



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 270 426**

51 Int. Cl.:
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **95913757 .1**
86 Fecha de presentación : **17.03.1995**
87 Número de publicación de la solicitud: **0788346**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **13.08.1997**

54 Título: **Sistemas de suministros de fármacos emulsionados.**

30 Prioridad: **18.03.1994 US 210351**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2007

73 Titular/es: **Supernus Pharmaceuticals, Inc.**
1550 East Gude Drive
Rockville, Maryland 20850, US

72 Inventor/es: **Rudnic, Edward M.;**
McCarty, John A.;
Burnside, Beth A.;
McGuinness, Charlotte M. y
Belenduik, George W.

74 Agente: **García-Cabrerizo y del Santo, Pedro**

ES 2 270 426 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

Sistemas de suministros de fármacos emulsionados.

5 La capacidad de los fármacos de administrarse por vía oral depende de varios factores. El fármaco debe ser soluble en los fluidos gastrointestinales para que el fármaco se transporte a través de las membranas biológicas, o sea adecuado para un mecanismo de transporte activo. Pueden absorberse particulados muy pequeños (menos de 300 nanómetros) a través del sistema linfático mediante el sistema de Placa de Peyer en el tracto intestinal. Sin embargo, este mecanismo no es capaz de absorber grandes dosis de fármacos en la circulación sistémica.

10 Surge un problema de la dificultad de disolver los fármacos. En el caso de fármacos convencionales, algunos fármacos son relativamente insolubles en los fluidos gastrointestinales. Si el grado de solubilidad es bajo, éste puede causar la absorción incompleta y/o irregular. Si el grado de solubilidad es bajo, entonces la absorción muy probablemente será irregular en una base intra-paciente e inter-paciente. Los fármacos peptídicos pueden ser solubles en agua, y estos no son tan problemáticos como los péptidos insolubles. Igual que los fármacos convencionales, los péptidos insolubles típicamente muestran un grado incompleto o bajo de absorción y una absorción o biodisponibilidad irregular.

15 La dificultad principal implicada en el suministro de péptidos por vía oral es su degradación por hidrólisis y enzimas proteolíticas. Hay en dos enfoques básicos para eliminar esta dificultad. La primera es un recubrimiento "entérico" que libera el fármaco sólo en pH neutro a básico (habitualmente pH 6-8), como el encontrado en el intestino, de modo que el péptido no se exponga a los jugos gástricos. Sin embargo, este enfoque solo no es suficiente para proteger al péptido ya que existen enzimas proteolíticas en el tracto intestinal superior, y aún puede suceder la degradación del fármaco. El otro enfoque es incorporar el péptido en un material hidrófobo de modo que los fluidos acuosos no puedan penetrar en el sistema. Es importante seleccionar un material hidrófobo que pueda erosionarse o disolverse lentamente en el tracto intestinal de modo que se libere el fármaco. De este modo, el péptido se protege de las enzimas proteolíticas. Además, es posible combinar los dos enfoques. Véase, por ejemplo, con relación al enfoque de recubrimiento entérico.

20 Sin embargo, hay dificultades inherentes con los enfoques mostrados anteriormente. Primero, muchos fármacos se liberan demasiado lentamente de los sistemas hidrófobos. Además, algunos péptidos se dividirán en la fase hidrófoba de modo que no se liberarán completamente desde estos sistemas. Por tanto, tanto la proporción como el grado de liberación del fármaco son componentes cruciales de cualquier sistema de suministro de fármacos, y son incluso más importantes para muchos fármacos peptídicos.

25 El documento EP 0 327 280 A1 describe una composición farmacéutica que comprende ciclosporina mezclada con mono o diglicéridos de un ácido graso C₆-C₁₀.

30 El documento EP 0 212 875 A2 describe una composición médica usando entre otros aceites de maíz o aceite de semilla de sésamo.

35 El documento WO 91/14454 describe una formulación farmacéutica que comprende un material biológicamente activo junto con lecitina.

40 El documento WO 93/02664 describe una microemulsión de agua en aceite que comprende un triglicérido de ácido graso de cadena media.

45 El documento WO 93/02665 describe una microemulsión de agua en aceite que comprende un triglicérido de ácido graso de cadena larga.

50 El documento WO 94/08604 describe una microemulsión de agua en aceite que comprende monoglicéridos C₉-C₁₃.

55 El documento WO 94/08605 describe una composición farmacéutica que comprende un triglicérido de ácido graso de cadena media o larga.

60 El documento US 4.990.337 describe una composición farmacéutica que comprende al menos un mono o diglicérido de un ácido graso C₆-C₁₀.

65 De acuerdo con la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o de acuerdo con la reivindicación 7. Se especifican realizaciones preferidas en las sub-reivindicaciones.

La composición se usa para el suministro conveniente de fármacos. Puede administrarse un amplio intervalo de agente activos en la composición, incluyendo antibióticos, agentes antimicrobianos, antineoplásicos, antivirales, cardiovasculares y renales, agentes inmunosupresores e inmunoestimuladores, y agentes activos en el SNC, pero es de particular valor para péptidos. Una microemulsión, comparada con emulsiones normales (macroemulsiones), se forma fácilmente, incluso espontáneamente, sin aportación de mucha energía, y se puede aumentar a escala fácilmente. Son estables, con un largo periodo de validez, y, siendo translúcidas, son más fáciles de controlar espectroscópicamente. Tienen baja viscosidad para transportarse y mezclarse fácilmente. Se potencian la solubilización del fármaco, la protección contra hidrólisis enzimática y, por lo tanto, la biodisponibilidad oral, particularmente para péptidos.

ES 2 270 426 T3

En una realización, el material hidrófobo forma la fase discontinua y el material hidrófilo forma la fase continua en la que se emulsiona el material hidrófobo (aceite en agua). La fase discontinua hidrófoba y la fase continua hidrófila pueden ser cada una independientemente sólida, semi-sólida o líquida. El agente farmacéutico se dispersa o incorpora en el material hidrófobo. Preferiblemente, la emulsión vehículo es una microemulsión.

5

En otra realización, el material hidrófobo forma la fase continua y el material hidrófilo forma la fase discontinua en la que el material hidrófobo se emulsiona (agua en aceite). La fase continua hidrófoba y la fase discontinua hidrófila pueden ser cada una independientemente sólida, semi-sólida o líquida. El agente farmacéutico se dispersa o incorpora en el material hidrófilo. Preferiblemente, la emulsión vehículo es una microemulsión. En esta realización, la invención proporciona una preparación farmacéutica que comprende una emulsión de agua en aceite, preferiblemente una microemulsión, que contiene una fase oleosa (tal como un ácido o éster o alcohol carboxílico de cadena larga como se especifica en la reivindicación 7), un agente tensioactivo (tal como poloxámero) y una fase acuosa que contiene el fármaco. La ventaja de usar una microemulsión de agua en aceite es que tiene la capacidad de disolver cantidades relativamente grandes de solutos polares en un medio oleoso global, creando un sistema de suministro oral para moléculas de fármacos peptídicos y proteicos.

15

La Figura 1 muestra los resultados de los experimentos descritos en el Ejemplo 8.

La Figura 2 muestra los resultados de los experimentos descritos en el Ejemplo 9.

20

La Figura 3 muestra los resultados de los experimentos descritos en el Ejemplo 10.

La Figura 4 muestra los resultados de los experimentos descritos en el Ejemplo 11.

25

La Figura 5 muestra los resultados de los experimentos descritos en el Ejemplo 12.

Una emulsión es un sistema dispersado que contiene al menos dos fases líquidas inmiscibles, una fase hidrófoba y una fase hidrófila. La emulsión comprende la fase dispersada, la fase de dispersión y un agente de emulsión o agente tensioactivo, de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 7.

30

Habitualmente, uno de los dos líquidos inmiscibles es un aceite mientras que el otro es acuoso. Qué fase llegue a ser la fase dispersada depende de las cantidades relativas de las dos fases líquidas y qué agente de emulsión se seleccione. Por lo tanto, una emulsión en la que se dispersa el aceite como gotas en toda la fase acuosa se llama una emulsión de aceite en agua (o/w) y viceversa. El término “coloidal” se refiere a emulsiones en las que la fase dispersada es de partículas muy finas, habitualmente menos de aproximadamente 1 mm de tamaño. Un “microcoloide” es una emulsión en la que las partículas dispersadas son habitualmente de aproximadamente 100 μm o menos de tamaño. Los cotensioactivos también son componentes comunes de los microcoloides y son simplemente tensioactivos incluidos además del tensioactivo principal.

35

Una “microemulsión” es una emulsión líquida ópticamente isotrópica y termodinámica o cinéticamente estable. Las microemulsiones están compuestas de una fase oleosa, una fase acuosa, un tensioactivo y a veces un cotensioactivo. Son ideales para sistemas de suministro de fármacos orales, ya que son homogéneas, termodinámicamente estables, tienen tamaños de gota uniformes de aproximadamente 200 Å y son ópticamente transparentes. Una microemulsión de agua en aceite, en particular, tiene pequeñas gotas de fase acuosa, uniformemente dispersadas en una fase oleosa continua. Por lo tanto, en un amplio intervalo de solubilidades peptídicas, el péptido está protegido de las enzimas proteolíticas que son solubles en los fluidos digestivos. En general, la estructura química de los péptidos determina que sean al menos algo sino en su mayor parte solubles en agua, y por tanto se localizarán en el interior de la gota de agua o muy cerca de la superficie de la gota del sistema de microemulsión de agua en aceite. Por tanto, la fase oleosa más externa de la microemulsión impedirá la migración de enzimas proteolíticas a través del sistema de suministro. La fase oleosa más externa de la microemulsión también es capaz de incorporarse en la matriz celular intestinal, creando de este modo canales (para-celulares o trans-celulares) a través de los que podría pasar el fármaco peptídico.

50

Por lo tanto, es importante seleccionar un material hidrófobo que pueda erosionarse o disolverse lentamente en el intestino o llegue a incorporarse en la matriz celular intestinal de modo que se libere el fármaco. Además, es posible combinar los dos enfoques, por ejemplo, con relación al enfoque de recubrimiento entérico.

55

Las emulsiones de aceite en agua de la invención generalmente se preparan añadiendo una fase hidrófila caliente (70-80°C) (más pequeña en peso) a una fase hidrófila caliente (70-80°C) (mayor en peso) forzando la inversión del agente tensioactivo para que forme una emulsión dispersa de partículas en fase dispersada desagregadas. Esto produce una emulsión cuando se procesa en condiciones de rotura adecuadas. El fármaco se añade habitualmente con el material hidrófobo cuando es una molécula orgánica que es poco soluble en medios acuosos. El fármaco habitualmente se añade después de que se haya formado la emulsión y se haya dejado enfriar cuando es un péptido. El fármaco en la formulación de emulsión después se carga en una cápsula de gelatina blanda o dura, comprimido u otra forma de dosificación oral.

65

De acuerdo con la presente invención, ciertos materiales hidrófobos, cuando se emulsionan en una fase continua de un material hidrófilo proporcionan capacidades de absorción potenciadas para el suministro oral de fármacos peptídi-

ES 2 270 426 T3

cos y fármacos que son poco solubles en medios acuosos. De acuerdo con la invención, estos materiales se seleccionan entre el grupo que se especifica en la reivindicación 1.

Además, ciertos materiales, cuando se combinan de acuerdo con la invención para formar una microemulsión de agua en aceite dan capacidades de absorción potenciadas. Estos materiales son una fase oleosa, compuesta de ácidos o ésteres o alcoholes grasos de cadena larga especificados en la reivindicación 7, una fase acuosa compuesta principalmente de agua, y un agente tensioactivo, principalmente del tipo de copolímero de bloque no iónico, que se mezclan juntos para formar una microemulsión de agua en aceite.

Los ácidos carboxílicos de cadena larga generalmente contienen de 4-36 átomos de carbono y preferiblemente contienen al menos 12 átomos de carbono, más preferiblemente de 12 a 22. En algunos casos, esta cadena de carbono está completamente saturada y no ramificada, mientras que en otros contienen uno o más dobles enlaces. Pueden tener cadenas hidrocarbonadas saturadas, insaturadas, ramificadas o lineales. Unas pocas contienen anillos de 3 carbonos o grupos hidroxilo. Los compuestos no son tensioactivos. Son poco solubles en agua y cuanto más larga es la cadena ácida y hay menos dobles enlaces, más baja es la solubilidad en agua. El grupo ácido carboxílico es polar y está ionizado a pH neutro. Esto explica la ligera solubilidad de ácidos de cadena corta en agua

Ejemplos de dichos ácidos son los que varían de C₁₆ a C₂₂ con hasta tres enlaces insaturados (también ramificados). Ejemplos de ácidos de cadena lineal saturada son ácido n-dodecanoico, ácido n-tetradecanoico, ácido n-hexadecanoico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido behénico, ácido montánico y ácido melísico. También son útiles ácidos monocarboxílicos de cadena lineal monoolefínica insaturada. Ejemplos de estos son ácido oleico, ácido gadoleico y ácido erúxico. También son útiles ácidos monocarboxílicos de cadena lineal insaturada (poliolefínicos). Ejemplos de estos son ácido linoleico, ácido ricinoleico, ácido linolénico, ácido araquidónico y ácido behenólico. Los ácidos ramificados incluyen, por ejemplo, ácido diacetil tartárico.

Los ácidos carboxílicos de cadena larga a usar de acuerdo con la presente invención se especifican en la reivindicación 1 y reivindicación 7.

Los ejemplos de ésteres de ácidos carboxílicos de cadena larga incluyen, aunque sin limitación, los del grupo de: monoestearatos de glicerilo; monopalmitatos de glicerilo; mezclas de monoestearato de glicerilo y monopalmitato de glicerilo (Myvaplex 600, Eastman Fine Chemical Company); monolinoleato de glicerilo; monooleato de glicerilo; mezclas de monopalmitato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, monooleato de glicerilo y monolinoleato de glicerilo (Myverol 18-92; Eastman Fine Chemical Company); monolinolenato de glicerilo; monogadoleato de glicerilo; mezclas de monopalmitato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monolinoleato de glicerilo, monolinolenato de glicerilo y monogadoleato de glicerilo (Myverol 18-99, Eastman Fine Chemical Company); glicéridos acetilados tales como monoglicéridos acetilados destilados (Myvacet 5-07, 7-07 y 9-45, Eastman Fine Chemical Company); mezclas de monoésteres de propilenglicol, monoglicéridos destilados, estearoil lactilato sódico; y dióxido de silicio (Myvatex TL, Eastman Fine Chemical Company); mezclas de monoésteres de propilenglicol, monoglicéridos destilados, estearoil lactilato sódico y dióxido de silicio (Myvatex TL, Eastman Fine Chemical Company); succinato de d-alfa tocoferol y polietilenglicol 1000 (Vitamina E TPGS, Eastman Chemical Company); mezclas de ésteres de mono y diglicéridos tales como AtmuI (Humko Chemical Division of Witco Chemical); estearoil lactilato cálcico; mono y diglicéridos etoxilados; mono y diglicéridos lactados; éster lactilato del ácido carboxílico de glicerol y propilenglicol; ésteres lactílicos de ácidos carboxílicos de cadena larga; ésteres de ácidos carboxílicos de cadena larga de poliglicerol, mono y diésteres de ácidos carboxílicos de cadena larga de propilenglicol; estearoil lactilato sódico; monoestearato de sorbitán; monooleato de sorbitán; otros ésteres de ácidos carboxílicos de cadena larga de sorbitán; monoglicéridos succinilados; estearil monogliceril citrato; heptanoato de estearilo; ésteres cetílicos de ceras; octanoato de estearilo; ésteres de colesterol C₁₀-C₃₀/lavosterol; y ésteres de ácido carboxílico de cadena larga de sacarosa. Los ésteres de ácido carboxílico de cadena larga a usar de acuerdo con la presente invención son ésteres de monoglicerilo especificados en la reivindicación 1 y reivindicación 7.

Los ejemplos de ésteres de ácido carboxílico de cadena larga autoemulsionantes incluyen los de los grupos de estearatos, palmitatos, ricinoleatos, oleatos, behenatos, ricinolenatos, miristatos, lauratos, caprilatos, y caproatos.

El alcohol útil en la invención es alcohol olefílico.

Los tipos de recubrimientos protectores o de liberación sostenida que pueden usarse incluyen, aunque sin limitación, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa y ésteres de ácido metacrílico y etacrílico (productos poliméricos Eudragit RL, RS y NE, Rohm Pharma, Darmstadt, Alemania). Los materiales protectores entéricos o recubrimientos pueden ser, por ejemplo, acetato ftalato de celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, etivinilacetato ftalato, polivinilacetato ftalato y ésteres de ácido metacrílico y etacrílico (Eudragit S, Budragit L y Eudragit E30D, Rohm Pharma, Darmstadt, Alem.).

La composición o preparación de la invención incluye adicionalmente, al menos un tensioactivo especificado en la reivindicación 1 o reivindicación 7 o una mezcla de dos o más tensioactivos incluyendo al menos un tensioactivo especificado en la reivindicación 1 o reivindicación 7. Un tensioactivo es una molécula anfífila compuesta por una cola hidrófoba y una cabeza hidrófila. Estas moléculas tienen distintas regiones de carácter tanto hidrófilo como hidrófobo. La cola hidrófoba puede ser una cadena hidrocarbonada o fluorocarbonada de 8 a 18 átomos de carbono. Son moléculas

ES 2 270 426 T3

de cadena larga tales como, por ejemplo, jabones o detergentes. Los tensioactivos se acumulan en la superficie de contacto hidrófila/hidrófoba (agua/aceite) y disminuyen la tensión superficial. Los agentes tensioactivos son moléculas de cadena larga, tales como jabones y detergentes, que se acumulan en la superficie de contacto hidrófila/hidrófoba (agua/aceite) y disminuyen la tensión superficial en la superficie de contacto. Un efecto de una tensión superficial reducida es la estabilización de las emulsiones. Esto es porque las moléculas con grupos tanto polares como no polares llegan orientarse de modo que la cola hidrocarbonada se introduce por sí misma en la fase hidrófoba y la cabeza hidrófila sobresale en la fase hidrófila. Cuando la composición hidrófoba u otro componente de la preparación incluye un agente tensioactivo, habitualmente está presente en cantidades del 0,05% al 50% peso/peso de la composición hidrófoba con un intervalo preferido del 1,0% al 3,0% (p/p). Los tensioactivos incluyen, por ejemplo, la familia de tensioactivos Tween (sorbato de polioxietileno) (ICI, Wilmington, DE), la familia de tensioactivos Span (ésteres de ácido carboxílico de cadena larga de sorbitán) (ICI), la familia de tensioactivos Pluronic (copolímeros de bloque de óxido de etileno o propileno) (BASF, Parsippany NJ), las familias de tensioactivos Labrasol, Labrafil y Labrafac (cada uno glicéridos poliglicolizados) (Gappe Fosse, St. Priest, Francia), ésteres de oleato, estearato, laurato u otros ácidos carboxílicos de cadena larga de sorbitán, poloxámeros (copolímeros de bloque de polietileno-polietilenglicol), otros ésteres, mono o diglicéridos de ácidos carboxílicos de cadena larga de sorbitán o sacarosa, derivados de PEG de triglicéridos caprílicos/cápricos y mezclas de los mismos.

Los fármacos a incorporar de forma individual o como combinación en las preparaciones farmacéuticas de la invención son aquéllos que tienen una biodisponibilidad oral de menos de aproximadamente el 80%. El término "biodisponibilidad" como se usa en este documento, significa la velocidad y grado de absorción sistémica de un fármaco desde la vía de administración oral.

En un aspecto, el fármaco es un polipéptido, habitualmente de menos de aproximadamente 15 aminoácidos. Los ejemplos incluyen ciclosporina, angiotensina I, II y III, encefalinas, y sus análogos, ACTH, péptidos anti-inflamatorios I, II, III, bradiquinina, calcitonina, los fragmentos 26-33 y 30-33 de colecistiquinina (CCK), pre/pro CCK (V-9-M), β -endorfina, dinorfina, leucoquinina, hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), neuroquininas (por ejemplo, neuroquinina A), somatostatina, sustancia P, hormona liberadora de la tiroidea (TRH), vasopresina, antagonistas del receptor de fibrinógeno (péptidos que contienen arginina-glicina-ácido aspártico) que son inhibidores de la agregación plaquetaria, péptidos liberadores de la hormona del crecimiento (GHRP), insulina, liberadores e inhibidores de LH-RH, endotelinas, factor natriurético atrial, gastrina, citoprotectores, moduladores de MSH, o elastasa o factores de crecimiento y citoquinas, inhibidores de renina, e inhibidores de la proteasa de VIH.

En otro aspecto, el fármaco es una molécula orgánica que es poco soluble en medios acuosos. Estas moléculas orgánicas habitualmente tienen un peso molecular (p.m.) de menos de aproximadamente 1.000 dalton y habitualmente menos de aproximadamente 600 dalton. Los ejemplos incluyen carbamazepina, griseofulvin, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, flutamida, nifedipina, aciclovir, ganciclovir, indometacina, naproxeno, estrógenos, testosteronas, esteroides, fenitofina, ergotaminas y cannabinoides.

Los fármacos preferidos que cumplen estos criterios incluyen, aunque sin limitación angiotensina I, II y III, ACTH, péptidos anti-inflamatorios 1, 2 y 3, bradiquina, ciclosporina, calcitonina, fragmentos 26-33 y 30-33 de CCK, Pre-pro-CCK (V-9-M), beta-endorfina, dinorfina, leucoquinina, LHRH, neuroquinina A, somatostatina, sustancia P, TRH, vasopresina, análogos de encefalina, ebratida, galanina, y hormona liberadora de la hormona del crecimiento.

De acuerdo con la invención, los fármacos se incorporan en las microemulsiones por mezcla usando dispositivos de mezcla convencionales y homogeneizadores usados para pomadas y lociones semisólidas, con agitación a velocidades habituales para productos emulsionados tales como cremas y emulsiones. Ejemplos de equipos comunes empleados son mezcladoras con impulsoras o turbina, homogeneizadores, molinos coloidales, mezcladoras ultrasónicas y microfluidizadores. Ejemplos de nombres comerciales de dichos equipos de mezcla son Lee Kettle, Gaulin mixer y Stephan. Las condiciones de rotura de la agitación deben ser suficientes para formar una dispersión estable, pero no demasiado grande para causar la degradación del fármaco. Las fuerzas de corte formarán agregados que tiene diámetros que varían del 100 - 500 angstrom. Los homogeneizadores adecuados están disponibles en Micromedics, Inc., Silverson, y APV Crepaco Arde Barinco. Las mezcladoras Stephen y Pryma también pueden emplearse con vacío adecuado para evitar la formación de burbujas. Es necesario el control y la evaluación del pH, viscosidad, gravedad específica y tamaño de los agregados.

Usando estos dispositivos, se forma la mezcla de fármaco en el material hidrófobo (en la realización de aceite en agua) en partículas, por ejemplo, perlas o esferas, por coagulación por pulverización o "granulación". Este proceso usa una boquilla de pulverización que atomiza el material en una torre o cámara de refrigeración. Según se pulveriza el material, la tensión superficial provoca que se forme una perla esférica uniforme. Según cae la perla a través de la cámara de refrigeración, se endurece en una esfera estable, intacta.

Las partículas generalmente tienen un tamaño de partícula de 0,5 micrómetros a 100 micrómetros. Se prefiere reducir el tamaño de la esfera lo más posible, más preferiblemente por debajo de 100 micrómetros. Opcionalmente, las partículas se recubren con un recubrimiento de liberación sostenida y/o un recubrimiento entérico para modificar la velocidad de liberación de fármaco desde las partículas.

Las partículas pueden incorporarse en cápsulas de gelatina dura, con excipientes adicionales, o solas. Los excipientes típicos a añadir a una formulación de cápsula incluyen, aunque sin limitación: cargas tales como celulosa

ES 2 270 426 T3

microcristalina, polisacáridos de soja, fosfato cálcico dihidrato, sulfato cálcico, lactosa, sacarosa, sorbitol, o cualquier otra carga inerte. Además, pueden ser adyuvantes de flujo tales como dióxido de silicio pirógeno, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato cálcico o cualquier otro material que haga fluir a los polvos. A causa de su naturaleza hidrófoba, las partículas no deben necesitar un lubricante, pero puede añadirse uno si fuera necesario usando polietilenglicol, leucina, behenato de glicerilo, estearato de magnesio o estearato cálcico.

Las partículas también pueden incorporarse en un comprimido, en particular por incorporación en una matriz de comprimido, que dispersa rápidamente las partículas después de la ingestión. Para incorporar estas partículas en dicho comprimido, debe añadirse una carga/aglutinante a un comprimido que pueda aceptar las partículas, pero no permitirá su destrucción durante el proceso de formación de comprimidos. Los materiales que son adecuados para este propósito incluyen, aunque sin limitación, celulosa microcristalina (Avicel), polisacárido de soja (Emcosoy), almidones pregelatinizados (STARCH 1500, National 1551), y polietilenglicoles (Carbowax). Los materiales deben estar presentes en el intervalo del 5-75% (p/p), con un intervalo preferido del 25-50% (p/p).

Además, se añaden disgregantes para dispersar las partículas una vez que se ha ingerido el comprimido. Los disgregantes adecuados incluyen, aunque sin limitación: carboximetilcelulosa sódica reticulada (Ac-Di-Sol), almidón glicolato sódico (Explotab, Primojel), y polivinilpirrolidona reticulada (Plasdone-XL). Estos materiales deben estar presentes en el intervalo del 3-15% (p/p), con un intervalo preferido del 5-10% (p/p).

También se añaden lubricantes para asegurar la formación apropiada de los comprimidos, y estos pueden incluir, aunque sin limitación: estearato de magnesio, estearato cálcico, ácido esteárico, polietilenglicol, leucina, behenato de glicerilo, y aceite vegetal hidrogenado. Estos lubricantes deben estar presentes en cantidades del 0,1-10% (p/p), con un intervalo preferido del 0,3-3,0% (p/p).

Se forman los comprimidos, por ejemplo, del siguiente modo. Las partículas se introducen en una mezcladora junto con Avicel, disgregantes y lubricantes, se mezclan durante un número establecido de minutos para proporcionar una mezcla homogénea que después se pone en la tolva de una prensa de comprimidos con la que se comprimen los comprimidos. La fuerza de compresión usada es adecuada para formar un comprimido; sin embargo, no es suficiente para romper las perlas o recubrimientos.

La cápsula o comprimido también puede recubrirse de forma entérica. Las partículas pueden tener un recubrimiento entérico (sensible a pH) y liberarse en el estómago o la cápsula o comprimido puede tener un recubrimiento entérico (liberando de este modo las partículas en el intestino), en cuyo caso las partículas no tienen que recubrirse de este modo. Para usar sólo un recubrimiento de liberación sostenida sobre la partícula se necesitaría una cápsula o comprimido con recubrimiento entérico. Hay tres enfoques en este documento. Primero, está la partícula hidrófoba no recubierta en una cápsula con recubrimiento entérico. Segunda, está la partícula con recubrimiento de liberación sostenida en una cápsula o comprimido con recubrimiento entérico. Tercera, está la partícula con recubrimiento entérico encerrada en una cápsula de gelatina blanda regular o comprimido no recubierto.

La cápsula puede procesarse adicionalmente para proporcionar protección gástrica recubriendo la cápsula de forma entérica. Cuando se liberan los contenidos de la cápsula en el medio gastrointestinal, forma espontáneamente una emulsión microcoloidal con el fluido gastrointestinal. El fluido gastrointestinal funciona como fase acuosa.

Las microemulsiones generalmente se forman añadiendo la fase acuosa, fase oleosa y tensioactivo a un recipiente adecuado y mezclándolo. Si cualquiera de los ingredientes es un sólido, debe añadirse a una fase líquida en la que sea soluble y calentarse para disolverlo. Por ejemplo, si el tensioactivo es un sólido, y es soluble en la fase oleosa, entonces debe disolverse completamente, después seguido por la fase acuosa, etc. Por otro lado, si el tensioactivo es soluble en la fase acuosa, entonces debe primero añadirse a la fase acuosa, disolverse completamente, seguido por la fase oleosa. Los dispositivos de mezcla apropiados mencionados anteriormente pueden emplearse para este propósito.

La preparación de un sistema basado en emulsión de aceite en agua requiere que el fármaco se disperse en el material hidrófobo como se ha descrito anteriormente y como se especifica en la reivindicación 1, añadiéndose la fase acuosa en presencia de tensioactivo como se define en la reivindicación 1, o un éster de ácido carboxílico de cadena larga hidrófobo autoemulsionante. Este procedimiento en condiciones de rotura adecuadas forma una microemulsión. Esta emulsión después se carga en una cápsula de gelatina blanda o dura. La cápsula puede procesarse adicionalmente para proporcionar protección gástrica recubriendo entéricamente la cápsula.

El Ejemplo 5 describe una formulación que ilustra la realización de aceite en agua de la invención.

ES 2 270 426 T3

Ejemplo 1

No inventivo

5	Fase	Ingredientes	% P/P
	B	Carbamazepina	5
	B	Monoestearato de Glicerilo	5-60
10	A	Polisorbato 80	5
	A	Ácido Oleico	2-10
	A	Agua	c.s. hasta 100

15 Los ingredientes de cada fase se calientan por separado a 70-80°C. La fase B se añade a la fase A mezclando en un dispositivo de mezcla apropiado. La mezcla después se enfría hasta temperatura ambiente. La emulsión resultante está lista para incorporarse en cualquier forma de dosificación de suministro oral adecuada.

20 Ejemplo 2

No inventivo

25	Fase	Ingredientes	% P/P
	B	Ciclosporina	5
	B	Mono y Diglicéridos de Cadena Media	17
	A	Polisorbato 80	5
30	B	Alcohol Olefílico	2-10
	A	Agua	c.s. hasta 100

El procedimiento es igual que el descrito en el Ejemplo 1.

35

Ejemplo 3

No inventivo

40	Fase	Ingredientes	% P/P
	B	Inhibidor de ACE	5
	A	Trioleato de Glicerilo Peg-25	30-60
45	B	Alcohol Olefílico	2-10
	A	Agua	c.s. hasta 100

El procedimiento es igual que el descrito en el Ejemplo 1.

50

Ejemplo 4

No inventivo

55	Fase	Ingredientes	% P/P
	B	Somatostatina	5
	B	Mono y Diglicéridos de Cadena Media	17
60	A	Polisorbato 80	5
	A	Ácido Olefílico	2-10
	A	Agua	c.s. hasta 100

65

El procedimiento es igual que el descrito en el Ejemplo 1.

ES 2 270 426 T3

Ejemplo 5

	Fase	Ingredientes	% P/P
5	A	Encefalina	5
	B	Alcohol oleílico	14
	C	Monooleato de Sorbitán	14
	D	Polisorbato 80	14
10	E	Agua	c.s. hasta 100

La fase A y B se mezclan juntas, después se añaden de C a E en cualquier orden con agitación.

	Fase	Ingredientes	% P/P
15	A	TRH	5
	B	Succinato de d-Alfatocoferil Polietilenglicol 1000	10
20	C	Acetato de d-alfa Tocofenol	3
	D	Alcohol Oleílico	2-10
	E	Agua	c.s. hasta 1000

25 Los ingredientes B y C se calientan hasta $> 40^{\circ}\text{C}$ y se mezclan. Después se añade el ingrediente A. Después se añade el ingrediente D a lo anterior y después se añade la mezcla resultante al ingrediente E, que está a $- 70-80^{\circ}\text{C}$. Después se mezcla esto con enfriamiento.

30 Ejemplo 7

No inventivo

	Fase	Ingredientes	% P/P
35	A	Ebiratida	5
	B	Monoglicéridos acetilados	10
	C	Diocil sulfosuccinato sódico	10
40	D	Aceite de hueso de albaricoque	10
	E	Agua	c.s. hasta 100

La fase A se disuelve en D, después se añaden los demás ingredientes con agitación suave.

45 Los Ejemplos 8-10 y 12 describen formulaciones que ilustran la realización de agua en aceite de la invención y demuestran la potenciación del suministro *in vitro* a través de células Caco-2 usando el modelo del péptido encefalina DAGO.

Preparación de células Caco-2

50 Se usa un modelo *in vitro* de epitelio intestinal, la línea celular de carcinoma de colon humano Caco-2 como sistema de ensayo preliminar. Estas células se diferencian en cultivo para formar una monocapa confluyente con las propiedades de barrera del epitelio intestinal normal. Las células se hacen crecer sobre membranas permeables en un sistema de transporte con compartimientos basal y luminal discretos y accesibles.

55 Se ha determinado el transcurso de tiempo de la diferenciación, formación de la barrera y transporte activo de la glucosa. Se ha descubierto que las células forman bordes en cepillo y uniones estrechas entre las células como se demuestra por microscopía electrónica, ensayos enzimáticos y abertura reversible de las uniones dependientes de calcio por quelación. El transporte de péptidos marcados se mide desde el compartimiento luminal al basal en el tiempo. Las microemulsiones se componen usando tampones fisiológicos frente a la fase acuosa y se aplican a la superficie luminal de la monocapa celular. La aparición de péptidos se cuantifica y se calcula el porcentaje de transporte por hora por centímetro cuadrado y se compara con el tampón solo.

65

ES 2 270 426 T3

Ejemplo 8

	Ingredientes	%
5	Poloxámero 124	27,0
	Ácido linoleico	63,1
	Fase acuosa	9,9

10 *Procedimiento General*

Se mezclan bien los ingredientes usando uno de los dispositivos de mezcla apropiados mencionados anteriormente en un recipiente adecuado para formar una solución ópticamente transparente. Se añade encefalina DAGO 10 mM y se aplica la solución a células Caco-2. Los resultados se muestran en la Figura 1.

15 Ejemplo 9

	Ingredientes	%
20	Poloxámero 124	19
	Alcohol oleílico	75,9
	Fase acuosa	5,1

25 *Procedimiento General*

Se mezclan bien los ingredientes usando uno de los dispositivos de mezcla apropiados mencionados anteriormente en un recipiente adecuado para formar una solución ópticamente transparente. Se añade encefalina DAGO 10 mM y se aplica la solución a la células Caco-2. Los resultados se muestran en la Figura 2.

30 Ejemplo 10

	Ingredientes	%
35	Poloxámero 124	27,0
	Ácido oleico	63,1
	Fase acuosa	9,9

40 *Procedimiento General*

Se mezclan bien los ingredientes usando uno de los dispositivos de mezcla apropiados mencionados anteriormente en un recipiente adecuado para formar una solución ópticamente transparente. Se añade encefalina DAGO 10 mM y se aplica la solución a la células Caco-2. Los resultados se muestran en la Figura 3.

45 Ejemplo 11 no inventivo

	Ingredientes	%
50	Poloxámero 124	27,0
	Ácido linoleico	61,7
	Fase acuosa	9,9
	Ácido behénico	1,35

55 *Procedimiento General*

Se funde el ácido behénico en linoleico en un recipiente adecuado a 50-80°C. Se enfría hasta 40°C, se añaden los ingredientes restantes y se mezclan bien. Se añade encefalina DAGO 10 mM y se aplica la solución a las células Caco-2. Esta microemulsión es sólida a temperatura ambiente. Los resultados se muestran en la Figura 4.

60 Ejemplo 12

	Ingredientes	%
65	Poloxámero 105	27,0
	Ácido linoleico	63,1
	Fase acuosa	9,9

ES 2 270 426 T3

Procedimiento General

Se mezclan bien los ingredientes usando uno de los dispositivos de mezcla apropiados mencionados anteriormente en un recipiente adecuado para formar una solución ópticamente transparente. Se añade encefalina DAGO 10 mM y se aplica la solución a la células Caco-2. Los resultados se muestran en la Figura 5.

Ejemplo 13

Sistema de Microemulsión de Pluronic L44/Ácido o Alcohol Graso/Tampón de Hank para el Transporte de Péptido a través de las Células Caco-2

Se prepararon formulaciones del sistema de microemulsión que contenía Pluronic L44 como tensioactivo, tampón de Hank como fase acuosa y varias fases oleosas posibles: alcohol oleílico, ácido oleico y ácido linoleico.

Se usaron los siguientes materiales según se recibieron para preparar las formulaciones: Polisorbato 20, 60 y 80 (Tween 20, 60 y 80, Tensioactivos ICI, Wilmington DE); mezcla de monooleato de glicerilo/propilenglicol (Arlacel, 186, Tensioactivos ICI, Wilmington DE); monooleato de glicerilo (Aldo MO, Lonza Specialty Chemicals, Fair Lawn, NJ); monooleato de sorbitán (Crill 4, Croda, Parsippany, NJ); alcohol oleílico (Janssen Chemica, Geer, Bélgica); ácido linoleico (Emersol 315 Henkel).

Se examinaron múltiples formulaciones en un esfuerzo de utilizar la clase de tensioactivo polisorbato en un vehículo de microemulsión para el suministro de péptidos. Los tres tensioactivos ICI Tween 20, 60 y 80 se emplearon en sistemas de solución y microemulsión con y sin cotensioactivos. Se prepararon las siguientes formulaciones.

Se prepararon las formulaciones de microemulsión compuestas por Tween 80, Arlacel 186, alcohol oleílico de agua destilada y el emulsionante correspondiente (4 partes de Tween 80/1 parte de Arlacel 186) en tampón de Hank. Véase la Tabla 1.

TABLA 1

Ingredientes	72A(%)	72B1(%)	72B2(%)	B3(%)	B4(%)
Tween 80	28,6	4	8	12	16
Arlacel 186	42,9	1	2	3	4
Agua Destilada	25	95	90	85	80

También se prepararon formulaciones con un porcentaje mayor de soluciones emulsionantes (4 partes de Tween 80/1 parte de Arlacel 186) en tampón de Hank. Véase Tabla 2.

TABLA 2

Ingredientes	1	2	3	4
Tween 80	16	20	24	28
Arlacel	4	5	6	7
Tampón de Hank	80	75	70	65

También se preparó la formulación para un sistema de microemulsión sin agua, compuesto por Tween 80, Arlacel 186 y alcohol oleílico. Véase Tabla 3.

TABLA 3

Ingredientes	%
Tween 80	36,9
Arlacel 186	36,9
Alcohol oleílico	26,1

ES 2 270 426 T3

Se prepararon las formulaciones para soluciones al 10% de Tween 20, 60 y 80 en tampón de Hank cada una a pH 3,6 y 6,5 - 7,0. En este caso, el péptido incorporado es vasopresina 10 μ M. Véase Tabla 4.

TABLA 4

Ingredientes	F(%)	G(%)	H(%)	I(%)	J(%)	K(%)
Tween 20	10	-	-	10	-	-
Tween 60	-	10	-	-	10	-
Tween 80	-	-	10	-	-	-
Tampón de Hank	90	90	90	90	90	90
pH	6,51	6,91	6,82	3,4	3,4	3,59

Se preparó la formulación para un sistema de microemulsión sin agua, que estaba compuesto por Tween 20, Arlcel 186 y alcohol oleílico. (Obsérvese el tensioactivo diferente a partir de la formula anterior). Véase Tabla 5.

TABLA 5

Ingredientes	72A(%)	72B1(%)	72B2(%)	B3(%)	B4(%)
Tween 80	28,6	4	8	12	16
Arlcel	42,9	1	2	3	4
Agua Destilada	25	95	90	85	80

También se prepararon formulaciones de microemulsión de Tween 20/Span 20 que contenían ácido linoleico como fase oleosa. Véase Tabla 6.

TABLA 6

Ingredientes	6A	6B	6C	6D	6E
Tween 20	38,3	42,8	26,3	29	47,5
Span 20	9,6	4,8	2,9	-	-
Ácido Linoleico	47,8	47,5	68,1	67,6	47,5
Ácido Oleico	-	-	-	-	-
Alcohol Oleílico	-	-	-	-	-
Tampón de Hank	4,6	5,1	3	3,6	5,2

También se prepararon formulaciones de microemulsión de Tween 20/Span 20 que contenían ácido linoleico, ácido oleico o alcohol oleílico. Véase Tabla 7.

TABLA 7

Ingredientes	6A	6B	6C	6D	6E	13A	13B	13C	13D	13E	14B
Tween 20	38,3	42,8	26,3	29	47,5	38,3	42,8	26,3	29	47,5	39,9
Span 20	9,6	4,8	2,9	-	-	9,6	4,8	2,9	-	-	9,7
Ácido Linoleico	47,8	47,5	68,1	67,6	47,5						
Ácido Oleico	-	-	-	-	-	47,8	47,5	68,1	67,6	47,5	
Alcohol Oleílico	-	-	-	-	-						48,7
Tampón de Hank	4,6	5,1	3	3,6	5,2	4,6	5,1	3	3,6	5,2	2,6

ES 2 270 426 T3

También se prepararon tres formulaciones de microemulsión adicionales. Véase Tabla 8.

TABLA 8

Ingredientes	A(%)	B(%)	C(%)
Pluronic L44	26,8	-	-
Labrasol	-	38,1	-
Labrafac CM-10	-	9,5	-
Tween 20	-	-	42,8
Span 20	-	-	4,76
Ácido Linoleico	63,2	47,6	47,6
Tampón de Hank	9,9	4,76	4,76

5

10

15

20

Esfuerzos de formulación adicionales con Tween 20 condujeron a una microemulsión en la que Span 20 es el cotensioactivo. Span 20, o monolaurato de sorbitán, funciona como cotensioactivo ideal. La fase oleosa de los nuevos sistemas de microemulsión también ha cambiado a ácido linoleico o ácido oleico, que se sabe que promueven el transporte peptídico en otros vehículos. El tampón de Hank es la fase acuosa y el ácido linoleico, ácido oleico o alcohol oleílico son las fases oleosas.

25

Ejemplo 14

30

Sistemas y Microemulsiones de Tensioactivo Polisorbato en el Suministro de Péptidos Orales

35

La iniciativa de investigación principal ha sido seleccionar e identificar sistemas que aumenten el transporte de péptidos a través de monocapas de Caco-2. Uno de dichos sistemas explorados contiene el tensioactivo Pluronic L44. Se han desarrollado varias formulaciones de sistema de microemulsión usando este tensioactivo. Este ejemplo resume estos sistemas.

40

Se usaron los siguientes materiales según se recibieron para preparar las formulaciones: Pluronic L44 (BASF, Parsippany, NJ); alcohol oleílico (Janssen Chemica, Geer Bélgica); ácido oleico (Emersol 221, Henkel, Emery Group, Cincinnati, OH); ácido linoleico (Emersol 315, Henkel, Emery Group, Cincinnati, OH); y tampón de Hank (Cellgro, Mediatech).

45

Las siguientes tablas enumeran las formulaciones preparadas para su uso en experimentos de transporte. Las tablas dan información detallada de los ingredientes, cantidades y pH, si fuera apropiado.

TABLA 9

Porcentaje de Pluronic L44 en Tampón de Hank

		Formulación		
		G	H	I
Ingrediente	%	%	%	%
Pluronic L44	0	7,5	15	30,0%
Tampón de Hank	100	92,5	85,0	70,0

50

55

60

65

ES 2 270 426 T3

TABLA 10

Formulación de Microemulsiones de Pluronic

	Formulación	
	D	E
Ingredientes	%	%
Pluronic L44	26,8	30
Alcohol Oleílico	62,5	70
Tampón de Hank	10,7	0

TABLA 11

Microemulsiones que Contienen Pluronic L44, Alcohol Oleílico, Tampón de Hank y Soluciones de Pluronic F68 y F108

Ingredientes	Formulaciones			Proporción de Pluronic L44 a Alcohol Oleílico
	A	B		
Pluronic L44	27	28,3		3
Alcohol oleílico	63,1	66		7
Tampón de Hank	9,9	5,7		
Ingredientes	C	D	E	
Pluronic L44	41,8	44,76	47,44	5
Alcohol oleílico	41,8	44,76	47,44	5
Tampón de Hank	16,3	10,47	5,12	
Ingredientes	F	PROPORCIÓN	G	
Pluronic L44	19	2	34,2	4
Alcohol oleílico	75,9	8	51,3	6
Tampón de Hank	5,1		9,4	
Ingredientes	H	I	J	
Pluronic F68	30	15	7,5	
Tampón de Hank	70	85	92,5	
	L	M	N+	
Pluronic F108	15	7,5	3,75	
Tampón de Hank	85	9,25	9,625	

ES 2 270 426 T3

TABLA 12

Microemulsiones con una Proporción de Pluronic L44 a Fase Oleosa de 3:7. Las fases oleosas son ácido oleico o ácido linoleico. Los cambios del porcentaje de fase acuosa (Tampón de Hank) varían de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 14%

Formulación A	%
Pluronic L44	27
ácido oleico	63,1
tampón de Hank	9,9
Formulación B	%
Pluronic L44	27
ácido linoleico	63,1
tampón de Hank	9,9
Formulación C	%
Pluronic L44	25,8
ácido oleico	60,1
tampón de Hank	14,1
Formulación D	%
Pluronic L44	25,8
ácido linoleico	60,1
tampón de Hank	14,1

TABLA 13

A) Microemulsiones de Pluronic L44/ácido linoleico/tampón de Hank y B) Pluronic L44/ácido oleico/tampón de Hank a pH 6,5. El pH se aumentó usando gránulos de NaOH

Ingredientes	%
Pluronic L44	27
ácido linoleico	63,1
tampón de Hank	9,9
gránulos de NaOH	
pH 6,5	
Ingredientes	%
Pluronic L44	27
ácido oleico	63,1
tampón de Hank	9,9
gránulos de NaOH	
pH 6,5	

ES 2 270 426 T3

TABLA 14

Formulaciones de Pluronic L44/ácido linoleico/tampón de Hank a diversos pH. El pH se aumentó usando gránulos de NaOH. PD0002-9D1

Formulaciones PD0002-			
Ingredientes	9D1	9D2	9D3
Pluronic L44	27	27	27
ácido linoleico	63,1	63,1	63,1
tampón de Hank	9,9	9,9	9,9
pH	3,5	4,5-5,0	6,0-6,5

PD0002-9D2: Igual que D1, pero pH 4,5-5,0 PD0002-9D3: Igual que D1, pero pH 6,0-6,5

PD0002-9E1

Formulaciones PD0002-			
Ingredientes	9E1	9E2	9E3
Pluronic L44	27	27	27
ácido oleico	63,1	63,1	63,1
tampón de Hank	9,9	9,9	9,9
pH	3,5	4,5-5,0	6,0-6,5

PD0002-9E2: Igual que E1, pero pH 4,5-5,0 PD0002-9E3: Igual que E1, pero pH 6,0-6,5

TABLA 15

Controles de los componentes de microemulsión a diversos pH: A) soluciones de Pluronic L44 a pH 2,2, 3,5, 4,8 y 7,9; B) tampón de Hank a pH 2,1, 3,5, 5,0, 7,8 y C) ácido linoleico

A		
	Fecha	
PD0002-10A	5.4.94	Pluronic L44 al 26,8% en tampón de Hank a pH 7,9
PD0002-10B	5.4.94	Pluronic L44 al 26,8% en tampón de Hank a pH 4,8
PD0002-10C	5.4.94	Pluronic L44 al 26,8% en tampón de Hank a pH 3,5
PD0002-10D	5.4.94	Pluronic L44 al 26,8% en tampón de Hank a pH 2,2
B		
	Fecha	
PD0002-11A	5.4.94	TAMPÓN DE HANK AL 100% pH 7,8
PD0002-11B	5.4.94	TAMPÓN DE HANK AL 100% pH 5,0
PD0002-11C	5.4.94	TAMPÓN DE HANK AL 100% pH 2,1
PD0002-11D	5.4.94	TAMPÓN DE HANK AL 100% pH 3,5
C		
	Fecha	
PD0002-10E	5.4.94	ÁCIDO LINOLEICO AL 100%

ES 2 270 426 T3

TABLA 16

Microemulsión de Pluronic L44/ácido linoleico/tampón de Hank a pH 3,5, 5,0 y 7,0

Ingredientes	PD0002-12		
	A	B	C
Pluronic L44	27	26,8	25,5
ácido linoleico	63,1	62,6	59,6
tampón de Hank	9,9	9,8	15
pH	3,5-3,8	4,9	7

Ejemplo 15

20 *Variaciones del Sistema de Microemulsión de Pluronic L44/Ácido Linoleico/Tampón de Hank*

Se usaron los siguientes materiales según se recibieron para preparar las formulaciones: Pluronic L44 (BASF, Parsippany, NJ); Ácido linoleico (Bmersol 315, Henkel, Emery Group, Cincinnati, OH); Ácido oleico (Emersol 221, Henkel, Emery Group Cincinnati, OH); Ácido linoleico (Aldrich, Milwaukee, WI); tampón de Hank (Cellgro, Mediatech); Etanol (Alcohol, deshidratado USP, Midwest Grain Products of Illinois, Grain Processing Corp., Muscarine, AI); y Tween 20 (Tensioactivos ICI, Wilmington, DE).

Se centrifugó ácido ricinoleico (Ácidos P-10, Cas Chem, Bayonne, NJ) durante 30 minutos a 15.000 rpm para retirar los sólidos.

Las siguientes tablas enumeran los formulaciones preparadas. Las tablas proporcionan información detallada de los ingredientes y cantidades y pH se fuera apropiado.

El procedimiento general para preparar las microemulsiones es el siguiente: se pesan los ingredientes en un recipiente que se puede volver a cerrar, se agitan y se sonicán si fuera necesario para retirar las burbujas.

TABLA 17

40 *Formulaciones para microemulsiones de Pluronic L44/fase oleosa/tampón de Hank que contiene diferentes ácidos o alcoholes grasos como fase oleosa y sustitución parcial del tampón de Hank con etanol*

Formulación: PD0002-						
Ingredientes	19E (%)	19F (%)	20E (%)	27A (%)	27B (%)	29A (%)
Pluronic L44	27,0	27,0	27,0	27,4	26,6	27
tampón de Hank	9,9	9,9	9,9	8,8	9,9	4,95
alcohol oleílico	63,1	0	0			
ácido oleico	0	63,1	63,1			
ácido linoleico	0	0	63,1	0	63,4	63,1
ácido linolénico				0	63,4	63,1
ácido ricinoleico				0	63,4	63,1
etanol				0	0	4,95

ES 2 270 426 T3

TABLA 18

Formulaciones para Pluronic L44/alcohol o ácido graso/tampón de Hank que contienen alcohol oleílico, ácido oleico o ácido linoleico (PD0002-19E, 19F, 20B, respectivamente), con una sustitución de etanol por parte del tampón de Hank (PD0002-31A, 31B y 29A) y sustitución total de tampón de Hank con etanol (PD0002-31C) y un cambio en la proporción de Pluronic L44 a ácido linoleico a 2:8 (PD0002-31D)

Formulación PD0002-31				
Ingredientes	A%	B%	C%	D%
Pluronic L44	27	27	27	19
tampón de Hank	4,95	4,95	N/A	5,1
alcohol oleílico	63,1	N/A	N/A	75,9
ácido oleico	N/A	63,1	N/A	N/A
ácido linoleico	N/A	N/A	63,1	N/A
etanol	4,95	4,95	9,9	N/A

TABLA 19

Formulaciones de Pluronic L44/ácido linoleico/tampón de Hank con sustituciones variables de etanol (PD0002-50A a J) y Pluronic L44/alcohol oleílico/tampón de Hank con sustituciones de etanol (PD0002-65)

Formulación PD0002-50				
Ingredientes	A	B	C	D
Pluronic L44	27	27	27	27
tampón de Hank	9,9	4,95	9,9	9,9
ácido linoleico	63,1	63,1	54,1	58,6
etanol	0	4,95	9	4,5
Ingredientes	G	H	I	J
Pluronic L44	27	27	27	27
tampón de Hank	9,9	9,9	9,9	9,9
ácido linoleico	40,54	36	31,5	27
etanol	22,52	27	31,5	36

Formulación PD0002-65	
Ingredientes	A
Pluronic L44	27,03
tampón de Hank	9,91
alcohol oleílico	54,04
etanol	9,01

ES 2 270 426 T3

TABLA 20

Adición de los tensioactivos solubles en agua SLS, colato sódico y Tween 20 (PD0002-32 A, B y C, respectivamente) y adición de un aditivo Eastman SAIB soluble en aceite (PD0002-34B) a la microemulsión

Formulación PD0002				
Ingredientes	32 A%	32 B%	32 C%	34 B%
Pluronic L44	27	27	27	27
tampón de Hank	9,9	9,9	9,9	9,9
alcohol linoleico	63	63	63	63
Lauril Sulfato Sódico	0,1	N/A	N/A	N/A
colato sódico	N/A	0,1	N/A	N/A
Tween 20	N/A	N/A	0,1	N/A
Eastman SAIB				0,111

Formulación	Ingredientes		
PD0002-30	Pluronic	% Pluronic	% Tampón de Hank
A	L35	0,5	95
B	L61	0,5	95
C	L62	0,5	95
D	L64	0,5	95
E	L35	1	90
F	L61	1	90
G	L62	1	90
H	L64	1	90
I	L44/L61	0,25/0,25	95
J	L44/L61	0,5/0,5	90
K	L44	5	95

TABLA 21

Sustituciones de Pluronic L44 con L64 y L35 en las formulaciones de microemulsión

Formulación PD0002-33		
Ingredientes	A %	B %
Pluronic L64	27	N/A
tampón de Hank	9,9	9,9
ácido linoleico	63,1	63,1
Pluronic L35	N/A	27

ES 2 270 426 T3

TABLA 22

Microemulsión de Pluronic L62/ácido linoleico/tampón de Hank

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Formulación PD0002-41 E	
Ingredientes	%
Pluronic L62	42,87
tampón de Hank	14,4
ácido linoleico	42,8

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que es una emulsión de aceite en agua compuesta por:

(a) una fase hidrófoba discontinua compuesta por un agente farmacéutico y al menos uno de: ácido oleico, ácido gadoleico, ácido erúxico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido ricinoleico, ácido araquidónico, monoglicerilésteres de ácido oleico, gadoleico, linoleico o linolénico, alcohol oleílico, succinato de d-alfa tocoferol y polietilenglicol 1000 (TPGS) y ácido behenólico;

(b) una fase hidrófila acuosa continua; y

(c) al menos un tensioactivo seleccionado entre polímero de bloque de polietileno-polipropilenglicol, un glicérido poliglicolizado, laurato de sorbitán y sorbato de polioxietileno.

2. La composición de la reivindicación 1 en la que la fase hidrófoba incluye ácido linoleico.

3. La composición de la reivindicación 1 en la que la fase hidrófoba incluye succinato de d-alfa tocoferol y polietilenglicol 1000.

4. La composición de la reivindicación 1 en la que la fase hidrófoba incluye un miembro del grupo seleccionado entre ácido linoleico, ácido linolénico, y succinato de d-alfa tocoferol y polietilenglicol 1000.

5. La composición de la reivindicación 1 en la que la emulsión se encapsula en una cápsula que comprende un material de recubrimiento entérico.

6. La composición de la reivindicación 1 en la que la emulsión es una emulsión microcoloidal que se encapsula en una cápsula que es soluble en un medio acuoso ácido.

7. Una composición farmacéutica que es una emulsión de agua en aceite compuesta por:

(a) una fase hidrófoba continua compuesta por al menos uno de: ácido oleico, ácido gadoleico, ácido erúxico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido ricinoleico, ácido araquidónico, monoglicerilésteres de ácido oleico, gadoleico, linoleico o linolénico, alcohol oleílico y succinato de d-alfa tocoferol y polietilenglicol 1000 (TPGS);

(b) una fase hidrófila acuosa discontinua que contiene un agente farmacéutico; y

(c) al menos un tensioactivo seleccionado entre polímero de bloque de polietileno-polipropilenglicol, un glicérido poliglicolizado, laurato de sorbitán y sorbato de polioxietileno.

8. La composición de la reivindicación 7 en la que la fase hidrófoba comprende ácido linoleico.

9. La composición de la reivindicación 7 en la que la fase hidrófoba comprende succinato de d-alfa tocoferol y polietilenglicol 1000.

10. La composición de la reivindicación 7 en la que el agente farmacéutico tiene una biodisponibilidad de menos de aproximadamente el 80%.

11. La composición de la reivindicación 7 en la que el agente farmacéutico es un polipéptido de hasta aproximadamente 15 aminoácidos.

12. La composición de la reivindicación 7 en la que el polipéptido contiene hasta aproximadamente 12 aminoácidos.

13. La composición de la reivindicación 7 en la que el agente farmacéutico es una molécula orgánica de menos de aproximadamente 1.000 dalton.

14. La composición de la reivindicación 13 en la que la molécula orgánica es de menos de aproximadamente 600 dalton.

15. La composición de la reivindicación 7 en la que la emulsión se encapsula en una cápsula que comprende un material de recubrimiento entérico.

16. La composición de la reivindicación 7 en la que la emulsión es una emulsión microcoloidal que se encapsula en una cápsula que es soluble en un medio acuoso ácido.

FIG. 1

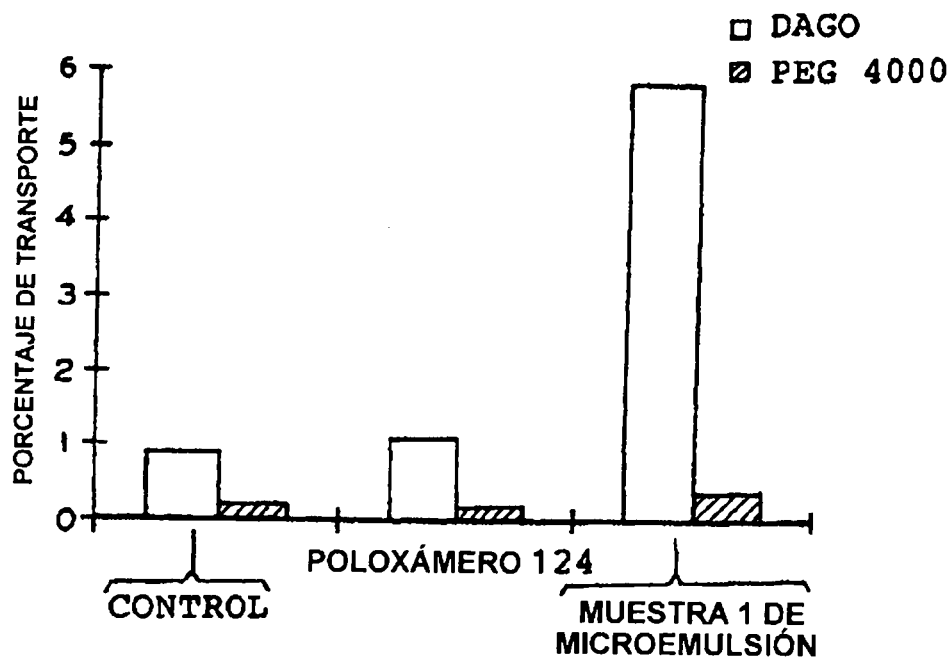


FIG. 2

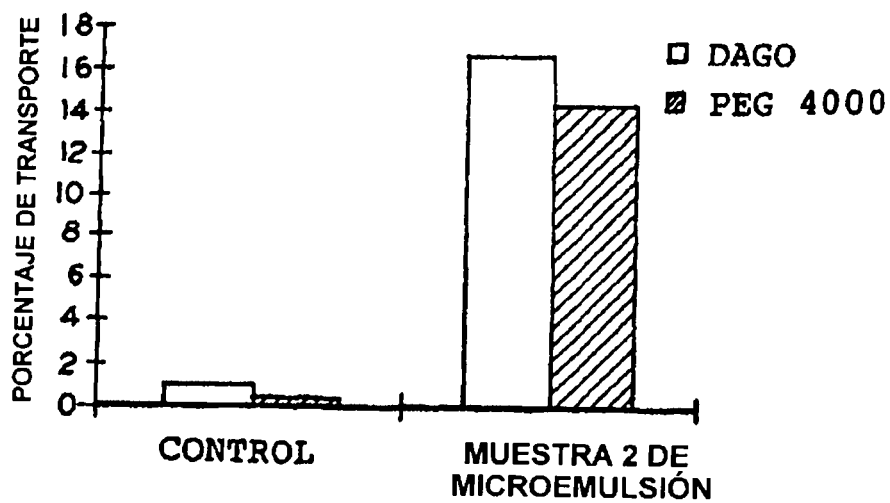


FIG. 3

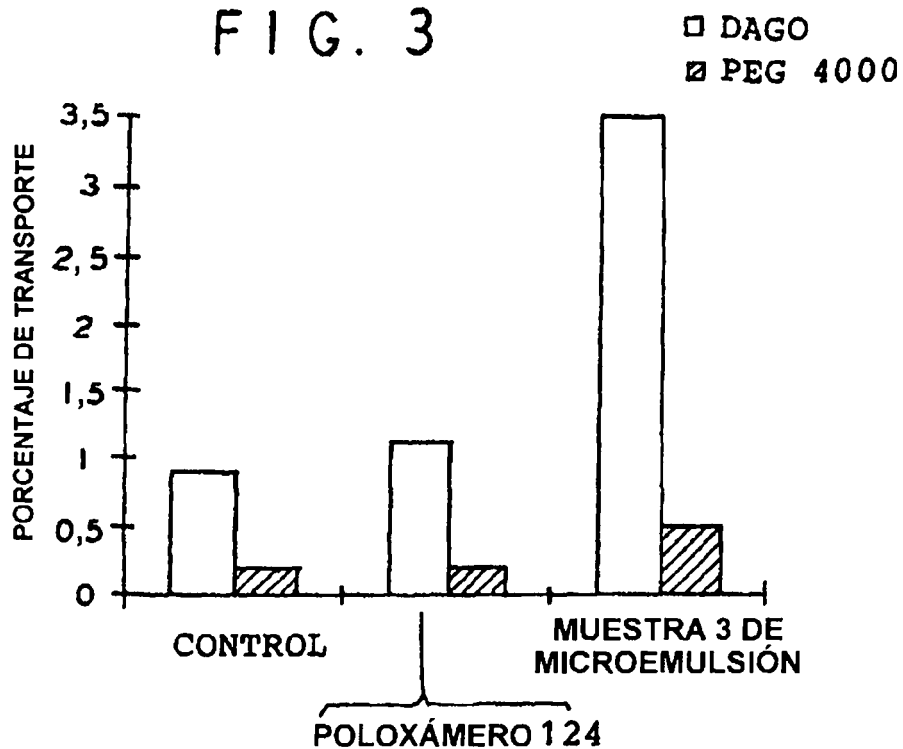


FIG. 4

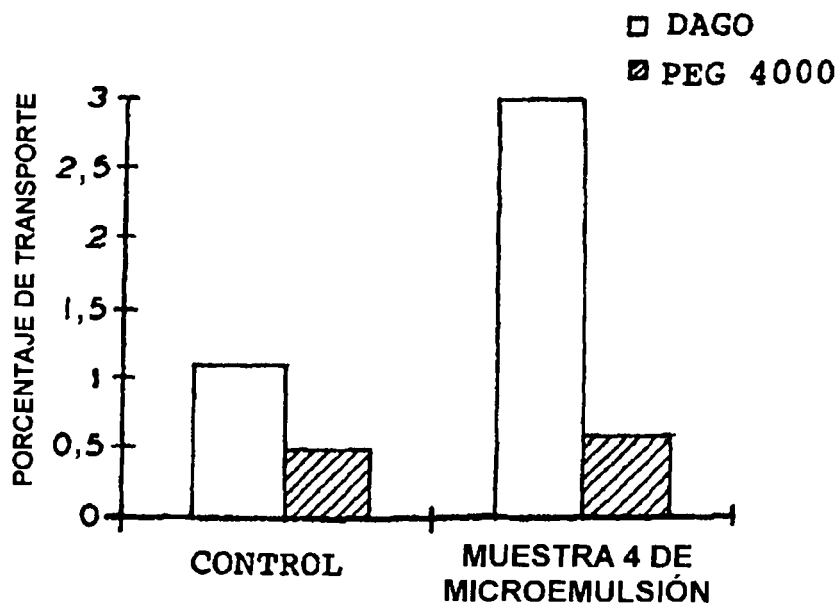


FIG. 5

