



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 228 243**
(21) Número de solicitud: 200300744
(51) Int. Cl.⁷: **A61K 9/52**

(12)

SOLICITUD DE PATENTE

A1

(22) Fecha de presentación: **28.03.2003**

(71) Solicitante/s: **Universidad de Alcalá
Plaza San Diego, s/n
28801 Alcalá de Henares, Madrid, ES**

(43) Fecha de publicación de la solicitud: **01.04.2005**

(72) Inventor/es: **Guzmán Navarro, Manuel;
Menéndez Díaz, Beatriz;
Molpeceres García del Pozo, Jesús y
Aberturas Ramos, María del Rosario**

(43) Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
01.04.2005

(74) Agente: **No consta**

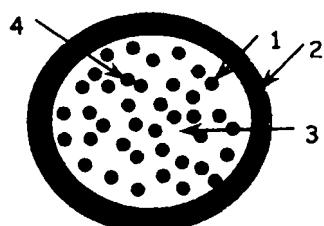
(54) Título: **Microgránulos reticulados biodegradables con un aceite farmacéutico para dirigir fármacos al colon.**

(57) Resumen:

Microgránulos reticulados biodegradables con un aceite farmacéutico para dirigir fármacos al colon. La invención hace referencia a una formulación farmacéutica en partículas o microgránulos de administración oral dirigida a la porción final del trato gastrointestinal para la liberación controlada de fármacos, fundamentalmente para tratar procesos inflamatorios intestinales como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, y al procedimiento de preparación.

Se caracteriza por contener un aceite vegetal o de pescado, de calidad farmacéutica, encapsulado en una matriz de polisacárido que se reticula por la acción de sales polivalentes, obteniéndose microgránulos de tamaño entre 0,3 y 3 mm y contiene también un recubrimiento formado por un polímero entérico y alginato. El aceite preferiblemente contiene ácidos grasos poliinsaturados y vitamina E y en él se encuentra disuelto o disperso el fármaco.

La liberación se produce por acción del pH y de la flora bacteriana anaerobia del colon. El procedimiento de preparación no requiere la utilización de solventes orgánicos y la encapsulación es elevada.



ES 2 228 243 A1

DESCRIPCIÓN

Microgranulos reticulados biodegradables con un aceite farmacéutico para dirigir fármacos al colon.

Sector de la técnica

La invención se encuadra en el sector técnico farmacéutico, más concretamente en el del desarrollo galénico de formas de dosificación de liberación controlada de fármacos.

Estado de la técnica

La administración de fármacos por vía oral dirigidos a las porciones finales del tracto gastrointestinal tiene un gran interés por dos motivos fundamentalmente: conseguir una mayor biodisponibilidad del fármaco, protegiéndolo e incrementando su absorción, o bien el tratamiento de enfermedades localizadas en esta zona del intestino.

Bajo el termino enfermedad inflamatoria intestinal se engloban diversas patologías como la enfermedad de Crohn (EC), la colitis ulcerosa (CU) y un síndrome intermedio (colitis intermedia) que comparte con ambas características clínicas, anatopatológicas y analíticas. La EC, de origen desconocido, es un proceso inflamatorio crónico y recidivante, que afecta a toda la pared intestinal, y en la que en numerosas ocasiones también aparecen alteraciones en el sistema linfático y en el mesentérico. Las lesiones son discontinuas y puede verse afectado todo el tracto digestivo, a diferencia de la CU, en donde el proceso inflamatorio es continuo afectando solamente a la mucosa del recto y colon. De pronostico variable, solamente entre el 10 y el 15% de enfermos permanecen asintomáticos tras el primer brote. El resto padecen un proceso crónico con recidivas y remisiones.

En los procesos inflamatorios, los efectos lesivos que se producen en las células endoteliales están mediados por diversas aminas, eicosanoïdes y citoquinas. Los eicosanoïdes son sustancias biológicas de una gran actividad sintetizadas a partir de los ácidos grasos poliinsaturados de 20 átomos de carbono: ácido eicosatrienoico, araquidónico y eicosapentanoico. El ácido araquidónico es el ácido graso más importante de los fosfolípidos presentes en las membranas celulares. Se libera de los fosfolípidos por la acción de las fosfolipasas, por estímulos mecánicos, aminas biogénas y otros mediadores químicos de la inflamación. En su metabolismo se producen TXA₂, PGE₂ y LTB₄, LTC₄, LTD₄, que poseen una potente acción agregante plaquetaria y mediadora de la inflamación. Por el contrario el metabolismo del ácido eicosapentanoico produce TXA₃, PG₃ y LTB₅, LT₅, LTD₅. La diferente actividad de los eicosanoïdes provenientes del ácido araquidónico (20:4n-6) frente a los del ácido eicosapentanoico (20:5 n-3) es uno de los mecanismos más importantes para explicar por qué los ácidos grasos poliinsaturados n-3 manifiestan propiedades antiinflamatorias en numerosos procesos inflamatorios. Mayor información se puede encontrar en el artículo de revisión de Gil A. (Polyunsaturated fatty acids and inflammatory diseases, en Biomed Pharmacother 56, 388-396, 2002).

Por otro lado la isoenzima COX-2, que solo se detecta de forma constitutiva en el riñón, aparato reproductor y cerebro, aparece de forma muy significativa (entre 10 y 80 veces más) en tejidos inflamados tras la inducción ejercida por la secreción de mediadores inflamatorios como IL-6, TNF-alfa... Se localiza en el retículo endoplasmico intracelular en las células res-

ponsables del proceso inflamatorio (macrófagos, monocitos, leucocitos), así como también en células sinnoviales y fibroblastos.

Además, aunque la fisiopatología de las enfermedades inflamatorias intestinales no se conoce con absoluta precisión existen abundantes evidencias clínicas y datos experimentales que ponen de manifiesto que la desregulación del sistema inmunológico de activación conduce a la producción excesiva de especies metabólicas reactivas de oxígeno y nitrógeno. Una mayor información se puede encontrar en el artículo de revisión de Pavlick K y cols (Role of reactive metabolites of oxygen and nitrogen in inflammatory bowel disease, en Free Radical Biology and Medicine vol 33(3) 311-322, 2002). Este estrés oxidativo se cree que posee un papel importante en la patogénesis de la enfermedad y, además, las concentraciones de antioxidantes se encuentran significativamente reducidas en pacientes con enfermedades activas. También se han aislado microorganismos como *Mycobacterium paratuberculosis* y *M. cheloni*, *Yersinia enterocolitica* y detectado antígenos específicos frente a *M. Kansassii*.

En el tratamiento farmacológico de las enfermedades inflamatorias intestinales se utilizan salicilatos (Sulfasalazina, Mesalamina, Olsalazina, Balsalazida...), inmunosupresores (6-Mercaptoperina, Azatioprina, Metotrexato y Ciclosporina....), antibióticos (Metronidazol y Ciprofloxacino...), modificadores de la respuesta biológica y corticosteroides. Información sobre tratamientos puede encontrarse en los artículos de Ardizzone,-S y; Porro,-G-B (Comparative tolerability of therapies for ulcerative colitis. Drug-Saf. 25 (8): 561-82, 2002) y de Rutgeerts,-P-J (Conventional treatment of Crohn's disease: objectives and outcomes. Inflamm-Bowel-Dis. May; 7 Suppl 1: S2-8, 2001).

Los corticosteroides son los mas efectivos en el tratamiento farmacológico por sus propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias, sin embargo su uso continuado provoca graves efectos secundarios. La Budesonida (BDS) es un glucocorticoide no halogenado de elevada potencia farmacológica, que resulta eficaz en el tratamiento de estas patologías. Información al respecto puede encontrarse en los artículos de Coleman,-C-I; Reddy,-P; White,-C-M (Budesonide: its role in Crohn's disease therapy. Conn-Med. 66 (9): 523-6, 2002) y de Rutgeerts,-P (The use of budesonide in the treatment of active Crohn's disease is good clinical practice. Inflamm-Bowel-Dis. 7(1): 60-63, 2001).

Actualmente, las diversas aproximaciones planteadas para dirigir fármacos al colon incluyen la utilización de profármacos, de sistemas de liberación tiempo-dependientes multirrecubiertos, el recubrimiento con polímeros pH sensibles, los sistemas dependientes de la presión, y la utilización de polímeros biodegradables.

En cuanto a los sistemas entéricos, se han utilizado polímeros cuya solubilidad es dependiente del pH como los derivados celulósicos y acrílicos, entre los que destacan los Eudragits® (copolímeros del ácido metacrílico y metilmetacrilato) con los que se han preparado formas de dosificación al colon como Asacol® y Salofac®. Estos polímeros son insolubles en medio ácido, pero se solubilizan a pHs superiores a 6.

Los sistemas de liberación tiempo dependientes

como el Pulsincap® consisten en una cápsula con recubrimiento entérico, cuyo cuerpo, que no se desintegra, contiene un hidrogel (MacNeil M.E., Stevens H.N. Patente WO90/09168, (1990)). No obstante también se encuentran afectados por la variabilidad individual tanto del tiempo de vaciamiento gástrico, como de los tiempos de residencia en los distintos segmentos anteriores al intestino grueso por los que debe pasar. El sistema Time clock® se basa para retardar la liberación en núcleos recubiertos con una mezcla de sustancias hidrofóbicas y tensioactivos (Pozzi F., Furiani P., Gazzaniga A., Davis S., Wilding I. The Time-Clock® system: a new oral dosage form for fast and complete release of drug after predetermined lag time. *J. Control Release* 31 (1994) 99-108).

Otra alternativa para conseguir una liberación selectiva en el colon aprovecha los mecanismos de degradación de la abundante flora bacteriana existente a este nivel (10^{11} - 10^{12} CFU/ml). Está compuesta principalmente de bacterias anaerobias: Bacteroides, Bifidobacterias, *Eubacterias*, *Clostridia*, *Enterococci*, Enterobacterias... cuyos equipos enzimáticos contienen glucuronidasas, galactosidasas, arabinosidasas, nitroreductasas, azoreductasas...

Sobre estas bases se han desarrollado profármacos, como la sulfasalazina, y formas de dosificación recubiertas con polímeros sensibles a las azoreductasas para dirigir budesonida en pellets al colon (Tozaki H. y cols. Colon specific delivery of Budesonide with azopolymer-coated pellets: "Therapeutic effects of budesonide with a novel dosage form against 2,4,6 TNBS acid-induced colitis in rats" *J. Pharm. Pharmacol.* 51(3), 257-261, 1999).

Los polisacáridos naturales proceden de algas (ácido algínico), de vegetales (pectina, gomaguar..), de microorganismos (dextrano, xantano..) o bien son de origen animal (chitosán, condroitin sulfato..). Estas macromoléculas atraviesan el tracto gastrointestinal y son degradadas por los enzimas bacterianos de la microflora del colon capaces de romper sus uniones glicosídicas α -1,6 o β -1,4. Poseen características muy interesantes para elaborar formas dirigidas al colon, pues además de ser biocompatibles y biodegradables, tienen capacidad de gelificación, de hinchamiento y de bioadhesión. Una mayor información se puede encontrar en el artículo de Sinha V.R. y Kumria R. (Polysaccharides in colon-specific drug delivery. *Int. J. Pharm.* 224, 19-38, 2001).

Las formas de dosificación destinadas al tratamiento de las enfermedades inflamatorias intestinales deben conseguir una liberación específica del fármaco a nivel de las últimas porciones del tracto gastrointestinal, que evite: su absorción en el intestino delgado, su degradación originada por la actividad enzimática del ileon y también su retención por las heces ya compactas en el colon distal, o, por el contrario, evitar el arrastre causado por procesos diarreicos.

Los siguientes documentos hacen referencia a la preparación de formas de dosificación dirigidas al colon utilizando sistemas multiparticulares con polisacáridos que pueden ser degradados por la flora microbiana de dicha zona intestinal:

- En el documento de patente US 6,423,340 B1 (Method for the Treatment of inflammatory bowel diseases. Ulmius 2002) se describen composiciones farmacéuticas de administración oral contenido glucocorticoides para el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales. Constan de un núcleo inerte que

se recubre, mediante la técnica de lecho fluido, con una primera capa compuesta del glucocorticoide y un polímero derivado de celulosa o copolímeros del ácido acrílico y metacrílico o sus ésteres y una segunda capa de otro polímero soluble en el intervalo de pH 4 a 7,5. Las unidades de tamaño 0,3 a 5 mm se dosifican en cápsulas de gelatina dura.

- El documento de patente W9601130IB (Matriz de liberación controlada para productos farmacéuticos. Krishnamurthy 1997), describe una composición farmacéutica de liberación controlada, que consta de una matriz de alginato, un polímero hinchable en agua, un derivado de hidrocarburo comestible C₂-C₅₀ y una sal divalente. La forma de dosificación final son comprimidos o cápsulas.

- El documento de patente E94307259 (Composición de liberación mantenida que comprende un alginato con enlaces entrecruzados con un catión multivalente combinado con un ácido poliacrílico. Gombotz 1997) describe perlas de alginato como un sistema de liberación oral de punto específico en el intestino delgado para agentes terapéuticos catiónicos. Su bioactividad se mejora por la capacidad del ácido poliacrílico para proteger a los agentes.

- El documento de patente W96900512US (Suministro tópico de fármacos al tracto gastrointestinal inferior. Berliner, 2001), describe el tratamiento de enfermedades del colon mediante ingestión oral de una forma de dosificación que contiene un variedad de cuentas de polímero, rígidas reticuladas, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco en la red de poros de un polisacárido, como la pectina.

- El documento de patente E981092454 (Cápsula de liberación sostenida y procedimiento para su preparación. Yamashita 1998) describe una cápsula cubierta uniformemente por un material de película, que incluye un polisacárido como la pectina o el ácido algínico, entre otros, y que contiene una sustancia fisiológicamente activa.

- El documento de patente WO0103701 describe una formulación para el tratamiento de la enfermedad de Crohn compuesta de budesonida como ingrediente activo principal y como segundo componente un antibiótico, preferiblemente una quinolona, y/o un antiprotozoal del tipo de los 5-nitromidazoles. (An oral composition having as a first active ingredient budesonide and as a second active ingredient an antibiotic, for use in intestinal conditions, especially Crohn's disease. Greenberg 2001).

- El documento de patente WO9725980 (Topical delivery of drugs to the lower gastrointestinal tract. Berliner D y Nacht Sergio 1997) describe la preparación de beads con copolímeros de estireno y divinilbenceno o copolímeros de metilmetacrilato y etilenglicol dimetacrilato. Para conseguir la liberación del fármaco en el punto del tracto gastrointestinal deseado se recurre al recubrimiento entérico con polímeros acrílicos o bien polisacáridos. Los beads se pueden incluir en cápsulas o comprimidos. Complementario de éste es

- El documento de patente US5849327 (Delivery of drugs to the lower gastrointestinal tract. Berliner D y Nacht Sergio 1998) en el que beads microscópicos porosos contenido un fármaco, se cubren con un polisacárido. Los beads se incluyen en cápsulas preferentemente o comprimidos y mediante un recubrimiento entérico se consigue su liberación en la parte final del tracto gastrointestinal.

- El documento de patente WO9727843 (Targeted delivery of drugs to the lower gastrointestinal tract. Berliner 1997) describe diversas formulaciones recubiertas para el tratamiento de enfermedades del trácto gastrointestinal distal a base de microesferas, microcápsulas, liposomas, beads porosos no reticulados de poliestireno con hepatano atrapado en su interior, utilizando técnicas descritas en la literatura científica. En el recubrimiento se utilizan polisacáridos y recubrimientos entéricos a base de polimetacrilatos, tanto para estos sistemas como para las formas farmacéuticas en las que se incorporan, como cápsulas o comprimidos. Se describe también un sistema disperso en pectina con el que se obtiene una preparación granular.

La gelificación iónica o ionotrópica es un método bien conocido, rápido y simple de obtención de beads o microgránulos. Consiste en la sustitución de los iones monovalentes de una dispersión coloidal de un polímero hidrosoluble por iones di- o trivalentes. La dispersión del polímero se adiciona sobre una solución salina que contiene dichos iones, formándose una red insoluble que atrapa en su interior a la sustancia activa, la cual se encuentra disuelta o suspendida en la dispersión coloidal del polímero.

- El documento de patente US 6,451,351 B1 (Method for preparing gel with calcium salts of organic acids. Susumu. 2002) describe la preparación de beads de alginato recurriendo al procedimiento de gelificación iónica, utilizando calcio pantotenato o calcio ascorbato como agentes gelificantes.

- El documento de patente US 2002/0001619 A1 (Sustained-Release Alginate gels. Merril.2002) describe también, recurriendo a la gelificación iónica, la preparación de formulaciones de liberación controlada de compuestos biológicamente activos como proteínas, en forma de núcleos gelificados de alginato (beads) con cationes divalentes. Reivindica que el compuesto biológicamente activo coprecipita durante la preparación.

- La Patente Europea ES 2 124 422 T3 (Gránulos de budesonida con un perfil de liberación controlada y procedimiento para su preparación. Gruber 1999) describe gránulos envasados en cápsulas de gelatina dura, compuestos de un núcleo, una capa con budesonida micronizada y dos capas más que contienen barnices insolubles en jugos gástricos y solubles en jugos intestinales y barnices insolubles en ambos. Los barnices son copolímeros de los ácidos acrílico, metacrílico y sus ésteres.

- El documento de patente WO9939699 (Treatment of chronic inflammatory disorders of the gastrointestinal tract Bolonick 1999) se refiere a la elaboración de una suspensión de budesonida en un aceite comestible, principalmente vegetal, mediante agitación y un método de tratamiento de la inflamación gastrointestinal en mamíferos. La formulación puede ser encapsulada con un recubrimiento de liberación controlada mediante técnicas convencionales descritas en la literatura científica (Remington's Pharmaceutical Sciences).

Los corticoides en formas de dosificación anteriores contienen el fármaco en sistemas multiparticulares en los que éste se encuentra al estado sólido disperso en una matriz polimérica, o bien en otras formas de dosificación, la formulación es una suspensión en un aceite. Esto supone una desventaja puesto que el fármaco debe encontrarse en solución molecular para

interaccionar de forma adecuada con sus receptores específicos.

La alternativa tecnológica que trata de explotar el incremento en el valor del pH a lo largo del trácto intestinal, tiene como principal desventaja la variabilidad tanto inter como intraindividual que existe en las distintas zonas, debida a numerosos factores como la dieta, la propia enfermedad, la edad, el sexo, el contenido intestinal... Además, en el colon el pH puede descender en comparación con el del intestino delgado como consecuencia de los productos de fermentación bacteriana. Así, de $7,5 \pm 0,4$ en el ileon terminal, el pH puede descender hasta $6,4 \pm 0,6$ al pasar el ciego (Evans D. y cols. Measurement of gastrointestinal pH profiles in normal ambulant human subjects. Gut. 29, 1035-1041, 1998). Por lo tanto y por sí solos los recubrimientos con polímeros entéricos no aseguran una liberación específica en el colon.

De lo anteriormente expuesto se deduce la importancia de conseguir sistemas terapéuticos innovadores que permitan un tratamiento más eficaz de la inflamación intestinal, que los actualmente existentes.

Los sistemas multiparticulares, debido a su pequeño tamaño y elevada superficie específica, mayor que las formas compactadas, pueden tapizar una gran superficie de la mucosa intestinal. Además los polisacáridos poseen propiedades bioadhesivas, lo que unido al hecho de que en los tejidos inflamados las partículas tienen tendencia a acumularse dependiendo de su tamaño, hace que estos sistemas ofrezcan a priori unas enormes posibilidades al incrementarse el tiempo de residencia en la zona.

Por otro lado la presencia de ácidos grasos poliinsaturados 3-n y antioxidantes como componentes de la formulación resulta favorable para conseguir una mayor eficacia terapéutica. Con los primeros se aportan componentes estructurales de las membranas celulares cuyo metabolismo, por la vía de la ciclooxygenasa y de la fosfolipasa, produce compuestos menos lesivos que los procedentes del metabolismo del ácido araquidónico. La vitamina E actúa como antioxidante de la formulación farmacéutica y bloquea la formación y propagación de los radicales libres responsables de desencadenar la respuesta inflamatoria de la mucosa.

Explicación de la invención

La invención hace referencia a una forma de dosificación farmacéutica en microgránulos para la liberación controlada de fármacos, fundamentalmente para tratar procesos inflamatorios intestinales como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn y al procedimiento de preparación.

Se caracteriza por contener un aceite vegetal o de pescado, de calidad farmacéutica, en una matriz de polisacárido (núcleo), que se reticula por la acción de sales polivalentes (Ca, Mg, Zn...), obteniéndose su encapsulación en partículas o microgránulos de tamaño entre 0,3 y 3 mm, preferentemente entre 1 y 2 mm, y contiene también un polímero entérico. El aceite preferiblemente contiene ácidos grasos poliinsaturados y vitamina E y en él se encuentra disuelto o disperso el fármaco.

La liberación se produce por acción del pH y de la flora bacteriana anaerobia del colon. El procedimiento de preparación no requiere la utilización de disolventes orgánicos volátiles y la encapsulación es elevada.

La naturaleza del aceite utilizado en la formulación coadyuva a la acción del fármaco, ya que la com-

posición de ácidos grasos de los linfocitos y otras células inmunes se encuentra afectada por el tipo de ácidos grasos que ingieren los pacientes. Una dieta rica en aceites con ácidos grasos polinsaturados n-3 reduce la producción de citoquinas proinflamatorias por los macrófagos (James M. Y cols Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. Am. J. Clin Nutr 71 (Suppl)343S-8S, 2000) y mejora la inflamación y el daño en la mucosa (Nieto N. y cols. "Dietary polyunsaturated fatty acids improve histological and biochemical alterations in experimental ulcerative colitis". J. Nutr. 132; 11-19, 2002).

Por otro lado, muchos de los sistemas enzimáticos celulares, el transporte mitocondrial de electrones y la exposición a diversos factores ambientales son responsables de la formación a nivel celular de especies reactivas de oxígeno y otros radicales libres Uno de los factores más importantes en el sistema de detoxificación de estas especies es la vitamina E. A nivel de la membrana celular, su función fisiológica consiste en evitar que los radicales libres y oxidantes actúen sobre los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas celulares y las proteínas ricas en grupos tiol y del citoesqueleto. La ingesta diaria recomendada por el Consejo Nacional de Investigación de los Estados Unidos es de 10 mg/día de α -tocoferol o equivalentes en los varones adultos. No obstante se debe considerar también la cantidad de ácidos grasos poliinsaturados de la dieta, debido a la tendencia de éstos a sufrir peroxidación lipídica. Se ha sugerido que la cantidad adecuada es de 0,4 mg de α -tocoferol por cada gramo de ácido graso poliinsaturado. (Conocimientos actuales sobre nutrición. Ziegler E. Y Filer L. Organización Panamericana de la Salud 1997, pag 143).

Las fuentes más ricas en vitamina E son los aceites vegetales de soja, maíz, de semillas de algodón, cártamo..., mientras que el pescado y la grasa animal contienen poca cantidad de vitamina E. Sin embargo los aceites de pescado son más ricos en ácidos grasos poliinsaturados n-3.

El fármaco preferentemente encapsulado en los microgránulos objeto de la invención es la budesonida. Es un fármaco de elección para este tipo de patologías inflamatorias intestinales. Estudios comparativos de la eficacia de budesonida frente a mesalazina y otros corticoides pueden encontrarse en los artículos científicos de Thomsen,O.O. y cols: (Budesonide and mesalazine in active Crohn's disease: a comparison of the effects on quality of life, en Am-J-Gastroenterol. 97(3): 649-53, 2002) y en el de Plevy,-S-E. (Corticosteroid-sparing treatments in patients with Crohn's disease, en Am-J-Gastroenterol. 97(7): 1607-17, 2002). Su acción antiinflamatoria se basa en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, prostaciclinas y tromboxanos, productos de la acción de la ciclooxygenasa sobre el ácido araquidónico y de los leucotrienos por la acción de la fosfolipasa. Así mismo bloquea la formación de PAF, interleukinas y del factor de necrosis tumoral que producen las células inflamatorias endoteliales. La budesonida presenta menores efectos sistémicos que otros corticosteroides como prednisona y prednisolona debido a su baja biodisponibilidad sistémica (15%) fundamentalmente motivada por el efecto de primer paso que sufre a nivel hepático. Su nombre químico es la 16 α -17 α -butilideno-dioxi-11 β , 21-dihidroxipregna 1,4-dieno-3,20 diona y tiene un peso molecular de 430,55 ($C_{25}H_{34}O_6$). Posee un centro quiral en el atomo de carbono nº22, existiendo dos

isómeros, los epímeros R y S, que están presentes a partes iguales en la mezcla racémica de la budesonida.

En adición, otros fármacos de entre los siguientes, solos o en mezclas, utilizados en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias intestinales pueden ser encapsulados por el procedimiento de la invención: corticosteroides (prednisona, prednisolona, dexametasona, hidrocortisona....), salicilatos (Sulfasalazina, Mesalamina, Olsalazina, Balsalazida...), inmunosupresores (6-Mercaptoperquina, Azatioprina, Metotrexato y Ciclosporina....), antibioticos (Metronidazol y Ciprofloxacino...), inhibidores de COX-2 (nimesulida, meloxicam, celecoxib, rofecoxib), modificadores de la respuesta biológica.

El fármaco se interpone en el aceite, a una concentración que depende de la actividad y de la dosis necesaria para el tratamiento de la inflamación intestinal. Para la budesonida preferiblemente la concentración está comprendida entre 3 mg/ml a 9 mg/ml.

El aceite preferiblemente contiene ácidos grasos poliinsaturados y vitamina E y en él se encuentra disuelto o disperso el fármaco. El aceite previene las pérdidas de fármaco en el medio de preparación y permite un alto grado de encapsulación. El aceite también influye en el proceso de liberación del fármaco de la forma de dosificación.

El aceite se adiciona a la dispersión acuosa coloidal del polisacárido obteniéndose una emulsión óleo/acuosa por agitación o sonicación, que resulta estable por la propia viscosidad de la dispersión coloidal y las cualidades que como agente suspensor tiene el polisacárido. El aceite se selecciona entre las materias primas recogidas en la farmacopeas, aceites de: almendras, cacahuete, coco, colza, germen de trigo, girasol, hígado de bacalao, maíz, oliva, ricino, sésamo, soja.... Preferiblemente el aceite es aceite de hígado de bacalao, de soja, de colza.... con un contenido elevado, superior al 5%, de ácidos grasos poliinsaturados omega 3, o aceites enriquecidos con ácidos grasos poliinsaturados omega 3, de 18 a 22 átomos de carbono. La concentración de aceite consiste en 0,05g a 0,5g por ml de dispersión coloidal, preferentemente de 0,1 a 0,2 g de aceite por gramo de dispersión coloidal.

Los aceites vegetales contienen Vitamina E como antioxidante natural. En el aceite se puede añadir vitamina E, preferiblemente en concentraciones entre 0,05% y 0,5% expresada como α -tocoferol.

Los microgránulos se caracterizan por que consisten en una estructura de red tridimensional de un polisacárido, que se reticula por la acción de sales polivalentes (Ca, Mg, Zn....), que constituye su núcleo.

El polisacárido se selecciona entre el grupo siguiente: Ácido algínico y sus sales, pectina, agar, goma guar, carragenano, glucomanano, carboximetilcelulosa sódica, chitosan. Preferiblemente el polisacárido es un derivado del ácido algínico o de la pectina. La dispersión de polisacárido en agua tiene una concentración comprendida entre 0,1% y 10%, preferiblemente entre 1% y 5%.

Características del alginato se pueden encontrar en Pharmaceutical Excipients 2000. Ed. A.H. Kibbe. American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press.

En un ejemplo de encapsulación una mezcla de budesonida y vitamina E disuelta en un aceite, como aceite de ricino, se mezcla con una dispersión acuosa

de alginato sódico o pectinato sódico para formar una emulsión óleo/acuosa de gotículas de aceite disperso en el coloide. Para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias intestinales el contenido de budesonida en el aceite puede ser de 0,5% a 1,5% y de vitamina E, expresada en α -tocoferol de 0,05% a 0,5%. Esta mezcla se gotea sobre una solución acuosa de una sal divalente de concentración 0,5% a 30%, preferiblemente de 15 a 25%, como CaCl₂, formándose los microgránulos en el mismo instante por reticulación del alginato con los iones Ca²⁺, según el modelo de caja de huevos ("egg box"). Los microgránulos se mantienen en agitación en el medio de preparación (la solución salina) para permitir que los iones difundan al interior y la red se extienda a toda la masa del gel de polisacárido. Posteriormente se separan por filtración y se secan.

Es necesario que el fármaco llegue de forma adecuada a las zonas finales del tracto gastrointestinal para ejercer su acción localmente. En la presente invención esto se resuelve mediante un recubrimiento externo del núcleo central de polisacárido reticulado, con una mezcla de eudragit S100 y alginato. Los microgránulos se sumergen en una mezcla de alginato o de pectina y de un polímero entérico, preferentemente Eudragit S 100, en proporciones 50:0,5 (más preferiblemente 20:1). En el caso de incorporar los microgránulos en una forma sólida farmacéutica, el recubrimiento también puede ser en el exterior de la forma de dosificación. Las sustancias utilizadas para recubrir se seleccionan entre celulosa y sus diversos derivados (etilcelulosa, hidroxipropilmethylcelulosa, acetoftalato de celulosa....) y/o polimetacrilatos, como copolímeros de metilmetacrilato y etilacrilato, como ésteres con ácido metacrílico que contienen grupos carboxílicos que se transforman en carboxilatos a pH 5 a 7. Algunos son capaces de formar recubrimientos insolubles en agua capaces de resistir el jugo gástrico y otros que son insolubles en el intervalo de pH del tracto gastrointestinal.

El polímero metacrílico preferentemente es Eudragit S100, a concentraciones entre 1 y 10%, protege la formulación en las primeras porciones del tracto gastrointestinal y permite la liberación a pH>6. Así mismo, la liberación controlada del agente terapéuticamente activo se consigue por la acción de la microbiota existente en el contenido cecal, cuyos equipos enzimáticos producen la degradación del polisacárido, consiguiéndose una liberación en la zona colónica.

El material de recubrimiento está formado preferentemente por una dispersión acuosa de una mezcla de Eudragit S100 de concentración 5% y de alginato de concentración 1,5%, en proporciones entre 5:1 y 30:1, preferentemente 10:1.

La liberación se produce por acción del pH y de la flora bacteriana anaerobia. Para evaluar el efecto de la flora bacteriana anaerobia se realizó un ensayo de disolución en vaso, en tampón fosfato de pH 7,4, conteniendo un 4% de contenido cecal obtenido de ratas Wistar. Se apreció que la liberación de budesonida a partir de microgránulos sin recubrir se produce rápidamente a partir de una hora de incubación, tanto para los microgránulos de alginato como los de pectina.

En un ensayo de disolución en sistema de flujo continuo en gradiente de pH, el recubrimiento de microgránulos de alginato con alginato y Eudragit S100 impide la liberación de budesonida durante 4h a pH 2.

Los microgránulos se caracterizan en cuanto al tamaño entre 0,3 y 3 mm y su grado de encapsulación, que es superior al 80%, entre el 80% y el 90%.

También pueden ser obtenidos los microgránulos con la composición descrita por spray-drying o esferonización, lecho fluido, bombo u otro procedimiento de recubrimiento.

El procedimiento de preparación no requiere la utilización de disolventes orgánicos y la encapsulación es elevada.

Otro aspecto a destacar es que los microgránulos facilitan la dispersión del fármaco en la zona colónica y además los polisacáridos poseen propiedades bioadhesivas, lo que permite un extenso tapizado e impregnación de la mucosa del colon, posibilitando de esta forma un efecto antiinflamatorio más acusado del fármaco encapsulado.

Los sistemas de liberación controlada descritos en esta invención pueden ser administrados por vía oral incluidos en forma de dosificación orales, por ejemplo, de cápsulas gelatinosas duras o blandas, gránulos, pellets, producto liofilizado, comprimidos....

Modo de realización

La preparación de microgránulos conteniendo una cantidad apropiada de un fármaco, por ejemplo budesonida, destinados a liberarlo en la zona final del tracto gastrointestinal de acuerdo con la presente invención, se ilustra en los siguientes ejemplos o modos de realización, que no pretenden ser limitativos de su alcance:

Ejemplo 1

Microgránulos de alginato

Budesonida (3 mg) se interpone en 0,5 ml de aceite de ricino, de calidad farmacéutica, mediante sonificación durante 30 segundos. Una dispersión coloidal al 1,5% de alginato sódico, de calidad farmacéutica, se prepara humectando el polisacárido con glicerina y añadiendo la cantidad necesaria de agua, de calidad farmacéutica, a 30°C, agitando suavemente para evitar la interposición de aire y dejando en reposo hasta completa formación del gel. El sistema aceite de ricino/budesonida (0,5 ml) se mezcla con 5 ml de la dispersión acuosa de polisacárido mediante agitación en vortex a temperatura ambiente, formándose una emulsión óleo/acuosa, estabilizada por la viscosidad del gel de alginato y por sus propiedades como agente suspensor. Una solución de calcio cloruro al 25% peso/volumen se prepara disolviendo la cantidad apropiada de sal en 25 ml de agua de calidad farmacéutica. La emulsión del aceite en la dispersión acuosa del polisacárido se gotea, a través de un orificio de 1 mm de diámetro, sobre la solución de calcio cloruro, mantenida en agitación magnética. Las gotas del gel al caer en la disolución salina dan lugar a la reticulación del polisacárido con los iones calcio, formándose los microgránulos constituidos por un entramado en red en la que quedan atrapados los glóbulos de aceite con la budesonida. Los microgránulos aunque se forman inmediatamente se mantienen en agitación durante 15 minutos para favorecer la difusión de los iones calcio y permitir que la reticulación se produzca en la totalidad de la masa de gel.

Posteriormente se separan los microgránulos y se dejan secar a temperatura ambiente en un desecador.

Recubrimiento entérico

Se prepara una disolución acuosa de pH 7 de Eudragit S100 al 5%. La mezcla de recubrimiento se obtiene añadiendo a 20 ml de esta disolución de Eudra-

git S100 3 ml de una dispersión acuosa de alginato al 1,5%. Los microgránulos se recubren sumergiéndoles en la mezcla de recubrimiento durante 15 minutos, manteniéndolos en agitación. A continuación se filtran y se dejan secar durante 24 horas en un desecador a temperatura ambiente.

Ejemplo 2

Microgránulos de pectina

Se utiliza pectina de calidad USP con un adecuado grado de metoxilación.

Budesonida (3 mg) se interponen en 0,5 ml de aceite de ricino, de calidad farmacéutica, mediante sonicación durante 30 segundos. Una dispersión coloidal al 5% de pectina, de calidad farmacéutica, se prepara humectando el polisacárido con glicerina y añadiendo la cantidad necesaria de agua, de calidad farmacéutica, a 30°C, agitando suavemente para evitar la interposición de aire y dejando en reposo hasta completa formación del gel. El sistema aceite de ricino/budesonida (0,5 ml) se mezcla con 5 ml de la dispersión acuosa de polisacárido mediante agitación en vortex a temperatura ambiente, formándose una emulsión óleo/acuosa. Una solución de calcio cloruro al 25% peso/volumen se prepara disolviendo la cantidad apropiada de sal en 25 ml de agua de calidad farmacéutica. La emulsión del aceite en la dispersión acuosa del polisacárido se gotea, a través de un orificio de 1 mm de diámetro sobre la solución de calcio cloruro, que se mantiene en agitación magnética. La pectina al reaccionar con los iones calcio forma un entramado en red en la que quedan atrapados los glóbulos de aceite con la budesonida. Los microgránulos se transfieren a un matraz con 25 mL de glutaraldehido 0,2%, y se mantienen en agitación durante 15 minutos. A continuación los microgránulos se separan y se dejan secar a temperatura ambiente en un desecador.

Recubrimiento entérico

Se prepara una disolución acuosa de pH 7 de Eudragit S100 al 5%. La mezcla de recubrimiento se obtiene añadiendo a 20 ml de esta disolución de Eudragit S100 3 ml de una dispersión acuosa de alginato al 1,5%. Los microgránulos se recubren sumergiéndoles en la mezcla de recubrimiento durante al menos 15 minutos, manteniéndolos en agitación. A continuación se filtran y se dejan secar durante 24 horas a temperatura ambiente.

Para conocer el grado de encapsulación, una cantidad exactamente pesada de microgránulos se dispersa en etanol 40% (12 ml), y su estructura se rompe con un homogeneizador de turbina (Ultraturrax) durante 1 min. a 13.500 r.p.m. Seguidamente se centrifuga a 8.000 r.p.m. durante 5 min., y en el líquido alcohólico sobrenadante se analiza el contenido de budesonida por cromatografía líquida (HPLC). También se valora el medio de preparación para calcular la cantidad de budesonida no encapsulada.

El tamaño de los microgránulos se determina por microscopía óptica. El estudio morfológico de la superficie y de la estructura interna de los microgránulos se realiza mediante microscopía electrónica de barrido (SEM), desecando la muestra, previamente, a vacío y recubriendola con una película de oro de 25 µm de espesor.

Se realizaron ensayos de cesión de los microgránulos a 37°C utilizando un dispositivo de flujo continuo formado por una célula de ultrafiltración (10 mL), provista de un sistema de agitación magnética, con una membrana de 25 mm y 3 µm de diámetro de

poro en su base (Nucleopore®). Una bomba peristáltica (minipuls 3, Wilson, Francia) impulsa a un flujo de 0,06ml/min. una solución reguladora de pH y el líquido eluido se recoge en un colector de fracciones FC-203B (Wilson, EEUU) cada 30 minutos durante 4 horas y posteriormente cada 60 minutos. En la celda se introduce una solución del fármaco o los núcleos de alginato o pectina cargados con Budesonida (100 µg). El medio de disolución estaba compuesto de Na₂HPO₄, K H₂PO₄ y NaCl en distintas proporciones para generar el siguiente gradiente: las 2h primeras pH=2, entre la 2a y 4a h pH=6,8 y hasta 24 h pH=7,4. El líquido recogido en los tubos se analizó por HPLC a 245 nm para determinar la cantidad de fármaco eluido. Esta cantidad de fármaco encontrada en el líquido eluido de la celda está condicionada por las características de la propia celda. De forma que para poder determinar el verdadero perfil de liberación del fármaco de los microgránulos es preciso realizar un tratamiento matemático de deconvolución numérica entre las concentración de fármaco eluido en cada caso, frente a la curva obtenida, en las mismas condiciones, con una solución de budesonida.

El efecto de la flora intestinal se evaluó mediante un ensayo de disolución en vaso con 100 ml de solución tampón de fosfatos (pH 6,8) a la que se añade el contenido cecal extraído de ratas Wistar, en una proporción del 4%. Este medio de disolución se satura con CO₂ para mantener condiciones anaerobias favorables a la flora microbiana. En un cestillo de acero inoxidable se introduce una cantidad de microgránulos cuyo contenido en budesonida asegure las condiciones sink (solubilidad en agua 25 µg/ml). El cestillo se hace girar a una velocidad de 100 rpm. cada hora se extraen 2 ml del medio de incubación, que se reponen con nueva solución tampón de fosfatos. Después de centrifugar a 11.000 rpm la muestra extraída del medio de disolución, la cantidad de budesonida disuelta se valora mediante cromatografía líquida (HPLC).

Descripción de las figuras

Para una mejor comprensión de la invención se presenta en la figura 1 la sección transversal de un microgránulo. Los microgránulos comprenden un núcleo (1) y una cubierta (2). El núcleo contiene una matriz de polisacárido reticulado (3) donde se encuentran encapsuladas las gotículas de la fase oleosa (4), que consisten en un aceite vegetal o de pescado, con ácidos grasos poliinsaturados, un antioxidante natural y un agente activo farmacéutico. La cubierta (2) comprende un polímero entérico, cuya solubilidad depende del pH, y un polisacárido, que es degradado por la acción de las bacterias que se localizan en el colon.

Las figuras siguientes corresponden a los resultados obtenidos en los ensayos de liberación *in vitro*, realizados de acuerdo con los dos procedimientos descritos anteriormente, con microgránulos con núcleo de alginato o de pectina, recubiertos y sin recubrir.

El resultado del ensayo de liberación en célula de flujo continuo correspondiente a los microgránulos de alginato sin recubrir, se muestran en la figura 2. En ella se representa el porcentaje de fármaco liberado de los microgránulos en función del tiempo. Como eluyente se han utilizado las disoluciones salinas, cuya composición también se ha expuesto anteriormente, que permiten generar un gradiente de pH entre 2 y 7,4 unidades. Para obtener la curva de la figura se ha realizado la correspondiente deconvolución numérica entre los resultados obtenidos con los microgránulos

de alginato sin recubrir y los que se obtuvieron cuando en la celda se introduce una disolución de budesonida.

En la figura 3 se muestra el porcentaje de fármaco liberado en función del tiempo, en el caso de realizarse el ensayo con microgránulos de alginato recubiertos con Eudragit S100 y alginato. El retraso que se observa en la liberación se debe a que el recubrimiento impide que dicho proceso comience cuando el medio es ácido, como ocurre en las primeras horas del ensayo, en que el valor del pH es de 2.

Los resultados de liberación correspondientes a los microgránulos de pectina se muestran en las figuras 5 y 6. Corresponden respectivamente, al porcentaje de fármaco liberado por los microgránulos sin recubrir y recubiertos con Eudragit S100 y alginato en el ensayo de liberación en flujo continuo con gra-

diente de pH.

La influencia que tiene la flora intestinal en la liberación se evaluó mediante un ensayo de disolución en vaso con 100 ml de solución tampón de fosfatos (pH 6,8) a la que se añade el contenido cecal extraído de ratas Wistar, en una proporción del 4%.

En la figura 4 se muestra el resultado del ensayo de disolución realizado con núcleos compuestos de una matriz de alginato reticulado cargados con budesonida.

La figura 7 muestra el resultado del ensayo de disolución realizado con núcleos compuestos de una matriz de pectina reticulada cargados con budesonida, al incubarlos en un medio de pH regulado (tampón fosfato pH=6,8) con flora bacteriana intestinal.

En ambas figuras, 4 y 7, se aprecia cómo la flora bacteriana provoca una rápida liberación del fármaco.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Microgránulos reticulados biodegradables, que contienen un aceite farmacéutico, como sistema para la administración oral de fármacos o agentes activos farmacéuticos, para dirigirlos a la porción final del trato gastrointestinal para el tratamiento, fundamentalmente, de enfermedades inflamatorias intestinales, y que se **caracteriza** porque la formulación de dichos microgánulos contiene:

- un agente o agentes activos farmacéuticos
- un aceite vegetal o de pescado o una mezcla de ambos, que contiene ácidos grasos poliinsaturados
- un antioxidante natural
- un polisacárido capaz de ser reticulado por la acción de cationes polivalentes
- un recubrimiento formado por una mezcla de un polímero entérico y un polisacárido que se degrada por la flora microbiana del intestino.

2. Microgránulos reticulados biodegradables, según la reivindicación 1, **caracterizados** por comprender un núcleo, que contiene una matriz de polisacárido reticulado en la que se encapsulan las gotículas de un aceite vegetal o de pescado contenido ácidos grasos poliinsaturados, un antioxidante natural y un agente activo farmacéutico, y una cubierta, que comprende un polímero entérico, cuya solubilidad depende del pH, y un polisacárido, que se degrada por la acción de las bacterias que se localizan en el colon.

3. Microgránulos reticulados biodegradables, según las reivindicaciones 1 y 2 **caracterizados** por ser la budesonida el agente activo farmacéutico.

4. Microgránulos reticulados biodegradables, según las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizados** porque el aceite o mezcla de aceites de calidad farmacéutica, que contiene, se selecciona entre las materias primas recogidas en las Farmacopeas, aceites de: almendras, cacahuete, coco, colza, germen de trigo, girasol, hígado de bacalao, maíz, oliva, ricino, sésamo, soja.

5. Microgránulos reticulados biodegradables, según las reivindicaciones 1, 2 y 4, **caracterizados** porque el aceite o mezcla de aceites contiene ácidos grasos poliinsaturados omega 3 de 18 a 22 átomos de carbono, con un porcentaje superior al 5%.

6. Microgránulos reticulados biodegradables, según las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizados** por contener como antioxidante natural el α -tocoferol o sus ésteres, en concentraciones entre 0,05% y 0,5% expresada como α -tocoferol.

7. Microgránulos reticulados biodegradables, según las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizados** porque el núcleo se obtiene por reticulación de una mezcla formada por una fase oleosa, que contiene el aceite, el fármaco y el antioxidante, y una dispersión coloidal de un polisacárido natural, al poner en contacto dicha mezcla con una solución de sales divalentes de concentración 0,5 a 30%.

8. Microgránulos reticulados biodegradables, según la reivindicación 7, **caracterizados** por tener una concentración de fase oleosa que está comprendida entre 0,05g. a 0,5g. por ml de dispersión coloidal.

9. Microgránulos reticulados biodegradables, de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizados** porque el polisacárido es de calidad farmacéutica y se selecciona entre el grupo siguiente: Ácido algínico y sus sales, pectina, agar, goma guar, carragenano, glucomanano, carboximetilcelulosa sódica, chitosan. Preferiblemente el polisacárido es un derivado del ácido

algínico o de la pectina. La dispersión de polisacárido en agua tiene una concentración comprendida entre 0,1% y 10%.

10. Microgránulos reticulados biodegradables, según las reivindicaciones anteriores, **caracterizados** porque a los núcleos de los microgránulos se les dota de una cubierta, para dirigir y liberar el agente activo en la zona final del trato gastrointestinal, mediante inmersión de dichos núcleos en un medio líquido que contiene los materiales de cubierta y secado posterior, o también mediante nebulización (spray-drying), esferonización, lecho fluido, recubrimiento en bombo u otro procedimiento de recubrimiento.

11. Microgránulos reticulados biodegradables, de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizados** porque el recubrimiento comprende una mezcla de un polímero entérico, el cual se disuelve en el intestino, y de un polisacárido natural, de acuerdo con la reivindicación 9, que se degrada por la flora bacteriana del intestino grueso. Preferentemente, el material de recubrimiento está formado preferentemente por una dispersión acuosa de una mezcla de Eudragit S100 de concentración 5% y de alginato de concentración 1,5%, en proporciones entre 5:1 y 30:1.

12. Microgránulos reticulados biodegradables, de acuerdo con la reivindicación 11, **caracterizados** porque el polímero entérico, se seleccionan entre celulosa y sus diversos derivados (etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acetotálatato de celulosa....) y/o polimetacrilatos, como copolímeros de metilmetacrilato y etilacrilato, como ésteres con ácido metacrílico que contienen grupos carboxílicos que se transforman en carboxilatos a pH 5 a 7.

13. Microgránulos reticulados biodegradables, de acuerdo con las reivindicaciones 7, 8 y 9, **caracterizados** porque dichos microgránulos con el recubrimiento definido en las reivindicaciones 11 y 12, tienen un tamaño comprendido entre 0,3 a 3 mm.

14. Microgránulos reticulados biodegradables, según las reivindicaciones 11, 12 y 13, **caracterizados** porque el recubrimiento impide la liberación en el estómago.

15. Microgránulos reticulados biodegradables, según las reivindicaciones 11, 12 y 13, **caracterizados** porque el recubrimiento permite la liberación del agente activo en el intestino grueso.

16. Microgránulos reticulados biodegradables, según la reivindicaciones anteriores, **caracterizados** porque aportan a la mucosa del intestino grueso ácidos grasos poliinsaturados n-3, los cuales coadyuvan a la acción del fármaco.

17. Microgránulos reticulados biodegradables, según la reivindicaciones anteriores, **caracterizados** porque aporta a la mucosa del intestino grueso, antioxidantes naturales los cuales evitan que los radicales libres y oxidantes actúen sobre los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas celulares y las proteínas ricas en grupos tiol y delcitoesqueleto.

18. Microgránulos reticulados biodegradables, según las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizados** porque el agente activo farmacéutico es un costicosteroide.

19. Microgránulos reticulados biodegradables, según la reivindicación 1 y 2, **caracterizados** porque el agente activo farmacéutico es un salicilato.

20. Microgránulos reticulados biodegradables según la reivindicación 1 y 2, **caracterizados** porque el agente activo farmacéutico es un inhibidor de la COX2.

21. Forma farmacéutica de dosificación oral (cápsula dura, cápsula blanda, comprimidos, sobres, bolsas....) **caracterizada** por contener una cantidad

adecuada de microgránulos según las reivindicación anteriores.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 228 243 A1

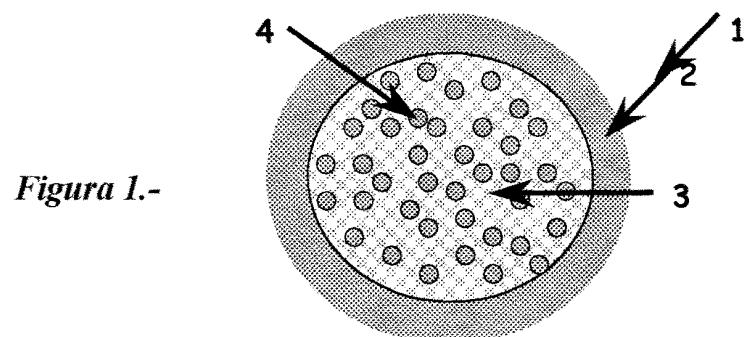


Figura 1.-

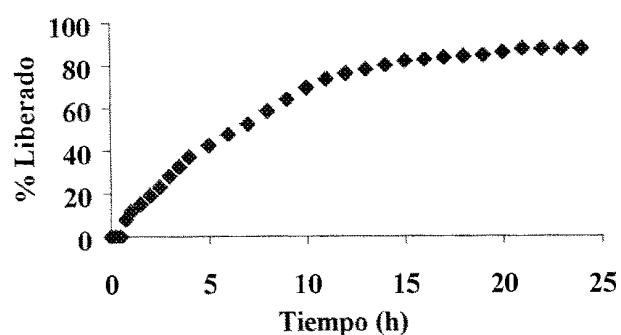


Figura 2.-

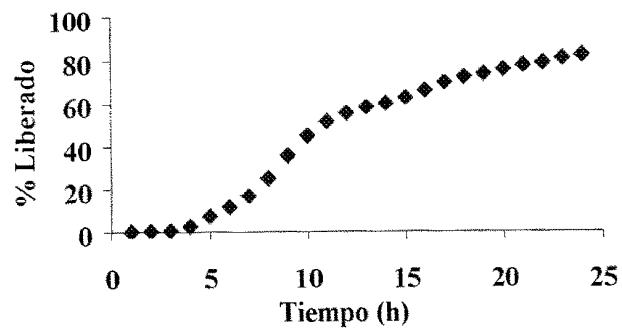


Figura 3.-

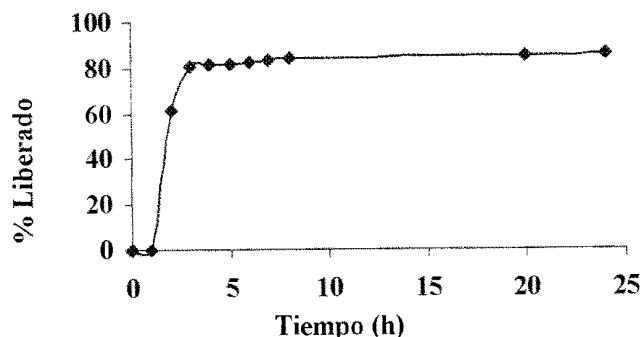


Figura 6.-

ES 2 228 243 A1

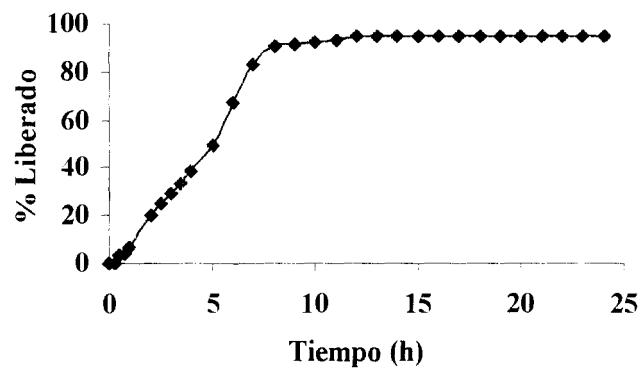


Figura 4.-

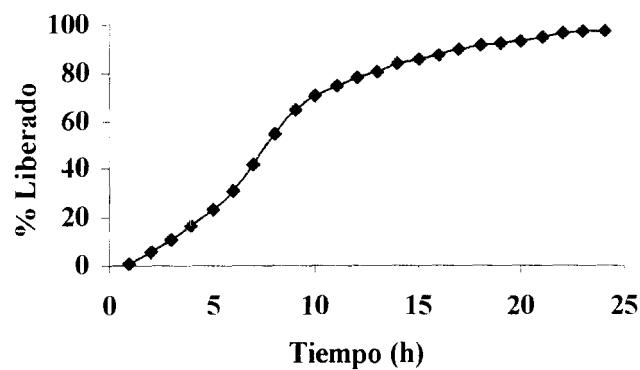


Figura 5.-

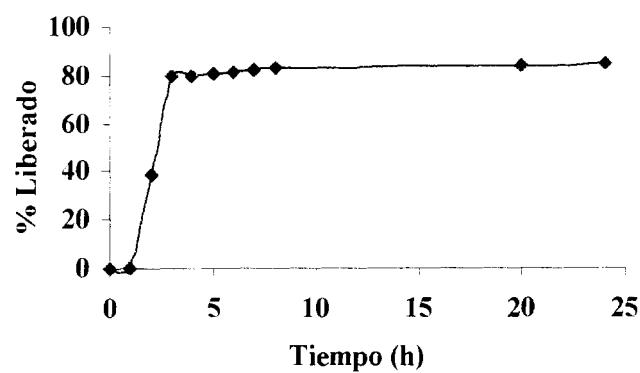
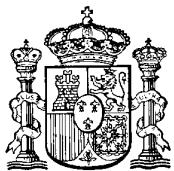


Figura 7.-



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

- (11) ES 2 228 243
(21) N° de solicitud: 200300744
(22) Fecha de presentación de la solicitud: **28.03.2003**
(32) Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

(51) Int. Cl.⁷: A61K 9/52

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	EP 480729 A1 (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY) 15.04.1992, página 3, línea 12 - página 4, línea 21.	1-21
A	US 4389419 A (LIM et al.) 21.06.1983, columna 1, línea 34 - columna 4, línea 8.	1-21
A	WO 9727843 A1 (ADVANCED POLYMER SYSTEMS, INC.) 07.08.1997, página 2, línea 29 - página 17, línea 20.	1-21
A	US 5849327 A (BERLINER et al.) 15.12.1998, columna 1, línea 58 - columna 5, línea 65.	1-21

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe 04.03.2005	Examinador N. Vera Gutiérrez	Página 1/1
--	---------------------------------	---------------