



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 317 017**

51 Int. Cl.:
A61K 9/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04759681 .2**

96 Fecha de presentación : **19.03.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1608346**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.12.2005**

54 Título: **Composiciones de suministro de fármaco de ester de alfa-hidroxiácido y métodos de uso.**

30 Prioridad: **31.03.2003 US 403071**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2009

73 Titular/es: **ABBOTT LABORATORIES**
Chad 0377/AP6A-1, 100 Abbott Park Road
Abbott Park, Illinois 60064-3500, US

72 Inventor/es: **Lipari, John, M. y**
Long, Michelle, A.

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 317 017 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

Composiciones de suministro de fármaco de éster de alfa-hidroxiácido y métodos de uso.

5 Campo de la invención

La invención se refiere en general a composiciones de vehículo, y métodos de uso de las mismas, útiles para el suministro de un principio activo farmacéutico o profármaco a un sujeto. Más específicamente, la composición de vehículo incluye un éster de alfa-hidroxiácido y acilglicerol que proporcionan propiedades de solubilidad del fármaco excelentes y una sensibilidad al pH para el suministro mejorado del principio activo farmacéutico al sujeto.

Antecedentes

Influyen diversos factores en la biodisponibilidad de fármacos después de la administración oral. Estos incluyen solubilidad del fármaco, estabilidad del fármaco después de la administración y la absorción del fármaco desde el tracto gastrointestinal (GI), entre otros factores. El sistema de suministro del fármaco (es decir, el vehículo de suministro o la composición coadministrada con el fármaco) puede afectar a estos factores y, en particular, la absorción del fármaco desde el tracto GI. En particular, la formulación de sistemas de suministro de fármacos para fármacos hidrófobos representa un gran desafío debido a su escasa solubilidad y biodisponibilidad, en general. Se han desarrollado sistemas de suministro que contienen tensioactivos y/o excipientes basados en lípidos para aumentar la solubilidad o mejorar la velocidad de disolución de fármacos y, de este modo, mejorar su absorción desde el tracto gastrointestinal. Sin embargo, muchos de estos sistemas de suministro no son completamente eficaces en el suministro de una dosis deseada al sujeto o dan como resultado efectos secundarios no deseados tras la ingestión (por ejemplo, el sistema de suministro no se tolera bien en el tracto GI). La absorción del principio activo o profármaco también puede ser variable de una dosis a otra, dando como resultado una biodisponibilidad impredecible. Además de estos factores, la síntesis de principios activos farmacéuticos o profármacos puede ser cara y, por tanto, es deseable maximizar la biodisponibilidad de un fármaco a través del uso de un nuevo sistema de suministro. Se buscan técnicas y composiciones para superar estos problemas asociados con el suministro oral de fármacos y aumentar la biodisponibilidad del compuesto administrado y reducir la variabilidad del nivel en sangre de un paciente a otro.

La solicitud internacional de patente WO99/01120A describe el uso de IMWITOR 375 como solubilizador para sertralina en una cantidad de aproximadamente el 1% en peso de la solución de ensayo.

Existe la necesidad de sistemas de suministro de fármacos que aumenten la absorción y, por lo tanto, la biodisponibilidad de principios activos farmacéuticos o profármacos, en particular principios activos farmacéuticos o profármacos hidrófobos.

Sumario

La invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una composición de vehículo y un principio activo farmacéutico o profármaco útiles para el suministro del fármaco a un sujeto. La composición de vehículo incluye una composición de suministro que tiene un éster de alfa-hidroxiácido y un acilglicerol. El éster de alfa-hidroxiácido se compone básicamente de una porción de alfa-hidroxiácido, una porción de glicerol y una porción de ácido graso. El éster de alfa-hidroxiácido también se encuentra en más del 36%, medido en porcentaje de peso/peso (p/p), en la composición de vehículo.

En algunas realizaciones, el éster de alfa-hidroxiácido procede de un monoacilglicerol y el componente de acilglicerol es un monoacilglicerol. En algunas realizaciones, la composición de vehículo incluye un codisolvente. El codisolvente puede ser lipófilo, hidrófilo o una mezcla de los mismos.

En otra realización, la composición de vehículo consiste esencialmente en la composición de suministro y el codisolvente.

La invención también proporciona cápsulas farmacéuticas que tienen una carcasa de cápsula, una composición de relleno y un principio activo farmacéutico o profármaco. La composición de relleno comprende una composición de suministro que tiene un éster de alfa-hidroxiácido y un acilglicerol. El éster de alfa-hidroxiácido comprende una porción de alfa-hidroxiácido, una porción de glicerol y una porción de ácido graso. El éster de alfa-hidroxiácido también se encuentra en más del 36% p/p en la composición de vehículo.

En una realización, el éster de alfa-hidroxiácido no está neutralizado.

La invención también proporciona métodos de suministro de un principio activo farmacéutico o profármaco a un sujeto usando la composición de suministro. En una realización, el principio activo farmacéutico o profármaco se suministra por vía oral al sujeto en una composición de vehículo que incluye la composición de suministro. La sensibilidad al pH única del éster de alfa-hidroxiácido permite a la composición farmacéutica demostrar propiedades lipófilas en un entorno de pH reducido, tal como en el estómago u otro medio con un pH inferior a pH 4, y unas propiedades tensioactivas en un entorno de pH más elevado, tal como el tracto intestinal u otro medio con un pH de pH 4 o superior.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 representa el comportamiento en fase de equilibrio para una composición de suministro de ejemplo (Imwitor™ 380, sin neutralizar) a diferentes concentraciones en HCl 0,1 N.

La figura 2 representa el comportamiento en fase de equilibrio para una composición de suministro de ejemplo (Imwitor™ 380, sin neutralizar) a diferentes concentraciones en tampón fosfato a pH 7,4.

Descripción detallada

Visión de conjunto

La invención proporciona composiciones y métodos para el suministro de un principio activo farmacéutico o un profármaco a un sujeto. En general, la invención proporciona una composición farmacéutica que incluye una composición de vehículo para principios activos farmacéuticos o profármacos. La composición de vehículo incorpora, al menos en parte, una composición de suministro. La composición de suministro comprende principalmente un éster de alfa-hidroxiácido y un acilglicerol. De acuerdo con la invención, el contenido de éster de alfa-hidroxiácido en la composición de vehículo es superior al 36% medido en porcentaje de peso/peso con respecto al peso de la composición de vehículo. Se disuelve o suspende un principio activo farmacéutico o profármaco en la composición de vehículo para proporcionar una composición farmacéutica útil, que se puede administrar a un sujeto, típicamente mediante administración oral. La composición farmacéutica incluye un principio activo farmacéutico o profármaco, típicamente disuelto o suspendido en la composición de vehículo y encapsulado en una carcasa de cápsula blanda o dura.

La composición de vehículo de la invención proporciona un sistema de suministro ventajoso para la administración de un principio activo farmacéutico o profármaco. La composición de vehículo es adecuada para suspender o solubilizar una pluralidad de principios activos farmacéuticos o profármacos. En particular, la composición de vehículo proporciona un sistema de suministro excelente para fármacos hidrófobos.

La composición de suministro, que incluye el éster de alfa-hidroxiácido y el acilglicerol, demuestra propiedades que se ha descubierto que promueven la absorción del principio activo farmacéutico o profármaco desde el tracto gastrointestinal. Las propiedades únicas de la composición de suministro son particularmente útiles para el suministro de un fármaco hidrófobo a un sujeto. Por tanto, las propiedades de la composición de suministro permiten la preparación de soluciones o suspensiones de un principio activo farmacéutico o profármaco y el suministro del fármaco y la composición de vehículo a un sujeto, típicamente mediante administración oral.

Aunque no pretende limitarse a una teoría, se cree que la composición de suministro demuestra una sensibilidad al pH que da como resultado un comportamiento de fase variable. El comportamiento de fase variable puede promoverse por cambios en las condiciones ambientales *in vivo* (es decir, condiciones de pH variables por todo el tracto gastrointestinal). En entornos de pH reducido (en concreto, en el estómago), la composición de suministro, que incluye el éster de alfa-hidroxiácido y el acilglicerol, es esencialmente lipófila y presenta las propiedades de un aceite neutro. Tras un aumento en el pH (en concreto, en el tracto intestinal), la composición de suministro se vuelve tensioactiva y se dispersa espontáneamente formando, por ejemplo, estructuras esféricas pequeñas. En consecuencia, la composición de suministro proporciona un método para la absorción mejorada de un principio activo farmacéutico o profármaco en un sujeto.

Como se usa en este documento, “principio activo farmacéutico”, “principio activo” o “fármaco” se refieren a uno o más o a una combinación de diferentes compuestos beneficiosos para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección fisiológica. El compuesto o compuestos pueden administrarse a un organismo y pueden modificar o alterar uno o más aspectos de la fisiología del organismo. El término “profármaco”, como se usa en este documento, se refiere a un compuesto o un metabolito del mismo, útil para el tratamiento o prevención de una enfermedad o una afección fisiológica. En una realización de la invención, el principio activo farmacéutico o profármaco es un compuesto suministrado por vía oral que se hace sistémico a través del tracto gastrointestinal. En otras realizaciones, el principio activo farmacéutico o profármaco se administra por vía tópica o se administra parenteral. Más específicamente, se refiere a cualquier compuesto destinado al uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad. De acuerdo con la invención, el principio activo farmacéutico o profármaco se solubiliza o suspende en al menos la composición de suministro, que incluye al menos el éster de alfa-hidroxiácido.

Como se usa en este documento, la “composición farmacéutica” se refiere a una composición de sustancia que contiene al menos un principio activo farmacéutico o profármaco que tiene una actividad farmacológica y una composición de vehículo para el fármaco, facilitando la porción de composición de suministro de la composición de vehículo, el suministro del fármaco a un sujeto a través de la administración, incluyendo la administración oral.

Los términos “monoacilgliceroles”, “diacilgliceroles” y “triacilgliceroles” se refieren a mono-, di- y triésteres, respectivamente, de glicerol con ácidos grasos, compuestos que se pueden encontrar en, o provienen de diversas grasas y aceites comestibles. Como se usa en este documento, el término “acilgliceroles” se refiere en conjunto a monoacilgliceroles, diacilgliceroles y triacilgliceroles.

Composiciones de suministro y de vehículo

Como se usa en este documento, la “composición de suministro” se refiere a una composición que incluye un componente de éster de alfa-hidroxiácido y un componente de acilglicerol que es adecuada para solubilizar o suspender un principio activo farmacéutico o profármaco para el suministro a un sujeto. En algunas realizaciones, la composición de suministro es al menos una porción de una composición de vehículo. En estas realizaciones la composición de vehículo puede incluir otros componentes tales como por ejemplo, codisolventes. En otra realización, la composición de vehículo consiste enteramente en los componentes de la composición de suministro.

La porción de composición de suministro de la composición de vehículo incluye un éster de alfa-hidroxiácido y un acilglicerol. En una realización, el éster de alfa-hidroxiácido se forma principalmente a partir de monoacilgliceroles y el componente de acilglicerol de la composición de suministro es, principalmente, monoacilgliceroles. En otras realizaciones, el éster de alfa-hidroxiácido se puede formar a partir de otros acilgliceroles, por ejemplo, diacilgliceroles. Típicamente, la composición de suministro también incluye glicerol, que puede ser un subproducto en los materiales de partida usados en la reacción entre alfa-hidroxiácidos y acilgliceroles. Por tanto, la composición de suministro consiste esencialmente en un éster de alfa-hidroxiácido y un acilglicerol y, en algunos casos, una cantidad de glicerol u otros productos de reacción asociados con la síntesis del éster de alfa-hidroxiácido.

En una realización, la porción de composición de suministro de la composición de vehículo incluye un éster de alfa-hidroxiácido y el éster de alfa-hidroxiácido es más del 36% p/p de la composición de vehículo. En algunas realizaciones, el contenido de éster de alfa-hidroxiácido está en el intervalo del 36-60% p/p en la composición de vehículo. En otras realizaciones, el contenido de éster de alfa-hidroxiácido es superior al 60% p/p en la composición de vehículo. Está dentro de las habilidades de un especialista en la técnica de formulación ajustar el contenido de éster de alfa-hidroxiácido dentro de estos intervalos para proporcionar una composición farmacéutica apropiada dependiendo de diversos factores, por ejemplo, la cantidad y el tipo de principio activo farmacéutico o profármaco usado en la composición. La adición de otros componentes de la composición de vehículo, por ejemplo codisolventes, que también puede afectar a la concentración del éster de alfa-hidroxiácido en la composición de vehículo.

En algunas realizaciones, la composición de vehículo consiste enteramente en la composición de suministro. En estas realizaciones, y usando preparaciones comerciales de ésteres de alfa-hidroxiácido por ejemplo, ésteres de ácido cítrico o láctico, la cantidad de éster de alfa-hidroxiácido en la composición de vehículo puede ser de al menos el 60% p/p.

En algunas realizaciones se pueden usar preparaciones comerciales de ésteres de alfa-hidroxiácido y el contenido de éster de alfa-hidroxiácido en la composición de suministro es, típicamente, de al menos el 60% p/p. En estas preparaciones, un acilglicerol también es un componente de la composición de suministro. Típicamente, el contenido de acilglicerol en la composición de suministro no es superior al 35% p/p. El acilglicerol típicamente incluye mono- y diacilgliceroles. Más típicamente, el acilglicerol es, principalmente, monoacilgliceroles. En algunas realizaciones, la composición de suministro incluye productos reaccionados y no reaccionados de la esterificación de mono- y diacilgliceroles de ácidos grasos comestibles saturados e insaturados con un alfa-hidroxiácido. Además puede estar presente un glicerol no reaccionado en la composición de suministro. Se encuentra glicerol típicamente al 5% p/p o menos en la composición de suministro.

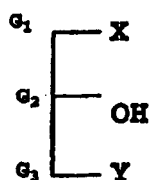
En algunas realizaciones, están presentes codisolventes en la composición de vehículo. La adición de codisolventes a la composición de vehículo puede mejorar las propiedades de la composición farmacéutica, por ejemplo, por mejora de la solubilidad del principio activo farmacéutico o profármaco. El codisolvente puede incluir codisolventes hidrófilos, codisolventes lipófilos y mezclas de los mismos. Los ejemplos de codisolventes hidrófilos adecuados incluyen etanol, alcohol bencílico, propilenglicol, polietilenglicoles, glicerina, agua y N-metil-2-pirrolidona o una mezcla de los mismos. Los ejemplos de codisolventes lipófilos adecuados incluyen triacetina, oleato de etilo, alcoholes de cadena larga, por ejemplo alcoholes C₁₂-C₂₄ y miristato de isopropilo o una mezcla de los mismos. Preferiblemente, se usa un codisolvente que es miscible con la composición de suministro.

En algunas realizaciones, la composición de vehículo incluye una composición de suministro, un codisolvente y otros compuestos. En estas realizaciones, el codisolvente puede estar a cualquier concentración con tal de que el contenido de éster de alfa-hidroxiácido en la composición de vehículo sea superior al 36% p/p. Un intervalo útil para el codisolvente está entre 10-40% p/p en la composición de vehículo o desde el 5-20% de la composición farmacéutica total.

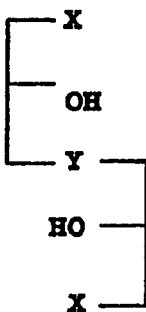
La composición farmacéutica también puede incluir opcionalmente otros adyuvantes, por ejemplo, opacificantes, colorantes o excipientes, por ejemplo, aromatizantes, edulcorantes, espesantes y conservantes tales como antioxidantes. Tales adyuvantes se pueden suspender o solubilizar en la composición de vehículo o en la composición de suministro.

Éster de alfa-hidroxiácido

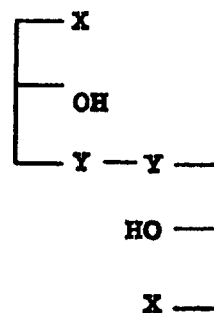
Un componente de la composición de suministro de la composición de vehículo es un éster de alfa-hidroxiácido. Los ésteres de alfa-hidroxiácido incluyen típicamente, pero sin limitación, ésteres de alfa-hidroxiácido de monoacilgliceroles como los representados por las Fórmulas I-III (se muestran ésteres de alfa-hidroxiácidos que tienen la porción de ácido graso en la posición G_1), como se muestra a continuación, en las que "X" representa una porción de ácido graso del éster de alfa-hidroxiácido, "Y" representa la porción de alfa-hidroxiácido del éster de alfa-hidroxiácido y en las que tanto la porción de ácido graso "X" como la porción de alfa-hidroxiácido "Y" están unidas covalentemente a la porción de glicerol mediante un enlace éster. "OH" o "HO" representan el grupo hidroxilo no reaccionado de la porción de glicerol. G_1 , G_2 y G_3 representan posiciones de carbono en la porción de glicerol del éster de alfa-hidroxiácido. La expresión "porción de glicerol" se refiere a la porción del éster de alfa-hidroxiácido que sirve como la cadena principal para la unión de una o más "porciones de ácido graso" o la "porción de alfa-hidroxiácido"; la porción de glicerol está separada de las porciones de ácido graso y de la porción de alfa-hidroxiácido mediante un enlace éster. La porción de ácido graso "X", la porción de alfa-hidroxiácido "Y" y el grupo hidroxilo "OH" pueden estar colgantes de cualquier posición de carbono G_1 , G_2 o G_3 en la porción de glicerol del éster de alfa-hidroxiácido. Se pueden preparar compuestos de estas fórmulas, por ejemplo, mediante la reacción de monoacilgliceroles o mezclas de monoacilgliceroles con uno o más alfa-hidroxiácidos.



(Fórmula I)



(Fórmula II)

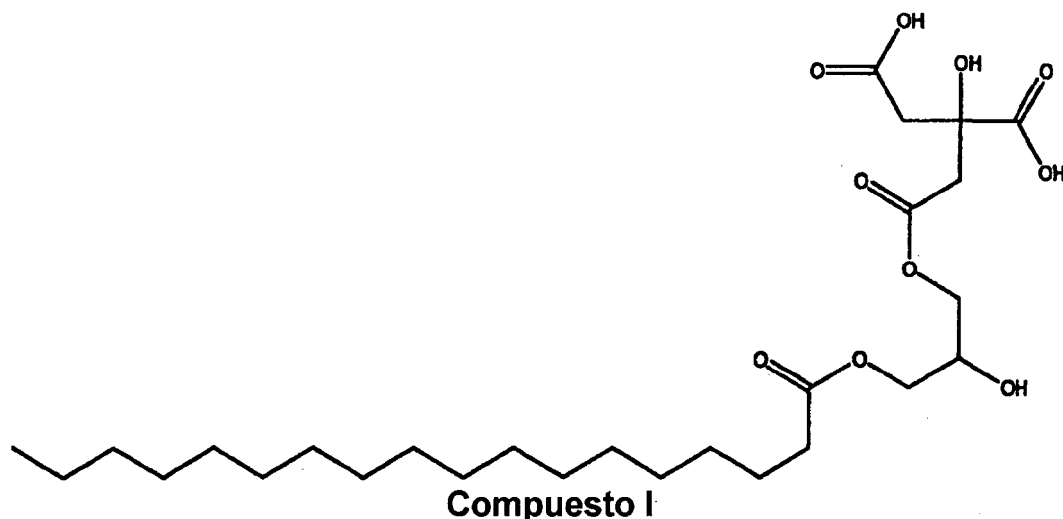


(Fórmula III)

Los ésteres de alfa-hidroxiácido también pueden incluir típicamente compuestos como los definidos por la Fórmula II, en la que la porción de alfa-hidroxiácido "Y" puede formar enlaces éster con dos porciones de glicerol que tienen porciones de ácido graso unidas por enlace éster. Para compuestos de Fórmula II, el éster de alfa-hidroxiácido tiene típicamente dos o más grupos capaces de reaccionar con los grupos hidroxilo de dos o más monoacilgliceroles. En compuestos de Fórmula II, las porciones de ácido graso "X" pueden ser iguales o diferentes, ya que el éster de alfa-hidroxiácido puede formarse a partir de mezclas de diferentes monoacilgliceroles. Los ésteres de alfa-hidroxiácido también pueden incluir típicamente compuestos definidos por la Fórmula III. Estos compuestos se pueden formar mediante la dimerización de dos ésteres de alfa-hidroxiácido, por ejemplo, mediante la formación de un enlace éster entre un grupo hidroxilo de una porción de alfa-hidroxiácido de la molécula y el grupo ácido carboxílico de otra porción de alfa-hidroxiácido de la molécula. La composición de suministro puede incluir cualquier compuesto como se define por las Fórmulas I-III o mezclas de los mismos. Un especialista en la técnica de formulación también entendería que mediante el uso de aceites o grasas como fuente de diferentes monoacilgliceroles, se pueden obtener una pluralidad de ésteres de alfa-hidroxiácido que tienen una cualquiera de las Fórmulas I-III o combinaciones de los mismos.

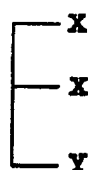
Además, los monoacilgliceroles pueden existir como 2-monoacilgliceroles, como se definen por las porciones de ácido graso que están colgantes de las posiciones de carbono G_2 en la porción de glicerol de la molécula. Se entiende que puede existir la presencia de especies adicionales de ésteres de alfa-hidroxiácido en base a la ubicación de la porción de ácido graso en 2-monoacilgliceroles.

Un ejemplo de un éster de alfa-hidroxiácido de acuerdo con la invención, mono-(2-hidroxi-3-octadecanoiloxi-propil)éster del ácido 3-carboxi-3-hidroxi-pentanodioico, que se puede formar en un método sintético mediante la esterificación de ácido cítrico con monostearoilglicerol, se muestra como Compuesto I.

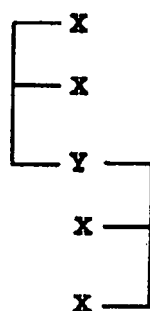


Además, los monoacilglicerol pueden existir como 1-monoacilglicerol o 2-monoacilglicerol, como se define por la porción de ácido graso que está colgante del carbono G_1 / G_3 o el G_2 en la porción de glicerol de la molécula. Se entiende que la presencia de mezclas de 1- y 2-monoacilglicerol, por ejemplo, los obtenidos a partir de aceites o grasas para la preparación del éster de alfa-hidroxiácido, aumenta adicionalmente la pluralidad de los ésteres de alfa-hidroxiácido diferentes en la composición de suministro.

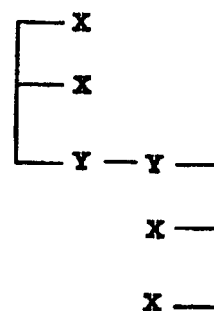
La composición de suministro también puede incluir ésteres de alfa-hidroxiácido formados por la reacción de diacilglicerol o mezclas de diacilglicerol con uno o más alfa-hidroxiácidos. Los ésteres de alfa-hidroxiácido también pueden incluir, típicamente, pero sin limitación, los compuestos representados por las Fórmulas IV-VI (se muestran ésteres de alfa-hidroxiácido que tienen las porciones de ácido graso en las posiciones G_1 y G_2)



(Fórmula IV)



(Fórmula V)



(Fórmula VI)

Las porciones de ácido graso "X" pueden ser iguales o diferentes, ya que el éster de alfa-hidroxiácido se puede formar a partir de diacilglicerol que tienen porciones de ácido graso iguales o diferentes. La composición de suministro puede incluir compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas IV-VI. Se entiende que, mediante el uso de aceites o grasas como una fuente de diacilglicerol diferentes se puede obtener una pluralidad de ésteres de alfa-hidroxiácido que tienen una cualquiera de las Fórmulas IV-VI, o combinaciones de los mismos.

Además, los diacilglicerol pueden existir como 1,3-diacilglicerol, como se definen por las porciones de ácido graso que están colgantes de las posiciones de carbono G_1 y G_3 en la porción de glicerol de la molécula. Un especialista en la técnica de formulación se entenderá que puede existir la presencia de especies adicionales de ésteres de alfa-hidroxiácido en base a la ubicación de las porciones de ácido graso en 1,3-diacilglicerol. La presencia de mezclas de diacilglicerol diferentes, por ejemplo, presentes como materiales de partida en, o procedentes de, aceites o grasas para la preparación de éster de alfa-hidroxiácido, aumenta adicionalmente la pluralidad de ésteres de alfa-hidroxiácido diferentes en la porción de composición de suministro de la composición de vehículo.

La invención también contempla composiciones de suministro que comprenden mezclas de ésteres de alfa-hidroxiácido formadas a partir de la esterificación de monoacilglicerol y diacilglicerol con alfa-hidroxiácidos. La composición de suministro puede incluir ésteres de alfa-hidroxiácido formados a partir de la esterificación de un alfa-hidroxiácido con cualquier combinación de 1-monoacilglicerol, 2-monoacilglicerol, 1,2-diacilglicerol y 1,3-diacilglicerol.

La porción de ácido graso puede incluir en la posición "X" de los ésteres de alfa-hidroxiácido ácidos grasos saturados y mono- y poliinsaturados. En una realización de la invención, los ácidos grasos son de longitud de cadena media y cadena larga, por ejemplo, cadenas de ácidos grasos que tienen una longitud en el intervalo de C₆ a C₂₄. En una realización preferida, las longitudes de cadena de ácido graso del éster de alfa-hidroxiácido están en el intervalo de C₈ a C₁₈.

Las porciones de ácido graso adecuadas del éster de alfa-hidroxiácido incluyen ácidos grasos de cadena lineal o ramificada, saturados o insaturados tales como, por ejemplo, ácido butírico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido palmitoleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico, ácido araquidónico, ácido acético, ácido linoleico, ácido eicosanoico, ácido oleico y ácido linolénico.

Los ácidos grasos adecuados para la preparación de los ésteres de alfa-hidroxiácido incluyen ácidos grasos obtenidos comúnmente a partir de aceites vegetales y animales naturales, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de colza, aceite de soja, aceite de palma, aceite de algodón, aceite de oliva, aceite de semilla girasol, aceite de maíz, aceite de almendra de palma, aceite de coco, aceites marinos tales como aceite de pescado, grasas animales, aceites especiales y similares. Preferiblemente, los ésteres de alfa-hidroxiácido se forman a partir de mono- y diacilglicerol derivados de aceite de coco o aceite de soja. También se contempla el uso de ácidos grasos a partir de fuentes distintas de aceites vegetales y animales naturales, tales como ácidos grasos sintéticos.

Los ácidos grasos preferidos, o mezclas de ácidos grasos, incluyen los de un alto contenido en ácido láurico (C₁₂), que típicamente se obtienen de aceite de coco. Un alto porcentaje de triacilglicerol en el aceite de coco tienen cadenas de ácidos grasos de C₁₂ en las tres posiciones de la cadena principal de glicerol. (Se sabe que diversos aceites contienen mezclas de mono-, di- y triacilglicerol, y dicha información se puede encontrar en, por ejemplo, Fennema, O. R., Food Chemistry, Tercera Edición, pág. 238, 1996, ed.: Marcel Dekker, Inc., Nueva York.) También se obtienen de aceites de coco cantidades moderadas de ácidos grasos de cadena más corta, por ejemplo, ácidos grasos de C₆, C₈ y C₁₀, y pueden fraccionarse opcionalmente a partir de los mismos. Otros ácidos grasos preferidos se obtienen de manteca de cacao, que tiene un alto porcentaje de cadenas de ácido graso saturado de C₁₆ y C₁₈ en las posiciones de carbono 1 y 3 en la porción de glicerol y un alto porcentaje de cadenas de ácido graso insaturado de C₁₈ en la posición de carbono 2 en la porción de glicerol. Otras fuentes de aceite preferidas para la preparación de ésteres de alfa-hidroxiácido incluyen acilglicerol de aceite de almendra de palma y de soja. Estos, u otros aceites o grasas, se pueden usar como materiales de partida para la reacción con uno o más alfa-hidroxiácidos para conseguir el éster de alfa-hidroxiácido deseado o mezcla de ésteres de alfa-hidroxiácido para la composición de suministro.

La composición de suministro se puede formular y preparar para que tenga ciertas propiedades físicas, por ejemplo, que exista en un estado líquido o sólido en una condición deseada. Por tanto, se puede utilizar un aceite adecuado, mezcla de aceite, grasa o mezcla de grasa para la preparación de la composición de suministro. La selección de aceites o grasas para la preparación de los ésteres de alfa-hidroxiácido se puede basar en la temperatura de fusión de los aceites o grasas. Por ejemplo, puede ser deseable utilizar un éster de alfa-hidroxiácido preparado a partir de grasas y aceites que tienen una temperatura de fusión baja si se va a solubilizar o suspender un principio activo farmacéutico o profármaco termosensible.

De acuerdo con la invención, el éster de alfa-hidroxiácido se puede formar a partir de la esterificación de monoacilglicerol o diacilglicerol o mezclas de los mismos con uno o más alfa-hidroxiácidos. Típicamente, el éster de alfa-hidroxiácido se forma a partir de monoacilglicerol principalmente, que se puede realizar mediante diversos métodos, por ejemplo, mediante la reacción de preparaciones de aceite o grasa o mezclas de las mismas con uno o más alfa-hidroxiácidos. En una realización, el éster de alfa-hidroxiácido se forma a partir de monoacilglicerol de aceite de coco, almendra de palma o soja. En una realización particularmente útil, el éster de alfa-hidroxiácido es un éster de ácido cítrico o láctico de aceite de coco, almendra de palma o soja. Opcionalmente, el éster de alfa-hidroxiácido se puede formar mediante la síntesis de monoacilglicerol y, opcionalmente, diacilglicerol, a partir de glicerol y uno o más ácidos grasos y la posterior reacción del monoacilglicerol (o diacilglicerol) con uno o más alfa-hidroxiácidos.

La preparación de los materiales de partida para la síntesis del éster de alfa-hidroxiácido se puede realizar de varias formas, por ejemplo, mediante desalación química (por ejemplo, con un reactivo de Grignard, por ejemplo, bromuro de etilmagnesio) que puede producir monoacilglicerol y diacilglicerol a partir de triacilglicerol. En otro método, se puede usar la desalación enzimática de enlaces éster primarios de triacilglicerol mediante el uso de lipasa pancreática para formar monoacilglicerol y diacilglicerol. Otro método para la preparación de acilglicerol es la reacción de ácidos grasos por ejemplo obtenidos a partir de una fuente de aceite adecuada o adquiridos en el mercado (por ejemplo, de Sigma, St. Louis, MO), con glicerol. Opcionalmente, se pueden fraccionar o purificar acilglicerol particulares a partir de una fuente de aceite o grasa. La síntesis de acilglicerol a partir de glicerol y ácidos grasos purificados o adquiridos en el mercado puede permitir al usuario controlar con precisión el contenido de ácido graso y la identidad del éster de alfa-hidroxiácido.

Como se usan en este documento, las expresiones "glicerol libre" y "monoacilglicerol y diacilglicerol libres" o "acilglicerol libres" se refieren a componentes en la composición de suministro que no han experimentado a reacciones químicas adicionales. Estos compuestos libres pueden ser productos no reaccionados en la formación del éster de alfa-hidroxiácido. En particular, los acilglicerol "libres" no reaccionados pueden ser, y típicamente son, el componente de acilglicerol en la composición de suministro.

Como se usa en este documento, el término “alfa-hidroxiácidos” se refiere generalmente a ácidos orgánicos en los que está presente al menos un grupo hidroxilo en el carbono adyacente a un grupo funcional ácido (es decir, grupo ácido carboxílico). De acuerdo con la invención, los alfa-hidroxiácidos (es decir, la porción de alfa-hidroxiácido del éster de alfa-hidroxiácido) se ilustran mediante la siguiente fórmula: $(R_a)(R_b)C(OH)COOH$, en la que R_a y R_b son H, F, Cl, Br, grupo alquilo, aralquilo o arilo de forma cíclica de cadena lineal o ramificada saturada o insaturada, que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, y además de R_a y R_b puede llevar uno o más grupos OH, CHO, COOH o alcoxi que tiene de 1 a 9 átomos de carbono, así como mezclas de dos o más tipos diferentes de dicho grupo.

Los ejemplos de alfa-hidroxiácidos incluyen ácido láctico, ácido glicólico, ácido málico, ácido tartrónico, ácido tartárico, ácido glucurónico, ácido 2-hidroxiisobutírico, ácido 3-hidroxibutírico, ácido cítrico, ácido galacturónico, ácido mandélico, ácido alfa-fenilpirúvico, ácido sacárico, ácido alfa-hidroxiisocaproico, ácido alfa-hidroxi-isovalérico, ácido atroláctico, ácido glicérico, ácido isocítrico, ácido dihidroximaleico, ácido dihidroxitartrónico y ácido dihidroxifumárico. El ácido cítrico y el ácido láctico son los alfa-hidroxiácidos preferidos para la porción de alfa-hidroxiácido del éster de alfa-hidroxiácido.

Se pueden preparar también ésteres de alfa-hidroxiácido en estados parcialmente neutralizados o sin neutralizar. Como se usa en este documento, la expresión “parcialmente neutralizados” se refiere a ésteres de alfa-hidroxiácido que se han neutralizado parcialmente mediante la adición de un compuesto básico, por ejemplo, una sal básica, tal como a los productos de reacción de éster de alfa-hidroxiácido, mientras que los ésteres de alfa-hidroxiácido “sin neutralizar” no tienen la adición de un compuesto básico. En algunas realizaciones de la invención, se pueden usar ésteres de alfa-hidroxiácido parcialmente neutralizados para aumentar las propiedades hidrófilas de la composición de suministro.

En algunas realizaciones, la porción de alfa-hidroxiácido del éster de alfa-hidroxiácido es ácido cítrico o ácido láctico, la porción de ácido graso del éster de alfa-hidroxiácido contiene ácidos grasos que se encuentran en aceite de coco, de almendra de palma o de soja, o ácidos grasos que tienen cadenas de C_6 a C_{24} , más preferiblemente cadenas de C_8 a C_{18} , y el componente de acilglicerol de la composición de suministro es principalmente monoacilglicérol de aceite de coco, de almendra de palma o de soja o acilglicérols que tienen cadenas de C_6 a C_{24} , más preferiblemente cadenas de C_8 a C_{18} .

Los ejemplos de materiales adecuados para la composición de suministro pueden incluir productos disponibles en el mercado tales como ImwitorTM 380 y 377, que son ésteres de ácido cítrico/ácido láctico parcialmente neutralizados de glicéridos parciales que proceden de aceite de coco; ImwitorTM 375, que es un éster de ácido cítrico/ácido láctico parcialmente neutralizado de mono- y diglicéridos que contienen linoleato y oleato; e ImwitorTM 370, que es un éster de ácido cítrico parcialmente neutralizado de mono- y diglicéridos que contienen estearato. ImwitorTM 380, 377, 375 y 370 están disponibles en el mercado de Sasol (Witten, Alemania). ImwitorTM 380, 377, 375 y 370 también están disponibles como versiones sin neutralizar (por ejemplo, ImwitorTM 361, una versión sin neutralizar de ImwitorTM 370).

De acuerdo con la invención, se ha descubierto que los ésteres de alfa-hidroxiácido demuestran una sensibilidad a pH única, que los diferencia entre otros compuestos, tales como tensioactivos que carecen de una porción de alfa-hidroxiácido y una porción de acilglicerol. En un aspecto, el éster de alfa-hidroxiácido proporciona propiedades únicas que permiten la dispersión espontánea y la humectación de composiciones farmacéuticas instantáneas cuando se suministran en el entorno de pH más alto del tracto intestinal. En otro aspecto, los ésteres de alfa-hidroxiácido se comportan como un aceite neutro cuando están en un estado sin neutralizar. En otro aspecto más, las composiciones de vehículo que incluyen un éster de alfa-hidroxiácido son visualmente turbias cuando se dispersan en un diluyente acuoso.

Por tanto, en una realización, es preferible usar un éster de alfa-hidroxiácido como el componente de suministro principal en la composición de vehículo para obtener las propiedades beneficiosas de la composición de suministro como se ha descrito previamente. En una realización particularmente preferida, los ésteres de ácido láctico o cítrico de acilglicérols son el componente de suministro principal de la composición de vehículo.

Además, la presencia de compuestos adicionales en otras realizaciones en combinación con la composición de suministro, tales como disolventes y codisolventes, puede ser beneficiosa para proporcionar también una composición de vehículo adecuada.

55 Solubilidad de fármaco

Una diversidad de principios activos farmacéuticos o profármacos demuestran una solubilidad suficiente en la composición de suministro, que incluye el éster de alfa-hidroxiácido y el acilglicerol. En particular, la composición de vehículo de la invención puede solubilizar varios fármacos hidrófobos a concentraciones relativamente altas.

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica, que incluye un principio activo farmacéutico o profármaco administrado por vía oral, y una porción de composición de suministro de una composición de vehículo para el principio activo farmacéutico o profármaco, que incluye un éster de alfa-hidroxiácido y un acilglicerol. La composición farmacéutica puede estar en un estado sólido o líquido y estas propiedades físicas están impuestas típicamente por la elección de materiales (es decir, el componente de ácido graso del éster de alfa-hidroxiácido y el acilglicerol) usados para preparar la composición de suministro. En algunas realizaciones, el principio activo farmacéutico o profármaco es un fármaco hidrófobo.

Cápsulas farmacéuticas

La invención también proporciona cápsulas farmacéuticas que contienen una composición de relleno. Como se usa en este documento, la “composición de relleno” se refiere a los contenidos de una cápsula farmacéutica rodeados por la carcasa de la cápsula, que incluyen una composición de vehículo y el principio activo farmacéutico o profármaco. La composición de relleno incluye un principio activo farmacéutico o profármaco y una composición de suministro, como se describe en este documento. En algunas realizaciones, la composición de relleno puede incluir componentes además de la composición de suministro, por ejemplo, codisolventes. En otras realizaciones, la composición de relleno se compone enteramente de la composición de suministro.

Como se usa en este documento, la “cápsula farmacéutica” se refiere a una cápsula convencional para administración oral que tiene típicamente una carcasa de cápsula que contiene la composición de relleno, en la que la cápsula es capaz de disolverse o desintegrarse en el tracto gastrointestinal para liberar la composición de relleno.

En una realización, la carcasa de la cápsula es una carcasa de cápsula blanda elástica o dura que se puede preparar a partir de, por ejemplo, gelatina, almidón o hidroxipropilmetilcelulosa. Las carcasas de cápsula pueden contener cantidades variables de estos materiales y, opcionalmente, otros adyuvantes, por ejemplo, plastificantes, opacificantes, colorantes o excipientes, por ejemplo, aromatizantes, edulcorantes, espesantes y conservantes, tales como antioxidantes.

Se pueden usar diversos procesos de fabricación que se conocen bien en la técnica para formar cápsulas blandas elásticas o duras a partir de las composiciones de relleno y de carcasa descritas en este documento. Se pueden encontrar descripciones de estos procesos en diversas referencias, por ejemplo, *Principles and Practices of Pharmaceutics, The Pharmaceutical Codex*, Duodécima Edición; Ed.: Walter Lund, The Pharmaceutical Press, Londres, 1994, pág. 23-24 u *Oral Solid Dosage Forms*, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª Edición; Ed.: Gennaro, A. R., Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1985, pág. 1629-1631.

En una realización preferida de la invención, la cápsula farmacéutica incluye una composición de relleno que tiene una composición de vehículo que incluye un éster de alfa-hidroxiácido sin neutralizar.

Principios activos farmacéuticos o profármacos

En algunas realizaciones, y de acuerdo con la invención, se pueden suministrar por vía oral principios activos farmacéuticos o profármacos y hacerse disponibles en el sujeto a través del tracto gastrointestinal. Los principios activos farmacéuticos o profármacos pueden modificar o alterar uno o más aspectos de la fisiología del sujeto y generalmente se destinan al tratamiento o prevención de enfermedades. La cantidad de principio activo farmacéutico o profármaco presente en la composición farmacéutica o cápsula farmacéutica se puede determinar mediante varios factores, incluyendo, por ejemplo, la solubilidad o la facilidad de suspensión del fármaco en la composición de vehículo o la composición de suministro, la actividad del fármaco después de la administración y la absorción del fármaco después de la administración.

Los principios activos farmacéuticos o profármacos se pueden solubilizar o suspender en la composición de vehículo o composición de suministro a una concentración deseada. La “carga de fármaco” se refiere a la cantidad de fármaco suspendido o solubilizado en la composición de vehículo.

En una realización de la invención, el principio activo farmacéutico o profármaco, por ejemplo, es un fármaco hidrófobo. Como se usan en este documento, las expresiones “fármaco hidrófobo” o “fármaco lipófilo” se refieren a uno o más fármacos, o a una combinación de fármacos, que presentan una solubilidad reducida en un medio hidrófilo y solubilidad mayor en medios hidrófobos, por ejemplo disolventes orgánicos y similares. De acuerdo con la invención, se solubilizan o dispersan fármacos hidrófobos mediante la composición de vehículo, que puede incluir en su totalidad o en parte la composición de suministro, y se administran por vía oral a un sujeto.

Los fármacos hidrófobos pueden incluir, pero sin limitación, por ejemplo, las siguientes clases de fármacos: acetanilidas, anilidas, aminoquinolinas, compuestos de bencihidrido, benzodiazepinas, benzofuranos, cannabinoides, péptidos cíclicos, dibenzazepinas, glicósidos de digitalis, alcaloides de cornezuelo, flavonoides, imidazoles, quinolinas, macrólidos, naftalenos, opiáceos (o morfina), oxazinas, oxazoles, fenilalquilaminas, piperidinas, hidrocarburos aromáticos policíclicos, pirrolidinas, pirrolidinonas, estilbenos, sulfonilureas, sulfonas, triazoles, tropanos, alcaloides de la vinca y similares.

Los ejemplos específicos de principios activos farmacéuticos o profármacos hidrófobos incluyen, pero sin limitación, los siguientes compuestos: acebutolol, acetazolamida, acetohexamida, acrivastina, albendazol, alopurinol, aloxiprina, alprazolam, alprenolol, amilorida, aminoglutetimida, amiodarona HCl, amlodipina, amodiaquina, amoxapina, anfetamina, anfotericina, amrinona, amsacrina, nitrato de amilo, amilobarbitona, astemizol, atenolol, atropina, auranofina, azapropazona, azatioprina, barbitona, beclamida, beclometasona, bendrofluazida, penicilina benetamina, benidipina, benorilato, bentazepam, benzhexol HCl, benznidazol, hidroxinaftoato de befenio, betacaroteno, betametasona, bezafibrato, biperideno, bisacodilo, bromazepam, mesilato de bromocriptina, bromperidol, brotizolam, budesonida, bumetanida, busulfano, butobarbitona, nitrato de butoconazol, cambendazol, carbamazepina, carbimazol, carbromal, clorambucilo, clordiazepóxido, clormetiazol, cloroquina, clorotiazida, clorproguanilo HCl, clorpromazina, clorpropa-

mida, clortalidona, cimetidina, cinarizina, cinoxacina, ciprofloxacina HCl, cisaprida, claritromicina, clioquinol, clobazam, clofazimina, clofibrato, citrato de clomifeno, clonazepam, clotiazepam, clotrimazol, cloxacilina, clozapina, codeína, estrógenos conjugados, acetato de cortisona, ciclizina, ciclosporina, ciproheptadina HCl, dacarbazina, danazol, darodipina, decoquinato, demeclociclina, desoximetasona, dexametasona, dexanfetamina, dexfenfluramina, dextropropioxi-feno, diamorfina, diazepam, diazóxido, diclorofeno, dicoumarol, diflunisal, digitoxina, digoxina, dihidrocodeína, mesilato de dihidroergotamina, diyodohidroxi-quinolina, dilitazem HCl, furoato de diloxanida, dimenhidrinato, dinitolmida, difenoxilato HCl, dipiridamol, disopiramida, domperidona, doxiciclina, droperidol, nitrato de econazol, enoximona, tartrato de ergotamina, eritromicina, estradiol, estramustina, ácido etacrínico, etinamato, etiniloestradiol, etionamida, etopropazina HCl, etotoína, etodolaco, etopósido, famotidina, felodipina, fenbufeno, fenfluramina, fenofibrato, fenopropeno de calcio, acetato de flecainida, fluconazol, flucortolona, flucitosina, acetato de fludrocortisona, flunanisona, flunaricina HCl, flunisolido, flunitrazepam, fluopromacina, decanoato de flupentixol, decanoato de flufenacina, flurazepam, flurbiprofeno, propionato de fluticasona, furosemida, furzolidona, gemfibrozilo, glibenclamida, gliclazida, glipizida, trinitrato de glicerilo, griseofulvina, acetato de guanabenz, halofantrina HCl, haloperidol, hidrocortisona, hiosciamina, ibuprofeno, imipenem, indometacina, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida, isotretinoína, isradipina, itraconazol, ivermectina, ketoconazol, ketoprofeno, labetalol, lanatósido C, lomustina, loperamida, loratadina, lorazepam, lormetazepam, maleato de lisurida, maprotilina HCl, mazindol, mebendazol, ácido meclofenámico, meclocina HCl, medazepam, medigoxina, acetato de medroxi-progesterona, ácido mefenámico, melfloquina HCl, melfalan, bromuro de mepenzolato, meprobamato, meptazinol, mercaptopurina, mesalazina, mestranol, metadona, metaqualona, metoína, metotrexato, metsuximida, metilfenobarbitona, metilprednisolona, metiltestosterona, maleato de metisergida, metolazona, metoprolol metronidazol, mianserina HCl, miconazol, midazolam, minoxidilo, mitomicina, mitotano, mitozantrona, morfina, nabumetona, nadolol, nalbufina, ácido nalidíxico, naproxeno, naticina, nicardipina HCl, nicoumalona, nifedipina, nimodipina, nimorazol, nitrazepam, nitrofurantoína, nitrofurazona, nizatidina, noretisterona, norgestrel, nortriptilina HCl, nistatina, omeprazol, ondansetron HCl, ornidazol, oxamniquina, embonato de oxantel, oxatomida, oxazepam, oxcarbazepina, oxfendazol, oxprenolol, oxifenbutazona, oxifencicimina HCl, parametadiona, tetranitrato de pentaeritritol, pentazocina, pentobarbitona, pimozida de perfenacina, fenacemida, fenindiona, fenobarbitona, fenoxibenzamina HCl, fensuximida, fenilbutazona, fenitoína, pindolol, piroxicam, maleato de pizotifeno, praziquantel, prazosina HCl, prednisolona, prednisona, primidona, probenecid, probucol, procabazina HCl, proclorperazina, progesterona, proguanilo HCl, propanolol, propiltiouracilo, embonato de pirantel, pirimetamina, sulfato de quinidina, sulfato de quinina, ranitidina HCl, reserpina, rifampicina, ritonavir, espiramicina, espirolactona, estanozol, estiboestrol, nitrato de sulconazol, sulindac, sulfabenzamida, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfadoxina, sulfafurazol, sulfamerazina, sulfametoxazol, sulfapiridina, sulfasalazina, sulfin-pirazona, sulpirida, sultiamo, succinato de sumatriptan, citrato de tamoxifeno, temazepam, terazosina HCl, terbinafina HCl, terconazol, terrenadina, testolactona, testosterona, tetraciclina, tiabendazol, tioridacina, tibolona, tinidazol, tioconazol, tolazamida, tolbutamida, trazodona HCl, triamcinolona, triamtereno, triazolam, trimetoprim, maleato de trimipramina, tropicamida, ácido undecenoico, ácido valproico, vitamina A, vitamina B₂, vitamina D, vitamina E, vitamina K y zopiclona.

Tratamiento

En un aspecto, la porción de composición de suministro de la composición de vehículo proporciona un sistema particularmente eficaz para la administración de principios activos farmacéuticos o profármacos hidrófobos o lipófilos. Típicamente, la composición de vehículo que tiene el principio activo farmacéutico o profármaco se suministra a un sujeto mediante administración oral. De acuerdo con la invención, se ha descubierto que la porción de composición de suministro de la composición de vehículo, como se describe en este documento, presenta propiedades que indican que se facilita el suministro de un principio activo farmacéutico o profármaco a un sujeto. En una realización, la invención proporciona un método para el suministro oral de un principio activo farmacéutico o profármaco usando una composición de suministro que tiene un éster de alfa-hidroxiácido y un acilglicerol. En un aspecto, la invención proporciona el descubrimiento de que la composición de suministro tiene propiedades particulares, por ejemplo, una sensibilidad a pH útil que en entornos de pH reducido, por ejemplo, inferior a pH 4, que incluyen el estómago, la composición de suministro presenta propiedades de un aceite neutro y no se dispersa fácilmente. Tras un aumento en el pH, por ejemplo, las condiciones de pH que se encuentran en el tracto intestinal, la composición de suministro vuelve tensioactiva y se dispersa. Condiciones de pH superiores, por ejemplo, pH 4 o superior, promueven la humectación y la formación de, por ejemplo, estructuras microesféricas dispersas que promueven la absorción del principio activo farmacéutico o profármaco desde el tracto gastrointestinal.

La expresión “administración oral” se refiere al proceso de toma de composiciones farmacéuticas o cápsulas farmacéuticas, como se describe en este documento, por la boca en un sujeto y también incluye administraciones por cualquier tipo de intubación gastrointestinal, incluyendo intubación nasogástrica o intestinal. La administración oral también puede incluir la dilución de la composición farmacéutica con otros materiales ingeridos por vía oral, tales como bebidas, y el consumo oral de la composición farmacéutica diluida.

En una realización, la invención proporciona métodos para el suministro de un principio activo farmacéutico o profármaco a un sujeto mediante la administración oral del principio activo o profármaco que se ha suspendido o solubilizado en una composición de vehículo que incluye al menos un éster de alfa-hidroxiácido y un acilglicerol. En otra realización, la invención proporciona métodos para el suministro del principio activo farmacéutico o profármaco mediante administración oral de una cápsula farmacéutica que tiene una composición de relleno que incluye la composición de vehículo y el principio activo o profármaco. En otras realizaciones, la composición farmacéutica se puede suministrar al sujeto por otras vías, por ejemplo, administración parenteral o tópica.

ES 2 317 017 T3

Se proporcionan los siguientes ejemplos en referencia a la invención como se describe.

Ejemplo 1

5 Exploración de solubilidad

Se seleccionan diversos principios activos farmacéuticos o profármacos para ensayar la solubilidad en las composiciones que incluyen ésteres de alfa-hidroxiácido. Se determinó la solubilidad mediante la adición de diversas cantidades del fármaco a una composición que incluía ésteres de alfa-hidroxiácido, la mezcla y después la determinación visual de la solubilidad. La composición seleccionada para la exploración fue Imwitor™ 380, una mezcla parcialmente neutralizada de ésteres de ácido cítrico/ácido láctico de glicéridos parciales. Imwitor™ 380 contiene aproximadamente el 60% de ésteres de ácido cítrico/ácido láctico de glicéridos parciales, menos del 32% de 1-monoglicérido y no más del 5% de glicerol (Product Information Sheet, 26.13.199e/07.98; Sasol).

Se añadieron individualmente ciclosporina, USP (Abbott), ácido valproico (Sigma-Aldrich), fenofibrato (Sigma) y clofibrato (Sigma-Aldrich) a Imwitor™ 380 parcialmente neutralizado (Sasol, Witten, Alemania) para proporcionar diversas mezclas de fármaco: Imwitor™ 380. Las mezclas eran en base a peso/peso y variaban de fármaco al 5%/Imwitor™ 380 al 95% a fármaco al 15%/Imwitor™ 380 al 85%. Las muestras se prepararon en viales de vidrio de 12 ml, que contenían una barra de agitación para asegurar una mezcla adecuada y se sellaron con tapones revestidos de Teflon (National Scientific Co.: vial: parte nº B7800-12; cap: 15-425). Los viales se hicieron girar sobre sí mismos durante 65 o 96 horas usando un aparato rotatorio VanKel™ a 3 rpm y un ajuste de baño de agua a 25°C y después se observaron visualmente para evaluar la solubilidad del fármaco. La Tabla 1 muestra los resultados del ensayo de exploración de solubilidad usando Imwitor™ 380 parcialmente neutralizado.

TABLA 1

Principio activo/Profármaco	Solubilidad
Ciclosporina	>150 mg/g
Ácido valproico	>150 mg/g
Fenofibrato	>50 mg/g
Clofibrato	>150 mg/g

Estos resultados de solubilidad indican que Imwitor™ 380 (una mezcla parcialmente neutralizada de ésteres de ácido cítrico/ácido láctico de glicéridos parciales) es un disolvente adecuado para varios compuestos farmacológicos no relacionados estructuralmente ni terapéuticamente.

Ejemplo 2

45 Exploración de solubilidad

Se añadieron individualmente ciclosporina, USP (Abbott), ácido valproico (Sigma-Aldrich) y clofibrato (Sigma-Aldrich) a Imwitor™ 380 sin neutralizar (Sasol, Witten, Alemania) para proporcionar diversas mezclas de fármaco: Imwitor™ 380 sin neutralizar. Las mezclas eran en base a peso/peso y variaban de fármaco al 5%/Imwitor™ 380 sin neutralizar al 95% a fármaco al 10%/Imwitor™ 380 sin neutralizar al 90%. Las muestras se prepararon en viales de centelleo (Research Products International), que contenían una barra de agitación para asegurar una mezcla adecuada. Los viales se hicieron girar sobre sí mismos durante aproximadamente 24 horas a 7 rpm usando un aparato rotatorio VanKel™ en condiciones ambientales y después se observaron visualmente para evaluar la solubilidad del fármaco. La Tabla 2 muestra los resultados del ensayo de exploración de solubilidad usando Imwitor™ 380 sin neutralizar.

TABLA 2

Principio activo/Profármaco	Solubilidad
Ciclosporina	>100 mg/g
Ácido valproico	>100 mg/g
Clofibrato	>100 mg/g

Estos resultados de solubilidad indican que Imwitor™ 380 (una mezcla sin neutralizar de ésteres de ácido cítrico/ácido láctico de glicéridos parciales) es un disolvente adecuado para varios compuestos farmacológicos no relacionados estructuralmente ni terapéuticamente.

5 Ejemplo 3

Comportamiento de fases de una composición de suministro de ejemplo con pH variable

10 Se determinó el comportamiento de fase de Imwitor™ 380 sin neutralizar en combinación con HCl 0,1 N (J. T. Baker) o un tampón fosfato 50 mM a pH 7,4. Se prepararon muestras de aproximadamente 3 gramos en peso del 0-100% de cada componente y se mezclaron con agitación vorticial. A lo largo de un periodo de varias semanas, las muestras se sometieron a ciclos repetidos de equilibrado a temperatura ambiente y centrifugación (Jouan, Inc. Model GT-244) hasta que las fases se separaron claramente con un límite marcado. Se realizaron observaciones visuales
15 de las fases usando láminas de plástico de polarización cruzado, para identificar fases birrefringentes y se estimaron volúmenes relativos de fases usando una regla para medir las dimensiones de las fases. Se realizaron observaciones microscópicas de muestras seleccionadas usando un microscopio de luz polarizada Nikon E600Pol.

Se representa el comportamiento de fases de Imwitor™ 380 sin neutralizar con HCl 0,1 N en la Figura 1. Como se muestra en la Figura 1, las muestras preparadas con HCl 0,1 N consistían en dos fases isotrópicas en equilibrio. Los volúmenes relativos de las dos fases son esencialmente los mismos que las cantidades de los compuestos individuales añadidos. Dichos datos indican que existe una escasa miscibilidad entre el éster sin neutralizar y la fase acuosa a pH
1.

25 A pH 7,4 se identificaron dos fases adicionales. Se identificó una líquido cristalina laminar por su birrefringencia a través de láminas de plástico de polarización cruzada y se observó un patrón distintivo bajo el microscopio. También se identificó una segunda fase “azul”. La fase azul era estable a la centrifugación repetida, sin embargo, cuando se observó bajo el microscopio la fase azul consistía en una dispersión de gotas grandes, indicando que la fase puede no ser una sola fase en equilibrio. La Figura 2 muestra el tipo y número de fases observadas en función de la cantidad (%
30 p/p) de Imwitor™ 380 sin neutralizar.

Como se muestra en los datos, los diagramas de fases en las Figuras 1 y 2 ilustran un cambio significativo en el comportamiento de fases de una composición de suministro de ejemplo en función del pH.

35 Ejemplo 4

Análisis microscópico de dispersiones de una composición de suministro de ejemplo

40 Se utilizó microscopía de transmisión de electrones (TEM) para examinar la composición de suministro dispersa en diversos medios usando un aparato de disolución. Se extrajeron muestras de microscopía y se tiñeron para TEM.

Se prepararon muestras por dispersión de 0,5 ml o 5 ml de Imwitor™ 380 parcialmente neutralizado en 400 ml de agua destilada o HCl 0,1 N usando un aparato de disolución USP 2, sistema de paletas a 37°C, a 150 rpm. Se extrajeron muestras de TEM después de 30 minutos de mezcla. Se prepararon rejillas mediante flotación secuencial de una rejilla recubierta con una película de formvar/carbono en una gota de 50 µl de la muestra durante un minuto, una gota de tinción (ácido fosfotúngstico al 2% (pH 7) o acetato de uranilo acuoso al 2%) durante un minuto, y dos gotas de agua durante 10 cada una. Se secó el líquido en exceso de la rejilla entre cada etapa y las rejillas se secaron hasta sequedad después de la última etapa. Cada rejilla se examinó con un TEM Philips CM12 que funcionaba a un voltaje
50 de aceleración de 80 kV.

Se proporcionan los resultados de la tinción con ácido fosfotúngstico. Las observaciones de las imágenes de TEM se resumen en la Tabla 3 a continuación.

55

60

65

TABLA 3

Composición de suministro (volumen/400 ml)	Medio de dispersión	Descripción micrográfica de la composición de suministro dispersada
Imwitor™ 380, parcialmente neutralizado; (0,5 ml)	Agua destilada	Numerosas partículas esféricas con unas pocas estructuras multilaminares
Imwitor™ 380, parcialmente neutralizado; (5 ml)	Agua destilada	Numerosas partículas esféricas con unas pocas estructuras multilaminares
Imwitor™ 380, parcialmente neutralizado; (0,5 ml)	HCl 0,1 N	Unas pocas estructuras esféricas escasamente organizadas
Imwitor™ 380, parcialmente neutralizado; (5 ml)	HCl 0,1 N	Numerosas estructuras esféricas escasamente organizadas, unas pocas estructuras alargadas y numerosas estructuras esféricas muy pequeñas

Una composición de suministro de ejemplo dispersa en agua destilada formaba partículas pequeñas y estructuras laminares, mientras que las muestras dispersas en medio ácido no formaban estructuras laminares. Los datos de TEM indican que la composición de suministro de ejemplo forma vesículas laminares a pH neutro y no forma estructuras laminares a pH reducido.

Ejemplo 5

Compatibilidad de cápsulas blandas elásticas

Se rellenaron huecos de cápsulas blandas elásticas (es decir, cápsulas vacías) con una composición de suministro de ejemplo y se ensayaron a diversos intervalos de tiempo para determinar la compatibilidad física. Las cápsulas rellenas se almacenaron durante un periodo de tiempo antes de realizar el ensayo físico.

Se rellenaron huecos de la carcasa de gelatina de cápsulas blandas elásticas (L1.25DDXHBHM; R. P. Scherer) con Imwitor™ 380 parcialmente neutralizado por retirada de la punta de la cápsula y transferencia de la composición de suministro al interior de la carcasa hueca mediante una jeringa. Después, se termoselló la punta. Se colocaron cápsulas blandas elásticas rellenas con composición de suministro en viales sellados y se almacenaron a 5°C y a 40°C. Se tomaron muestras de los viales a diversos intervalos de tiempo y se registraron las observaciones físicas de la carcasa de la cápsula. Se usaron como controles cápsulas blandas elásticas rellenas con Aceite Mineral Pesado (USP), almacenadas a las mismas temperaturas, y se tomaron muestras a los mismos intervalos de tiempo. La Tabla 4 muestra los resultados del ensayo físico de huecos de aire de las cápsulas blandas elásticas rellenas con Imwitor™ 380 parcialmente neutralizado a 5°C y la Tabla 5 muestra los resultados del ensayo físico a 40°C a diversos intervalos de tiempo.

TABLA 4

Intervalo	Observaciones físicas
Inicial	SEC intacta; flexible; sin depresiones
2 Semanas	SEC intacta; flexible; sin depresiones
4 Semanas	SEC intacta; flexible; sin depresiones
6 Semanas	SEC intacta; flexible; sin depresiones
8 Semanas	SEC intacta; flexible; sin depresiones
12 Semanas	SEC intacta; flexible; sin depresiones
16 Semanas	SEC intacta; flexible; sin depresiones
20 Semanas	SEC intacta; flexible; sin depresiones; SEC más dura que la control
25 Semanas	SEC intacta; flexible; sin depresiones; SEC más dura que la control
SEC: Cápsula blanda elástica o de gelatina	

TABLA 5

Intervalo	Observaciones físicas
Inicial	SEC intacta; flexible; sin depresiones
2 Semanas	SEC intacta; flexible; sin depresiones
4 Semanas	SEC intacta; flexible; sin depresiones
6 Semanas	SEC intacta; ligeramente flexible; sin depresiones
8 Semanas	SEC intacta; ligeramente flexible; sin depresiones
12 Semanas	SEC intacta; ligeramente flexible; sin depresiones
16 Semanas	SEC intacta; ligeramente flexible; sin depresiones
20 Semanas	SEC intacta; ligeramente flexible; sin depresiones
25 Semanas	SEC intacta; muy ligeramente flexible; sin depresiones
SEC: Cápsula blanda elástica o de gelatina	

Como se ha mostrado anteriormente, los datos indican que una composición de suministro de ejemplo demuestra una compatibilidad razonable con carcassas de gelatina de cápsulas blandas elásticas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:

- a) una composición de vehículo; y
- b) un principio activo farmacéutico,

en la que la composición de vehículo comprende una composición de suministro que comprende:

- i) un éster de alfa-hidroxiácido y
- ii) un acilglicerol;

en la que el éster consiste esencialmente en al menos una porción de alfa-hidroxiácido, al menos una porción de glicerol y al menos una porción de ácido graso; y

en la que el éster de alfa-hidroxiácido se encuentra en más del 36% en peso/peso (p/p) en la composición de vehículo.

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la composición de vehículo comprende una composición de suministro y un codisolvente.

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en la que el codisolvente es hidrófilo.

4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, en la que el codisolvente se selecciona del grupo que consiste en etanol, alcohol bencílico, propilenglicol, polietilenglicoles, glicerina, agua y N-metil-2-pirrolidona o una mezcla de los mismos.

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en la que el codisolvente es lipófilo.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en la que el codisolvente se selecciona del grupo que consiste en triacetina, oleato de etilo, alcoholes de cadena larga y miristato de isopropilo o una mezcla de los mismos.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el éster de alfa-hidroxiácido se forma por la esterificación de monoacilgliceroles, diacilgliceroles o una combinación de los mismos, con uno o más alfa-hidroxiácidos, formándose preferiblemente dicho éster de alfa-hidroxiácido por la esterificación de monoacilgliceroles con uno o más alfa-hidroxiácidos, y en la que dichos monoacilgliceroles se obtienen a partir de fuentes vegetales o animales naturales.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en la que dichos monoacilgliceroles se obtienen del grupo que consiste en aceite de coco, aceite de almendra de palma y aceite de soja, preferiblemente en la que el éster de alfa-hidroxiácido se forma por la esterificación de monoacilgliceroles con ácido láctico, ácido cítrico o ambos.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la porción de ácido graso del éster de alfa-hidroxiácido comprende cadenas de ácidos grasos insaturados, cadenas de ácidos grasos saturados o una combinación de las mismas.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, en la que la porción de ácido graso del éster de alfa-hidroxiácido se compone de cadenas de ácidos grasos saturados o insaturados en el intervalo de C₆-C₂₄ de longitud, preferiblemente en el intervalo de C₈-C₁₈ de longitud.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la porción de alfa-hidroxiácido del éster de alfa-hidroxiácido es ácido láctico, ácido cítrico o una combinación de los mismos.

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el éster de alfa-hidroxiácido no está neutralizado.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el éster de alfa-hidroxiácido está parcialmente neutralizado.

14. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la composición de suministro se selecciona del grupo que consiste en ImwitorTM 370, ImwitorTM 375, ImwitorTM 377 e ImwitorTM 380, en la que ImwitorTM 380 y 377 son ésteres de ácido cítrico/ácido láctico parcialmente neutralizados de glicéridos parciales procedentes de aceite de coco, ImwitorTM 375 es un éster de ácido cítrico/ácido láctico parcialmente neutralizado de mono- y diglicéridos que contienen linoleato y oleato e ImwitorTM 370 es un éster de ácido cítrico parcialmente neutralizado de mono- y diglicéridos que contienen estearato.

15. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en la que la composición de suministro consiste esencialmente en Imwitor™ 380.

16. La composición farmacéutica de la reivindicación 15, en la que el Imwitor™ 380 no está neutralizado.

17. La composición farmacéutica de la reivindicación 16 que comprende además una carcasa de cápsula blanda elástica en la que la composición de vehículo y el principio activo farmacéutico o profármaco están contenidos dentro de la carcasa de la cápsula.

18. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el principio activo farmacéutico es un fármaco hidrófobo.

19. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la composición de suministro confiere propiedades lipófilas en un medio en el que el pH es inferior a pH 4, preferiblemente en el que el pH es pH 1-3.

20. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la composición de suministro confiere propiedades tensioactivas en un medio en el que el pH es pH 6-8.

21. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el éster de alfa-hidroxiácido se encuentra al 60% p/p o más en la composición de vehículo.

22. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 en la que la composición de vehículo consiste en su totalidad en la composición de suministro.

23. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende:

a) una composición de suministro que comprende:

i) un éster de alfa-hidroxiácido y

ii) un acilglicerol;

en la que el éster consiste esencialmente en al menos una porción de alfa-hidroxiácido, al menos una porción de glicerol y al menos una porción de ácido graso; y en la que el éster de alfa-hidroxiácido se encuentra al 60% p/p o más en la composición de suministro; y

b) un principio activo farmacéutico.

24. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende:

a) una composición de vehículo que consiste esencialmente en:

1) una composición de suministro que comprende:

i) un éster de alfa-hidroxiácido, en el que el éster consiste esencialmente en al menos una porción de alfa-hidroxiácido, al menos una porción de glicerol y al menos una porción de ácido graso; y

ii) un acilglicerol; y

2) un codisolvente; y

b) un principio activo farmacéutico.

25. Una cápsula farmacéutica que comprende:

1) una carcasa de cápsula y

2) una composición de relleno que comprende una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-24.

26. Un método para mejorar la facilidad de absorción de un principio activo farmacéutico que comprende la etapa de:

preparar una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-24 para administración oral.

27. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-25 para uso en terapia mediante administración oral.

FIGURA 1.

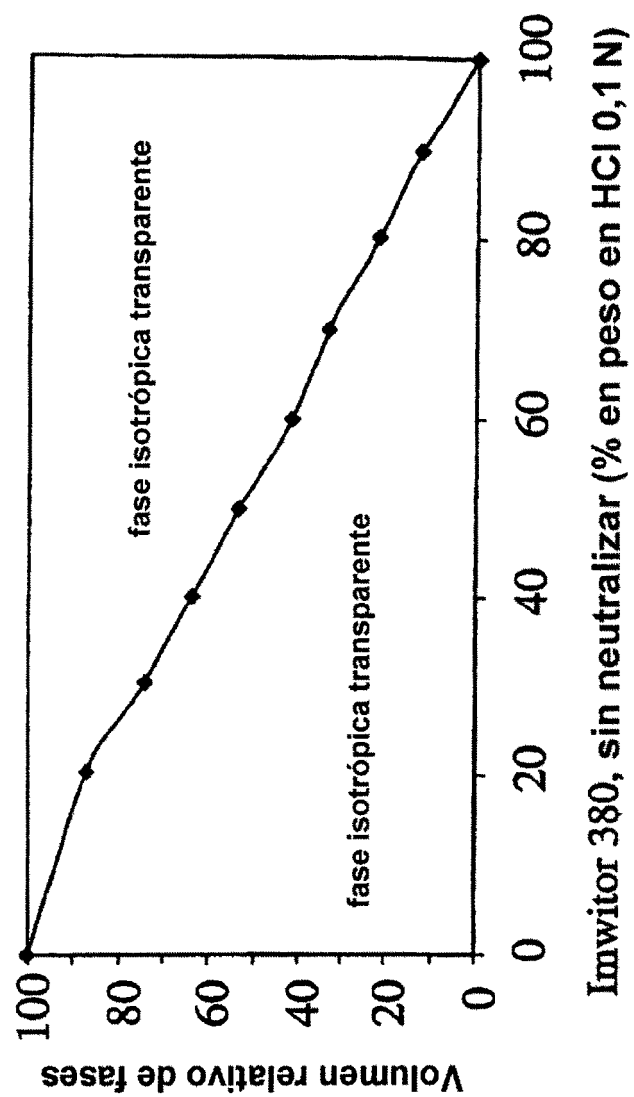


FIGURA 2.

