



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 273 697**

51 Int. Cl.:
A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00935455 .6**

86 Fecha de presentación : **07.06.2000**

87 Número de publicación de la solicitud: **1278514**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **29.01.2003**

54

Título: **Formulaciones microencapsuladas y de liberación controlada de hierbas.**

30

Prioridad: **07.06.1999 US 327752**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2007

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2007

73

Titular/es: **Bio Dar Ltd.**
Yavne Technology Park, Building 10
Yavne 81103, IL

72

Inventor/es: **Blatt, Yoav;**
Kimmelman, Eugene;
Cohen, David y
Rotman, Avner

74

Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 273 697 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulaciones microencapsuladas y de liberación controlada de hierbas.

5 **Ámbito de la invención**

La presente invención se refiere a formulaciones para la liberación controlada o ampliada de ciertos compuestos bioactivos, y a procedimientos para la preparación de los mismos.

10 **Fundamentos de la invención**

Los extractos herbarios (botánicos) en polvo y granulados y las plantas secas molidas, secadas, son fuentes buenas y bien aceptadas de ciertos compuestos bioactivos.

15 Así, por ejemplo, el ajo es una buena fuente para Alicina y péptidos γ -glutamilo; el hipericón o hierba de San Juan es una fuente para Hipericina e Hiperforina, y las Echináceas es una fuente para ciertos Echinósidos.

20 Se ha establecido que muchos extractos y plantas botánicas y herbarias pueden servir como un importante suplemento nutricional y materiales terapéuticos. Sin embargo, se ha encontrado que muchos de estos materiales son inestables y que, cuando se almacenan durante largos períodos, los ingredientes activos son frecuentemente eliminados o de otro modo vuelven inactivos.

Resumen de la invención

25 La presente invención pretende proporcionar preparaciones herbarias mejoradas, cuyas preparaciones ofrecen una forma de dosificación oral conveniente de hierbas para el suministro de concentraciones en plasma óptimas de los compuestos activos biológicamente contenidos en las hierbas (tal como Ginsenosido R₁ y Ginsenosido R₁ procedente de extractos de Panax Ginseng) y que facilitan la adaptabilidad del usuario con procedimientos recomendados.

30 Así, de acuerdo con una realización preferida de la invención, se proporciona una formulación administrable oralmente para la liberación controlada de una hierba molida, comprendiendo dicha formulación hierba molida y al menos un vehículo, adyuvante o excipiente para la misma.

35 Igualmente, de acuerdo con una realización preferida de la invención, se proporciona una formulación administrable oralmente para el almacenamiento estable de una hierba molida, comprendiendo dicha formulación una hierba molida y al menos un vehículo, adyuvante o excipiente para la misma.

40 En el contexto de la presente descripción y reivindicaciones, el término "hierba granulada", se entenderá como referida tanto a las formas en polvo como granulada tanto de extractos herbarios y plantas herbarias como porciones de plantas herbarias, cuyos extractos, plantas o porciones de las mismas han sido molidas hasta un tamaño de partícula dentro del intervalo de aproximadamente 100 hasta aproximadamente 2000 μm de diámetro, preferiblemente dentro del intervalo de aproximadamente 300 hasta aproximadamente 1000 μm de diámetro.

45 En una realización preferida de la invención, la formulación administrable oralmente para la liberación controlada de hierba granulada, comprende hierba granulada y al menos un vehículo, adyuvante o excipiente para la misma, y se caracteriza porque el tiempo de disolución *in vitro* total de la formulación requerido para liberar el 75% del ingrediente activo disponible a partir de la formulación, está entre aproximadamente 4 y aproximadamente 18 horas, determinado de acuerdo con el procedimiento de la paleta U.S.P. XXIII a una velocidad de la paleta de 150 rpm, usando fluido intestinal simulado sin las enzimas digestivas que normalmente se encuentran en el fluido intestinal, conteniendo 0,1% p/p de dodecil sulfato sódico (SDS), a pH 6,8, y una temperatura de 37°C.

En una realización preferida de la invención, la formulación se caracteriza porque contiene desde 1 hasta 95% en peso de hierba granulada.

55 En otra realización preferida de la invención, la formulación está en una forma seleccionada entre el grupo que consiste en: un comprimido matriz, una formulación multicomponente, una microcápsula de forma generalmente esférica, una microcápsula de forma generalmente no esférica, una cápsula que contiene microcápsulas, y un comprimido que contiene microcápsulas.

60 En otra realización preferida de la invención, la formulación comprende hierbas granuladas mezcladas o recubiertas con un adyuvante o mezcla de adyuvantes seleccionados entre el grupo que consiste en polímeros de tipo polivinilo sintéticos, polímeros de tipo polietileno sintéticos, polímeros de tipo celulosa, polímeros de tipo poliácido sintéticos, grasas, ceras, azúcares y alcoholes de azúcares.

65 La invención se refiere a una formulación administrable oralmente para la liberación controlada de una hierba granulada, que comprende una hierba granulada y al menos un vehículo, adyuvante o excipiente para la misma, comprendiendo dicha formulación dicha hierba granulada embebida en una mezcla que incluye al menos uno de entre

ES 2 273 697 T3

cloruro de polivinilo, un polímero de tipo poliacrilato sintético y etil celulosa; estearato magésico como lubricante; y un material seleccionado entre hidroxipropil metil celulosa, carboximetil celulosa sódica y parafina.

5 En otra realización preferida de la invención, la formulación está en la forma de un comprimido que comprende hierba granulada embebida en una mezcla de cloruro de polivinilo y etilcelulosa, estearato magnésico como lubricante, y un material seleccionado entre hidroxipropil metil celulosa, carboximetil celulosa sódica y parafina.

10 En una realización preferida de la invención, la formulación está en la forma de una cápsula de dos piezas de gelatina dura rellena con microcápsulas que contienen hierba granulada.

10 En otra realización preferida de la invención, la formulación está en la forma de un comprimido que comprende microcápsulas.

15 Igualmente, la invención comprende un procedimiento para la preparación de la formulación administrable oralmente para la liberación controlada de una hierba granulada, comprendiendo dicha formulación hierba granulada y al menos un vehículo, adyuvante o excipiente para la misma, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

suministro de una hierba granulada; e

20 incorporación de dicha hierba granulada dentro de dicho al menos un vehículo, adyuvante o excipiente para la misma;

25 en el que dicha formulación se caracteriza porque el tiempo de disolución *in vitro* total de dicha formulación requerido para liberar el 75% de los ingredientes activos a partir de dicha formulación, está entre aproximadamente 4 y aproximadamente 18 horas, determinado de acuerdo con el procedimiento de la paleta U.S.P. XXIII, usando fluido intestinal simulado sin las enzimas digestivas que normalmente se encuentran en el fluido intestinal, conteniendo 0,1% p/p de dodecil sulfato sódico (SDS), a pH 6,8, y una temperatura de 37°C.

30 En una realización preferida de la invención, el procedimiento se caracteriza porque la hierba granulada está (i) mezclada o recubierta con un adyuvante o mezcla de adyuvantes seleccionados entre el grupo que consiste en polímeros de tipo polivinilo sintéticos, polímeros de tipo polietileno sintéticos, polímeros de tipo celulosa, polímeros de tipo poliacrilato sintéticos, grasas, ceras, azúcares y alcoholes azúcares, y (ii), a continuación, prensada en forma de comprimidos.

35 En otra realización preferida de la invención, el procedimiento se caracteriza porque la hierba granulada está (i) mezclada o recubierta con un adyuvante o mezcla de adyuvantes seleccionados entre el grupo que consiste en polímeros de tipo polivinilo sintéticos, polímeros de tipo polietileno sintéticos, polímeros de tipo celulosa, polímeros de tipo poliacrilato sintéticos, grasas, ceras y azúcares, (ii), a continuación, transformada en una forma seleccionada entre el grupo de microcápsulas y gránulos, y (iii) las microcápsulas o gránulos se usan para rellenar cápsulas de gelatina dura.

45 En una realización preferida de la invención, el procedimiento se caracteriza porque la hierba granulada está (i) mezclada o recubierta con un adyuvante o mezcla de adyuvantes seleccionados entre el grupo que consiste en polímeros de tipo polivinilo sintéticos, polímeros de tipo polietileno sintéticos, polímeros de tipo celulosa, polímeros de tipo poliacrilato sintéticos, grasas, ceras y azúcares, (ii), a continuación, transformada en una forma seleccionada entre el grupo de microcápsulas y gránulos, y (iii) dichas microcápsulas o gránulos se prensan en forma de comprimidos.

50 Igualmente, de acuerdo con una realización preferida de la invención, se proporciona una formulación administrable oralmente para la liberación controlada de una hierba granulada, que comprende partículas de hierba granulada recubiertas con una película que comprende una mezcla de al menos un polímero soluble en agua y al menos un polímero insoluble en agua, estando presentes el al menos un polímero soluble en agua y el al menos un polímero insoluble en agua en una relación que produce un patrón de liberación lineal de orden substancialmente cero de al menos un ingrediente activo. En una realización preferida de la invención, las partículas comprenden partículas que están conformadas no esféricamente. En otra realización preferida de la invención, las partículas comprenden partículas que están conformadas esféricamente.

60 Igualmente, de acuerdo con una realización preferida de la invención, se proporciona una formulación administrable oralmente para la liberación controlada de una hierba granulada, que comprende partículas de hierba granulada recubiertas con un recubrimiento entérico que comprende una película de polímero que comprende un polímero que es insoluble a pH por debajo de aproximadamente 5,5. En una realización preferida de la invención, las partículas comprenden partículas que están conformadas no esféricamente. En otra realización preferida de la invención, las partículas comprenden partículas que están conformadas esféricamente.

65 En una realización preferida de la invención, el polímero es soluble a un pH de aproximadamente 5,5 o superior. En otra realización preferida de la invención, el polímero es insoluble a un pH por debajo de aproximadamente 5,0.

En una realización preferida de la invención, el polímero es ftalato de hidroxipropilmetil celulosa. En otra realización preferida de la invención, el polímero es acetato ftalato de celulosa.

ES 2 273 697 T3

En una realización preferida de la invención, el polímero insoluble en agua es etil celulosa.

En otra realización preferida de la invención, el polímero soluble en agua es hidroxipropilmetil celulosa (HPMC).

5 En una realización preferida de la invención, el polímero insoluble en agua es etil celulosa y el polímero soluble en agua es hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), y la relación HPMC/etil celulosa es substancialmente desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 0,40.

10 En una realización preferida de la invención, el contenido de hierba granulada está entre aproximadamente 1 hasta 95% en peso.

15 De acuerdo con la invención, se proporciona un procedimiento para la producción de una formulación administrable oralmente para la liberación controlada de una hierba granulada, que comprende partículas recubiertas de hierba granulada con una película de polímero mezclado interior que comprende etil celulosa e hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), en el que la relación HPMC/etil celulosa es substancialmente desde aproximadamente 0 hasta aproximadamente 0,40 en peso, y, a continuación, el recubrimiento de dichas partículas recubiertas con dicha película de polímero interior con una película de polímero exterior que comprende ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, en el que la relación en peso de las capas de polímero interior y exterior está entre aproximadamente 0,2 hasta 5.

20 Igualmente, de acuerdo con otra realización preferida de la invención, se proporciona una formulación administrable oralmente para la liberación controlada de una hierba granulada, que comprende una hierba granulada que ha sido directamente recubierta con un recubrimiento entérico.

Breve descripción de los dibujos

25 La presente invención se entenderá y apreciará más completamente a partir de la descripción detallada siguiente, considerada conjuntamente con los dibujos, en los cuales:

30 la Figura 1 es una gráfica que compara la liberación de hipericina a partir de materia prima con la liberación de hipericina a partir de la formulación de acuerdo con la presente invención;

la Figura 2 es una gráfica que representa la estabilidad de gránulos de la hierba de San Juan en una formulación de acuerdo con la presente invención frente a la estabilidad de dichos gránulos en su forma de materia prima;

35 la Figura 3 es una gráfica que compara la liberación de Ginkyo biloba a partir de materia prima con la liberación de Ginkyo biloba a partir de una formulación de acuerdo con la presente invención;

40 la Figura 4 es una gráfica que representa la estabilidad de gránulos de Ginkyo biloba en una formulación de acuerdo con la presente invención frente a la estabilidad de dichos gránulos en su forma de materia prima;

la Figura 5 es una gráfica que muestra la liberación de Echinacea a partir de una formulación de acuerdo con la presente invención;

45 la Figura 6 es una gráfica que representa la estabilidad de gránulos Echinacea en una formulación de acuerdo con la presente invención frente a la estabilidad de dichos gránulos en su forma de materia prima;

la Figura 7 es una gráfica que compara la liberación de extracto de Ginseng a partir de materia prima con la liberación a partir de una formulación de acuerdo con la presente invención; y

50 la Figura 8 es una gráfica que representa la estabilidad de gránulos de Ginseng en una formulación de acuerdo con la presente invención frente a la estabilidad de dichos gránulos en su forma de materia prima.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas de la invención

55 Las formulaciones de dosificación de liberación controlada oral de hierbas granuladas, de acuerdo con la invención, incluyen formulaciones matriz, tales como comprimidos matriz, y formulaciones en multipartículas tales como microcápsulas.

60 En una formulación preferida de la invención, se recubren partículas granuladas de hierba conformadas irregularmente, no esféricamente, con una capa de película que comprende un polímero insoluble en agua tal como etil celulosa y un polímero soluble en agua tal como hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) y plastificante tal como aceite de ricino en una relación en peso de HPMC/etil celulosa substancialmente dentro del intervalo de 0 hasta 0,4.

65 La presente invención se refiere a una forma de dosificación de liberación controlada y estable oral de hierba granulada, especialmente bien en formulaciones matriz tales como comprimidos matriz, o bien en formulaciones en multipartículas del tipo microcápsulas introducidas dentro de cápsulas de dos piezas. Esto se realiza con el fin de obtener un sistema de liberación de medicamento de moléculas derivadas de hierbas que asegurará un suministro uniforme de los componentes activos durante un período sostenido. O bien embebiendo la hierba granulada dentro de

ES 2 273 697 T3

una formulación matriz o bien incorporándola dentro de una formulación de microcápsula, o mediante ambas, con el fin de controlar o ampliar la liberación de los componentes de la hierba dentro de su entorno, pueden obtenerse las ventajas siguientes en comparación con las formulaciones de liberación convencionales:

- 5 - Una absorción *in vivo* más lenta de las moléculas activas derivadas de las hierbas y, por tanto, valores pico en plasma óptimos, lo cual reduce, con ello, la incidencia de efectos no deseados, tales como fotosensibilización causada por altas concentraciones de hipericina liberada a partir del extracto de la hierba de San Juan.
- Concentraciones en plasma prolongadas y uniformes de moléculas activas derivadas de hierbas durante 12 horas, lo cual puede ayudar a evitar sobredosis entre intervalos de dosificación.
- Un incremento significativo en la ampliación relativa de biodisponibilidad (cantidad de ingrediente activo por gramo de hierba ingerida) de moléculas activas derivadas de hierbas, es decir, el componente relevante terapéuticamente, en comparación con las formulaciones de liberación estándar.
- 15 - Mayor tolerancia de los ingredientes activos, es decir, menos efectos secundarios.
- Reducción en el número de dosis diarias requeridas, lo que conjuntamente con la mayor tolerabilidad puede incrementar significativamente la adaptabilidad del usuario.
- 20 - Estabilización de los ingredientes activos derivados de hierbas altamente sensibles y, con ello, ampliación del período de almacenamiento del producto.
- Suministro de una formulación con recubrimiento entérico en aquellos productos que son sensibles al bajo pH del estómago y aseguramiento de su liberación únicamente en el intestino.

Materiales de recubrimiento y de matriz para la obtención de liberación controlada

Los materiales de recubrimiento y de matriz que pueden usarse de acuerdo con la invención son los conocidos en la técnica para uso en formulaciones entéricas y/ otras de liberación controlada, tales como:

- (a) polímeros sintéticos del tipo polivinilo, p. ej., cloruro de polivinilo, acetato de polivinilo, y copolímeros de los mismos, alcohol polivinílico, y polivinilpirrolidona;
- 35 (b) polímeros sintéticos del tipo polietileno, p. ej., polietileno y poliestireno;
- (c) polímeros del tipo ácido acrílico y éster de ácido acrílico, p. ej., metacrilato de metilo o copolímeros de monómeros acrílicos;
- 40 (d) biopolímeros o bpolímeros modificados, tales como celulosa o derivados de celulosa, p. ej., etil celulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato de celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, metil celulosa, celulosa microcristalina, carboximetil celulosa sódica, así como, por ejemplo, shellac y gelatina;
- (e) grasas, aceites, ácidos grasos superiores y alcoholes superiores (es decir, ácidos y alcoholes que contienen cadenas alquilo de al menos 10 átomos de carbono), p. ej., monoestearato de aluminio, alcohol cetílico, sebo de vaca hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado, alcohol 12-hidroxiestearílico, mono- o dipalmitato de glicerilo, mono-, di- o tristearato de glicerilo, alcohol mirístico, ácido esteárico, alcohol estearílico, y polietilenoglicoles;
- (f) ceras, p. ej., cera de abejas, cera carnauba, cera del Japón, parafina, espermaceti, y ceras sintéticas; y
- 50 (g) azúcares y alcoholes de azúcar, p. ej., manitol, sorbitol, sacarosa, xilitol, glucosa, y maltosa.

Dependiendo de la técnica usada, los polímeros mencionados anteriormente pueden usarse como agentes de recubrimiento, adyuvantes de matriz o aglomerantes farmacéuticos. El que el polímero funcione como un adyuvante de matriz o un aglomerante farmacéutico, dependerá de la cantidad de polímero en la formulación.

Igualmente, pueden usarse combinaciones de los polímeros, grasas y ceras anteriormente mencionados para fines de microencapsulación, así como para la formación de matrices, es decir, pueden mezclarse diferentes polímeros, puede mezclarse un polímero con una grasa o cera, etc.

La encapsulación del medicamento puede realizarse en la forma de microcápsulas, pero la encapsulación no está restringida al micro tamaño, es decir, el intervalo de 50 m hasta 2000 m.

Las formas de dosificación en micropartículas, es decir, microcápsulas o gránulos recubiertos así como los comprimidos matriz útiles para la presente invención, pueden prepararse mediante cualquiera de los diversos procedimientos de producción conocidos, incluyendo la granulación convencional y la formación por compresión de comprimidos matriz, recubrimiento en cubeta, formación de esférulas, extrusión y esferoidización, procedimientos en lecho fluido, secado por pulverización, enfriamiento por pulverización, coacervación y otros procedimientos.

ES 2 273 697 T3

Microcápsulas o gránulos recubiertos

Las microcápsulas o gránulos recubiertos se definen como un núcleo sólido o líquido encerrado en un recubrimiento. El recubrimiento puede igualmente denominarse como la pared o cáscara. Pueden obtenerse diversos tipos de estructuras microcápsula dependiendo del procedimiento de fabricación, p. ej., esférica mononuclear, esférica multinuclear, irregular multinuclear, cápsulas mononucleares encapsuladas, microcápsulas de doble pared, etc. En los casos que no puede observarse un recubrimiento y región de núcleo distintos, los términos análogos son micropartículas, microesferas, micromatrices y microesférulas. Usualmente, las microcápsulas o gránulos de la presente invención tienen un tamaño de partícula entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2000 micrómetros.

Las microcápsulas o gránulos recubiertos de hierba granulada pueden usarse para rellenar cápsulas de gelatina dura vacías hasta un grado que corresponda a la dosis deseada, o pueden prensarse suavemente en forma de un comprimido usando excipientes para comprimidos adecuados tal como son conocidos en la técnica.

Igualmente, el recubrimiento de partículas herbarias puede mezclarse con un aglomerante farmacéutico para formar microgránulos, los cuales, a continuación, se prensan en forma de comprimidos.

Las formulaciones administrables oralmente de la invención pueden comprender microgránulos, los cuales, a continuación, se recubren con un adyuvante de recubrimiento aceptable farmacéuticamente antes de ser prensadas en forma de comprimidos. Igualmente, los microgránulos pueden usarse para rellenar cápsulas.

Las formulaciones de la invención pueden comprender, igualmente, microesferas, las cuales, a continuación, se recubren con un adyuvante de recubrimiento aceptable farmacéuticamente antes de ser usadas para rellenar cápsulas.

Formulaciones matriz

Las formulaciones matriz se definen como un medicamento u otro ingrediente activo embebido en excipientes insolubles con el fin de lograr la liberación mediante una lixiviación continua del medicamento a partir del núcleo matriz inerte. Los mecanismos de liberación siguen frecuentemente la ley de la raíz cuadrada de Higuchi. Este término se aplica, igualmente, a una matriz formada por sustancias hidrófilas que, en contacto con agua, forman un gel de alta viscosidad.

Un tipo de formulación matriz es un comprimido matriz, que es una formulación matriz en forma de comprimido. Dichos comprimidos pueden ser recubiertos con un recubrimiento entérico, el cual inhibe o previene la disolución de los comprimidos a pH bajo (por debajo de aproximadamente pH 5, preferiblemente por debajo de aproximadamente pH 5,5), tal como el que se encuentra en el estómago, y permite la disolución de los comprimidos a pH superiores (p. ej., alrededor de pH 6,8, tal como el que se encuentra en el intestino).

Ejemplos

En una realización preferida de la presente invención, la hierba granulada se embebe en hidroxipropil metil celulosa y, a continuación, se prensa dentro de una formulación de comprimido usando estearato magnésico como lubricante (comprimido redondo, 6-8 mm de diámetro).

En otras realizaciones preferidas de la invención, la hierba granulada se embebe en una mezcla de cloruro de polivinilo y etil celulosa, con la adición de hidroxipropil metil celulosa, carboximetil celulosa sódica o parafina. A continuación, el material se prensa en forma de comprimidos, usando estearato magnésico como lubricante.

En otras realizaciones preferidas de la invención, la hierba granulada se suspende en una cera fundida, p. ej., cera carnauba, cera de abejas o similar, y, a continuación, se enfría por pulverización dentro de microesferas. A continuación, las partículas esféricas pueden recubrirse con un excipiente de baja temperatura de fusión tal como grasa o ácido graso, polietilenglicol o una cera de bajo punto de fusión mediante la suspensión de las microesferas en el excipiente de bajo punto de fusión y, a continuación, enfriando por pulverización una vez más la suspensión dentro de microcápsulas.

La invención se entenderá mejor mediante los Ejemplos ilustrativos y no limitativos siguientes.

Ejemplo 1

Se preparó extracto de hierba de San Juan granulada de liberación controlada mediante recubrimiento de gránulos de hierba de San Juan secos de diámetro de tamaño de partícula promedio dentro del intervalo de aproximadamente 300 hasta 1000 μm y que habían sido secados a temperatura ambiente con una membrana semipermeable tal como se indica a continuación: En primer lugar, se fluidizaron 2,95 kg de gránulos de hierba de San Juan secos en un recubridor de lecho fluido modificado (GPCG3, Glatt). La temperatura interior se ajustó con el fin de lograr una temperatura del producto de 25°C. A continuación, los gránulos se pulverizaron con una solución hecha de acuerdo con la lista siguiente:

ES 2 273 697 T3

	Acetona	1,62 kg
	Isopropanol	1,62 kg
	Metanol	0,45 kg
5	Klucel	0,09 kg
	Etil celulosa	0,5 kg
	Aceite de ricino	0,036 kg

10 La velocidad de pulverización se ajustó con el fin de obtener una película buena y homogénea sobre los gránulos de hierba de San Juan. La preparación se ensayó para determinar sus propiedades de liberación lenta mediante disolución usando un USP Apparatus II (paletas tal como se describen en USP XXIII) en 900 ml de fluido intestinal simulado (sin las enzimas digestivas que normalmente se encuentran en el fluido intestinal) conteniendo SDS (dodecil sulfato sódico) al 0,1%.

15 Tal como se ilustra en la Figura 1, la cual ilustra los resultados de un único ensayo, la preparación proporcionó liberación lenta de hipericina dentro del medio en comparación con la liberación de hipericina a partir de materia prima. Los resultados de diversos ensayos mostraron que dentro de la primera hora, se liberó entre 25% y 50% de la hipericina total; en las primeras dos horas, se liberó entre aproximadamente 50% y 65% de la cantidad total de hipericina; en las primeras cuatro horas entre 25% y 70% de la cantidad total de hipericina y en las primeras 8 horas
20 más del 75% de la hipericina total.

Los estudios de estabilidad se llevaron a cabo mediante la incubación de muestras de materia prima y producto microencapsulado en bolsas laminadas selladas bajo dos condiciones: a temperatura ambiente y humedad ambiente (cambiante), y a una temperatura de 40°C y 75% de humedad. A intervalos regulares, se retiraron muestras y se
25 determinó el grado de descomposición del material activo (hipericina) usando HPLC. Tal como se muestra en la Figura 2, el material recubierto de acuerdo con la invención mostró una mejora significativa en la estabilidad sobre el material no recubierto.

Ejemplo 2

30 Se preparó extracto de Ginkyo biloba granulado de liberación controlada mediante recubrimiento de gránulos de Ginkyo biloba secos, de diámetro de tamaño de partícula promedio dentro del intervalo de aproximadamente 300 hasta 1000 μm y que habían sido secados a temperatura ambiente, con una membrana semipermeable tal como se indica a continuación: En primer lugar, se fluidizaron 2,95 kg de gránulos de Ginkyo biloba secos en un recubridor de lecho
35 fluido modificado (GPCG3, Glatt). La temperatura interior se ajustó con el fin de lograr una temperatura del producto de 20°C. A continuación, los gránulos se pulverizaron con una solución hecha de acuerdo con la lista siguiente:

	Acetona	3,00 kg
40	Isopropanol	2,40 kg
	Etil celulosa	0,60 kg
	Aceite de ricino	0,06 kg
	Hidroxipropil metil celulosa	0,12 kg
45	Metanol	0,55 kg

La velocidad de pulverización se ajustó con el fin de obtener una película buena y homogénea sobre los gránulos de Ginkyo biloba. La preparación se ensayó para determinar sus propiedades de liberación lenta mediante disolución usando un USP Apparatus II (paletas tal como se describen en USP XXIII) en 900 ml de fluido intestinal simulado
50 (sin las enzimas digestivas que normalmente se encuentran en el fluido intestinal) conteniendo SDS al 0,1%.

Tal como se ilustra en la Figura 3, la cual muestra los resultados de un único ensayo, la preparación proporcionó liberación lenta del extracto ("Gingko SR", medida mediante espectroscopía de absorción ultravioleta (UV)) dentro del medio. Los resultados de diversos ensayos mostraron que dentro de la primera hora, se liberó entre 10% hasta
55 30% del extracto total, en las primeras dos horas se liberó entre aproximadamente 20% y aproximadamente 45% del extracto total, en las primeras cuatro horas se liberó entre aproximadamente 40% y 60% del extracto total y dentro de las primeras 12 horas se liberó más del 75% del extracto total.

Los estudios de estabilidad se llevaron a cabo tal como se describe en el Ejemplo 1. Tal como se muestra en la
60 Figura 4, el material recubierto de acuerdo con la invención mostró una mejora significativa en la estabilidad sobre el material no recubierto.

Ejemplo 3

65 Se preparó extracto de Echinacea granulado de liberación controlada mediante recubrimiento de gránulos de Echinacea secos recubiertos, de diámetro de tamaño de partícula promedio dentro del intervalo de aproximadamente 300 hasta 1000 μm y que habían sido secados a temperatura ambiente, con una membrana semipermeable tal como se indica a continuación: En primer lugar, se fluidizaron 2,95 kg de gránulos de Echinacea secos en un recubridor de lecho

ES 2 273 697 T3

fluido modificado (GPCG3, Glatt). La temperatura interior se ajustó con el fin de lograr una temperatura del producto de 20°C. A continuación, los gránulos se pulverizaron con una solución hecha de acuerdo con la lista siguiente:

5	Acetona	3,0 kg
	Isopropanol	1,8 kg
	Etil celulosa	0,60 kg
	Metil celulosa	0,06 kg
10	Aceite de ricino	0,05 kg

La velocidad de pulverización se ajustó con el fin de obtener una película buena y homogénea sobre los gránulos de Echinacea. La preparación se ensayó para determinar sus propiedades de liberación lenta mediante disolución usando un USP Apparatus II (paletas tal como se describen en USP XXIII) en 900 ml de fluido intestinal simulado (sin las enzimas digestivas que normalmente se encuentran en el fluido intestinal) conteniendo SDS al 0,1%.

Tal como se ilustra en la Figura 5, la cual muestra los resultados de un único ensayo, la preparación proporcionó liberación lenta del extracto dentro del medio (medida mediante espectroscopía de absorción UV). Los resultados de diversos ensayos mostraron que dentro de la primera hora, se liberó 10% hasta 30% del extracto total, en las primeras dos horas se liberó entre aproximadamente 20% y aproximadamente 40% del extracto total, en las primeras cuatro horas se liberó entre aproximadamente 40% y 70% del extracto total y dentro de las primeras 8 horas se liberó más del 75% del extracto total.

Los estudios de estabilidad se llevaron a cabo tal como se describe en el Ejemplo 1. Tal como se muestra en la Figura 6, el material recubierto de acuerdo con la invención mostró una mejora significativa en la estabilidad sobre el material no recubierto.

Ejemplo 4

Se preparó extracto de raíz de Ginseng granulado de liberación controlada mediante recubrimiento de gránulos de Ginseng secos, de diámetro de tamaño de partícula promedio dentro del intervalo de aproximadamente 300 hasta 1000 μm y que habían sido secados a temperatura ambiente, con una membrana semipermeable tal como se indica a continuación: En primer lugar, se fluidizaron 2,95 kg de gránulos de Ginseng secos en un recubridor de lecho fluido modificado (GPCG3, Glatt). La temperatura interior se ajustó con el fin de lograr una temperatura del producto de 25°C. A continuación, los gránulos se pulverizaron con una solución hecha de acuerdo con la lista siguiente:

35	Acetona	2,0 kg
	Isopropanol	1,6 kg
	Metanol	0,4 kg
40	Klucel	0,07 kg
	Etil celulosa	0,42 kg
	Aceite de ricino	0,04 kg

La velocidad de pulverización se ajustó con el fin de obtener una película buena y homogénea sobre los gránulos de Ginseng. La preparación se ensayó para determinar sus propiedades de liberación lenta mediante disolución usando un USP Apparatus II (paletas tal como se describen en USP XXIII) en 900 ml de fluido intestinal simulado (sin las enzimas digestivas que normalmente se encuentran en el fluido intestinal) conteniendo SDS al 0,1%.

Tal como se ilustra en la Figura 7, la cual muestra los resultados de un único ensayo, la preparación proporcionó liberación lenta de ginseng dentro del medio ("Ginseng SR", medida mediante espectroscopía de absorción UV). Los resultados de diversos ensayos mostraron que dentro de la primera hora, se liberó entre 25% y 45% del ginseng total, en las primeras dos horas se liberó entre aproximadamente 40% y aproximadamente 65% de la cantidad total de ginseng, en las primeras cuatro horas entre aproximadamente 50% y 75% de la cantidad total de extracto y dentro las primeras 8 horas se liberó más del 75% de la cantidad total de ginseng.

Los estudios de estabilidad se llevaron a cabo como en el Ejemplo 1. Tal como se muestra en la Figura 8, el material recubierto de acuerdo con la invención mostró una mejora significativa en la estabilidad sobre el material no recubierto.

Las personas expertas en la técnica comprenderán que la presente invención no está limitada por lo que de manera particular se ha mostrado y descrito aquí anteriormente. Al contrario, el alcance de la presente invención incluye tanto combinaciones como subcombinaciones de las características descritas aquí anteriormente, así como modificaciones y variaciones de las mismas que ocurrírsele a una persona experta en la técnica durante la lectura de la descripción precedente y que no se encuentran en la técnica anterior.

REIVINDICACIONES

5 1. Una formulación administrable oralmente para la liberación controlada de una hierba granulada, que comprende una hierba granulada y al menos un vehículo, adyuvante o excipiente para la misma,

comprendiendo dicha formulación dicha hierba granulada embebida en una mezcla que incluye al menos uno de entre cloruro de polivinilo, un polímero de tipo poliacrilato sintético y etil celulosa; estearato magésico como lubricante; y un material seleccionado entre hidroxipropil metil celulosa, carboximetil celulosa sódica y parafina.

10 2. Una formulación de acuerdo con la Reivindicación 1, **caracterizada** porque contiene desde 1 hasta 95% en peso de hierba granulada.

15 3. Una formulación de acuerdo con la Reivindicación 1, en la que dicha formulación está en una forma seleccionada entre el grupo que consiste en: un comprimido matriz, una formulación multicomponente, una microcápsula de forma generalmente esférica, una microcápsula de forma generalmente no esférica, una cápsula que contiene microcápsulas, y un comprimido que contiene microcápsulas.

20 4. Una formulación de acuerdo con la Reivindicación 1, que comprende hierba granulada mezclada o recubierta con un adyuvante o mezcla de adyuvantes seleccionados entre el grupo que consiste en polímeros de tipo polivinilo sintéticos, polímeros de tipo polietileno sintéticos, polímeros de tipo celulosa, polímeros de tipo poliacrilato sintéticos, grasas, ceras, azúcares y alcoholes de azúcares.

25 5. Una formulación de acuerdo con la Reivindicación 1 en la forma de un comprimido.

6. Una formulación de acuerdo con la Reivindicación 1 en la forma de una cápsula de dos piezas de gelatina dura rellena con microcápsulas que contienen hierba granulada.

30 7. Una formulación de acuerdo con la Reivindicación 1 en la forma de un comprimido que comprende microcápsulas.

8. Un procedimiento para la preparación de la formulación administrable oralmente para la liberación controlada de hierba granulada, comprendiendo dicha formulación hierba granulada y al menos un vehículo, adyuvante o excipiente para la misma, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

35 suministro de una hierba granulada, e

incorporación de dicha hierba granulada dentro de dicho al menos un vehículo, adyuvante o excipiente para la misma,

40 en el que dicha formulación comprende dicha hierba granulada embebida en una mezcla que incluye al menos uno de entre cloruro de polivinilo, un polímero de tipo poliacrilato sintético y etil celulosa; estearato magésico como lubricante; y un material seleccionado entre hidroxipropil metil celulosa, carboximetil celulosa sódica y parafina.

45 9. El procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 8, **caracterizado** porque dicha hierba granulada está (i) mezclada o recubierta con un adyuvante o mezcla de adyuvantes seleccionados entre el grupo que consiste en polímeros de tipo polivinilo sintéticos, polímeros de tipo polietileno sintéticos, polímeros de tipo celulosa, polímeros de tipo poliacrilato sintéticos, grasas, ceras, azúcares y alcoholes de azúcares, y (ii), a continuación, prensada en forma de comprimidos.

50 10. El procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 8, **caracterizado** porque dicha hierba granulada está (i) mezclada o recubierta con un adyuvante o mezcla de adyuvantes seleccionados entre el grupo que consiste en polímeros de tipo polivinilo sintéticos, polímeros de tipo polietileno sintéticos, polímeros de tipo celulosa, polímeros de tipo poliacrilato sintéticos, grasas, ceras y azúcares, (ii), a continuación, transformada en una forma seleccionada entre el grupo de microcápsulas y gránulos, y (iii) dichas microcápsulas o gránulos se usan para rellenar cápsulas de gelatina dura.

60 11. El procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 8, **caracterizado** porque dicha hierba granulada está (i) mezclada o recubierta con un adyuvante o mezcla de adyuvantes seleccionados entre el grupo que consiste en polímeros de tipo polivinilo sintéticos, polímeros de tipo polietileno sintéticos, polímeros de tipo celulosa, polímeros de tipo poliacrilato sintéticos, grasas, ceras y azúcares, (ii), a continuación, transformada en una forma seleccionada entre el grupo de microcápsulas y gránulos, y (iii) dichas microcápsulas o gránulos se prensan en forma de comprimidos.

65 12. Una formulación administrable oralmente para la liberación controlada de hierba granulada que comprende partículas de hierba granulada recubierta con una película que comprende una mezcla de etil celulosa e hidroxipropil metil celulosa (HPMC), y en la que la relación HPMC/etil celulosa es substancialmente desde 0,05 hasta 0,40.

ES 2 273 697 T3

13. Una formulación administrable oralmente de acuerdo con la Reivindicación 12, en la que dichas partículas comprenden partículas que están conformadas no esféricamente.

5 14. Una formulación administrable oralmente de acuerdo con la Reivindicación 12, en la que dichas partículas comprenden partículas que están conformadas esféricamente.

15. Una formulación de acuerdo con la Reivindicación 12, en la que el contenido de hierba granulada está entre 1 hasta 95% en peso.

10 16. Un procedimiento para la producción de una formulación administrable oralmente para la liberación controlada de una hierba granulada, que comprende el recubrimiento de partículas de hierba granulada con una película de polímero mezclado, interior, que comprende etil celulosa e hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), en el que la relación HPMC/etil celulosa es substancialmente desde 0 hasta 0,40 en peso, y, a continuación, el recubrimiento de dichas partículas recubiertas con dicha película de polímero interior con una película de polímero exterior que comprende ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, en el que la relación en peso de las capas de polímero interior y exterior está
15 entre 0,2 hasta 5,0.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

FIG. 1

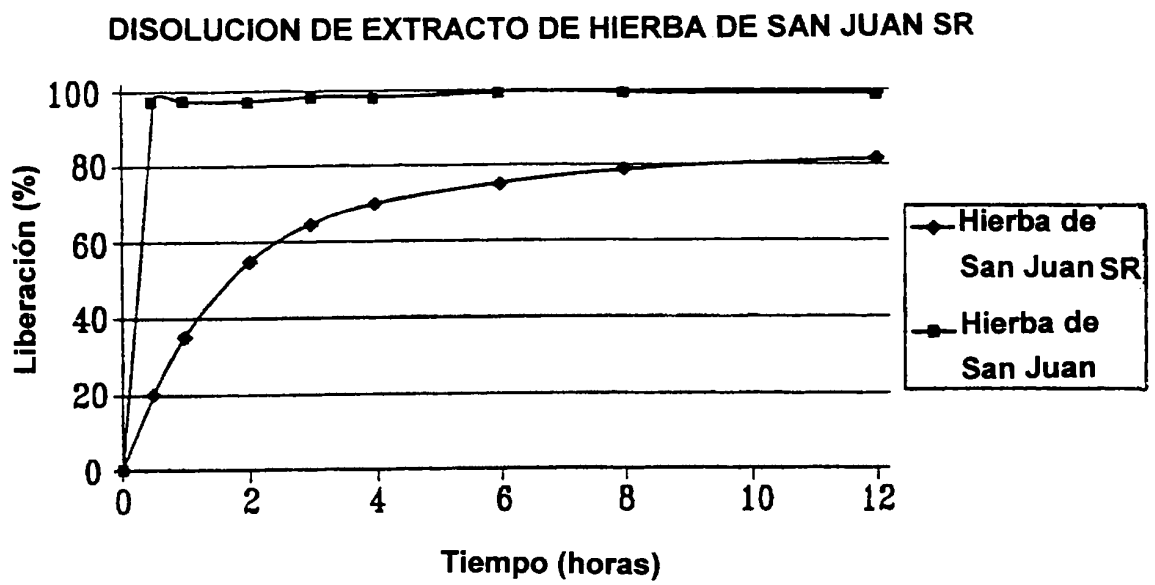


FIG. 2

ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACCELERADA DE EXTRACTO DE HIERBA DE SAN JUAN

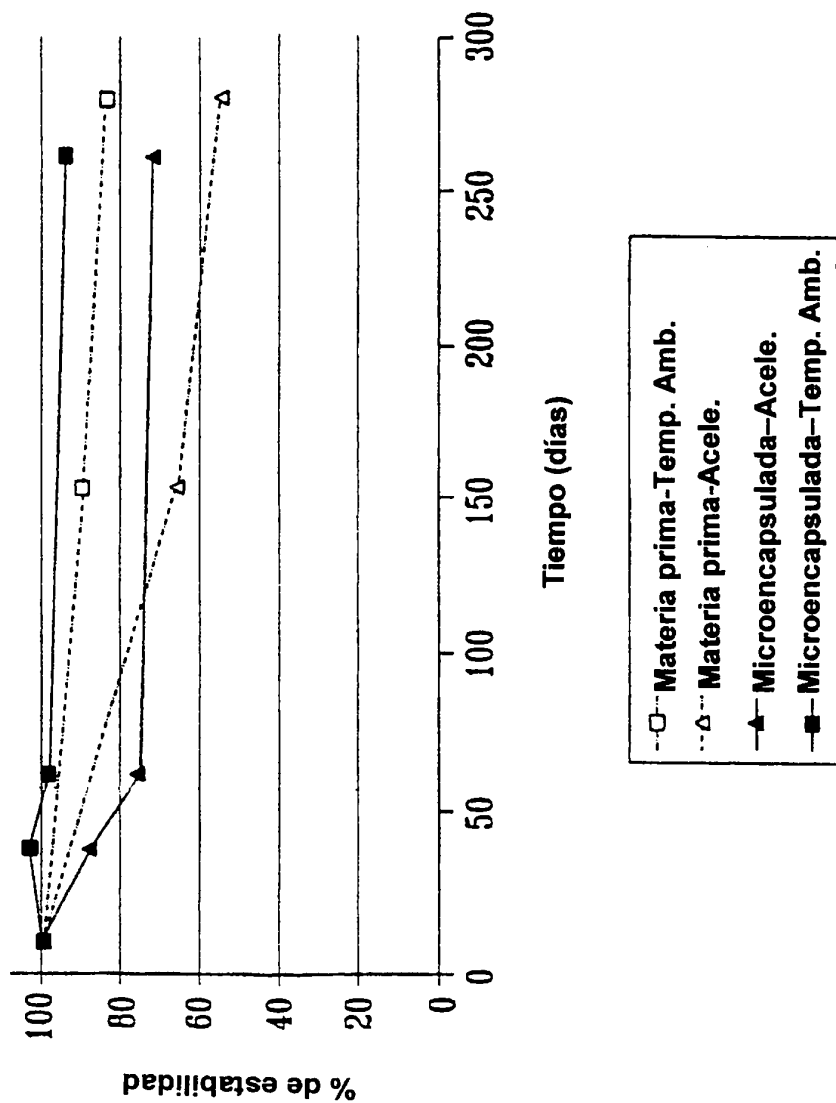


FIG. 3

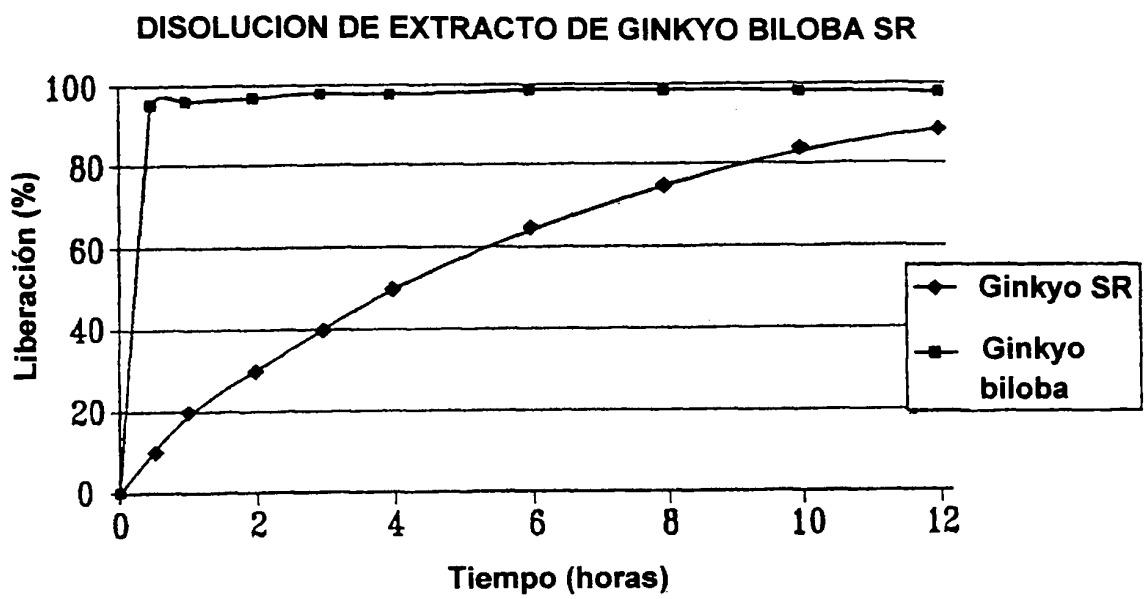


FIG. 4

ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA DE GINKYO BILOBA

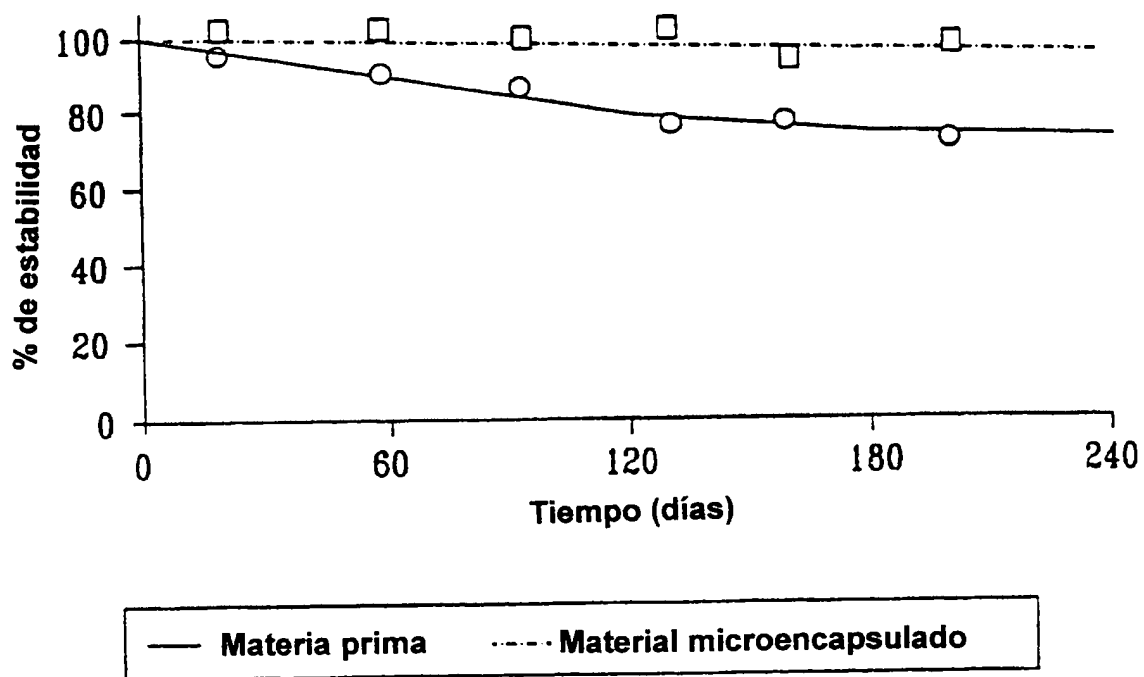


FIG. 5

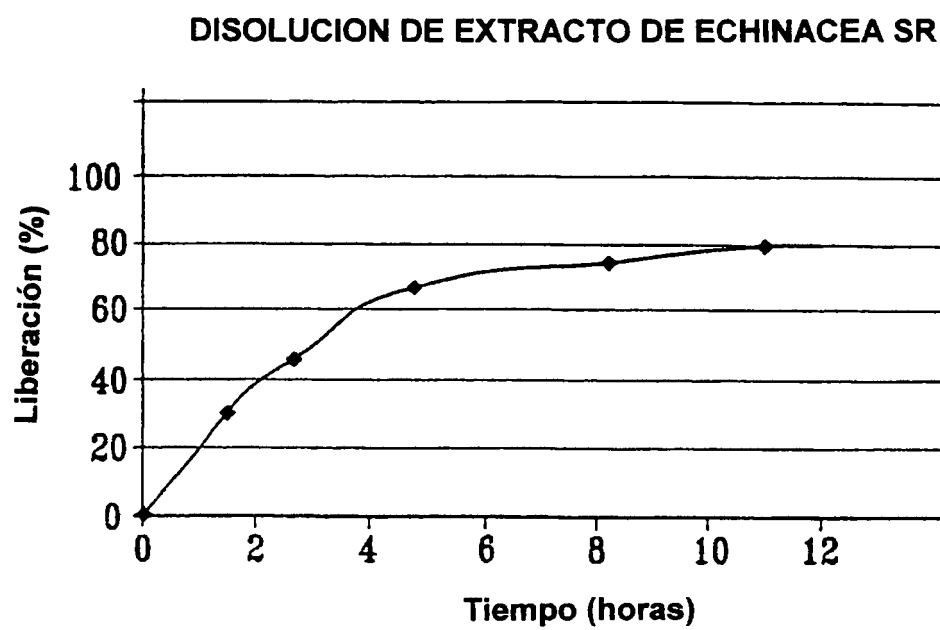


FIG. 6

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACCELERADA DE ECHINACEA
40°C; 75% DE HUMEDAD

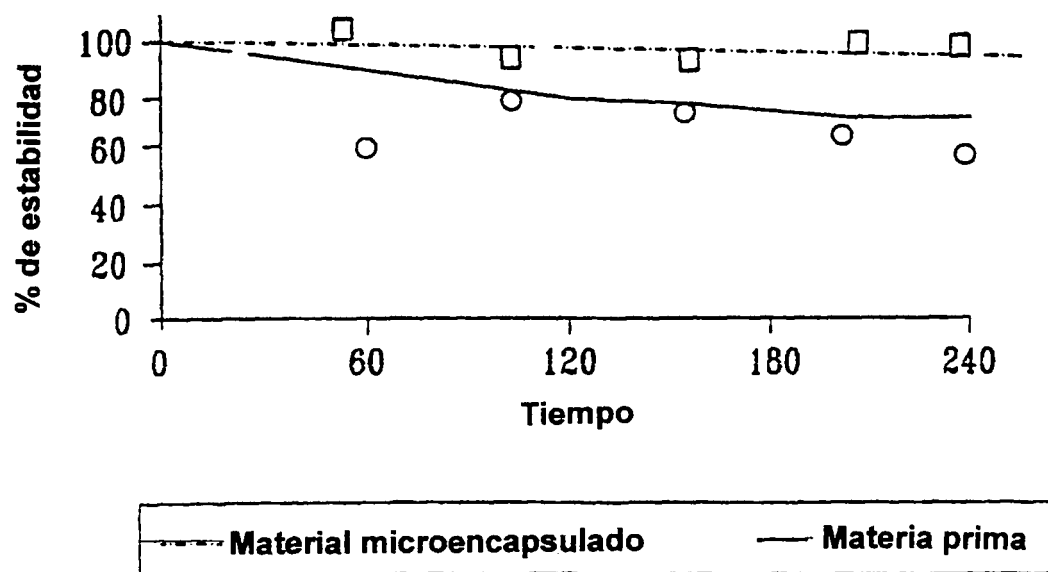


FIG. 7

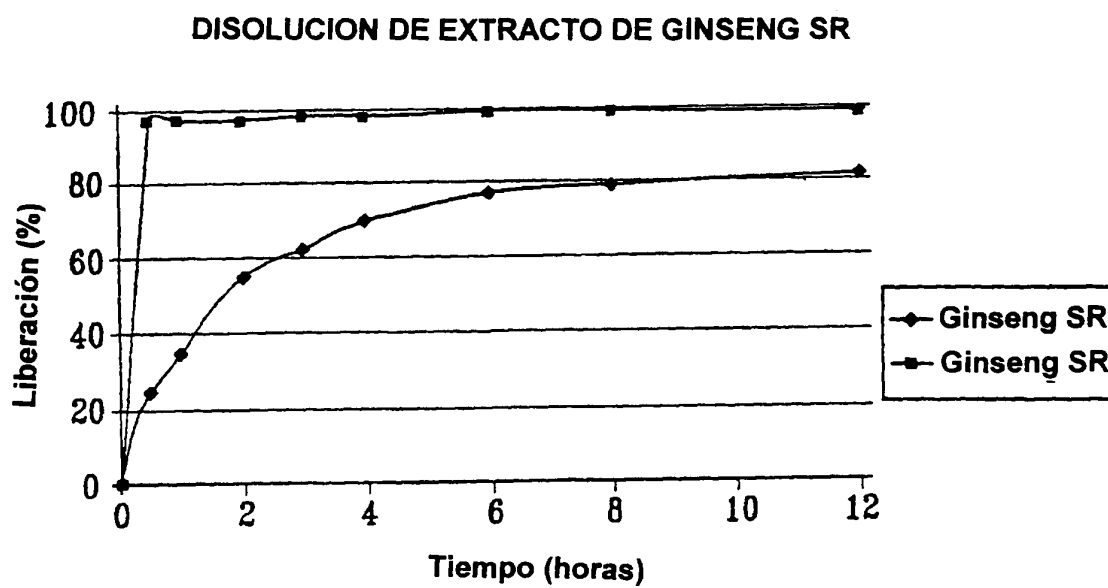
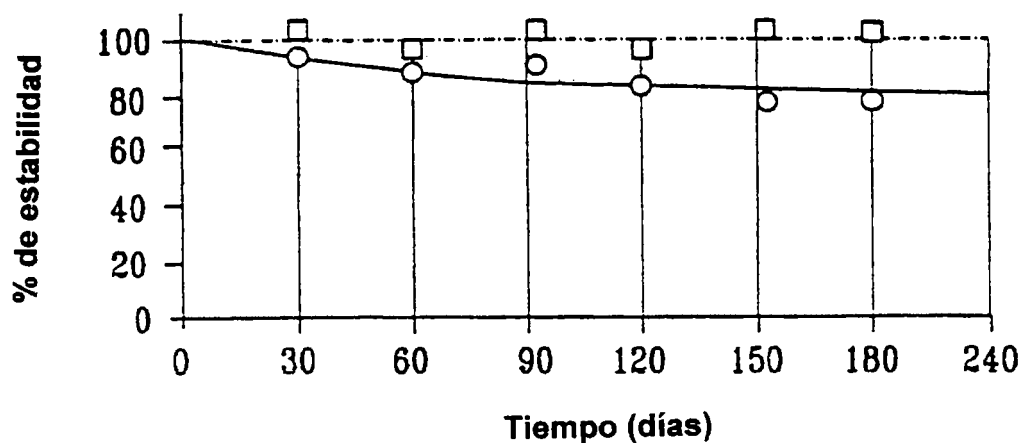


FIG. 8

**ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACCELERADA DE GINSENG
40°C; 75% DE HUMEDAD**



— Materia prima - - - - - Material microencapsulado