



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 324 603**

51 Int. Cl.:
A61K 47/44 (2006.01)
A61K 9/02 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03703650 .6**
96 Fecha de presentación : **14.02.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1474174**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.11.2004**

54 Título: **Composición para la administración oral o rectal.**

30 Prioridad: **15.02.2002 SE 2002100475**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.08.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.08.2009

73 Titular/es: **DSM IP Assets B.V.**
Het Overloon 1
6411 TE Heerlen, NL

72 Inventor/es: **Herslöf, Bengt**

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 324 603 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición para la administración oral o rectal.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica en comprimidos y en supositorios para la administración oral o rectal a base de materiales vehículo lipídicos, y a métodos para su fabricación y administración.

10 **Antecedentes de la invención**

Desde el punto de vista de la conveniencia para el paciente y de la tecnología de producción, la forma farmacéutica más atractiva para la administración oral de agentes farmacéuticos es el comprimido, pero en algunos casos también puede ser ventajosa la administración rectal mediante un supositorio. Sin embargo, de lejos, los agentes farmacéuticos se formulan fácilmente como comprimidos o supositorios. Esto es cierto, en particular, para muchos principios activos que no se absorben fácilmente por el tubo digestivo y requieren para una absorción óptima, ser suministrados en vehículos farmacéuticos que comprenden lípidos los cuales no se pueden formular como comprimidos o supositorios. En su lugar, se han de usar cápsulas de cubiertas duras o blandas. Sin embargo, el material de cápsula preferido, la gelatina, a menudo no es suficientemente inerte con respecto a los excipientes farmacéuticos de esta clase, y limita el período de caducidad de la preparación en cápsulas, o requiere el uso de cápsulas de gelatina dura. Sin embargo, las cápsulas de gelatina dura son particularmente inconvenientes a la hora de tragarlas. En años recientes, también ha habido cierta preocupación entre los consumidores con respecto a la gelatina obtenida de fuentes animales.

Por otro lado, la administración oral de agentes farmacéuticos en vehículos a base de lípidos contenidos en cápsulas han dado como resultado innegablemente un comportamiento mejorado del fármaco en términos de biodisponibilidad. Los ejemplos incluyen compuestos tales como ciclosporina y saquinavir, comercializados con el nombre de Sandimmun Neoral®, Novartis e Invirase® Roche, respectivamente. Tales vehículos a base de lípidos son líquidos oleosos, tales como microemulsiones, o dispersiones, tales como emulsiones o preparaciones liposómicas, que no se pueden incorporar fácilmente en comprimidos.

Numerosos informes describen el uso de lípidos como excipientes de comprimidos en combinación con constituyentes no lipídicos. En "Modern Pharmaceutics" (Editores G. Banker y C. Rhodes, Marcel Dekker Inc., Nueva York 1996, capítulo 10, p. 333-394) se da un antecedente del estado de la técnica con respecto a las formulaciones de comprimidos. La mayoría de los comprimidos se fabrican por medio de una compresión del polvo. El agente o agentes farmacéuticos se mezclan con los excipientes para producir un polvo que fluye libremente. Entre los excipientes usados habitualmente hay varios que se pueden clasificar como lípidos, por ejemplo triacetato de glicerina, behenato de glicerina, palmitoestearato de glicerina, estearato de cinc, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados, y ceras. Otros ingredientes lipófilos incluyen parafinas y aceites minerales ligeros. También se usan ingredientes lipófilos y anfífilos sintéticos, tales como polietilenglicoles (PEG), monoestearatos de polioxietileno, laurilsulfato sódico, y monolaurato de sacarosa.

La mayoría de los ingredientes lipídicos mencionados anteriormente actúan como lubricantes solubles o insolubles. Se combinan con otros tipos de ingredientes, tales como cargas (por ejemplo, lactosa y almidón), aglutinantes (por ejemplo, mucílago de almidón), y disgregantes (por ejemplo, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona reticulada). Además de su función lubricante, los ingredientes lipídicos se han usado en formulaciones de liberación controlada.

El documento WO 95/20945 describe una preparación de vehículo lipófilo en forma de un líquido o dispersión oleosa que tiene una fase lipídica continua, que comprende un lípido no polar en combinación con un material lipídico polar, y opcionalmente un disolvente polar, siendo el material lipídico polar un material galactolipídico que consiste en al menos 50% de digalactosildiacilgliceroles, siendo el resto otros lípidos polares.

El documento WO 92/05771 describe una matriz formadora de partículas lipídicas que contiene material o materiales bioactivos, que comprende al menos dos componentes lipídicos, siendo uno no polar y el otro anfipático y polar. Cuando se pone en contacto con un disolvente acuoso, la matriz forma espontáneamente partículas lipídicas discretas. Se afirma que los componentes de la matriz lipídica anfipáticos y polares forman bicapas, y se escogen de fosfolípidos tales como fosfatidilcolina; los lípidos no polares son mono-, di- o triglicéridos.

Nishihata *et al.* Int. J. Pharm. 1987, vol. 38 (1-2) describe una preparación de una dispersión sólida de insulina y un triglicérido base que contiene lecitina, la cual se afirma que es un supositorio eficaz para reducir la glucemia.

Nishihata *et al.* Int. J. Pharm. 1985, vol. 27 (2-3) describe el aumento de solubilidad de diclofenaco sódico en una base de supositorio en presencia de lecitina.

El documento EP 0368247 se refiere a una preparación de matriz producida dispersando un ingrediente farmacéuticamente activo en una matriz, que es sólida a temperatura ambiente, y que comprende un éster de una poliglicerina con un ácido graso. Se afirma que la preparación tiene una capacidad para controlar la liberación estable.

El documento US 5505982 se refiere a un chocolate que contiene un material compuesto de tensioactivo/celulosa. El material compuesto se obtiene mediante el procedimiento de coprocesar la celulosa con un tensioactivo. El material compuesto se puede usar como un agente para dar volumen, o un auxiliar de formulación funcional en composiciones con bajo contenido de humedad o en fase grasa.

El documento WO 02/247663 se refiere a una composición farmacéutica para la administración oral de un compuesto activo que muestra una biodisponibilidad de 20% o menos. La composición comprende, basada en su peso total, de 0,01% a alrededor de 15% (p/p) de dicho compuesto activo disuelto molecularmente en la composición, de 30 a 80% (p/p) de una matriz lipídica comestible, y de 1 a 20% (p/p) de un emulsionante comestible, siendo la relación entre el peso de la dosis del compuesto activo y su solubilidad en la composición igual a o mayor que 0,6 ml.

Objetos de la invención

Es un objeto de la invención proporcionar una composición en comprimidos o en supositorios farmacéutica o de suplemento alimentario sólida, que explota las ventajosas propiedades de los lípidos como vehículos farmacéuticos con relación a la captación gastrointestinal y/o liberación sostenida y/o conveniencia y/o economía.

Es otro objeto de la invención proporcionar una composición de vehículo correspondiente para la incorporación de los agentes farmacológicamente activos o de los suplementos alimentarios.

Es un objeto adicional de la invención proporcionar procedimientos para obtener las composiciones mencionadas anteriormente, y para incorporar un agente farmacológicamente activo o un suplemento alimentario en dicha composición de vehículo.

Otros objetos de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción breve de la invención, la descripción de las realizaciones preferidas, y las reivindicaciones anejas.

Corta descripción de la invención

Según la presente invención, se describe una composición sólida farmacéutica o de suplemento alimentario en comprimidos o en supositorios, que tiene un punto de fusión de 25°C a 50°C o más, preferiblemente de 30°C a 45°C, más preferido de 33°C a 42°C, que comprende una fase lipídica continua que comprende, preferiblemente que consiste en, un componente lipídico polar, un componente lipídico no polar, y uno o más agentes seleccionados de un agente farmacológicamente activo y un agente de suplemento alimentario. El componente lipídico polar consiste en uno o más lípidos polares. El componente no polar consiste en uno o más lípidos no polares. El uno o más lípidos polares son lípidos de membrana, en particular galactolípidos. El uno o más lípidos no polares son glicéridos, es decir ésteres de ácidos grasos con glicerina (mono-, di-, y triglicéridos). Todos los lípidos polares y no polares de la invención se pueden obtener a partir de alimentos o de material de grado alimentario. Los lípidos polares de la invención son anfífilicos, con grupos de cabeza que son galactosa o ésteres de fosfato. El componente lipídico polar de la invención se combina con el componente lipídico no polar en diversas proporciones para permitir la incorporación controlada de fármacos que incluyen agentes de suplementos alimentarios. Se cree que el mecanismo de incorporación se basa en interacciones de los grupos de cabeza polares y las cadenas lipófilas del componente no polar con el compuesto a incorporar. Las composiciones farmacológicamente (incluyendo de suplementación alimentaria) eficaces para un agente farmacológicamente activo dado o una mezcla de agentes se pueden determinar experimentalmente variando la relación del componente polar a no polar. En cierto grado, la eficacia farmacológica o de suplemento alimentario también está influida por la composición del componente polar y no polar, respectivamente.

Preferiblemente, el componente polar de la composición según la invención comprende o, más preferido consiste en uno o varios galactolípidos de origen vegetal, tales como granos de avena o habas de soja. Preferiblemente, el componente lipídico no polar de la composición según la invención comprende o, más preferido, consiste en uno o varios glicéridos de origen vegetal, tal como aceite de semilla de palma, aceite de nuez de coco, aceite de palma y aceite de semilla de algodón.

Se prefiere particularmente que la composición sólida farmacéutica o de suplemento alimentario en comprimidos o en supositorios de la invención comprenda solamente material lipídico de origen vegetal.

Según la presente invención, también se describe un comprimido sólido producido a partir de la composición farmacéutica o de suplemento alimentario mencionada anteriormente, en particular mediante moldeo por compresión o colada.

Según la presente invención, también se describe un supositorio producido a partir de la composición farmacéutica mencionada anteriormente, en particular mediante moldeo por compresión o colada.

En la bibliografía farmacéutica se describen las fases continuas lipídicas como líquidos oleosos, que necesitan ser administradas como líquidos orales, o encerradas en cápsulas con cubiertas duras o blandas. Sin embargo, tales

líquidos oleosos están completamente fuera del alcance de la presente invención. También se conocen fases lípidas en forma de dispersiones, es decir, disolventes acuosos dispersados. Las emulsiones lipídicas y las preparaciones liposómicas son ejemplos de tales dispersiones, las cuales, por definición, no son fases continuas lipídicas y, por lo tanto, no forman parte de la presente invención.

El componente polar de la invención se puede describir como formado de galactolípidos que son una clase de lípido o lípidos de membrana, es decir, los constituyentes lipídicos de membranas biológicas. Los lípidos de membrana contienen un grupo de cabeza polar, hidrófilo, y una o más cadenas hidrocarbonadas lipófilas. Esta combinación hace anfipáticas a las moléculas de los lípidos de membrana, y les permiten asociarse tanto con agua como con aceites. Tales lípidos de membrana se pueden clasificar según su estructura química, que es una función de cómo el grupo de cabeza polar está enlazado a las cadenas lipófilas. Los esfingolípidos (enlazados mediante esfingosina) y los glicerolípidos (enlazados mediante glicerina) son los dos grupos principales. Dependiendo de las características del grupo de cabeza polar, los esfingolípidos y los glicerolípidos se pueden clasificar además como fosfolípidos, siendo el grupo de cabeza un éster de fosfato, o como glucolípidos, siendo el grupo de cabeza un hidrato de carbono. Dependiendo de la naturaleza específica del grupo del hidrato de carbono, los lípidos de membrana se denominan algunas veces, por ejemplo, galactolípidos, que son glicerolípidos con galactosa en el grupo de cabeza polar. Los ejemplos de lípidos de membrana habituales son fosfatidilcolina (PC), fosfatidiletanolamina (PE), y digalactosildiacilglicerina (DGDG). Los lípidos de membrana se pueden extraer de, por ejemplo, yema de huevo (lecitina de huevo), leche y productos lácteos, habas de soja (lecitina de soja), otras cosechas de oleaginosas, granos de avena, y otros cereales y granos. Estos extractos se pueden tratar después para que se conviertan, por ejemplo, en PC a partir de habas de soja, y galactolípidos a partir de avenas. Los galactolípidos preferidos útiles en la invención son galactolípidos procedentes de granos de avena (CPL-galactolípido) o de habas de soja (lecitina de soja o PC de soja). Se prefieren particularmente galactolípidos parcialmente hidrolizados.

Los lípidos polares sintéticos y los análogos de lípidos de membrana basados en un resto de éster de galactosa están comprendidos por el componente lipídico polar de la invención.

Los lípidos no polares de la invención son ésteres de glicerina con ácidos grasos. Estos ésteres incluyen mono-, di- y triglicéridos. Los aceites comestibles son aceites de triglicéridos, a partir de los cuales se pueden derivar mono- y diglicéridos. Otros lípidos no polares de la invención incluyen aceites vegetales y animales de diversas fuentes, aceites sintéticos, ácidos grasos, glicéridos naturales y sintéticos, ésteres de esteroides, alcoholes grasos. Los lípidos no polares sintéticos y los análogos de ácidos grasos están también comprendidos por la invención. En "Fatty Acid and Lipid Chemistry" (Frank Gunstone, 1996, Blackie Academic & Professional, Chapman y Hall) se da una descripción del campo de lípidos polares y no polares.

El triglicérido se puede seleccionar de aceite de semilla de palma o aceites naturales con un contenido relativamente elevado de grasa sólida o intervalo de fusión similar. Los lípidos no polares preferidos incluyen fracciones de aceite de semilla de palma, obtenidas mediante fraccionamiento comercial de aceite de semilla de palma en mezclas específicas de triglicéridos, por ejemplo estearina de semilla de palma, basadas en la combinación de principalmente ésteres láuricos, mirísticos y palmíticos de glicerina. Los monoglicéridos preferidos se seleccionan de monoglicéridos derivados de aceites comestibles, en particular monoglicéridos de cadena media (longitud de cadena C₈-C₁₀), derivados de aceite de coco, y monoglicéridos de cadena normal (longitud de cadena C₁₆-C₁₈), derivados de la mayoría de los aceites vegetales.

Según un aspecto preferido de la invención, la fase lipídica continua puede comprender hasta 15% en peso, preferiblemente hasta 10% en peso, lo más preferido hasta 5% en peso de agua y/o un alcohol, incluyendo un alcanodiol o alcanotriol, tal como etanol, 1,2-propilenglicol, polietilenglicol de bajo peso molecular, y glicerina. Por definición, la fase lipídica continua no puede comprender más agua o alcohol que la que es compatible con su propiedad de ser continua.

Según la invención también se describe una composición farmacéutica o de suplemento alimentario o de vehículo para supositorio, que consiste en una fase lipídica continua que tiene un punto de fusión de 25°C a 50°C o más, preferiblemente de 30°C a 45°C, más preferido de 33°C a 42°C, que comprende, preferiblemente que consiste esencialmente en, un componente lipídico polar en combinación con un componente lipídico no polar.

Según la presente invención, se describe adicionalmente un procedimiento para la producción de una composición farmacéutica o de suplemento alimentario en comprimidos o una composición para supositorios, que tiene un punto de fusión de 25°C a 50°C o más, preferiblemente de 30°C a 45°C, más preferido de 33°C a 42°C, que comprende una fase lipídica continua que comprende, preferiblemente que consiste en galactolípidos, ésteres glicéricos de ácidos grasos y un agente químico farmacológicamente activo o un agente de suplemento alimentario, que comprende mezclar galactolípidos con ésteres glicéricos de ácidos grasos a una primera temperatura a la que al menos uno de dichos componentes está en un estado líquido, obteniendo de ese modo una fase lipídica continua líquida, disolver uno o más de dichos agentes en la fase lipídica continua líquida, enfriar la disolución así obtenida o sus alcuotas hasta una segunda temperatura a la que solidifica, oscilando dicha segunda temperatura de 25°C a 50°C o más, preferiblemente de 30°C a 45°C, más preferido de 33°C a 42°C. El enfriamiento puede producir una torta si se lleva a cabo masivamente, o un polvo si el producto líquido se alimenta a una boquilla, preferiblemente a una temperatura ligeramente por encima de su punto de fusión, y se pulveriza, por ejemplo, sobre una superficie metálica enfriada, en particular una superficie de acero inoxidable cromada pulida en forma de una banda que corre sobre rodillos. También se puede obtener un

producto en polvo pulverizando el producto líquido en una atmósfera de una temperatura por debajo de la temperatura de solidificación del producto líquido. La torta se puede transformar en polvo, por ejemplo, moliendo a una baja temperatura.

5 Según un segundo aspecto preferido, se describe un comprimido o supositorio de la invención revestido con una o varias capas de excipientes que revisten, respectivamente, comprimidos o supositorios, para proporcionar el comprimido o supositorio con un revestimiento entérico y/o un revestimiento que estabiliza físicamente el comprimido o supositorio a una temperatura a o por encima de su punto de fusión; y un procedimiento de revestimiento correspondiente. Se prefiere particularmente un comprimido o supositorio de la invención proporcionado con un primer o con
10 un solo revestimiento aplicado mediante un proceso de revestimiento en seco que comprende aplicar mecánicamente un polvo de revestimiento sobre la superficie del comprimido o supositorio a una temperatura a la que el comprimido o supositorio es suficientemente blando para que se adhieran las partículas del polvo y permitir que sean trabajadas en su superficie, pero no suficientemente blando para la deformación sustancial, en particular a una temperatura de 25°C a 10°C por debajo del punto de fusión del comprimido o supositorio. Se puede añadir una o más capas adicionales
15 al comprimido o supositorio así revestido, mediante procedimientos de revestimiento farmacéutico normales conocidos en la técnica. El comprimido o supositorio de la invención también se puede construir alrededor de un núcleo inerte.

Un comprimido o supositorio según la invención se puede producir a partir de la composición farmacéutica o de
20 suplemento alimentario en comprimidos de la invención comprimiendo el producto en polvo mencionado anteriormente o moldeando o mediante cualquier otro procedimiento adecuado. Según un aspecto preferido de la invención, el moldeo se lleva a cabo en un molde cubierto con un agente antiadherente, o estratificado con un material antiadherente, tal como sílice amorfa, almidón de maíz y laurilsulfato de sodio, y poli(perfluoroetileno), respectivamente.

25 El agente o agentes farmacéuticos de la invención pueden ser de cualquier tipo adecuado para formar una composición en comprimidos o en supositorios con el vehículo farmacéutico de la invención, con la condición de que el agente o agentes farmacéuticos sean solubles en el vehículo farmacéutico y sean estables a una temperatura por encima de 30°C, preferiblemente por encima de 33°C, lo más preferido por encima de 40°C, durante un tiempo suficiente para incorporarlo en el vehículo farmacéutico. En este contexto, “estable” significa que no se degrada o pierde, durante el
30 proceso de incorporación, más de 5% en peso del agente o agentes farmacéuticos, preferiblemente más de 2% en peso, lo más preferido más de 1% en peso. La expresión “agente farmacéutico” comprende cualquier sustancia que evite, cure o alivie un estado de salud aberrante, tal como un defecto nutricional, en particular carencia vitamínica o una carencia de aminoácidos esenciales, y cualquier sustancia usada para fines de diagnóstico que sea administrable de forma peroral. El agente farmacéutico de la invención puede ser cualquiera de analgésicos, agentes antiinflamatorios, antihelmínticos, agentes antialérgicos, agentes arrítmicos, agentes antibacterianos, anticoagulantes, antidepresivos,
35 agentes antidiabéticos, antiepilépticos, agentes antifúngicos, agentes contra la gota, antihistaminas, agentes antihipertensivos, agentes antimaláricos, agentes antimuscarínicos, agentes antimicobacterianos, agentes antineoplásicos, agentes antiprotzoicos, agentes antitiroideos, agentes antivíricos, agentes ansiolíticos, agentes bloqueadores de beta-adrenorreceptores, agentes inotrópicos cardíacos, corticosteroides, supresores de la tos, agentes de diagnóstico, diuréticos, dopaminérgicos, enzimas, agentes gastrointestinales, hipnóticos, hormonas hipotalámicas, agentes inmunológicos, inmunosupresores, agentes reguladores de lípidos, mucolíticos, relajantes musculares, neurolépticos, agentes nutricionales, analgésicos opioides, parasimpatomiméticos, hormonas de la pituitaria, agentes paratiroides, prostaglandinas, sedantes, hormonas sexuales, simpatomiméticos, agentes tiroideos, vasodilatadores, vitaminas, y xantinas. Los requisitos para la incorporación de agentes de suplementos alimentarios en el comprimido o supositorio de la
45 invención corresponden a los de los agentes farmacológicamente activos.

A título de ejemplo, se encontró sorprendentemente que la composición farmacéutica o de suplemento alimentario sólida en comprimidos o en supositorios de la invención no sólo puede incorporar una amplia variedad de agentes farmacológicamente activos o de agentes de suplementos alimentarios de estructuras químicas que difieren bastante,
50 sino también incrementa su captación en el tubo digestivo y/o prolonga su eficacia. La presente invención proporciona así una nueva forma para mejorar y ampliar el uso de composiciones en comprimidos o en supositorios para uso farmacéutico, incluyendo uso como suplemento alimentario.

En lo siguiente la invención se explicará con más detalle mediante los siguientes ejemplos no limitantes.
55

Descripción de realizaciones preferidas

60 *Materiales.* Los materiales lipídicos usados se enumeran en la Tabla 1.

Si no se indica de otro modo, todos los porcentajes en la descripción de realizaciones preferidas están en peso.

65

ES 2 324 603 T3

TABLA I
Materiales lipídicos

Tipo de lípido	Nombre comercial y fuente
PL-1	Galactolípidos de avenas (CPL-Galactolipid; Lipid Technologies Provider AB, Karlshamn, Suecia)
PL-2	PC procedentes de habas de soja (preparada a partir de lecitina de soja Epikuron 135 F; Lucas Meyer GmbH&Co., Hamburgo, Alemania)
MG-1	Monoglicérido de cadena media (Akoline MCM; Karlshamns AB, Karlshamn Suecia)
MG-2	Monoglicéridos procedentes de aceites comestibles (Dimodan CP; Danisco, Copenhagen, Dinamarca)
TG-1	Estearina de semilla de palma (fracción de aceite de semilla de palma; Karlshamns AB, Karlshamn Suecia)
TG-2	Aceite de semilla de algodón hidrogenado (Akofine NF; Karlshamns AB, Karlshamn Suecia)

Ejemplo 1

Preparación ejemplar de un comprimido mediante compresión de una mezcla en polvo de lípidos (Método A)

Se preparó una mezcla de los siguientes ingredientes (en g):

Lípidos no polares (triglicéridos hidrogenados; Akofine TM)	18,00
Material lipídico polar (galactolípidos; CPL-Galactolipid TM)	2,00
Vitamina B12	0,040

Los ingredientes en polvo se amasaron en una mezcladora en seco. Se comprimieron alícuotas (0,50 g) del polvo homogéneo hasta comprimidos en una prensa manual (Manesty Machines Ltd., Modelo no D3). También es posible preparar un supositorio de esta manera usando una forma de prensa apropiada.

ES 2 324 603 T3

Ejemplo 2

Preparación ejemplar de un comprimido colando una mezcla lipídica fundida en un molde (Método B)

5 Ingredientes (en g):

10	Lípidos no polares (triglicéridos fraccionados; estearina de semilla de palma)	18,00
10	Material lipídico polar (galactolípidos; CPL-Galactolipid™)	2,00
15	Vitamina B12	0,040

Los ingredientes se amasaron, y la mezcla se fundió calentando hasta una temperatura de 60°C, y se agitó a esta temperatura durante 5 horas cuando toda la vitamina B12 se hubo disuelto. Las alícuotas (0,50 g) de la fase fundida se colaron en un molde cubierto con polvo de triglicérido hidrogenado (Akofine NF™). El molde se enfrió en un congelador, y se recuperaron los comprimidos. Se puede preparar un supositorio en una manera correspondiente usando un molde apropiado.

Ejemplo 3

25 *Preparación de comprimidos que contienen vitamina B12, ácido fólico, palmitato de retinilo o desmopresina (como acetato)*

Se prepararon comprimidos según el Método A (como se describe en el Ejemplo 1) o el Método B (como se describe en el Ejemplo 2) con varias composiciones de vehículo (Tabla 1) según la invención. Las 17 preparaciones así producidas, y sus eficacias relativas, se enumeran en la Tabla 2.

Los resultados demuestran que las proporciones y estructura de los componentes de la fase lipídica afectan a la biodisponibilidad. Se observó un intervalo de captación desde una captación muy mejorada (por un factor de 5,3) hasta una captación muy suprimida, es decir, virtualmente ninguna captación.

TABLA 2

Preparaciones en comprimidos farmacéuticas/de suplemento alimentario

40	Prep. n°	Método	Principio activo /comprimido (0,5 g)	Lípidos (% en peso)			Eficacia (Referencia = 100)
45			Vitamina B12 (mg)	Polar (% en peso)	Lípido no polar (% en peso)		
					Glicérido I	Glicérido II	
50	1	B	1	20 (PL-1)	5 (MG-1)	75 (TG-1)	33
	2	B	1	20 (PL-1)	10 (MG-1)	70 (TG-1)	74
	3	B	1	20 (PL-1)	15 (MG-1)	65 (TG-1)	529
	4	B	1	20 (PL-1)	20 (MG-1)	60 (TG-1)	191
55	5	B	1	20 (PL-1)	30 (MG-1)	50 (TG-1)	100
	6	B	1	45 (PL-1)	35 (MG-1)	20 (TG-1)	355
	7	B	1	57 (PL-1)	43 (MG-1)	0	148
	8	B	1	10 (PL-1)	0	90 (TG-1)	108
60	9	A	1	10 (PL-1)	0	90 (TG-2)	6
	10	B	1	20 (PL-1)	15 (MG-2)	65 (TG-1)	43
	11	B	1	20 (PL-2)	15 (MG-1)	65 (TG-1)	71
65	12	B	1	20 (PL-2)	20 (MG-1)	60 (TG-1)	0
			Ácido fólico (mg)				
	13	B	5	20 (PL-1)	10 (MG-1)	70 (TG-1)	93

ES 2 324 603 T3

14	B	5	20 (PL-1)	15 (MG-1)	65 (TG-1)	117
15	B	5	20 (PL-1)	20 (MG-1)	60 (TG-1)	56
16	B	5	10 (PL-1)	0	90 (TG-1)	81
17	A	5	10 (PL-1)	0	90 (TG-2)	1
		Palmitato de retinilo (mg)				
18	B	33 (50000 IE)	10 (PL-1)	0	90 (TG-1)	115
19	A	33 (50000 IE)	10 (PL-1)	0	90 (TG-2)	6
		Desmopresina* (µg)				
20	B	50	20 (PL-1)	15 (MG-1)	65 (TG-1)	**

* Como acetato. ** Véase el Ejemplo 5.

20 Ejemplo 4

Ensayo de las preparaciones de comprimidos en voluntarios humanos sanos

Las preparaciones de comprimidos de vitamina B12, ácido fólico, y palmitato de retinilo, respectivamente, se ensayaron en voluntarios humanos sanos. Como referencia, a cada persona también se le dio la misma dosis de principio activo en forma de una preparación en comprimido comercial (vitamina B12: Behepan®, Pharmacia; ácido fólico, Folacin®, Pharmacia; palmitato de retinilo: Arovit®, Roche). Las diferencias observadas en la concentración sanguínea a lo largo de un período de tiempo dado se expresan como porcentaje de la referencia, la cual se ajustó a 100. De este modo, un resultado por encima de 100 para las composiciones de la invención indica una concentración plasmática incrementada del principio activo, y de este modo una eficacia farmacológica incrementada. Estos ensayos se realizaron con un intervalo de una semana.

A los sujetos se les dejó en ayunas (se permitió beber agua) desde las 10 de la noche del día antes del ensayo. En el día del ensayo, las personas llegaron a la clínica a las 07,00 de la mañana. Se insertó un catéter intravenoso en una vena del brazo, para la toma de muestras de sangre. El comprimido se ingirió a alrededor de las 7,30 de la mañana. Se extrajo una serie de muestras de sangre como se esquematiza en la Tabla 3.

TABLA 3

Patrón de toma de muestras de plasma para vitamina B12, ácido fólico, y palmitato de retinilo

Horas después de la dosificación	0,5	1	2	3	4	6	8
Compuesto							
Vitamina B12		x	x	x	x	x	x
Ácido fólico	x	x	x	x	x	x	x
Palmitato de retinilo		x	x	x	x	x	x

Además, se tomó una muestra previa a la dosificación. Se sirvió un almuerzo estándar tras la toma de muestras a las 4 horas después de la administración.

Las muestras de sangre se trataron y analizaron según GCP y métodos analíticos validados proporcionados por el Laboratorio de Química Clínica; Lund University Hospital, Lund, Suecia, y el Laboratorio de Química Clínica, Huddinge Hospital, Suecia. Las concentraciones de plasma se representaron gráficamente frente al tiempo. El área bajo la curva obtenida a partir del comprimido de referencia se definió como 100, y el área bajo la curva (AUC) del comprimido correspondiente de la invención se expresó como un porcentaje de la referencia.

El AUC se calculó mediante la regla trapezoidal lineal hasta la última concentración sanguínea. Excepto para las preparaciones nos 13, 14, 15, la concentración de las muestras tomadas antes de la administración se consideró como el valor base y se restó de la concentración de la muestra tomada después de la administración, puesto que no se tomaron muestras antes de la administración en estas últimas preparaciones; la concentración plasmática de principio activo al comienzo se ajustó a cero. Los resultados se dan en las Tablas 2 y 4-6. El signo # indica el número de preparación (véase la Tabla 2).

ES 2 324 603 T3

TABLA 4

Concentración sérica (pmol/l) de vitamina B12

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tiempo	Ref.	#1	#3	#10	Ref.	# 2	# 5
0	310	379	300	305	274	258	281
1	409	358	1130	323	373	319	387
2	388	375	861	337	376	290	363
3	420	404	893	346	385	353	369
4	421	400	807	352	392	354	397
6	413	457	787	361	375	330	384
8	431	452	710	370	357	355	397
% Ref.		33	529	43		74	100

Ref.	#4	#7	Ref.	#6	Ref. *	#8*	#9*
183	177	169	233	218	279	319	293
239	426	376	262	574	361	382	301
295	375	316	303	473	445	475	290
293	367	341	317	444	446	496	297
311	380	302	317	432	437	495	298
285	366	313	311	412	431	521	309
288	343	311	254	397	443	465	315
% Ref.	191	148		355		108	6

Ref.	#11	Ref.	#12
233	236	271	306
354	309	286	284
330	350	322	274
316	310	313	280
316	314	324	252
313	241	329	348
323	330	337	301
% Ref.	71		0

ES 2 324 603 T3

TABLA 5

Concentración sérica (nmol/l) de ácido fólico

5	Tiempo	Ref.	#13	#15	Ref.	# 14
	(h)					
10	0,5	25	132	48	9	113
	1	50	399	193	10	193
	2	147	504	204	162	208
15	4	525	231	170	273	252
	8	120	63	95	86	97
20	% Ref.		93	56		117
	Tiempo	Ref.	#16	#17		
25	(h) +A55					
	0	14,8	25	23,7		
30	0,5	24,8	96	21,7		
	1	301	429	20,7		
	2	679	477	26,2		
35	3	453	337	27,2		
	4	338	318	29,8		
40	6	216	152	27,6		
	8	117	100	26		
45	% Ref.		81	1		

TABLA 6

Concentración sérica (micromol/l) de palmitato de retinilo

50	Tiempo (h)	Ref.	#18	#19
	0	0,02	0,04	0,03
55	1	0,03	0,07	0,03
	2	0,04	0,48	0,04
	3	0,38	1,19	0,05
60	4	0,79	0,92	0,05
	6	1,83	1,52	0,13
65	8	0,53	0,64	0,12
	% Ref.		115	6

Ejemplo 5

Ensayo de preparaciones de comprimidos con desmopresina (antidiurético) en voluntarios humanos sanos

5 Esta preparación en comprimidos se ensayó midiendo la cantidad de orina producida a lo largo de un período de tiempo dado, según procedimientos descritos en la bibliografía (Hans Vilhardt y Stefan Lundin, *Gen. Pharmac.* 17 (1986) 481-483). Los voluntarios masculinos sanos ayunaron desde las 10,00 de la noche del día anterior al ensayo. A la mañana siguiente, el sujeto bebió una cantidad de agua del grifo, que corresponde a 1,5% de su peso corporal. Después, la orina se recogió cada 15 minutos. El volumen recogido se midió, y se bebió inmediatamente después
10 un volumen igual de agua del grifo. El comprimido se ingirió cuando el volumen recogido de orina por período de 15 minutos superó 150 ml. Se dio un desayuno ligero una hora después de la administración de desmopresina, y un almuerzo ligero tres horas más tarde. Los líquidos consumidos en estas comidas se incluyeron en los volúmenes ingeridos que sustituyen a la orina recogida.

15 El resultado del ensayo se expresa como porcentaje de la producción de orina acumulada en el comprimido de esta invención, en comparación con la mitad del comprimido de referencia comercial que contiene 100 μg de desmopresina (Minirin[®], Ferring) durante un período de 11 horas, comenzando 30 minutos después de la administración.

20 La composición de desmopresina según la invención (Preparación 17) incrementó el efecto antidiurético de la desmopresina 3,5 veces en términos de volumen de orina producida durante un período de 11,5 horas después de la administración (véanse las Tablas 2 y 7).

Ejemplo 6

25 *Preparación de un comprimido de fase lipídica continua revestido con hidrato de carbono*

Se alimentaron comprimidos de vitamina B12 (Ejemplo 2; 60 g) a un cilindro de revestimiento. Simultáneamente, se introdujo en el cilindro una mezcla en polvo de 68% de goma arábiga, 20% de lactosa y 12% de dextrosa (3% en peso
30 de los comprimidos). La mezcla se hizo girar a 30 rpm durante 3 h a 18°C. Los comprimidos con una superficie lisa obtenida se pueden revestir adicionalmente mediante métodos de revestimiento farmacéutico tradicionales, tales como mediante revestimiento en lecho fluidizado (véase por ejemplo: S C Porter y C H Bruno, *Coating of Pharmaceutical Solid-Dosage Forms*, en: *Pharmaceutical Dosage Forms*, H A Lieberman *et al.*, Eds., 2ª Ed. Vol. 3, p. 77-160, Marcel Dekker, Nueva York y Basilea 1990, y la bibliografía citada allí).

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 324 603 T3

TABLA 7

Orina recogida después de la administración de desmopresina

<i>Min. después de la administración</i>	<i>Orina recogida (ml)</i>	
	Preparación 17	Referencia
30	0	42
45	0	0
60	0	0
75	0	24
90	0	0
105	0	0
120	0	0
150	0	0
180	0	50
210	0	42
240	140	48
270	46	60
300	34	66
330	32	84
360	30	120
390	18	120
420	20	158
450	44	206
480	70	208
510	40	216
555	28	322
600	42	438
645	98	448
690	236	432
Volumen acumulado	878	3084

ES 2 324 603 T3

Ejemplo 7

Preparación de un comprimido de fase lipídica continua que contiene 1,8 mg de insulina porcina (Método B)

5 Materiales, en peso:

- Lípidos no polares (monoglicéridos de cadena media; MCMG), 180 partes;
- Lípidos no polares (triglicéridos fraccionados; estearina de semilla de palma), 450 partes;
- 10 - Material lipídico polar (galactolípidos; CPL-Galactolipid™), 240 partes;
- Insulina, 1,8 partes;
- 15 - Bicarbonato sódico acuoso al 4%, 28,2 partes.

La insulina porcina (Sigma, no. I 5523) se disolvió en la disolución de bicarbonato sódico a 60°C. El monoglicérido se añadió, y la mezcla se agitó hasta que se formó un líquido claro. Los galactolípidos y la estearina de semilla de palma se añadieron subsiguientemente por etapas a la misma temperatura. La agitación se continuó hasta que se formó un líquido claro. Al enfriar, el líquido correspondiente a la composición en comprimidos solidificó; p.f. 33°C. Se colaron alcuotas (500 mg) de la composición fundida en un molde cubierto con polvo de triglicérido hidrogenado (Akofine NF™). El molde se enfrió en un congelador. Al solidificar, los comprimidos sólidos se recuperaron a mano.

Ejemplo 8

25 *Materiales lipídicos sintéticos comercialmente disponibles útiles (ejemplos)*

Acetatos de mono- y diglicéridos; citratos de mono- y diglicéridos; lactatos de mono- y diglicéridos; ésteres de ácidos grasos con poliglicerinas; ésteres de ácidos grasos con propilenglicol; ésteres de ácidos grasos con sorbitán; 30 estearoil-lactatos de sodio y de calcio; ésteres de mono- y diglicerídicos con ácido diacetiltartárico; ésteres de ácidos grasos con diglicerina.

Ejemplo 9

35 *Materiales de suplemento alimentario y otros materiales suplementarios comercialmente disponibles útiles para incorporar en un comprimido de la invención (ejemplos)*

Aminoácidos, vitaminas y otros agentes de suplementos alimentarios, en particular lecitina, aceite de linaza, melatonina, monoctanoína, péptidos, en particular di- a deca péptidos, biotina, carnitina, cistina, metionina, isoleucina, 40 leucina, ornitina, acetato de lisina, ácido fólico, vitamina D, colexcalciferol, vitamina E.

Ejemplo 10

Composiciones de sulfato de gentamicina

45 Se prepararon (Tabla 8) las siguientes composiciones de sulfato de gentamicina de la invención ("Gentamicina 2", "Gentamicina 3", "Gentamicina 4").

TABLA 8

50 *Composiciones de sulfato de gentamicina*

55	Lote n°	Sulfato de gentamicina	Composición
60	W 21212-N1	Sulfato de gentamicina lote n°	Sulfato de gentamicina 100%
65	"Gentamicina 1"	070K1038; lote experimental tamaño: 120 mg	

ES 2 324 603 T3

W 20920-N3 "Gentamicina 2"	Sulfato de gentamicina lote n° 070K1038; lote experimental tamaño: 2 x 4,75 g	Sulfato de gentamicina 50 mg = 1,05%; H ₂ O 0,5 g = 10,5%; Lyso-PC 0,5 g = 10,5%; CPL-GL 1,05 g = 22,1%; MCMG 1,15 g = 24,2%; estearina de PK 1,5 g = 31,6%
W 20920-N2 "Gentamicina 3"	Sulfato de gentamicina lote n° 070K1038; lote experimental tamaño: 2 x 4,75 g	Sulfato de gentamicina 50 mg = 1,05%; H ₂ O 0,5 g = 10,5%; CPL-GL 1,55 g = 32,6%; MCMG 1,15 g = 24,2%; estearina de P 1,5 g = 31,6%
W 21106-N2 "Gentamicina 4"	Sulfato de gentamicina lote n° 070K1038; lote experimental tamaño: 4,0 g	Sulfato de gentamicina 120 mg = 3%; H ₂ O 0,4 g = 10%; HGL 1,24 g = 31%; MCMG 0,92 g = 23%; estearina de PK 1,32 g = 33%

ES 2 324 603 T3

Abreviaturas en la Tabla 8: Lyso-PC: lisofosfatidilcolina; HGL: galactolípido parcialmente hidrolizado (Ejemplo 12); MCMG: monoacilglicerina de cadena media; CPL-GL: CPL-galactolípido; estearina de PK: estearina de aceite de semilla de palma; estearina de P: estearina de aceite de palma.

Ejemplo 11

Composiciones de hidrocloreuro de vancomicina

Las siguientes composiciones de hidrocloreuro de vancomicina de la invención (Tabla 9) se prepararon vertiendo alícuotas de las composiciones líquidas a 50°C en cápsulas de gelatina dura, y permitiendo que se enfriaran y solidificaran en el sitio.

TABLA 9

Composiciones de hidrocloreuro de vancomicina

Lote n°	Tamaño del lote (g)	Composición	Observaciones
W 21029-N1 "Vancomicina 1"	1,0	Hidrocloreuro de vancomicina: 20 mg = 2%; H ₂ O: 0,15 g = 15%; HGL: 0,16 g = 16%; CPL-GL: 0,14 g = 14%; MCMG: 0,22 g = 22%; estearina de PK: 0,31 g = 31%	
W 21107-N1 "Vancomicina 2"	1,0	Hidrocloreuro de vancomicina: 20 mg =	Mejora sustancial con respecto a "Vanco-

ES 2 324 603 T3

		2%; H ₂ O: 0,15 g = 15%; CPL-GL: 0,31 g = 31%; MCMG: 0,23 g = 23%; colesterol 0,1 g = 10%; estearina de PK: 0,19 g = 19%	micina 1"
W 21209-N3 "Vancomicina 3"	6,0	Hidrocloreto de vancomicina: 120 mg = 2%; H ₂ O: 0,9 g = 15%; CPL-GL: 1,86 g = 31%; MCMG: 1,38 g = 23%; colesterol 0,6 g = 10%; estearina de PK: 1,14 g = 19%	Aproximadamente 85% de agua se puede eliminar mediante evaporación a 60°C; mejora con respecto a "Vancomicina 2"

Para las abreviaturas, véase la Tabla 8

Ejemplo 12

Preparación de galactolípido parcialmente hidrogenado (HGL)

Se disolvió galactolípido (40 g) en MeOH (2,0 l), ayudado por ultrasonidos. Se añadió NH₃ acuoso (25%; 10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 h; se formó un color verde amarillento y una pequeña cantidad de un precipitado ligeramente coloreado. La disolución se evaporó en un evaporador giratorio, a presión reducida. Se añadieron 400 ml de acetona para extraer los ácidos grasos libres. Después de la evaporación repetida a 60°C, y dejar reposar toda la noche, el sobrenadante se decantó, y el residuo se evaporó y se liofilizó después de añadir agua (300 ml). Se formaron 31,7 g de un gel que contiene alrededor de 12% de DGMG (digalactosil-monoacilglicerina), menos de 1% de ésteres metílicos de ácido graso, y alrededor de 2% de digalactosil-glicerina. De este modo, el contenido de DGDG (digalactosil-diacilglicerina) se había reducido hasta alrededor de 40%.

Ejemplo 13

Administración de gentamicina

Se usaron conejos NZW en todos los experimentos, y todos los comprimidos/cápsulas se administraron oralmente. A los animales se les dieron cuatro, cinco o seis comprimidos/cápsulas, seguido de agua hasta que tragarón los comprimidos/cápsulas. A los animales se les privó de alimento durante alrededor de 18 horas antes de la dosificación. Se extrajeron muestras de sangre de las venas de la oreja en viales con citrato de sodio, antes de la dosificación y 0,5,

ES 2 324 603 T3

1, 2, 6 y, en algunos casos, 3 horas después de la dosificación. Las muestras sanguíneas se centrifugaron durante 10 minutos a aproximadamente 2000 x g, para obtener plasma para la determinación de gentamicina mediante el ensayo EMIT 2000 TDM en un analizador Hitachi 704 (Tabla 10).

El área bajo la curva (AUC) se calculó mediante la regla trapezoidal lineal hasta la última concentración sanguínea. Se usaron dos dosis diferentes (5 ó 10 mg/kg de peso corporal) durante los experimentos. Para comparación de los resultados de las diferentes formulaciones, el AUC se dividió entre la dosis respectiva de gentamicina. La concentración plasmática obtenida para gentamicina pura se ajustó a 1. Las concentraciones plasmáticas obtenidas para gentamicina en las tres formulaciones lipídicas diferentes se expresaron entonces como factores múltiples de la bioabsorción creciente. De este modo, la Gentamicina 2 dio una absorción 12 veces mayor que la Gentamicina 1, debido a la incorporación de gentamicina en la matriz lipídica.

TABLA 10

Concentración plasmática de gentamicina (microgramo/ml) tras la administración oral a conejos

Tiempo después de la administración (h)	Gentamicina 1 (en suspensión); dosis 10 mg/kg; n=3	Gentamicina 2 (en matriz lipídica); dosis 5 mg/kg; n=4	Gentamicina 3 (en matriz lipídica); dosis 5 mg/kg; n=4	Gentamicina 4 (en matriz lipídica); dosis 10 mg/kg; n=3
0	0	0	0	0
0,5	0,01	0,07	0,09	0,10
1	0,01	0,22	0,04	0,07
2	0,02	0,11	0,07	0,08
3	-	0,06	0,06	-
4	0,01	0,06	0,05	0,09
6	0,03	0,09	0,06	0,08
AUC	0,09	0,55	0,34	0,48
AUC ajustada a mg/kg de dosis administrada	0,009	0,11	0,068	0,048
Factor de correlación	1	12	8	5

REIVINDICACIONES

1. Una composición sólida farmacéutica o de suplemento alimentario en comprimidos o en supositorios, que tiene un punto de fusión de 25°C o mayor, que comprende un componente lipídico continuo que comprende uno o más galactolípidos, uno o más ésteres glicerídicos de ácidos grasos, opcionalmente uno o varios de agua y alcohol mono- a trivalente en una cantidad de hasta 15% en peso de la composición, y uno o más agentes seleccionados de un agente farmacológicamente activo y un agente de suplemento alimentario.
2. La composición de la reivindicación 1, que consiste sustancialmente en uno o más galactolípidos, uno o más ésteres glicerídicos de ácidos grasos, y uno o más agentes farmacológicamente activos y/o de suplemento alimentario.
3. La composición de la reivindicación 1 ó 2, en la que al menos uno de dicho galactolípido o galactolípidos es galactolípido parcialmente hidrolizado.
4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que dicho uno o más ésteres glicerídicos de ácidos grasos son de origen vegetal.
5. La composición de la reivindicación 4, en la que dicho uno o más ésteres glicerídicos de ácidos grasos incluyen triglicéridos seleccionados de fracciones de aceite de semilla de palma obtenidas mediante fraccionamiento comercial de aceite de semilla de palma.
6. La composición de la reivindicación 4, en la que dicho uno o más ésteres glicerídicos de ácidos grasos incluyen monoglicéridos de C₈-C₁₀ y/o monoglicéridos de C₁₆-C₁₈.
7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-6, que comprende agua y/o uno o más de un alcohol mono- a trivalente.
8. La composición de la reivindicación 7, en la que el alcohol monovalente es etanol.
9. La composición de la reivindicación 7, en la que el alcohol divalente a trivalente se selecciona de 1,2-propilenglicol, polietilenglicol de bajo peso molecular y glicerina.
10. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que dicho agente farmacológicamente activo se selecciona de analgésicos, agentes antiinflamatorios, antihelmínticos, agentes antialérgicos, agentes arrítmicos, agentes antibacterianos, anticoagulantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antiepilépticos, agentes antifúngicos, agentes contra la gota, antihistaminas, agentes antihipertensivos, agentes antimaláricos, agentes antimuscarínicos, agentes antimicobacterianos, agentes antineoplásicos, agentes antiprotazoicos, agentes antitiroideos, agentes antiviricos, agentes ansiolíticos, agentes bloqueadores de beta-adrenorreceptores, agentes inotrópicos cardíacos, corticosteroides, supresores de la tos, agentes de diagnóstico, diuréticos, dopaminérgicos, enzimas, agentes gastrointestinales, hipnóticos, hormonas hipotalámicas, agentes inmunológicos, inmunosupresores, agentes reguladores de lípidos, mucolíticos, relajantes musculares, neurolépticos, agentes nutricionales, analgésicos opioides, parasimpatomiméticos, hormonas de la pituitaria, agentes paratiroides, prostaglandinas, sedantes, hormonas sexuales, simpatomiméticos, agentes tiroideos, vasodilatadores, vitaminas, y xantinas.
11. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4 a 10, que comprende hasta 10% en peso de agua.
12. La composición de la reivindicación 11, que comprende hasta 5% en peso de agua.
13. Un procedimiento para la producción de una composición farmacéutica o de suplemento alimentario en comprimidos o en supositorios, que tiene un punto de fusión de 25°C y superior, que comprende: - mezclar uno o varios galactolípidos con uno o varios ésteres glicerídicos de ácidos grasos a una primera temperatura a la que al menos uno de dichos componentes está en un estado líquido, - disolver, en la fase lipídica continua líquida obtenida, uno o más agentes farmacológicamente activos, - enfriar la disolución de dicho uno o más agentes farmacológicamente activos o agentes de suplementos alimentarios o sus porciones en la fase líquida hasta una segunda temperatura a la que solidifica, - formar comprimidos llevando a cabo la etapa de enfriamiento con alícuotas de la disolución o a partir de un producto en bruto obtenido en la etapa de enfriamiento, o - formar cápsulas rellenas, preferiblemente cápsulas de gelatina dura, llevando a cabo la etapa de enfriamiento con alícuotas de la disolución que se ha vertido en dichas cápsulas.
14. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que dicha primera temperatura es 25°C y superior.
15. El procedimiento de la reivindicación 13 ó 14, en el que dicha disolución se enfría en bruto, que comprende formar un producto en polvo a partir de dicho producto en bruto.
16. El procedimiento de la reivindicación 13 ó 14, en el que dicha disolución se alimenta a una boquilla y se pulveriza sobre una superficie o en una cavidad que tiene una temperatura por debajo del punto de fusión del líquido, formando de ese modo un producto en polvo.

ES 2 324 603 T3

17. Un procedimiento para la producción de un comprimido o supositorio farmacéutico o de suplemento alimentario, que comprende comprimir el producto en polvo de la reivindicación 15 ó 16 en un comprimido o en un supositorio.

18. El procedimiento de la reivindicación 17, que comprende cubrir el punzón o punzones y/o la matriz para prensar el comprimido o el supositorio con un antiadherente antes de la compresión.

19. El procedimiento de la reivindicación 18, en el que el antiadherente se selecciona de ácido esteárico o una sal del mismo.

20. El procedimiento de la reivindicación 15, en el que el enfriamiento se lleva a cabo vertiendo una alícuota de dicha disolución en un molde, formando de ese modo un comprimido o un supositorio.

21. El procedimiento de la reivindicación 20, en el que el molde se cubre con un antiadherente antes del vertido.

22. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 17-21, que comprende revestir dicho comprimido o supositorio con uno o varios excipientes farmacéuticos o de suplementos alimentarios en polvo.

23. El procedimiento de la reivindicación 21, en el que dicho uno o varios excipientes se trabajan mecánicamente en la superficie del comprimido para formar un revestimiento.

24. Un comprimido o supositorio farmacéutico o de suplemento alimentario según la reivindicación 1, que consiste esencialmente en una fase lipídica continua, opcionalmente que comprende un núcleo inerte, en la que la fase lipídica puede comprender opcionalmente uno o varios de agua y alcohol mono- a trivalente en una cantidad de hasta 15% en peso de la fase lipídica, teniendo la composición un punto de fusión de 25°C o superior, y que comprende uno o más galactolípidos en combinación con uno o más ésteres glicerídicos de ácidos grasos, y al menos un agente farmacológicamente activo o agente de suplemento alimentario.

25. Un comprimido o supositorio farmacéutico o de suplemento alimentario según la reivindicación 1, que comprende un núcleo que tiene un punto de fusión de 25°C o superior, consistiendo el núcleo en una fase lipídica continua y que comprende opcionalmente un núcleo inerte, comprendiendo la fase lipídica continua uno o varios galactolípidos y uno o varios ésteres glicerídicos de ácidos grasos, en el que la fase lipídica puede comprender opcionalmente uno o varios de agua y alcohol mono- a trivalente en una cantidad de hasta 15% en peso de una fase lipídica, y uno o más agentes químicos farmacológicamente activos o agentes de suplementos alimentarios, que comprende además un revestimiento que consiste en excipientes farmacéuticos o de suplementos alimentarios.

26. El comprimido o supositorio de la reivindicación 24 ó 25, en el que el revestimiento comprende uno o más subrevestimientos que consisten en excipientes farmacéuticos o de suplementos alimentarios.

27. El comprimido o supositorio de una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, en el que el uno o más agentes farmacológicamente activos se seleccionan de analgésicos, agentes antiinflamatorios, antihelmínticos, agentes anti-alérgicos, agentes arrítmicos, agentes antibacterianos, anticoagulantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antiepilépticos, agentes antifúngicos, agentes contra la gota, antihistaminas, agentes antihipertensivos, agentes antimaláricos, agentes antimuscarínicos, agentes antimicobacterianos, agentes antineoplásicos, agentes antiprotozoicos, agentes antitiroideos, agentes antivíricos, agentes ansiolíticos, agentes bloqueadores de beta-adrenorreceptores, agentes inotrópicos cardíacos, corticosteroides, supresores de la tos, agentes de diagnóstico, diuréticos, dopaminérgicos, enzimas, agentes gastrointestinales, hipnóticos, hormonas hipotálamicas, agentes inmunológicos, inmunosupresores, agentes reguladores de lípidos, mucolíticos, relajantes musculares, neurolépticos, agentes nutricionales, analgésicos opioides, parasimpatomiméticos, hormonas de la pituitaria, agentes paratiroideos, prostaglandinas, sedantes, hormonas sexuales, simpatomiméticos, agentes tiroideos, vasodilatadores, vitaminas, y xantinas.

28. El comprimido o supositorio de una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, en el que uno o más agentes de suplementos alimentarios se seleccionan de aminoácidos y vitaminas.

29. Uso del comprimido o supositorio de una cualquiera de las reivindicaciones 24-27 en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una afección susceptible de tratamiento o prevención mediante administración del agente farmacológicamente activo presente en el mencionado comprimido o supositorio.