

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 775 076**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16

(2006.01)

A61K 9/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.12.2015** **PCT/FR2015/053345**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2016** **WO16097525**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2015** **E 15817481 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.02.2020** **EP 3233060**

54 Título: **Liberación controlada de sustancias activas**

30 Prioridad:

15.12.2014 FR 1462413

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.07.2020

73 Titular/es:

**SOCIÉTÉ D'EXPLOITATION DE PRODUITS POUR
LES INDUSTRIES CHIMIQUES SEPPIC (100.0%)
75 Quai d'Orsay
75321 Paris Cedex 7, FR**

72 Inventor/es:

**DUCCINI, YVES y
TROUVE, GÉRARD**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

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

ES 2 775 076 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

Liberación controlada de sustancias activas

- 5 La presente invención se refiere a la liberación de principios activos farmacéuticos, alimentarios o veterinarios en el cuerpo humano o animal según una cinética totalmente controlada y que enmascara los sabores desagradables por una tecnología de perlado ("prilling" en inglés) o de revestimiento por fusión ("hot melt coating" en inglés).
- 10 La industria farmacéutica, la industria de los complementos alimentarios y la industria veterinaria emplean formulaciones que tienen cada vez más moléculas complejas, de sabor frecuentemente desagradable, a veces frágiles, y que se deben difundir en los organismos según una cinética bastante particular.
- 10 Efectivamente, para aportar las ventajas nutricionales o terapéuticas apuntadas, las moléculas introducidas en cápsulas, cápsulas de gelatina, comprimidos, incluso en el nutriente no se deben disolver a la misma velocidad y en el mismo entorno.
- 15 Particularmente, las moléculas se destruyen cuando circulan en el estómago humano o en el del animal. Su pH muy ácido y la presencia de jugos digestivos y enzimas hacen que pocas moléculas consiguen atravesar intactas el paso por este órgano, que va a durar una o dos horas en el ser humano y mucho más tiempo en el rumiante.
- 15 Además, la toma de medicamento o de complemento alimentario está asociada frecuentemente a una ingesta de alimento (casi sistemática en el caso del animal) que incrementa, además, las reacciones químicas que pueden degradar ciertas moléculas.
- 20 A la inversa, la liberación rápida de una parte o de toda la cantidad de materia activa se requiere a veces de manera a obtener un efecto casi inmediato. Este es el caso, por ejemplo, de los antivomitivos, los antiálgicos o los antiinflamatorios no esteroideos.
- 25 En ciertos casos, se desea conferir a la molécula introducida una propiedad denominada gastro-resistente. Entonces es deseable que la molécula activa no se libere más que después del paso por el estómago, siendo este el caso de moléculas frecuentemente frágiles y que actúan sobre la digestión como los antioxidantes, los antibacterianos, las fuentes que regeneran la flora intestinal (prebióticos) y las que facilitan su crecimiento (probióticos), ciertos antibióticos y antiinflamatorios. Frecuentemente, el experto en la materia quiere incluso controlar en qué lugar del intestino se va a liberar la molécula activa. El intestino es muy largo y el tiempo de tránsito puede ser importante.
- En el caso de los rumiantes, se estima entre cuatro y cinco horas en el intestino delgado y entre cuarenta y sesenta horas en el intestino grueso. Regular a qué velocidad y, por lo tanto, en qué lugar del intestino se libera la molécula activa es muy difícil pero muy beneficiosa para la eficacia de la molécula.
- 30 Muchas moléculas utilizadas en farmacia, los complementos alimentarios o los productos veterinarios tienen además un sabor desagradable, amargo o astringente. El experto en la materia podrá camuflar estos sabores controlando al mismo tiempo, como ya se ha descrito antes, las cinéticas de difusión en el organismo.
- 35 Además de los ejemplos de moléculas medicamentosas, ya descritos, el empobrecimiento de la nutrición conduce a las empresas del alimento propiamente dicho, a reunir en sus productos moléculas de las que carece el ser humano o animal. Muchas moléculas, cuando se utilizan en estado puro, tienen un sabor desagradable o son demasiado frágiles para resistir en el estómago o en los procedimientos de fabricación de los alimentos (cocción, pasteurización, atomización ...).
- Se pueden citar una vez más los pro- y pre-bióticos y también los antioxidantes, las vitaminas, las sales minerales, ciertos aminoácidos.
- 40 Por los expertos en la materia han sido desarrollados numerosas soluciones de encapsulamiento, absorción o revestimiento con película para resolver los problemas anteriormente descritos.
- Nada es totalmente satisfactorio y, sobre todo, nada resuelve a la vez los problemas del sabor y de la liberación muy precisa en el sistema digestivo.
- 45 Entre estas soluciones se pueden citar: la absorción sobre soportes porosos tales como las sílices, las celulosas, los polimetacrilatos o poliacrilatos.
- Los mayores inconvenientes de la absorción sobre soporte poroso son:
- la escasa cantidad de activo absorbido,
 - las granulometrías de los soportes que hacen perceptible su utilización por el consumidor,
 - la imposibilidad de absorber ciertos activos,

- la casi imposibilidad de controlar la liberación que es generalmente por "intercambio" entre el producto absorbido y el medio que lo rodea.

Añadamos que frecuentemente el sabor es aún perceptible.

5 El revestimiento con película de los materiales activos por soluciones de azúcares o polímeros mediante técnicas denominadas "pan coating" es de lejos la técnica más utilizada en la industria farmacéutica para enmascarar el sabor y hacer especialmente comprimidos gastro-resistentes.

10 La técnica que consiste en revestir núcleos sólidos con películas de cera (o "hot melt coating") es igualmente conocida. Se pueden citar, por ejemplo, las patentes de la sociedad Balchem número WO 2004/060074 A1 o US6835397. La técnica descrita en estas patentes alude a los productos autoemulsionantes como excipientes de revestimiento con película. Además, no es posible regular con precisión las liberaciones de los activos y la técnica requiere que el activo sea expuesto a un calor importante durante varios minutos, lo que puede generar entonces su degradación. Por último, el efecto conjunto de enmascaramiento del sabor no ha sido descrito.

15 Esta técnica no permite regular la velocidad de liberación más que, de otro modo, ajustando la cantidad de cera depositada sobre el núcleo, lo que puede resultar problemático si se desea una liberación durante largos periodo de tiempo, puesto que la liberación es inversamente proporcional a la cantidad de cera depositada.

Por último, el "prilling" es una tecnología que permite la formación de microbolas constituidas por un principio activo disperso en una cera. Se describe en algunos artículos y patentes, pero generalmente esta tecnología se efectúa con ayuda de ceras comerciales y no permite regular la velocidad de disolución en el organismo. Sirve solamente para un enmascaramiento del sabor y una liberación ralentizada se menciona sin mayor precisión.

20 Como ejemplo, se puede citar la patente CN 101513392 en la cual se han listado muchos excipientes que se pueden utilizar, pero que no pretende regular su velocidad de liberación.

El documento WO2007018943 divulga en cuanto a éste una composición farmacéutica que comprende un sustrato sólido con una capa de un activo como la progesterona, una mezcla de un tensioactivo hidrófilo (Solulan C-24 HLB = 14) y dos componentes lipófilos (ácido desoxicólico y monoglicéridos destilados HLB=4).

25 Es por lo que la invención tiene por objeto una composición insoluble en agua, de aspecto sólido a una temperatura inferior o igual a 20°C, la cual por 100% de su masa comprende:

- X1% en masa de al menos un tensioactivo lipófilo que tiene un valor HLB, H1 superior o igual a 1 e inferior a 10;
- X2% en masa de al menos un tensioactivo hidrófilo que tiene un valor HLB, H2 superior o igual a 10 e inferior o igual a 20;

30 caracterizada por el hecho de que su $HLB = X1.H1 + X2.H2$, variando X1 y X2 de 2 a 60, y caracterizada porque está exenta de polímero acrílico y/o de succinato acetato, y caracterizada porque:

- dicho al menos un tensioactivo lipófilo es un estearato de sorbitano, y
- dicho tensioactivo hidrófilo se elige entre los ésteres de sorbitano etoxilados, los alcoholes o ácidos etoxilados, los ésteres de poliglicerol, los éteres de glucosa, los polímeros de bloque de óxidos de etileno y propileno.

35 Además, según otros modos de realización, la invención tiene también por objeto:

- Una composición tal como la definida anteriormente, caracterizada porque H1 es superior o igual a 3,4 e inferior o igual a 6, y H2 es superior o igual a 14 e inferior o igual a 16.
- Una composición tal como la definida anteriormente, caracterizada porque comprende dos a cinco tensioactivos que tiene cada uno un HLB, Hi, y una proporción en masa de Hi tal que el valor HLB de dicha composición es igual a $\sum Xi.Hi$, con i comprendido entre 2 y 5, xi comprendido entre 2% y 60% y $\sum Xi \leq 100\%$.
- Una composición tal como la definida anteriormente, caracterizada porque dicho al menos un tensioactivo lipófilo se elige entre:

40 - los ésteres de ácidos grasos y los azúcares; eligiéndose dichos ácidos grasos entre los ácidos esteárico, palmítico, cetoesteárico, araquídico, behénico; siendo dichos azúcares, por ejemplo, glucosa, sorbitol, manitosa, manitol, sacarosa, manosa, xilitol o xilosa;

- los ésteres de ácidos grasos y glicerol, eligiéndose dichos ácidos grasos entre los ácidos esteárico, palmítico, cetoesteárico, araquídico, behénico;

- los éteres de alcohol graso y azúcares, siendo los alcoholes grasos los alcoholes esteárico, palmítico, cetoesteárico, araquídico, behénico; siendo dichos azúcares, por ejemplo, azúcares reductores, y más particularmente glucosa, xilosa, arabinosa, manosa o sacarosa;

5 - las sales divalentes de los ácidos grasos tales como las sales de magnesio, de cinc o de cadmio de los ácidos esteárico, palmítico, cetoesteárico, araquídico, behénico;

- los alcoholes grasos condensados con óxido de propileno y/u óxido de butileno;

- los copolímeros de alcóxidos de bloque (etileno, propileno, butileno...), ricos en óxido de propileno o butileno.

Una composición tal como se ha definido anteriormente se caracteriza porque dicho al menos un tensioactivo lipófilo es un estearato de sorbitano.

10 • Una composición tal como se ha definido anteriormente, se caracteriza porque ésta comprende, además, hasta 100% de su masa, una cantidad de aditivos tales como un perfume, un aroma, un apetecedor, un colorante, un pigmento o un diluyente sólido a una temperatura inferior o igual a 20°C tal como un aceite vegetal hidrogenado como los aceites de soja, ricino, colza o palma hidrogenada, una manteca de karité, una cera comercial como cera de abeja o cera de carnaúba.

15 La presente invención tiene también por objeto:

• Una formulación galénica de liberación controlada que, por 100% de su masa, comprende:

- de 20% a 95% en masa de al menos una sustancia activa farmacéutica, alimentaria o veterinaria; y

- de 5% a 80% en masa de una composición tal como se ha definido anteriormente.

• Una formulación tal como se ha definido anteriormente, caracterizada porque, por 100% de su masa, comprende:

20 - de 50% a 90% en masa de al menos una sustancia activa farmacéutica, alimentaria o veterinaria; y

- de 10% a 50% en masa de una composición tal como se ha definido anteriormente.

25 • Una formulación tal como se ha definido anteriormente, caracterizada porque la sustancia activa se elige entre los antiulcersos, antidiabéticos, anticoagulantes, antitrombóticos, hipolipidémicos, antiarrítmicos, vasodilatadores, antiangínicos, antihipertensores, vasoprotectoras, antibióticos, antifúngicos, antivirales, anticancerosos, antiinflamatorios, analgésicos, antiepilépticos, antiparkinsonianos, neurolépticos, hipnóticos, ansiolíticos, psicoestimulantes, antimigrana, antidepresivos, antitusivos, antihistamínicos o antialérgicos.

30 • Una formulación tal como se ha definido anteriormente, caracterizada porque la sustancia activa se elige entre los compuestos siguientes: metaformina, ácido acetilsalicílico, pentoxifilina, prazosina, acyclovir, nifedipina, diltiazem, naproxeno, ibuprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, fenoprofeno, indometacina, diclofenac, fentiazac, estradiol valerato, metoprolol, silpirida, captopril, cimetidina, zidovudina, nicardipina, terfenadina, atenolol, salbutamol, carbamazepina, ranitidina, enalapril, simvastatina, fluoxetina, alprazolam, famotidina, ganciclovir, famciclovir, espironolactona, 5-asa, quinidina, morfina, pentazocina, paracetamol, omeprazol, metoclopramida y sus mezclas.

35 • Una formulación tal como se ha definido anteriormente, caracterizada porque la sustancia activa se elige entre una lista de activos nutricionales fortificantes, antioxidantes, estimulantes tales como sales minerales, especialmente sales de hierro, vitaminas, urea, cafeína.

La presente invención tiene igualmente por objeto la utilización de una composición tal como se ha definido anteriormente para el encapsulamiento de una sustancia activa farmacéutica, alimentaria o veterinaria en una formulación galénica de liberación controlada.

40 Por último, la presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de una formulación tal como se ha definido anteriormente, la cual comprende las etapas siguientes:

a) una composición tal como se ha definido anteriormente se calienta a una temperatura superior o igual a 40°C para hacer que dicha composición se funda;

45 b) mezcladura de la sustancia activa farmacéutica, alimentaria o veterinaria en la composición fundida procedente de la etapa a);

c) refrigeración de la mezcla con el fin de obtener el encapsulamiento o revestimiento de dicha sustancia activa;

caracterizado porque los valores de HLB de los tensioactivos y sus proporciones en masa en la composición introducida en la etapa a) se eligen en función de la duración precisa de la liberación ulterior de dicha sustancia activa.

5 Por composición cerosa se entiende una composición insoluble o poco soluble en agua y sólida a la temperatura ambiente (es decir 20°C).

10 La elección de la relación másica entre los dos tipos de tensioactivos permite controlar la velocidad de disolución de la película cerosa depositada sobre un núcleo en el caso de una utilización por "hot melt coating" o la velocidad de disolución de la microbola formada por "prilling". La velocidad de liberación de los principios activos contenidos en los núcleos o en las microbolas está directamente ligada a la velocidad de disolución de las películas o microbolas cerosas obtenidas según estas técnicas.

15 La ventaja de la composición objeto de la presente invención es el control muy preciso de las velocidades de liberación de una molécula activa en el sistema digestivo humano o animal, al mismo tiempo que enmascara el sabor de dicha molécula. Incluso se puede obtener un efecto retardado que permita una liberación nula durante el tránsito estomacal para no comenzar a liberar el activo más que en el intestino. Se va a poder "modular" esta liberación en función del lugar del intestino que se tiene como diana.

Esta regulación "fina" de la liberación del activo en el sistema digestivo se hace gracias a una mezcla de varios tensioactivos sólidos a la temperatura ambiente y elegidos en función de su respectivo valor HLB. Los tensioactivos hidrófilos se caracterizan por un valor del HLB superior o igual a 10. Los tensioactivos lipófilos tienen un valor del HLB superior o igual a 1 e inferior a 10.

20 Las composiciones cerosas según la invención comprenden generalmente un mínimo de dos tensioactivos, pero puede ser que las composiciones integren más de dos tensioactivos diferentes. La mezcla de estos tensioactivos, haciendo variar a la vez sus composiciones para obtener mezclas de HLB muy precisas y sus proporciones en la mezcla, es la que va a permitir un control muy fino de la liberación del activo elegido, al mismo tiempo que conserva las propiedades de enmascaramiento del sabor.

25 Según un modo particular de la invención, la propiedad de gastroresistencia no se obtiene, como en la mayoría de las publicaciones, por la utilización de polímeros acrílicos o succinatos acetatos, sino por la elección juiciosa de tensioactivos que tengan un valor HLB que varíe con el pH.

Entre los tensioactivos lipófilos utilizables, se pueden citar:

30 Los ésteres de ácidos grasos sólidos a la temperatura ambiente y los azúcares; eligiéndose dichos ácidos grasos entre los ácidos esteárico, palmítico, cetosteárico, araquídico behénico; siendo dichos azúcares, por ejemplo, glucosa, sorbitol, manitosa, manitol, sacarosa, manosa, xilitol o xilosa.

35 Se pueden citar más particularmente los ésteres de sorbitol y ácido palmítico comercializados bajo el nombre de marca Montane™40, los éteres de sorbitol y ácido esteárico comercializados bajo el nombre de marca Montane™60 y Montane™65. Los éteres de ácidos grasos y glicerol, eligiéndose estos ácidos grasos entre los ácidos esteárico, palmítico, cetosteárico, araquídico, behénico.

Los éteres de alcohol graso y azúcares. Los alcoholes grasos particularmente útiles son los alcoholes esteárico, palmítico, cetosteárico, araquídico, behénico; siendo dichos azúcares, por ejemplo, azúcares reductores y más particularmente la glucosa, la xilosa, la arabinosa, la manosa o la sacarosa.

40 Las sales divalentes de los ácidos grasos tales como las sales de magnesio, de cinc o de cadmio de los ácidos esteárico, palmítico, cetosteárico, araquídico, behénico.

Los alcoholes grasos sólidos a la temperatura ambiente (20°C) condensados con el óxido de propileno y/u óxido de butileno.

Los polímeros de bloques de alcóxidos (etileno, propileno, butileno...), ricos en óxido de propileno y/o de butileno.

Entre los tensioactivos hidrófilos utilizables, están:

45 • Los derivados etoxilados de los compuestos mencionados anteriormente, que tienen un número de motivos de óxido de etileno superior o igual a cinco, preferentemente superior a diez, preferentemente igual a veinte. Se pueden citar más particularmente los derivados etoxilados que tienen un número de motivos de óxido de etileno superior o igual a cinco, preferentemente superior o igual a diez, preferentemente igual a veinte, los ésteres de ácidos grasos sólidos a la temperatura ambiente y azúcares; eligiéndose dichos ácidos grasos entre los ácidos esteárico, palmítico, cetosteárico, araquídico, behénico; siendo dichos azúcares, por ejemplo, sorbitol, manitol o xilitol. Se pueden citar también más particularmente los ésteres etoxilados de ácido esteárico y sorbitol con 20 moles de óxido de etileno y comercializados bajo los nombres de marca Montanox™60 y Montanox™65, los ésteres etoxilados de ácido palmítico y sorbitol con 20 moles de óxido de etileno y comercializados bajo los nombres de

50

marca Montanox™40, los ésteres etoxilados de ácido esteárico y sorbitol con 20 moles de óxido de etileno y comercializados bajo los nombres de marca Montanox™60 y Montanox™65.

- Los ésteres de poliglicerol formados por condensación de un ácido graso elegido entre los ácidos esteárico, palmítico, cetosteárico, araquídico, behénico y un poliglicerol que comprende al menos tres motivos de glicerol.

5 • Los alcoholes grasos alcoxilados formados por condensación de alcoholes sólidos a la temperatura ambiente y óxido de etileno y/u óxido propileno, ricos en óxido de etileno.

- Los copolímeros de bloque alcoxilados (etileno, propileno, butileno...) ricos en óxido de etileno.

- Los tensioactivos cuyo valor HLB varía con el pH, que se pueden elegir entre las familias siguientes:

10 - ácidos grasos (lipófilos a pH inferior a aproximadamente 4 e hidrófilos a pH superiores a aproximadamente 5). Los ácidos grasos preferidos son los ácidos esteárico, palmítico, cetosteárico, araquídico, behénico.

- sales monovalentes de sodio, potasio de ácidos grasos tales como los ácidos esteárico, palmítico, cetosteárico, araquídico, behénico.

15 - los tensioactivos que resultan de la reacción de N-acilación entre un cloruro de ácido graso o un éster metílico de ácido graso o un ácido graso y al menos un aminoácido o al menos un péptido o al menos un hidrolizado de proteína o al menos una proteína o al menos un hidrolizado de péptido, más particularmente los agentes que resultan de la reacción de N-acilación entre un cloruro de ácido graso o un éster metílico de ácido graso o un ácido graso y al menos un aminoácido, denominados también N-acilato de aminoácidos o lipoaminoácidos.

Los HLB son magnitudes aditivas. Una composición constituida por dos tensioactivos respectivos H1 y H2 en proporciones ponderales respectivas x1 y x2 se caracteriza, por lo tanto, por una HLB_c calculable por la fórmula:

20
$$HLB_c = x_1 * H_1 + x_2 * H_2$$

La presente invención tiene también por objeto un método que consiste en dispensar, suspender o emulsionar el material del cual se quiere enmascarar el sabor y controlar la liberación en una mezcla de tensioactivos fundidos y dejar caer gota a gota dicha mezcla por boquillas en una corriente de nitrógeno líquido o de aire refrigerado con nitrógeno líquido. El diámetro de las boquillas se elegirá de tal manera que sea aproximadamente la mitad del de las microbolas deseadas. Así, se elegirán preferentemente boquillas con diámetros comprendidos entre 50 µm y 1000 µm, preferentemente entre 100 µm y 500 µm.

Una variante de este proceso consiste en llevar la mezcla cerosa fundida, que comprende los tensioactivos y la sustancia activa, a la superficie de un disco que gira a velocidad controlada; la velocidad del disco provoca por centrifugación la formación de microgotitas que se van a solidificar y dar lugar a microbolas sólidas durante su caída en una corriente de aire frío o en nitrógeno líquido.

Otra forma de ejecutar la invención es depositar sobre el material activo una capa de esta mezcla de tensioactivos fundidos por medio de una mesa de refrigeración equipada con cortinas de dispersión o boquillas de vaporización. Para esta operación, se puede utilizar igualmente una turbina para el revestimiento con película.

35 En los dos casos, el material fundido que contiene el activo en suspensión (caso de un polvo), disuelto (caso de un líquido hidrófugo) o emulsionado (caso de un líquido hidrófilo), se va a solidificar inmediatamente y revestir o encapsular el material activo. Estas dos tecnologías van a dar lugar a granulados o bolas de material activo encapsulado.

Estas tecnologías se pueden mejorar de la siguiente manera: haciendo vibrar las boquillas se pueden obtener bolas del mismo tamaño (granulometría monodispersa), lo que hace también más fácil su utilización eventual en tabletas o comprimidos.

Pero también se pueden incorporar a las mezclas de tensioactivos aromas que aumenten el poder de atracción del producto para los animales o los niños pequeños.

Ejemplo 1: Liberación controlada y enmascaramiento del sabor de un polvo metálico hidrófilo.

45 En este ejemplo, la sustancia activa a encapsular es un polvo hidrófilo constituido por un sulfato metálico. Se utiliza para reestablecer el equilibrio en metal durante una carencia, especialmente en el caso de niños pequeños.

Su sabor es un sabor muy astringente típico de las sales metálicas y, sobre todo, su carácter hidrófilo es tal que el producto se disuelve en menos de una hora en el estómago, haciendo imposible una administración continua durante el día y aumentando de forma brusca el contenido de metal en la sangre.

Dicho polvo hidrófilo está constituido, por ejemplo, por un sulfato de calcio, de manganeso, de cinc o de hierro.

Descripción de los trabajos:

Se utiliza una jeringuilla de 5 ml de vidrio equipada con una aguja 20 G con el fin de hacer gotear bolas de la mezcla de tensioactivos / polvo metálico fundido a 75°C, en agua fría. Después, la mezcla fundida se mantiene en la jeringuilla.

- 5 Se llega a preparar bolas de aproximadamente 2 mm de diámetro que, por 100% de su masa, contienen 50% en masa de polvo hidrófilo y 50% en masa de una mezcla de Montane 60/ Montanox 60 en una relación másica íntima de 90/10.

Se realizó una evaluación de la cinética de liberación por seguimiento de la conductividad. Se obtiene un resultado conforme a la demanda (80% a 100% de sustancia activa liberada entre seis horas y ocho horas).

- 10 Se prepararon dos muestras de 30 g de bolas y la tabla siguiente indica su composición másica por 100% de su masa.

Polvo hidrófilo	50%	50%
Montane 60*	50%	45%
Montanox 60**		5%

* Monoestearato de sorbitano fabricado por SEPPIC

** Monoestearato de sorbitano etoxilado con 20 moles de óxido de etileno fabricado por SEPPIC.

Evaluación de la velocidad de liberación del ion metálico

- 15 1 g de bolas se dispersa en 100 g de agua. Se observa la evolución de la conductividad en el tiempo. Los resultados se ilustran en la figura 1.

Testigo: solución con 0,5 g de polvo solo, en 100 g de agua: 3560 mS/cm.

Ejemplo 2: Encapsulamiento y enmascaramiento del sabor de un activo veterinario:

- 20 En este ejemplo el activo a proteger y encapsular es un antiparasitario veterinario (API). Este principio activo, administrado principalmente por vía enteral, es muy amargo, se detecta fácilmente por los felinos cuyo olfato y gusto son muy sensibles. Se presenta en forma de un polvo blanco con punto de fusión elevado (135°C) y es muy poco soluble en agua (200 mg/l a 20°C).

Como antiparasitario veterinario, se pueden citar por ejemplo los insectífugos de uso externo: aceites esenciales como el geraniol o el extracto de lavandina. Los insecticidas de uso interno: fiprolil, avermectina.

- 25 Otros ejemplos son los vermífugos y acaricidas como el febantel, la niclosamida, el pirantel. Un ejemplo muy bueno es el praziquantel.

- 30 El encapsulamiento tiene por objeto el enmascaramiento del sabor del principio activo durante aproximadamente 15 minutos. Esto implica una liberación muy débil del API (una cantidad que no excede de 10% en masa de API) durante este intervalo de tiempo mínimo de 15 minutos, pero se deberá liberar totalmente en el estómago del animal a pH 4 a 5 al cabo de una duración de una a dos horas después de la administración.

La concentración del principio activo en la matriz de encapsulamiento deberá aproximarse a 40% en masa.

Se evaluaron diferentes mezclas de tensioactivos hidrófilos y lipófilos, en asociación con 40% en masa de activo. Las formulaciones tienen por composición, para 100% de sus masas:

- | | | |
|----|-------------------------|-----------|
| | Principio activo: | 40% |
| 35 | Tensioactivo lipófilo: | 30% - 60% |
| | Tensioactivo hidrófilo: | 0% - 30% |

Tabla de los tensioactivos utilizados en los ensayos

Naturaleza	Nombre comercial	HLB	Carácter
Dibehenato de glicerol	Compritol 888 (Gatefossé)	1,8	lipófilo

Monobehenato de glicerol	Essai Seppic	2	lipófilo
Estearato de sorbitano	Montane 60 (Seppic)	4,7	lipófilo
Alcohol cetosteárico etoxilado (8 OE)	Simulsol 58 PHA (Seppic)	15,7	hidrófilo
Estearato de sorbitano etoxilado (20 OE)	Montanox 60 (Seppic)	14,9	hidrófilo

Protocolo experimental para la fabricación de las microbolas

- 5 Todos los utensilios utilizados se disponen en la estufa a 100°C. Los excipientes se funden en la estufa a 100°C. En un reactor caliente de 500 mL dispuesto en un baño maria sobre un agitador magnético termostatzado a 145°C se introducen bajo agitación los excipientes fundidos. La sustancia activa se añade y homogeneiza hasta obtener un líquido oleoso se aspecto amarillento o marrón. La mezcla fundida se refrigera, después se fragmenta y se tamiza para obtener microbolas sólidas.

La granulometría de las microbolas se caracteriza por difracción láser por su Dv90 (tamaño máximo del 90% de las partículas) y su Dv50 (diámetro medio de las partículas) con ayuda de un granulómetro MALVERN Mastersizer.

10 Protocolo experimental para la liberación del activo

El protocolo de disolución descrito en la farmacopea americana ha sido el siguiente. 100 g de microbolas se dispersan en un litro de solución acuosa a pH 5, mantenida a 37°C. Se efectúan tomas de muestras periódicamente y se dosifican por HPLC para su concentración de principio activo.

Composición y caracterización de las microbolas realizadas

15

Referencia	Composición ponderal			HLB microbola	Granulometría (µm)	
	Principio Activo	TA lipófilo	TA hidrófilo		Dv90	Dv50
1	40%	Dibehenato de glicerol 60%	0	1,8	900	ND
2	40%	Dibehenato de glicerol 60%	0	1,8	493	ND
3	50%	Dibehenato de glicerol 50%	0	1,8	872	ND
4	40%	Dibehenato de glicerol 50%	Alcohol cetosteárico 8 OE 10%	4,3	494	250
5	40%	Dibehenato de glicerol 40%	Alcohol cetosteárico 8 OE 20%	6,6	514	266
6	40%	Dibehenato de glicerol 30%	Alcohol cetosteárico 8 OE 30%	8,9	496	248
7	40%	Monobehenato de glicerol 60%	0	2	555	284
8	40%	Dibehenato de glicerol 40%	Estearato de sorbitano 20 OE 20%	6,3	498	252

Resultados de liberación del activo de los diferentes ensayos realizados

En las curvas de la figura 2 se puede ver que las diferentes composiciones probadas modifican totalmente los perfiles de liberación del principio activo.

5 Los ensayos 1 y 2, de composiciones idénticas, proporcionan perfiles de liberación superponibles, que muestran la reproducibilidad y la robustez del procedimiento. Permiten no liberar más que una parte ínfima del activo (hasta 4% en masa en 30 minutos) y, por lo tanto, un enmascaramiento eficaz del sabor. El ensayo 3 de igual composición cualitativa pero más cargado con principio activo, presenta un perfil de liberación ligeramente más rápido conforme a los principios de las leyes de difusión.

10 Las curvas permiten también constatar que, cuanto mayor sea el valor HLB de la microbola, más rápida es la liberación del activo.

Las composiciones que no contienen tensioactivo hidrófilo (y que no corresponden por lo tanto a la invención) como las 7, 1, 2 y 3 liberan efectivamente muy poco activo en el primer cuarto de hora, pero no liberan mucho más a continuación. Por lo tanto, el activo permanece en gran parte capturado en la cápsula y no es muy eficaz. La 15 composición que tiene el valor HLB más elevado (ensayo 6) libera prácticamente todo el activo en una hora, pero también mucho activo en quince minutos, lo que le confiere propiedades limitadas de enmascaramiento del sabor. Se trata, por lo tanto, de encontrar un buen compromiso, lo cual es el caso con las composiciones tales como 4, 5 y 8. Las composiciones apuntadas son las que liberan menos de 10% de activo en 15 minutos para tener el efecto de enmascaramiento del sabor, y más de 30% de activo en 45 minutos para tener una eficacia del principio activo en el 20 tubo digestivo.

Esta correlación se puede ver también en la gráfica de la figura 3, la cual muestra el porcentaje másico de activo liberado al cabo de 15 minutos en función del valor del HLB de las microbolas.

Durante la realización del producto acabado, se añadió un apetecedor para gatos a la solución de encapsulamiento por "prilling" de tensioactivos, para incrementar más la atracción del producto por los animales.

25 La adición del apetecedor en dosis de 0,5% no ha modificado ni las condiciones de "prilling" ni los perfiles de liberación.

Ejemplo 3: Caso de un aditivo veterinario para rumiantes:

En este ejemplo se tiene interés por un principio activo hidrófilo para la alimentación de bovinos, soluble en treinta segundos en el rumen del rumiante.

30 El objetivo es el de encapsularlo de manera que se libere en el rumen de los bovinos de forma progresiva en aproximadamente seis a ocho horas.

Se pretende realizar el encapsulamiento de este activo en mezclas que implican al menos dos tensioactivos que tienen diferentes valores HLB, para obtener un perfil de liberación diana, caracterizado por la liberación de 35 aproximadamente 20% del activo administrado después de una hora, 40% después de cuatro horas y 50% después de seis horas.

La composición elegida comprende:

- dos tensioactivos: estearato de sorbitano – tensioactivo lipófilo de HLB 4,7 y estearato de sorbitano etoxilado (20 OE) – tensioactivo hidrófilo de HLB 15.
- un diluyente: aceite de palma hidrogenado

40 El HLB de la composición es de 5,1; la proporción másica de sus constituyentes se indica más abajo para 100% de la masa de dicha composición:

Aceite de palma hidrogenado:	74%
Estearato de sorbitano:	25%
Oleato de sorbitano etoxilado 20 OE:	1%

45 El encapsulamiento del activo se realiza pulverizando la composición fundida a 70°C sobre el activo en una turbina para revestimiento de película, cuya temperatura se mantiene próxima a 50°C. La pulverización se efectúa por medio de un aparato de marca Accucoat® provisto de una pistola de tipo Airless.

La disolución del activo se realiza en un banco de disolución conforme a la farmacopea europea. 2,5 g de microcápsulas se dispersan en un litro de solución acuosa a pH 6 mantenida a 37°C, con una velocidad de agitación

de 100 rpm. La liberación del activo se observa por tomas de muestra regulares con objeto de la dosificación de dicho activo por espectroscopía a 420 nm.

Las curvas de la figura 4 muestran que se puede alcanzar el perfil de liberación diana encapsulando 88% en masa de activo en 12% de la composición elegida, y que el perfil de liberación se puede ajustar en función de la cantidad de la composición depositada sobre el activo: cuanto más elevada sea la cantidad depositada, más lenta es la disolución del activo.

Ejemplo 4: Efecto del HLB d la composición de encapsulamiento sobre la liberación de un aditivo veterinario para rumiantes.

Se estudiaron diferentes composiciones de tensioactivos hidrófilos y lipófilos diluidos en un aceite vegetal hidrogenado par encapsular el activo veterinario del ejemplo 3.

La sustancia activa es, por ejemplo, un aminoácido tal como la colina, la urea, las vitaminas (por ejemplo, la vitamina C) o una sal mineral (de calcio o de hierro).

El estearato de sorbitano es un tensioactivo lipófilo de HLB 4,7. El oleato de sorbitano etoxilado con 20 moles de óxido de etileno es un tensioactivo hidrófilo de HLB 15.

Las cinéticas de liberación del activo fueron medidas en las mismas condiciones que las anteriormente descritas en el ejemplo 3.

Las composiciones ponderales de las fases grasas utilizadas para encapsular el activo se indican más abajo para 100% de la masa de las composiciones formadas.

Referencia	Aceite vegetal hidrogenado (%)	Estearato de sorbitano (%)	Oleato de sorbitano 20 OE (%)	HLB de la composición
9	47,5	47,5	5	5,7
10	50	50	0	4,7

Las curvas de la figura 5 muestran las cinéticas de liberación del activo realizadas en las mismas condiciones experimentales que las descritas más arriba. Se constata de nuevo que la velocidad de liberación aumenta con el HLB de la composición de revestimiento.

En otra serie de ensayos, hemos formulado cápsulas que comprenden, por 100% de su masa, 90% en masa de activo y 10% en masa de revestimiento que tiene, para 100% en masa de dicho revestimiento, las composiciones siguientes:

Referencia	Aceite vegetal hidrogenado (%)	Estearato de sorbitano (%)	Oleato de sorbitano 20 OE (%)	HLB de la composición
11	75	25	0	4,7
12	74,3	24,7	1	5,1
13	72,8	24,2	3	5,8

Las curvas de liberación del activo presentadas en la figura 6 muestran que se puede alcanzar un perfil diana ajustando la concentración de tensioactivo hidrófilo a 1% en la composición de revestimiento.

Ejemplo 5: microbolas gastroresistentes que comprenden dos tensioactivos.

El objetivo es la puesta a punto de una composición que se presenta en forma de microbolas y que contiene un principio activo farmacéutico, el diclofenaco sódico, que no se disuelve en el estómago a pH ácido, pero que permite la liberación del principio activo en el intestino (para un valor del pH superior o igual a 5 e inferior o igual a 8).

Para alcanzar este objetivo, hemos formulado una composición que comprende una asociación de dos tensioactivos: un tensioactivo lipófilo (estearato de sorbitano, HLB = 4,7) y un tensioactivo cuyo valor HLB cambia en función del pH. El ácido esteárico es lipófilo en medio ácido e hidrófilo en medio neutro o básico (HLB próximo a 20).

- 5 La mezcla cerosa (estearato d sorbitano / ácido esteárico) se calienta a 85°C gracias a un baño maría. El diclofenaco sódico se añade bajo agitación con una desfloculadora/Rayneri.

Cuando la mezcla está homogénea, se dispone en la máquina de “prilling”.

Protocolo experimental:

Se obtiene una fórmula líquida a 85°C que coagula a la temperatura ambiente, cuya composición ponderal es para 100% de su masa:

- 10
- 21% de estearato de sorbitano (Montane™ 60),
 - 49% de ácido esteárico,
 - 30% de diclofenaco sódico.

La fórmula fundida se introduce en la cuba de un dispositivo de “prilling” con disco giratorio de marca SPRAI.

Los parámetros operativos para la formación de las microbolas son los siguientes:

- 15
- Temperatura de calefacción de la cuba: 85°C,
 - Temperatura de calefacción del tubo de alimentación del disco: 85°C,
 - Velocidad de rotación del disco: 50 revoluciones/s,
 - Presión en la cuba: 0,6 bar.

En estas condiciones se obtienen microbolas esféricas de diámetro inferior a 500 µm.

- 20 La liberación del diclofenaco se mide en un banco de disolución conforme a la farmacopea europea:
- Medio de liberación; solución de HCl a pH = 1 (750 mL) durante dos horas, después adición de 250 mL de tampón fosfato, después ajuste del pH a 6,8 con una solución de NaOH al 5%. Las bolas se dejan a pH=6,8 durante cuatro horas.
 - 150 g de bolas se disponen directamente en el medio de disolución,
- 25
- Cantidad del medio de liberación por bola: 1L.
 - Cantidad de medio que se toma de muestra en cada momento: 3 mL
 - Temperatura del medio de liberación: 37°C.

- 30 La cinética de liberación obtenida se indica en la curva de la figura 7. Muestra que el activo no se libera de las microbolas en medio ácido, pero se disuelve rápidamente a partir de que el pH del medio de disolución se incrementa a un valor de 6,8. La reproducibilidad de las cinéticas de liberación, evaluada en cuatro ensayos idénticos, es buena.

REIVINDICACIONES

1. Composición insoluble en agua, de aspecto sólido a una temperatura inferior o igual a 20°C, la cual por 100% de su masa comprende:
 - 5
 - X1% en masa de al menos un tensioactivo lipófilo que tiene un valor HLB, H1 superior o igual a 1 e inferior a 10;
 - X2% en masa de al menos un tensioactivo hidrófilo que tiene un valor HLB, H2 superior o igual a 10 e inferior o igual a 20;
 - caracterizada por el hecho de que su $HLB = X1.H1 + X2.H2$, variando X1 y X2 de 2 a 60, y caracterizada porque está exenta de polímero acrílico y/o de succinato acetato, y caracterizada porque:
 - 10
 - dicho al menos un tensioactivo lipófilo es un estearato de sorbitano, y
 - dicho tensioactivo hidrófilo se elige entre los ésteres de sorbitano etoxilados, los alcoholes o ácidos etoxilados, los ésteres de poliglicerol, los éteres de glucosa, los polímeros de bloque de óxidos de etileno y propileno.
2. Composición según la reivindicación precedente, caracterizada porque H1 es superior o igual a 3,4 e inferior o igual a 6, y H2 es superior o igual a 14 e inferior o igual a 16.
3. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque comprende dos a cinco tensioactivos que tiene cada uno un HLB, Hi, y una proporción en masa de Xi tal que el valor HLB de dicha composición es igual a $\sum Xi.Hi$, con i comprendido entre 2 y 5, xi comprendido entre 2% y 60%, y $\sum Xi \leq 100\%$.
4. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque dicho al menos un tensioactivo lipófilo se elige entre:
 - 20
 - los ésteres de ácidos grasos y los azúcares; eligiéndose dichos ácidos grasos entre los ácidos esteárico, palmítico, cetosteárico, araquídico, behénico; siendo dichos azúcares, por ejemplo, glucosa, sorbitol, manitosa, manitol, sacarosa, manosa, xilitol o xilosa;
 - 25
 - los ésteres de ácidos grasos y glicerol, eligiéndose dichos ácidos grasos entre los ácidos esteárico, palmítico, cetosteárico, araquídico, behénico;
 - los éteres de alcohol graso y azúcares, siendo los alcoholes grasos los alcoholes esteárico, palmítico, cetosteárico, araquídico, behénico; siendo dichos azúcares, por ejemplo, azúcares reductores, y más particularmente glucosa, xilosa, arabinosa, manosa o sacarosa;
 - 30
 - las sales divalentes de los ácidos grasos tales como las sales de magnesio, de cinc o de cadmio de los ácidos esteárico, palmítico, cetosteárico, araquídico, behénico;
 - los alcoholes grasos condensados con óxido de propileno y/u óxido de butileno;
 - los copolímeros de alcóxidos de bloque (etileno, propileno, butileno...), ricos en óxido de propileno o butileno.
5. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque ésta comprende, además, hasta 100% de su masa, una cantidad de aditivos tales como un perfume, un aroma, un apetecedor, un colorante, un pigmento o un diluyente sólido a una temperatura inferior o igual a 20°C tal como un aceite vegetal hidrogenado como los aceites de soja, ricino, colza o palma hidrogenada, una manteca de karité, una cera como la cera de abeja o la cera de carnaúba.
6. Formulación galénica de liberación controlada que, por 100% de su masa, comprende:
 - 40
 - de 20% a 95% en masa de al menos una sustancia activa farmacéutica, alimentaria o veterinaria; y
 - de 5% a 80% en masa de una composición tal como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 5.
7. Formulación según la reivindicación precedente, caracterizada porque, por 100% de su masa, comprende:
 - de 50% a 90% en masa de al menos una sustancia activa farmacéutica, alimentaria o veterinaria; y
 - de 10% a 50% en masa de una composición tal como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 6.
- 45
 8. Formulación según una de las reivindicaciones 6 o 7, caracterizada porque la sustancia activa se elige entre los antiulcerosos, antidiabéticos, anticoagulantes, antitrombóticos, hipolipidémicos, antiarítmicos, vasodilatadores, antiangínicos, antihipertensores, vasoprotectoras, antibióticos, antifúngicos, antivirales, anticancerosos,

antiinflamatorios, analgésicos, antiepilépticos, antiparkinsonianos, neurolépticos, hipnóticos, ansiolíticos, psicoestimulantes, antimigrana, antidepresivos, antitusivos, antihistamínicos o antialérgicos.

- 5 9. Formulación según la reivindicación precedente, caracterizada porque la sustancia activa se elige entre los compuestos siguientes: metaformina, ácido acetilsalicílico, pentoxifilina, prazosina, acyclovir, nifedipina, diltiazem, naproxeno, ibuprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, fenoprofeno, indometacina, diclofenac, fentiazac, estradiol valerato, metoprolol, silpirida, captopril, cimetidina, zidovudina, nicardipina, terfenadina, atenolol, salbutamol, carbamazepina, ranitidina, enalapril, simvastatina, fluoxetina, alprazolam, famotidina, ganciclovir, famciclovir, espironolactona, 5-asa, quinidina, morfina, pentazocina, paracetamol, omeprazol, metoclopramida y sus mezclas.
- 10 10. Formulación según una de las reivindicaciones 6 o 7, caracterizada porque la sustancia activa se elige entre una lista de activos nutricionales fortificantes, antioxidantes, estimulantes tales como sales minerales, especialmente sales de hierro, vitaminas, urea, caféina.
11. Utilización de una composición tal como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 5 para el encapsulamiento de una sustancia activa farmacéutica, alimentaria o veterinaria en una formulación galénica de liberación controlada.
- 15 12. Procedimiento de preparación de una formulación tal como se ha definido en una de las reivindicaciones 6 a 9, la cual comprende las etapas siguientes:
 - a) se calienta una composición tal como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 5 a una temperatura superior o igual a 40°C para hacer que dicha composición se funda;
 - 20 b) mezcladura de la sustancia activa farmacéutica, alimentaria o veterinaria en la composición fundida procedente de la etapa a);
 - c) refrigeración de la mezcla con el fin de obtener el encapsulamiento o revestimiento de dicha sustancia activa;
- 25 caracterizado porque los valores de HLB de los tensioactivos y sus proporciones en masa en la composición introducida en la etapa a) se eligen en función de la duración fijada de la liberación ulterior de dicha sustancia activa.

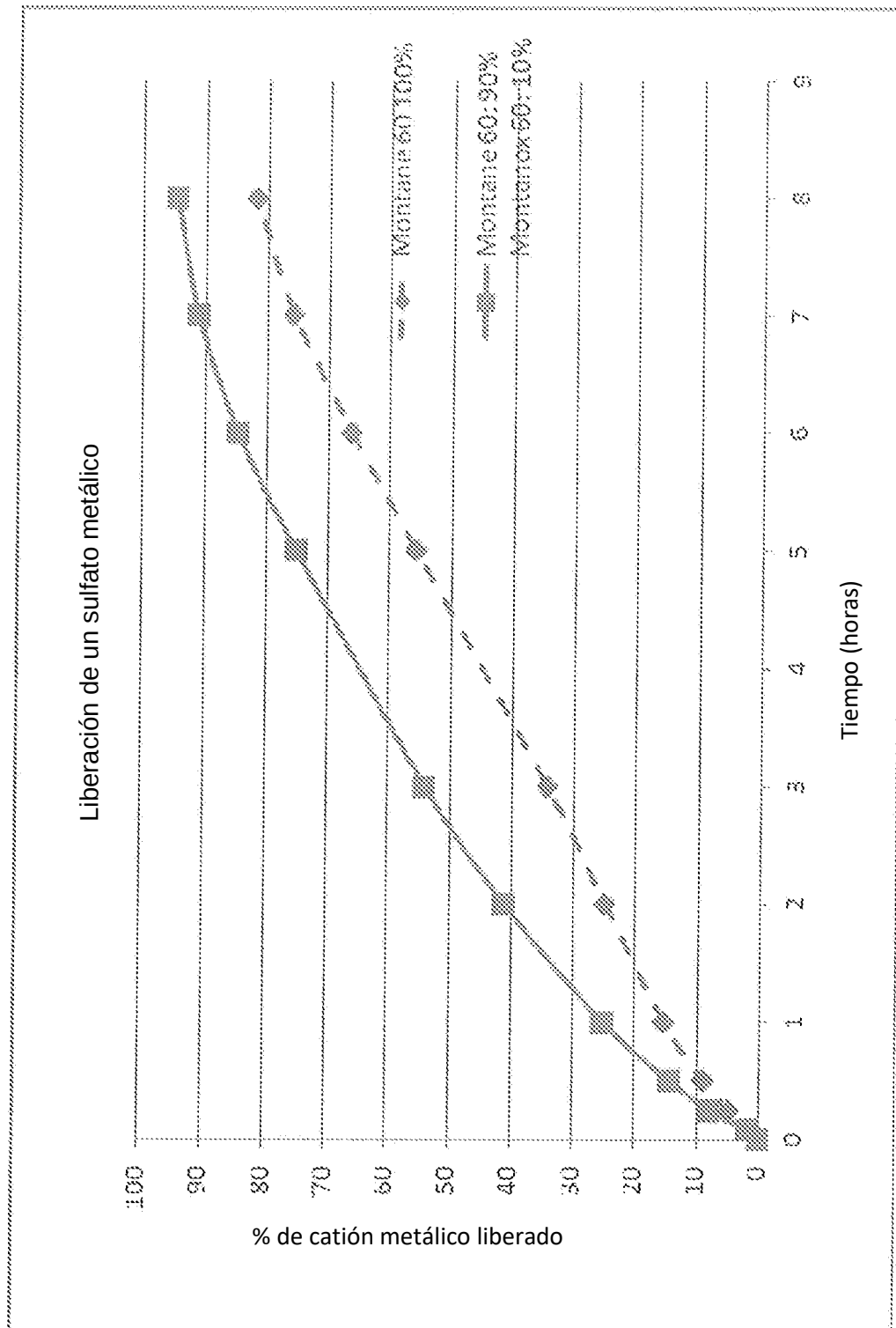


Figura 1

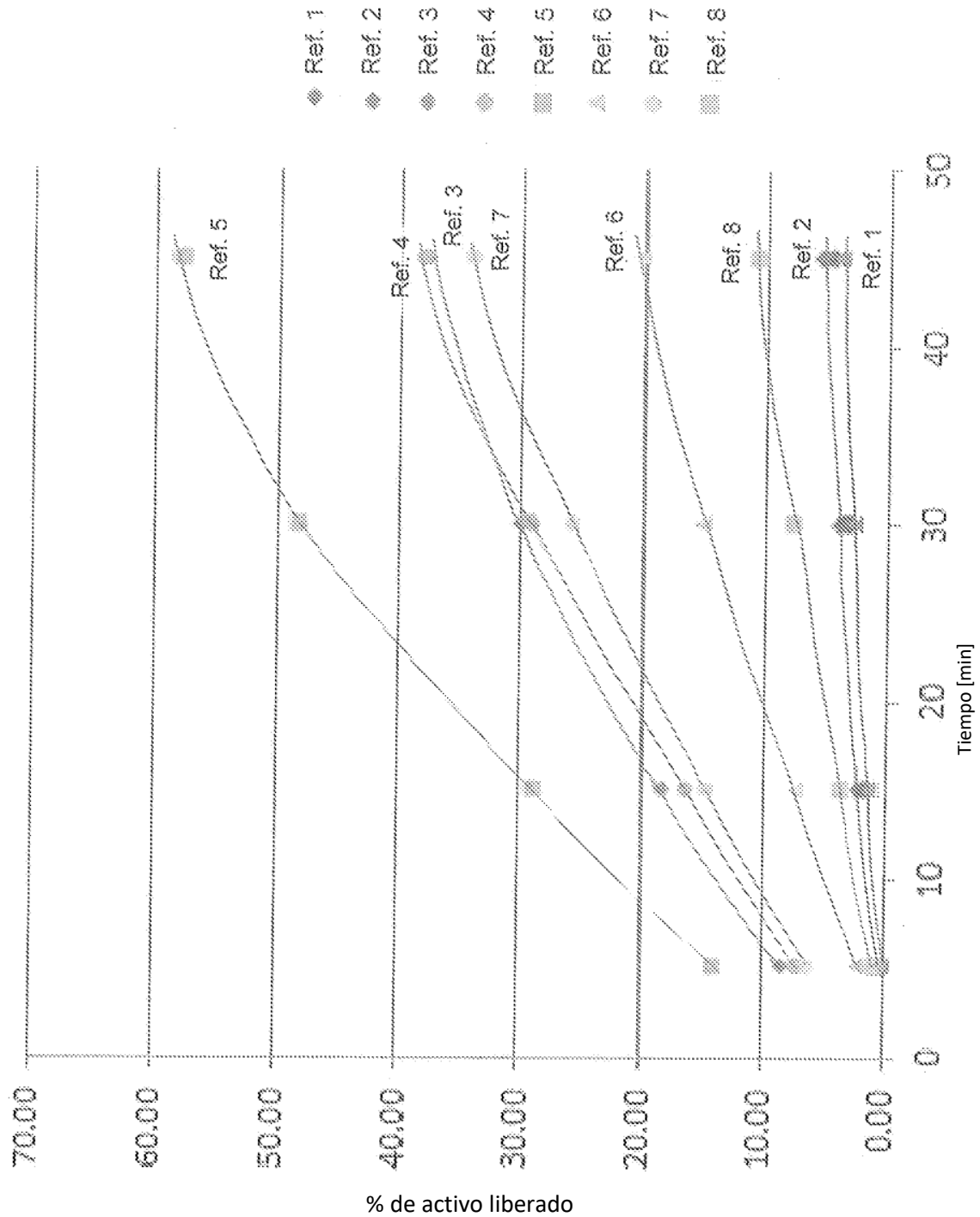


Figura 2

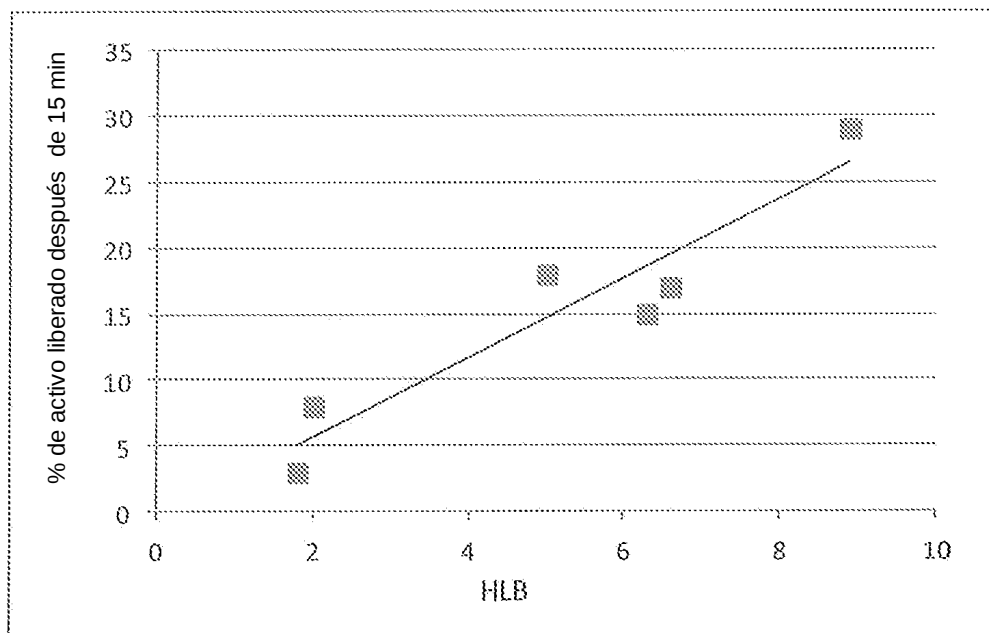


Figura 3

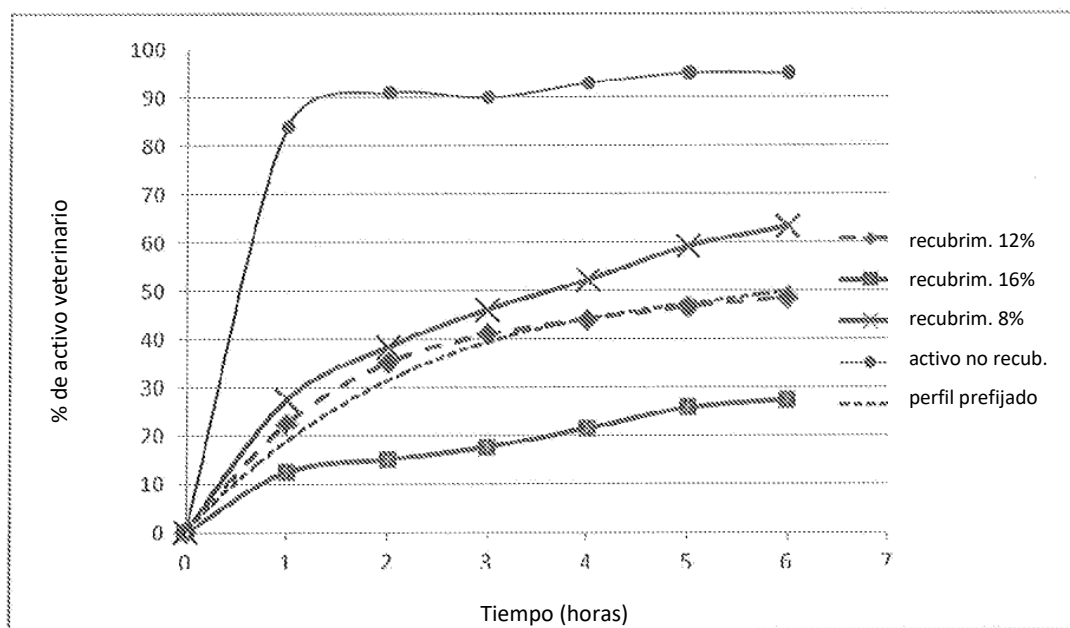
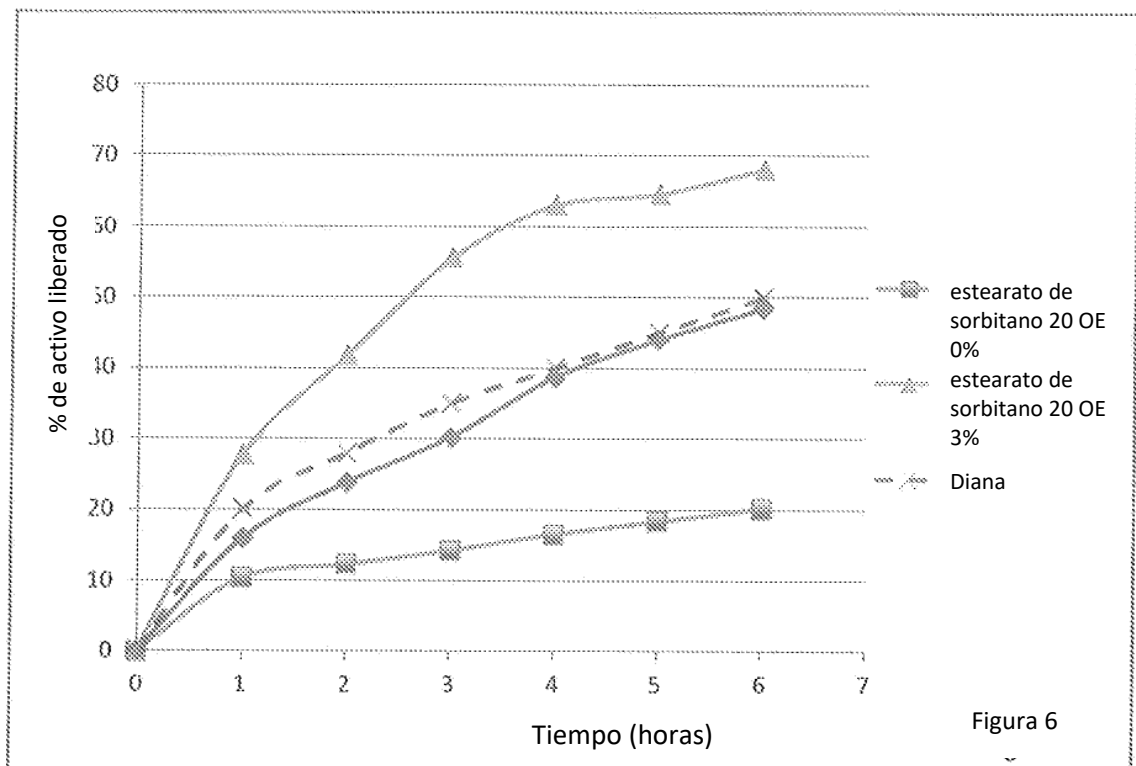
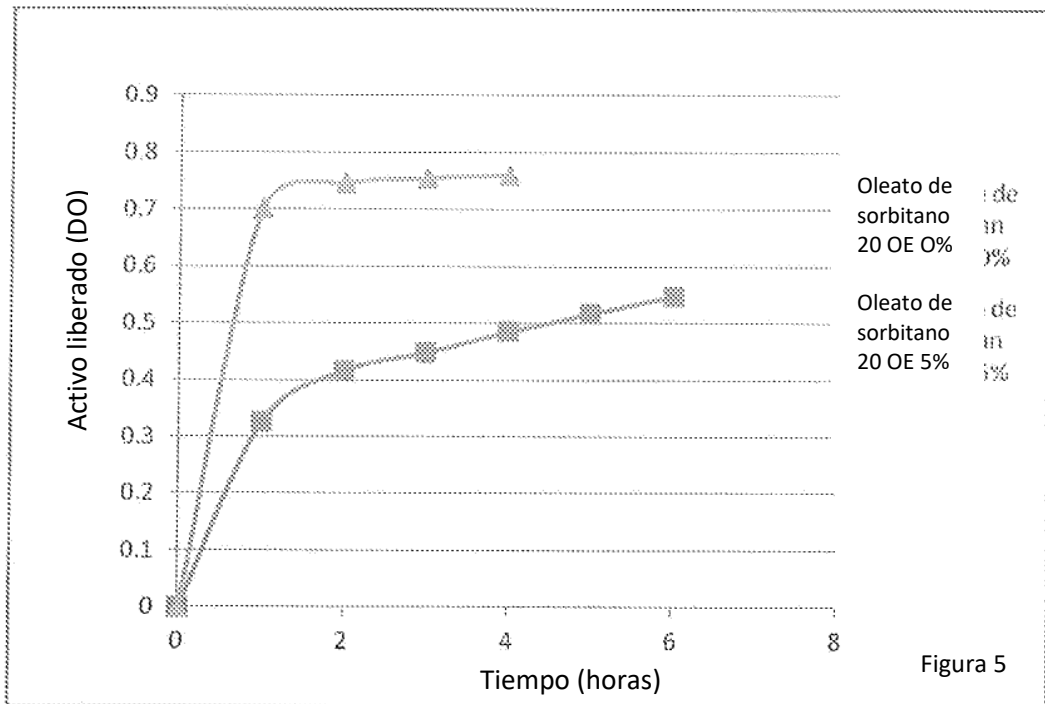


Figura 4



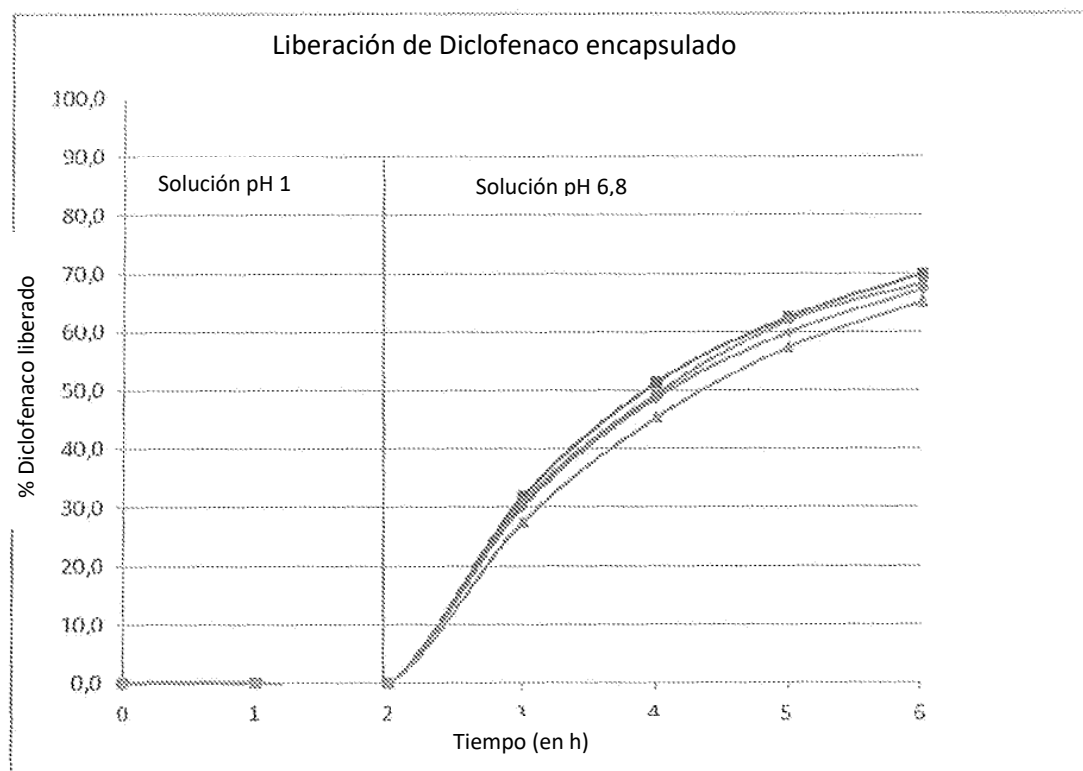


Figura 7