrar de forma esporádica cuando sea necesario para tratar inflamaciones agudas del tracto gastrointestinal o se pueden administrar como parte de un régimen de tratamiento a largo plazo para tratar trastornos GI tales como síndrome del intestino irritable, dispepsia funcional, gastroparesia o enfermedad inflamatoria del intestino. Un sujeto de tratamiento puede ser un ser humano o un animal.

55 Las múltiples partículas revestidas entéricas se preparan en una forma de dosificación alimentaria adecuada tal como una cápsula, comprimido o sobrecito, o se mezclan con un vehículo de alimentario ácido y se ingieren directamente a través de un tubo de alimentación. Una forma de dosificación habitual contiene aproximadamente 400 mg de las partículas, pero, dependiendo de la dosificación deseada, esta cantidad se puede ajustar. Los vehículos alimentarios ácidos incluyen zumos de cítricos y alimentos tales como, por ejemplo, salsa de manzana y zumo de manzana.

65 La composición de múltiples partículas se formula preferentemente para su administración por vía enteral, tal como por vía oral o a través de un tubo de alimentación, a un sujeto humano o animal para asegurar que el sujeto recibe una cantidad eficaz de principios activos a base de terpeno durante el transcurso de varias horas después de su ingesta.



A continuación se describe un método preferente para preparar la composición de múltiples partículas. El núcleo por lo general se prepara mediante granulación en estado húmedo de los materiales de núcleo en una masa húmeda, extruyendo la masa húmeda para formar una fracción extruida, corte de la fracción extruida en una pluralidad de piezas de núcleo, y esferonizando las piezas de núcleo. Las piezas de núcleo esferonizadas a continuación se secan en una secadora tal como una secadora de lecho fluido para retirar la mayor parte del agua. Si se desea, los núcleos esferonizados secos a continuación se tamiza para separar núcleos de diferentes tamaños.

Los núcleos esferonizados secos a continuación se revisten con el material de subrevestimiento proteico. Una forma de aplicar el material de subrevestimiento a los núcleos es preparar una solución de subrevestimiento y pulverizar la solución de subrevestimiento sobre los núcleos. Existen diversos métodos convencionales para realizar esto, pero el método preferente es el método de revestimiento de Wurster o revestimiento en lecho fluido (pulverización de la parte superior o pulverización de la parte inferior). Posteriormente se permite que la solución de subrevestimiento se sé que es sobre los núcleos, dejando cada núcleo revestido con una película proteica continua, fina. Si se desea, los núcleos subrevestidos se tramitan para separarlos en diferentes tamaños.

El revestimiento entérico a continuación se aplica a los núcleos subrevestidos. Un medio para aplicar el revestimiento entérico es pulverizarlo sobre los núcleos subrevestidos. Existen diversos métodos convencionales para hacer esto, pero el método preferente es el método de revestimiento de Wurster o revestimiento en lecho fluido. Las partículas revestidas entéricas posteriormente se secan. Durante el proceso de revestimiento entérico, los núcleos se calientan preferentemente en un entorno que es de aproximadamente 20 grados C a aproximadamente 50 grados C para curar los materiales de revestimiento entérico por encima de sus  $T_g$ .

Un revestimiento de acabado se puede aplicar sobre las partículas revestidas entéricas si se desea. Una forma de aplicar el revestimiento de acabado es pulverizarlo sobre los núcleos revestidos entéricos. Existen diversos métodos convencionales para hacer esto, pero el método preferente es el método de revestimiento de Wurster o revestimiento en lecho fluido.

Otro aspecto del método de la invención es un método para tratar un trastorno gastrointestinal. Este método comprende la administración de una composición de múltiples partículas que incluye un subrevestimiento proteico entre el núcleo y el revestimiento entérico a un sujeto. Como se ha mencionado anteriormente, existen diversos medios de administración que se pueden usar, incluyendo la administración enteral, administración a través de un tubo de alimentación, y administración en alimento.

La composición de múltiples partículas se puede administrar por vía enteral mediante el uso de un lado forma de dosificación oral convencional tal como un comprimido, comprimido oblongo, cápsula, o sobrecito, entre otros.

Otro medio enteral para administrar la composición de múltiples partículas, ya sea por vía oral o mediante un tubo, es un producto alimentario médico. En el producto alimentario médico, la composición de múltiples partículas se mezcla con un vehículo o alimentario ácido tal como zumo de manzana u otro vehículo ácido que evite la liberación prematura de los principios activos.

Aunque muchas de las realizaciones más específicas que han descrito los inventores incluyen aceite de menta, L-mentol, y/o aceite de alcaravea, alguien que tenga una experiencia habitual en la materia entenderá que el uso de un subrevestimiento proteico generalmente se puede aplicar a otros muchos principios activos a base de terpeno farmacéuticamente activos porque presentan la misma dificultad; en particular, porque son volátiles, es difícil prepararlos en formas de dosificación de múltiples partículas con estabilidad térmica.

## Ejemplos

La presente sección proporciona ejemplos específicos de la composición de múltiples partículas y aspectos del método de la invención. Estos ejemplos se proporcionan para ampliar ciertos aspectos idealizaciones preferentes de la invención, pero el alcance de la invención no se limita a lo que enseñan estos ejemplos.

### Ejemplo 1: Preparación de una Composición de Múltiples Partículas

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

Se mezclaron 33,25 kg de MCC, 1,75 kg de metil celulosa, y 15 kg de aceite de menta con agua para formar una masa húmeda. La masa húmeda se granuló en un granulador de alto cizallamiento. La masa húmeda granulada a continuación se extruyó y se esferonizó. Las partículas esferonizadas posteriormente se secaron en una secadora de lecho fluido para formar núcleos sin revestir. La temperatura de secado fue aproximadamente 16 grados C.

Los núcleos sin revestir se revistieron con el método Wurster con 37 kg de una composición de subrevestimiento que contenía aproximadamente un 15 % de gelatina de hueso ácida y agua de calidad USP al 85 % y se secó.

Los núcleos subrevestidos se revistieron con el método Wurster con 31 kg de una suspensión de revestimiento entérico al 20 % en p/p que contenía KOLLICOAT® MAE 30 DP, PlasACRYL® T20, citrato de trietilo de calidad USP, y agua purificada de calidad USP. La cantidad en peso de los sólidos secos de KOLLICOAT® MAE 30 DP fue aproximadamente 5,4 kg. El peso de los sólidos secos de citrato de trietilo fue aproximadamente 0,28 kg. El peso de los sólidos secos de PlasACRYL® T20 fue aproximadamente 0,5 kg. A continuación los núcleos revestidos entéricos secaron a aproximadamente 40 grados C.

Los núcleos revestidos entéricos se revistieron con el método Wurster con 26 kg de una solución de revestimiento de acabado que contenía aproximadamente un 10 % en p/p de hidroxil propil metil celulosa y un 90 % de agua de calidad USP y se secaron a aproximadamente 40 grados C.

### **Ejemplo 2: Ensayo de Estabilidad de la Composición de Múltiples Partículas del Ejemplo 1**

La composición de múltiples partículas que se ha descrito en el Ejemplo 1 posteriormente se sometió al ensayo para asegurar que el subrevestimiento de gelatina evitaba que el aceite de menta se evaporara y dejara el núcleo cuando se almacenaba a temperaturas elevadas durante un largo periodo de tiempo.

En el primer conjunto de experimentos, los inventores prepararon cápsulas que contenían la composición de múltiples partículas y las almacenaron a 40 grados C y una humedad relativa de un 75 % durante cuatro semanas. Cada semana, los inventores midieron la cantidad de aceite de menta en una selección de las cápsulas. La **FIG. 1** muestra los resultados de este estudio como un gráfico del número de miligramos de L-mentol por cápsula como una función del tiempo. Los resultados muestran que la cantidad de L-mentol en las cápsulas permanecía más o menos constante a aproximadamente 34 mg durante el periodo de cuatro semanas. Esto demuestra que el subrevestimiento de gelatina mantiene la integridad del núcleo.

En el segundo conjunto de experimentos, los inventores simularon el entorno gastrointestinal y midieron el perfil de disolución de la composición de múltiples partículas para asegurar que el revestimiento entérico funcionaba y que casi todo el aceite de menta se podría liberar desde el núcleo en aproximadamente 8,5 horas. Se trató de un estudio de disolución en dos etapas convencional en el que la muestra se puso en un medio ácido (HCl 0,1 N) durante aproximadamente dos horas y posterior que se colocó en medio neutro (pH = 6,8) para el resto del periodo de tiempo.

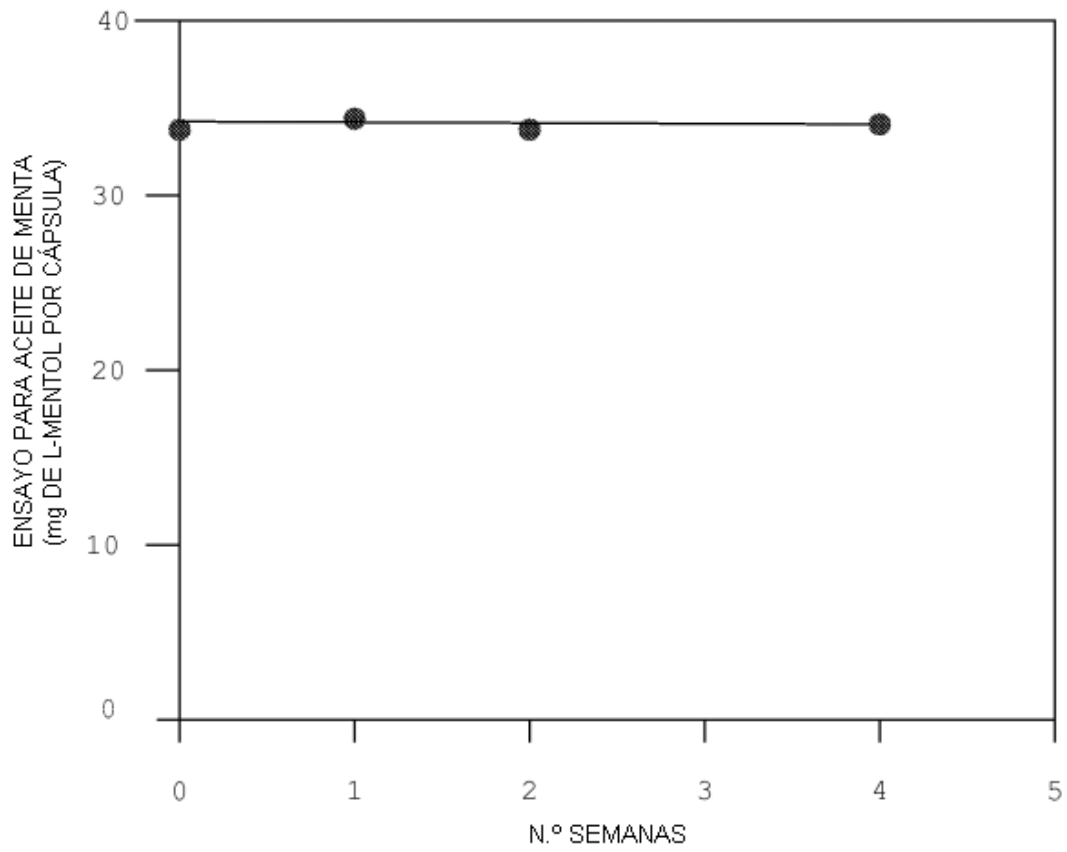
Los resultados de este experimento se muestran en la **FIG. 2** como el % de liberación de aceite de menta, informado como el número de mg de L-mentol en el tiempo. Después de dos horas en el medio ácido, cada una de las cosas sometida a ensayo presentaba una liberación de solamente aproximadamente un 10 % o menos del aceite de menta, lo que indica que el revestimiento entérico estaba intacto y funcionaba normalmente. Durante las siguientes 6,5 horas en el medio neutro, el aceite de menta se liberó gradualmente desde el núcleo.

A menos que se defina de otro modo, se pretende que todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tengan el mismo significado que normalmente se entiende en la técnica a la que pertenece la presente invención y en el momento de su presentación. Aunque diversos métodos y materiales similares o equivalentes a los que se describen en el presente documento se pueden usar en la práctica un ensayo de la presente invención, se describen métodos y materiales adecuados.

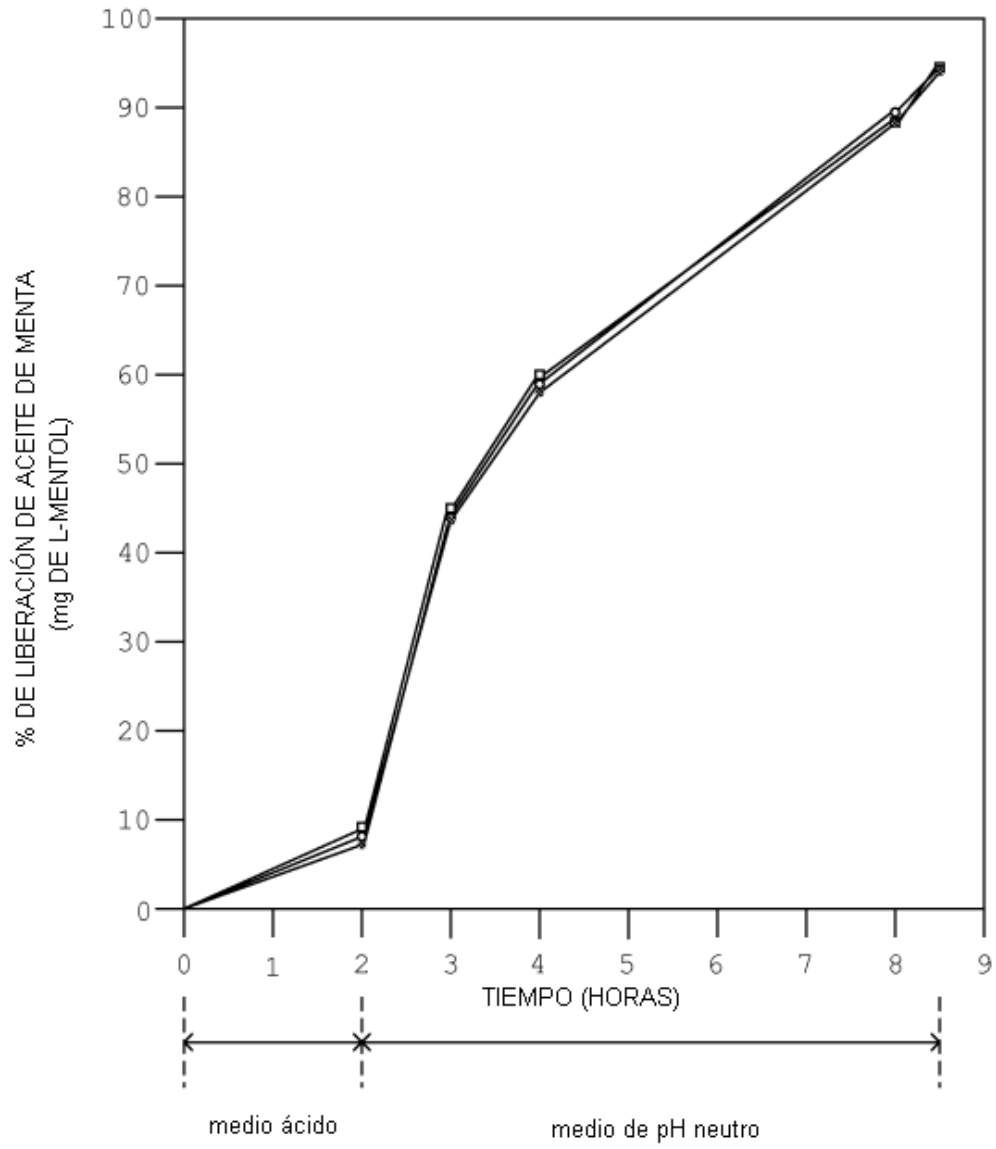
**REIVINDICACIONES**

1. Una composición de múltiples partículas que comprende una pluralidad de núcleos revestidos entéricos individuales que contienen uno o más principios activos a base de terpeno y que tienen una capa de subrevestimiento proteico continuo que cubre los núcleos individuales y que separa los núcleos individuales de sus respectivos revestimientos entéricos.
2. La composición de múltiples partículas de la reivindicación 1, en la que los núcleos revestidos entéricos comprenden adicionalmente:
- (a) un inhibidor de bomba de protones;
  - (b) un antiinflamatorio; o
  - (c) un inmunosupresor.
3. La composición de múltiples partículas de la reivindicación 1, en la que el uno o más principios activos a base de terpeno incluyen:
- (a) aceites esenciales que contienen terpeno y/o L-mentol;
  - (b) aceite de menta y/o L-mentol;
  - (c) L-mentol y aceite de alcaravea;
  - (d) L-mentol y aceite de menta;
  - (e) aceite de menta y aceite de alcaravea;
  - (f) L-mentol y extracto de té verde que contiene galato de epigallocatequina; o
  - (g) L-mentol de una fuente de L-mentol puro en al menos un 80 % disuelto en un aceite esencial.
4. La composición de múltiples partículas de la reivindicación 1, en la que el núcleo revestido entérico es esférico y tiene un diámetro no superior a 3 mm.
5. La composición de múltiples partículas de la reivindicación 1, en la que los núcleos comprenden de un 10 % en p/p a un 35 % en p/p del uno o más principios activos a base de terpeno, de un 40 % en p/p a un 75 % en p/p de celulosa microcristalina; el subrevestimiento comprende de un 3,5 % en p/p a un 25 % en p/p de los núcleos revestidos entéricos; y el revestimiento entérico comprende de un 2 % a un 35 % en p/p de los núcleos revestidos entéricos.
6. La composición de múltiples partículas de la reivindicación 5, en la que:
- (a) el subrevestimiento proteico comprende una película de gelatina continua adherida al núcleo;
  - (b) el subrevestimiento proteico es un gel proteico seco; o
  - (c) la capa de subrevestimiento proteico continuo que cubre el núcleo es adecuada para evitar que el uno o más principios activos a base de terpeno se mezclen con el revestimiento entérico.
7. La composición de múltiples partículas de la reivindicación 5, en la que el revestimiento entérico tiene una temperatura de transición vítrea más elevada que un punto de ebullición o punto de sublimación estándar del uno o más principios activos a base de terpeno.
8. Un método para preparar una composición entérica de múltiples partículas revestida, el método comprendiendo:
- revestir un núcleo que contiene uno o más principios activos a base de terpeno farmacéuticamente activos con un material proteico líquido;
  - secar el material proteico líquido en el núcleo para formar un núcleo subrevestido; y
  - aplicar un revestimiento entérico sobre el núcleo subrevestido.
9. El método de la reivindicación 8, en el que:
- (a) el material proteico comprende gelatina;
  - (b) el material proteico líquido es una solución que contiene al menos aproximadamente un 35 % de gelatina;
  - (c) el núcleo se reviste mediante pulverización del material líquido proteico sobre el núcleo;
  - (d) el núcleo se prepara mezclando la una o más sustancias que contienen terpeno farmacéuticamente activas con agua y excipientes farmacéuticamente aceptables para formar una masa húmeda, extruyendo la masa húmeda, esferonizando la masa húmeda extruida, y secando las piezas esferonizadas resultantes;
  - (e) la una o más sustancias que contienen terpeno farmacéuticamente activas se seleccionan entre aceite de menta, aceite de alcaravea, L-mentol, o una combinación de los mismos; o
  - (f) la aplicación del revestimiento entérico sobre el núcleo subrevestido incluye calentar el núcleo revestido entérico a al menos una temperatura de transición vítrea del revestimiento entérico sin liberar el uno o más principios activos a base de terpeno del núcleo.

10. El método de la reivindicación **8**, en el que los principios activos a base de terpeno incluyen:
- (a) aceites esenciales que contienen terpeno y/o L-mentol;
  - (b) aceite de menta y/o L-mentol;
  - 5 (c) una mezcla de L-mentol y aceite de alcaravea; o
  - (d) L-mentol y aceite de alcaravea, el L-mentol proviniendo de una fuente de L-mentol puro al menos en un 80 %.
11. El método de la reivindicación **8**, en el que el núcleo revestido entérico es esferoideo y tiene un diámetro no superior a 3 mm.
- 10 12. Una composición de múltiples partículas de cualquiera de las reivindicaciones **1** a **7** para uso en un método para tratar un trastorno gastrointestinal en un sujeto.
13. La composición de múltiples partículas para uso de acuerdo con la reivindicación **12**, en la que
- 15 (a) la composición se administra por vía enteral; o
  - (b) la composición de múltiples partículas se mezcla con un vehículo ácido antes de su administración.
14. La composición de múltiples partículas de la reivindicación **1**, en la que
- 20 (a) el uno o más principios activos a base de terpeno incluyen L-mentol;
  - (b) la capa de subrevestimiento proteico es una película de gelatina continua;
  - (c) los núcleos revestidos entéricos individuales son esferoideos y tienen un diámetro no superior a 3 mm;
- 25 en la que el subrevestimiento es eficaz para evitar que el L-mentol penetre esencialmente en el subrevestimiento y entre en contacto con el revestimiento entérico cuando se almacena a una temperatura de 40 °C y una humedad relativa de un 75 % entre 1 día y 30 días.



**FIG. 1**



**FIG. 2**