

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 062**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00

(2006.01)

A61K 9/16

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07808579 .2**

96 Fecha de presentación: **14.09.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2061427**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.05.2009**

54

Título: **GRANULADO QUE CONTIENE UNA SUSTANCIA FARMACÉUTICAMENTE ACTIVA Y UN EMULSIONANTE Y MÉTODO PARA SU PRODUCCIÓN.**

30

Prioridad:
15.09.2006 EP 06120741

73

Titular/es:
**ECHO PHARMACEUTICALS B.V.
RIJNSKADE 16A
1382GS WEESP, NL**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.12.2011

72

Inventor/es:
**PELLIKAAN, Hubert Clemens;
VERMEULEN, Pieter Sebastiaan;
BENDER, Johannes Caspar Mathias Elizabeth y
FERNANDEZ CID, Maria Vanesa**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.12.2011

74

Agente: **Tomas Gil, Tesifonte Enrique**

ES 2 370 062 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

Granulado que contiene una sustancia farmacéuticamente activa y un emulsionante y método para su producción

Campo técnico de la invención

5 [0001] La presente invención se refiere a un granulado que contiene una sustancia farmacéuticamente activa y un emulsionante. Los granulados de la presente invención son especialmente adecuados para su uso en las unidades de dosificación que se destinan a la administración transmucosa (bucal, sublingual, oral, nasal, pulmonar, rectal, intravaginal o intrauterina).

[0002] La invención también proporciona un método para la producción de dicho granulado.

10

Antecedentes de la invención

[0003] Para que las sustancias farmacéuticamente activas puedan ofrecer un efecto sistémico farmacéutico, después de la administración dichas sustancias farmacéuticamente activas deben ser absorbidas en el flujo sanguíneo. En particular, si se administran sustancias farmacéuticas de forma transmucosa, es importante que la sustancia farmacéuticamente activa se libere rápidamente desde una unidad de dosificación farmacéutica en el entorno acuoso que se encuentra próximo al tejido mucoso, de modo que pueda ser absorbida por dicho tejido mucoso. Especialmente cuando una sustancia farmacéuticamente activa es esencialmente insoluble en agua o tiene mala hidrodispersabilidad, plantea un gran reto la formulación de un sistema de suministro que consiga liberación rápida de la sustancia farmacéuticamente activa en el fluido mucoso de manera que permita absorción eficaz de la sustancia farmacéuticamente activa por el tejido mucoso.

[0004] El documento US 4,840,799 describe un proceso para la preparación de un núcleo de desintegración rápida que comprende un compuesto farmacéuticamente activo, comprendiendo dicho proceso la adición un emulsionante/agente tensoactivo a una solución del compuesto farmacéuticamente activo en una mezcla de agua:alcohol para formar una composición bombeable, sometiendo la composición bombeable a un intenso tratamiento en un aparato seleccionado a partir del homogenizador, el molino coloidal, el triturador de perlas, y el triturador de guijarros, donde la composición se distribuye sobre una cama de, al menos, un material sólido con una gran área de superficie efectiva y con propiedades de no-uni6n al dicho compuesto farmacéuticamente activo para formar un aglomerado y secar el aglomerado para formar un granulado con forma irregular o esférica.

[0005] El documento WO 97/36577 describe una composici6n lipídica sólida seca que comprende: un primer componente de una sustancia lipofílica en una cantidad suficiente como para proporcionar un efecto terapéutico al ser administrado a un mamífero; un segundo componente de un lípido formado por, al menos, una grasa sólida; y un tercer componente de, al menos, un fosfolípido, donde los componentes segundo y tercero est6n presentes en una cantidad suficiente para aumentar la biodisponibilidad de la sustancia lipofílica al administrársela al mamífero. Se dice que las sustancias lipofílicas contienen drogas.

35 Algunos ejemplos de sustancias lipofílicas son los cannabinoides, las hormonas y las vitaminas.

Se dice que las composiciones de lípidos sólidos secos descritas en el WO 97/36577 son útiles para la dispensa oral de sustancias lipofílicas. Más en particular, se dice que las composiciones de lípidos sólidos secos han mostrado una imprevista alta eficiencia de carga de fármaco y una mejorada biodisponibilidad oral para los compuestos lipofílicos.

[0006] El documento WO 97/36577 también describe un método para la producción de la composici6n de lípidos sólidos secos anteriormente mencionada, dicho método comprendiendo:

- disolver los tres componentes en un solvente adecuado orgánico;
- evaporar el solvente hasta quedar completamente seco;
- hidratar la mezcla de lípido sólido seco resultante con una fase acuosa para obtener una dispersi6n de lípidos en agua;
- 45 • homogeneizar la dispersi6n de lípidos resultante para reducir el tamaño de la partícula hasta tamaño submicrómico; y
- secar la dispersi6n homogeneizada para formar la mezcla de fármaco seco de lípidos.

[0007] El documento US 4,719,239 describe un sistema farmacéutico de varios componentes para uso transdérmico (sistémico) de agentes lipofílicos activos, que comprende:

- 0,1-15 % en peso de agente activo sólido o hasta 65 % en peso de agente activo líquido;
- 50 • 1-50 % en peso de tensoactivo;
- 0-80 % en peso de cotensoactivo; y
- 0-85 % en peso de componentes oleosos,

siendo la suma del cotensioactivo y los componentes oleosos de al menos un 2,5 % en peso. Los granulados no se mencionan.

[0008] El documento US 5,342,625 describe composiciones farmacéuticas formadas por una ciclosporina, un componente de fase hidrofílica, un componente de fase lipofílica y un tensioactivo, siendo dicha composición un preconcentrado de microemulsión que, al diluirse en agua, puede proporcionar una microemulsión de aceite en agua. En el documento US 5,342,625 se establece que las formas de dosificación adecuadas para la administración oral incluyen, por ejemplo, líquidos, granulados y similares. Las formas de dosificación preferidas son las unitarias, como por ejemplo las formas encapsuladas o en tabletas, en particular, las formas encapsuladas de gelatina blanda o dura.

[0009] El documento US 6,054,136 describe una composición sustancialmente anhidro farmacéutica para administración oral que sea capaz de formar una microemulsión in situ con el fluido biológico del cuerpo. Esta composición farmacéutica está formada por:

- i. una fase lipofílica que consiste en una mezcla de ésteres de ácidos grasos y glicéridos;
- ii. un tensioactivo con un HLB inferior a 16, elegido a partir del grupo que comprende glicéridos poliglicolizados y ésteres oleicos de poliglicerol;
- iii. un cotensioactivo elegido del grupo formado por ésteres láuricos de propilenoglicol, ésteres oleicos de poliglicerol y etil diglicol; y
- iv. un ingrediente farmacéuticamente activo.

[0010] En la patente estadounidense se observa que la composición farmacéutica descrita forma una microemulsión en presencia del fluido fisiológico del estómago y del intestino del cuerpo humano o animal, sin necesidad de suministrar una fase externa hidrofílica para producir esta microemulsión. En ningún momento se habla de granulados.

[0011] El documento WO 2007/024133, publicado después de la fecha de prioridad de la presente solicitud de patente, describe un proceso para la preparación de encapsulados. Este proceso emplea:

- una emulsión bombeable que comprende (i) una fase continua que contiene un solvente y un soluto formador de matriz disuelto en dicho solvente y (ii) una fase dispersa;
- un extractante que comprende gas supercrítico, subcrítico o licuado; dicho solvente siendo sustancialmente más soluble en el extractante que el soluto formador de matriz y que comprendiendo dicho proceso los siguientes pasos:
 - a. combinar la emulsión bombeable con el extractante bajo condiciones de mezcla;
 - b. permitir la formación de encapsulados de partículas en los que la fase dispersa se reviste con una matriz sólida del soluto formador de matriz;
 - c. reunir los encapsulados y separarlos del extractante.

[0012] El ejemplo 2 de esta solicitud de patente internacional describe la preparación de un encapsulado de una emulsión con 11,15 g de inulina, 30 ml de agua, 1,62 g de polvo de lactosuero, 1,0 g de Tween-20 y 5,98 g de cannabis fundido. Se pulverizó esta emulsión junto con CO₂ a través de una boquilla de doble fluido en un depósito presurizado de alta presión (6 litros). Se calentó el depósito con una envoltura a 40°C y se presurizó a 30 bar. De esta forma se obtuvo un encapsulado seco.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0013] Los inventores han desarrollado un granulado que contiene al menos 0,1 % en peso de una sustancia farmacéuticamente activa y que puede ser ventajosa para el uso en la producción de unidades de dosificación farmacéuticas para suministro transmucoso. En particular, los granulados de la presente invención permiten la producción de unidades de dosificación transmucosa que muestran una mayor solubilidad y/o una mejor biodisponibilidad de la sustancia farmacéuticamente activa.

[0014] Los granulados de la presente invención se caracterizan, además, por que tienen un diámetro medio ponderado en volumen de 1-200 µm, en el que se encuentra una cantidad sustancial, es decir, un mínimo de 10 % del peso de emulsionante seleccionado a partir del grupo formado por ésteres de ácido graso de azúcar, mono-glicéridos, diglicéridos, éster de ácido diacetil tartárico de monoglicérido, ésteres de ácido diacetil tartárico de diglicérido, ésteres de poliglicerol, estearoil lactilato de calcio, estearoil lactilato de sodio y combinaciones de los mismos; y entre 0 y 89,9 % en peso de un sacárido hidrodispersable, representando la combinación de la sustancia farmacéuticamente activa, del emulsionante y el sacárido hidrodispersable al menos 60 % en peso del granulado; donde el granulado es monofásico o está formado por una fase dispersa que contiene la sustancia farmacéuticamente activa. Dicha fase dispersa tiene un diámetro medio ponderado en volumen inferior a 300 nm.

[0015] Los granulados de la presente invención ofrecen la ventaja de que, tras su administración, la sustancia farmacéuticamente activa se libera de forma rápida y completa en el líquido biológico situado cerca del tejido mucoso, incluso si dicha sustancia activa per se es esencialmente insoluble en agua o tiene mala hidrodispersabilidad. Aunque los inventores no desean basarse en la teoría, se cree que la combinación de la particular naturaleza de los granulados, el diámetro relativamente pequeño de los gránulos y el alto contenido emulsionante facilitan inmensamente la dispersión

de la sustancia farmacéuticamente activa en el líquido biológico. Además, si la sustancia farmacéuticamente activa es esencialmente insoluble en agua, el emulsionante estimula la formación de una microemulsión muy fina de la sustancia en el líquido biológico, permitiendo así la absorción rápida de dicha sustancia por el tejido mucoso.

[0016] El emulsionante, además de ayudar a suministrar la sustancia farmacéuticamente activa, también sirve para proteger la sustancia farmacéuticamente activa de la degradación por oxígeno, luz ultravioleta, sustancias reactivas y/o humedad.

[0017] Los inventores también han desarrollado un proceso para la preparación de un granulado con una sustancia farmacéuticamente activa. Este proceso emplea:

- una emulsión bombeable formada por (i) una fase continua con al menos 30 % del peso de un solvente polar y (II) una fase dispersa con al menos 10 % en peso de un emulsionante y al menos 0,1 % en peso de una sustancia farmacéuticamente activa;

- un extractante formado por al menos 60 % en peso de un gas supercrítico, subcrítico o licuado; dicho solvente es sustancialmente más soluble en el extractante que el emulsionante; el proceso tiene los siguientes pasos:

a. combinar la emulsión bombeable con el extractante bajo condiciones mezcladoras;

b. permitir la formación de gránulos que contengan el emulsionante y la sustancia farmacéuticamente activa;

c. reunir los gránulos y separarlos del extractante.

DEFINICIONES

[0018] El término "granulado", como se utiliza en este caso, se refiere a un material particulado formado por partículas diferenciadas. Las partículas diferenciadas del granulado de la presente invención contienen tanto el emulsionante como la sustancia farmacéuticamente activa.

[0019] El término "monofásico", como se utiliza en este caso, se refiere a un granulado que esencialmente consiste en una única fase lipofílica. En esta única fase lipofílica, la sustancia farmacéuticamente activa y el emulsionante pueden estar presentes en forma de solución (sólida) o de dispersión molecular. Así, un granulado monofásico de la presente invención no contiene dos o más fases inmiscibles, por ejemplo, un lipofílico y una fase hidrofílica. Una "dispersión molecular" es una dispersión en la que la fase dispersa está formada por moléculas individuales. Si las moléculas son menores del tamaño coloidal, el resultado es una solución real.

[0020] El término "emulsionante", como se utiliza en este caso, se refiere a un componente activo de superficie formado por una o más sustancias con una parte iónica o polar y una no polar, como por ejemplo la parte alifática, cuyo componente activo de superficie es capaz de estabilizar una emulsión, especialmente una emulsión de aceite en agua. Se desea especificar que la presente invención abarca el uso de un emulsionante con dos o más sustancias activas de superficie, sobre todo una combinación de un emulsionante de aceite en agua y un coemulsionante.

[0021] El término "emulsionante de A/A", como se utiliza en este caso, se refiere a un componente activo de superficie que facilita la emulsión de aceite en agua. Típicamente, los emulsionantes de aceite en agua muestran un valor HLB de 3-7.

[0022] El término "coemulsionante", como se utiliza en este caso, se refiere a un componente activo de superficie con carácter hidrofóbico que es capaz de aumentar las propiedades de emulsión de aceite en agua de un emulsionante de aceite en agua con el que se combina. Típicamente, los coemulsionantes muestran un valor HLB de al menos 8.

[0023] El término "sacárido", como se utiliza en este caso, abarca monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos formados por entre 3 y 10 componentes de azúcar y polisacáridos formados por al menos 11 componentes de azúcar.

[0024] El término "administración transmucosa", como se utiliza en este caso, se refiere a un modo de administración en el que una unidad de dosificación que contiene la sustancia farmacéuticamente activa se coloca o se lleva cerca de un tejido mucoso donde la sustancia farmacéuticamente activa ejerce su efecto farmacéutico tras ser absorbida por dicho tejido mucoso. Algunos ejemplos de administración transmucosa son: bucal, sublingual, oral, nasal, pulmonar, rectal, administración intravaginal e intrauterina.

[0025] El término "unidad de dosificación transmucosa" se refiere a una unidad de dosificación que se diseña para la administración transmucosa de una sustancia farmacéuticamente activa que se encuentra en ésta.

[0026] El término "oral", como se utiliza en este caso, a menos que se indique de otra manera, se refiere a un modo de administración que implica la inserción de una unidad de dosificación farmacéutica en o a través de la boca. Entre los ejemplos de administración oral se incluye la administración sublingual, la peroral y la bucal.

[0027] El término "peroral", como se utiliza en este caso, se refiere a un modo de administración que implica la ingestión de la unidad de dosificación sin periodo de permanencia significativa en la cavidad bucal.

[0028] El término "gas subcrítico", como se utiliza en este caso, se refiere a un gas comprimido que no se encuentra ni en un estado supercrítico ni licuado, sino que se ha presurizado a al menos 10 bar, preferiblemente a al menos 20 bar.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0029] Un aspecto de la presente invención es un granulado con un diámetro medio ponderado en volumen de 1-200 μm y que contiene:

- al menos 0,1 % en peso de una sustancia farmacéuticamente activa;
- al menos 10 % en peso de emulsionante seleccionado del grupo formado por ésteres de ácido graso de azúcar, monoglicéridos, diglicéridos, éster de ácido diacetil tartárico de monoglicérido, ésteres de ácido diacetil tartárico de diglicérido, ésteres de poliglicerol, estearoil lactilato de calcio, estearoil lactilato de sodio y combinaciones de los mismos; y
- 0-89,9 % en peso de un sacárido hidrodispersable;
- la combinación de la sustancia farmacéuticamente activa junto con el emulsionante y el sacárido hidrodispersable representan al menos el 60 % del peso del granulado;

siendo el granulado monofásico o bien formado por una fase dispersa que contiene la sustancia farmacéuticamente activa, dicha fase dispersa tiene un diámetro medio ponderado de volumen inferior a 300 nm, preferiblemente inferior a 100 nm.

[0030] De acuerdo con la forma de realización preferida, el presente granulado es un polvo suelto. Preferiblemente, el presente granulado tiene un diámetro medio ponderado en volumen de al menos 3 μm , más preferiblemente de al menos 5 μm . El diámetro medio ponderado en volumen del granulado no excede de 100 μm , más preferiblemente de 80 μm . El diámetro medio ponderado de volumen del granulado se puede determinar de forma adecuada mediante métodos de análisis de imagen.

[0031] Además de la sustancia farmacéuticamente activa y del emulsionante, el presente granulado puede contener otros componentes tales como antioxidantes, conservantes, grasa, cera, más sustancias farmacéuticamente activas, etc.

[0032] Según una forma de realización de la presente invención, el presente granulado es un granulado monofásico. Como se explicó antes, el granulado monofásico de la presente invención puede tomar la forma de una solución o una dispersión molecular. Preferentemente, el granulado monofásico está formado por una única fase lipofílica en forma de una solución (real). En el granulado monofásico o en la presente invención, la sustancia farmacéuticamente activa y el emulsionante juntos representan, al menos, el 60 % del peso del granulado. Según una forma de realización preferida, las sustancias farmacéuticamente activas y el emulsionante juntos representan, al menos, el 80 % del peso del presente granulado.

[0033] La presente invención acepta el uso de una gran variedad de emulsionantes. Preferentemente, el emulsionante empleado según la presente invención es un emulsionante no iónico.

[0034] Según otra forma de realización preferida, el emulsionante está formado por un éster que contiene entre 1 y 4 residuos de ácido graso C_{6-24} . Estos residuos de ácido graso se encuentran en la parte lipofílica del emulsionante.

[0035] El emulsionante empleado en este granulado contiene, llegado el caso, al menos un grupo de hidróxilo libre, preferiblemente, al menos dos grupos de hidróxilo libre. Los grupos de hidróxilo libre se encuentran en la parte hidrofílica del emulsionante.

[0036] La hidrofilia y lipofilia son diferentes emulsionantes, y el equilibrio entre los dos se denomina valor HLB. Los valores HLB pueden oscilar entre 0 y 20. Un emulsionante con mayor lipofilia muestra un HLB inferior, mientras que una hidrofilia más alta tiene como consecuencia un HLB más alto. Según una forma de realización especialmente preferida, el emulsionante contiene un emulsionante de aceite en agua con un valor HLB superior a 6, más preferiblemente de entre 8 y 18. Además del emulsionante mencionado de aceite en agua, el emulsionante puede también contener un coemulsionante, especialmente un coemulsionante con un HLB de no más de 6.

[0037] Según una forma de realización especialmente preferida, el emulsionante empleado conforme a la presente invención es un éster de ácido graso de azúcar, más preferiblemente un éster de ácido graso de azúcar con entre 1 y 3 residuos de ácido graso por molécula. Incluso, es más preferible el éster de ácido graso de azúcar que contiene 1 o 2 residuos de ácidos por molécula. Lo más preferible es el éster de ácido graso de azúcar que contiene un residuo de ácido graso por molécula. El residuo de azúcar de los ésteres de ácido graso de azúcar mencionados más preferible es un residuo de sacarosa.

[0038] La cantidad de sustancia farmacéuticamente activa presente en este granulado está típicamente en un rango de entre 0,1 y 50 % en peso. Preferiblemente, el granulado debe contener entre 0,3 y 30 % en peso de la sustancia farmacéuticamente activa. Las propiedades ventajosas del presente granulado aumentan cuando la sustancia farmacéuticamente activa se disuelve completamente en la matriz de granulado. Así, en una forma de realización preferida, el granulado contiene entre 0,1 y 50%, incluso más preferiblemente entre 0,3 y 30 % del peso de la sustancia farmacéuticamente activa disuelta.

- [0039] Como se explicó anteriormente, los granulados de la presente invención son especialmente adecuados para suministrar sustancias farmacéuticamente activas que son esencialmente insolubles en agua o tienen mala dispersabilidad en ésta. Por consiguiente, en una forma de realización preferida, la sustancia farmacéuticamente activa es un lipofílico o una sustancia anfipática. De la forma más preferible, la sustancia farmacéuticamente activa es una sustancia lipofílica. Típicamente, la solubilidad en agua de la sustancia farmacéuticamente activa a 35°C es inferior a 1 mg/ml. Preferiblemente, la solubilidad en agua a 35°C es inferior a 0,1 mg/ml.
- [0040] Algunos ejemplos de sustancias farmacéuticamente activas que pueden incorporarse de forma ventajosa al presente granulado son los cannabinoides, los esteroides, los flavonoides, los polifenoles y las combinaciones de las mismas. Los esteroides preferidos son lípidos terpenoides, que cuentan con un esqueleto de carbono de cuatro anillos fundidos, con la forma 6-6-6-5.
- [0041] La incorporación de un sacárido hidrodispersable en el presente granulado puede ayudar a la formación de una microemulsión, especialmente si el emulsionante y la sustancia farmacéuticamente activa se dispersan finamente en toda una matriz de dicho sacárido hidrodispersable. El sacárido opcional hidrodispersable para el presente granulado cuenta con la ventaja de tener una solubilidad en el agua a 35°C de, al menos, 10 mg/ml, preferiblemente de, al menos, 30 mg/ml. Además, el sacárido hidrodispersable tiene preferentemente un peso molecular inferior a 10.000 g, preferiblemente inferior a 6.000 g.
- [0042] Entre los sacáridos que se pueden emplear en el presente granulado se encuentran los siguientes ejemplos: maltodextrina, trehalosa, celobiosa, glucosa, fructosa, maltulosa, isomaltulosa, lactulosa, maltosa, gentiobiosa, lactosa, isomaltosa, maltitol, lactitol, eritritol, palatinitol, xilitol, manitol, sorbitol, dulcitol, ribitol, sacarosa, rafinosa, gentianosa, planteosa, verbascosa, estaquiosa, melezitosa, dextrano e inositol.
- [0043] De acuerdo con una forma de realización ventajosa de la presente invención, el granulado es capaz de formar una microemulsión cuando se dispersa dicho granulado en una cantidad adecuada de agua, a una temperatura de 37°C. Las microemulsiones son reconocibles porque poseen una o más, preferiblemente todas, de las siguientes características:
- se forman espontáneamente o de forma no forzada cuando sus componentes entran en contacto, es decir, sin aporte de energía sustancial, por ejemplo en ausencia de calor o sin el uso de alto equipamiento de corte u otra agitación sustancial;
 - muestran estabilidad termodinámica;
 - son bastante no opacos, es decir, son transparentes u opalescentes cuando se observan por medios ópticos microscópicos;
 - Las microemulsiones tienen una fase dispersa o granulosa (gotita), siendo las partículas de un tamaño inferior a 2.000 Å.
- [0044] La presente invención también proporciona un proceso para la preparación del presente granulado que ofrece la ventaja de permitir la preparación de un granulado con una distribución del tamaño de las partículas muy homogénea. Es preferible una distribución del tamaño de las partículas homogénea dado que los granulados no homogéneos muestran una tendencia a segregarse. El granulado de la presente invención muestra, como ventaja, una distribución del tamaño de las partículas homogénea, puesta de manifiesto por el hecho de que la proporción entre la desviación típica y el diámetro medio es inferior a 100%.
- [0045] La presente invención también proporciona una unidad de dosificación farmacéutica sólida o semi-sólida, con al menos 10 % del peso, preferiblemente al menos 20 % del peso del granulado, según lo estipulado en la presente invención. Además del granulado, la unidad de dosificación farmacéutica puede contener hasta un 90 % del peso de excipiente, preferiblemente un excipiente hidrosoluble. Algunos ejemplos de unidades de dosificación farmacéutica que incluye la presente invención son: comprimidos, cápsulas, granulados, supositorios y geles. Preferiblemente, la unidad de dosificación es una pastilla para administración oral, especialmente administración bucal o sublingual.
- [0046] Otro aspecto de la invención es el uso del presente granulado en la producción de una unidad de dosificación farmacéutica. Dicha producción incluye la incorporación del granulado en la unidad de dosificación farmacéutica.
- [0047] Otro aspecto de la invención es el uso de una unidad de dosificación farmacéutica, con el presente granulado, en un método de tratamiento profiláctico o terapéutico. Dicho tratamiento consiste en la administración transmucosa de la unidad de dosificación. Como se ha explicado anteriormente, entre los ejemplos de administración transmucosa se incluyen los siguientes: bucal, sublingual, peroral, nasal, pulmonar, rectal, administración intravaginal e intrauterina. Preferiblemente, el tratamiento será de administración oral (p. ej. sublingual, peroral o bucal) o pulmonar, más preferiblemente oral. Más preferentemente, el tratamiento será de administración sublingual o bucal de la sustancia farmacéuticamente activa. La unidad de dosificación farmacéutica de la presente invención es muy ventajosa para su uso en el tratamiento de mamíferos, más especialmente en seres humanos.
- [0048] Otro aspecto de la presente invención es un proceso para la preparación de un granulado con una sustancia farmacéuticamente activa, este proceso emplea:

- una emulsión bombeable formada por (i) una fase continua con al menos 30 % del peso, preferiblemente al menos 50 % del peso de un solvente polar y (II) una fase dispersa con al menos 10 % del peso de un emulsionante y al menos 0,1 % del peso de una sustancia farmacéuticamente activa;
 - un extractante formado por al menos 60 % del peso de un gas supercrítico, subcrítico o licuado;
- 5 dicho solvente será sustancialmente más soluble en el extractante que el mencionado emulsionante;
- el proceso está formado por los siguientes pasos:
- a. combinar la emulsión bombeable con el extractante bajo condiciones mezcladoras;
 - b. permitir la formación de gránulos con emulsionante y sustancia farmacéuticamente activa;
 - c. recolectar los gránulos y separarlos del extractante.
- 10 [0049] Según una forma de realización preferida, la emulsión bombeable y el extractante se combinan al introducir un flujo de la emulsión bombeable y un flujo del extractante en una zona mezcladora, donde ambos flujos se mezclan totalmente. Los flujos combinados se transfieren convenientemente de la zona mezcladora a otra zona (la zona de precipitación), en la que se permite la formación de gránulos bajo condiciones controladas. El presente método ofrece la ventaja de que se puede accionar de forma continua o semicontinua.
- 15 [0050] La emulsión bombeable del presente proceso es ventajosa al combinarla con el extractante, pulverizando la emulsión en una zona mezcladora, en la que se encuentra el extractante, mediante una boquilla con un diámetro interno superior a 1 mm. El uso de una boquilla con un diámetro relativamente grande ofrece la ventaja de que la emulsión no se rompe al introducirla en la zona mezcladora.
- 20 [0051] De acuerdo con una forma de realización preferida, la emulsión y el extractante se mezclan en una proporción de peso dentro de un rango de entre 1:5 y 1:500, preferiblemente de entre 1:10 y 1:300.
- [0052] La emulsión bombeable o el presente proceso se forman adecuadamente combinando el solvente con una o más sustancias farmacéuticamente activas y/o emulsionantes que constituyen la fase dispersa, junto con o seguido de homogeneización. Preferiblemente, el emulsionante se combina con el solvente cuando dicho emulsionante se encuentra en estado líquido (p. ej. fundido).
- 25 [0053] La emulsión bombeable empleada en este proceso puede contener entre 5 y 60 % del peso, preferiblemente entre 30 y 50 % del peso, de la fase dispersa. La fase dispersa de la emulsión bombeable tiene preferiblemente un tamaño de gotita de media ponderada de volumen de 1 a 200µm, más preferiblemente de 3 a 100 µm.
- [0054] En principio, se puede emplear cualquier combinación de emulsionante, solvente y extractante en el presente método, siempre que el solvente sea soluble en el extractante y que el emulsionante sea sustancialmente menos
- 30 soluble en el extractante. Preferiblemente, bajo las condiciones de extracción empleadas en el proceso, la solubilidad del solvente en el extractante excede de 0,1% (m/m), excede preferiblemente 0,5% (m/m).
- [0055] Generalmente, la solubilidad del emulsionante en el extractante no excede 5% (m/m). Preferiblemente, bajo las condiciones de extracción empleadas en el presente proceso, la solubilidad del emulsionante en el extractante es de al menos 100, más preferiblemente de al menos 1.000 veces inferior a la solubilidad del solvente en el mismo extractante.
- 35 [0056] Es más ventajoso seleccionar el solvente polar del grupo formado por: alcoholes C₁₋₆, cetonas, agua y combinaciones de las mismas.
- Incluso, más preferiblemente, seleccionar el solvente orgánico polar del grupo formado por: agua, metanol, etanol, propanol, isopropanol, acetona, y sus mezclas derivadas.
- 40 [0057] Los inventores han descubierto inesperadamente que se pueden obtener excelentes resultados con el presente método incluso cuando la fase dispersa es igualmente o incluso más soluble en el extractante que en el solvente. Aunque los inventores no desean basarse en teorías, se cree que la solubilidad de la fase dispersa en el solvente está directamente relacionada con la eficacia del presente método. Por consiguiente, la solubilidad de la fase dispersa en el solvente es preferible que no exceda 0,1 % en peso, más en particular, que no exceda 0,01 % en peso. En el caso de que la fase dispersa contenga una emulsión, la fase continua de dicha emulsión debería cumplir los criterios de
- 45 solubilidad arriba mencionados.
- [0058] Es preferible que el gas supercrítico, subcrítico o licuado empleado en el presente proceso se seleccione a partir del siguiente grupo: dióxido de carbono, óxido nitroso, etano, propano de etileno, ciclopropano, propileno, butano, argón, nitrógeno y sus mezclas derivadas. Más en particular, dicho gas debe contener dióxido de carbono supercrítico, subcrítico o licuado.
- 50 [0059] En el presente proceso, el tiempo de contacto entre el extractante y los gránulos precipitados debe ser el menor posible para evitar que el emulsionante y/o la sustancia farmacéuticamente activa salgan de la cápsula. Normalmente, el tiempo de contacto medio entre gránulos y extractante no excede de 60 minutos. Es preferible que el tiempo de contacto no exceda de 30 minutos, más en particular, que no exceda de 10 minutos.

[0060] Según una forma de realización especialmente preferida, los gránulos se separan del extractante mientras la precipitación continúa. Esto se puede conseguir, por ejemplo, con la ayuda de un ciclón o recolectando las partículas en un medio que sea inmiscible con el extractante.

5 [0061] En una forma de realización preferida del presente proceso, tras la separación del extractante, el solvente extraído se elimina del extractante y el extractante vuelve al paso a. del proceso. Así, la cantidad total de extractante empleado en el proceso puede ser minimizada sin efectos significativos adversos en la eficiencia del proceso o en la calidad del encapsulado. En una forma de realización particularmente preferida, el solvente extraído se elimina eficazmente mediante una forma altamente selectiva. Se puede evitar la extracción indeseada de la fase dispersa de los encapsulados eliminando el solvente y no, por ejemplo, los componentes disueltos de la fase dispersa. Además, el
10 solvente se elimina con una eficiencia que es al menos 10 veces, preferiblemente al menos 100 veces superior a la eliminación de componentes de fase dispersos.

[0062] El solvente se puede eliminar eficazmente del extractante utilizando un absorbente o adsorbente que adsorba/absorba el solvente pero no el extractante. Alternativamente, el solvente se elimina reduciendo la presión o temperatura del solvente con extractante para permitir que el solvente se condense. También se puede eliminar el
15 solvente usando membranas selectivas. Tras la separación del extractante del solvente condensado, el extractante se presuriza antes ser reenviado al paso a.

[0063] En una forma de realización particular de la invención, el solvente polar contiene agua y el agua extraída se elimina del extractante al hacer entrar en contacto el extractante con un adsorbente o un absorbente de agua que sea insoluble en dicho extractante.

20 [0064] En el presente proceso, el extractante, cuando se combina con la emulsión bombeable, debe tener una presión de al menos 10 bar, incluso, más preferiblemente, de al menos 20 bar. Según una forma de realización especialmente preferida, el extractante es un gas supercrítico o licuado, con una presión de al menos $0,3P_c$ y una temperatura de al menos $T_c - 60^\circ\text{C}$, siendo P_c la presión crítica del gas y T_c la temperatura crítica del gas.

[0065] Los gránulos separados obtenidos del presente proceso suelen tener un diámetro de media ponderada de
25 volumen de 1-200 μm , más preferiblemente de 3-100 μm , de la forma más preferible de 5-80 μm .

[0066] Los siguiente ejemplos ilustran más en profundidad la invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

30 [0067] Se calentó monolaurato de sacarosa (HLB=15) y tetrahidrocannabinol (THC) bajo una corriente de nitrógeno hasta 120°C . La proporción de THC y monolaurato de sacarosa fue de 1:15 en peso. Después de mezclarlos completamente, la mezcla tipo resina se saturó con CO_2 (de esta forma se ablandó), seguido de uno de los siguientes métodos:

- Se vertió la fusión caliente en un autoclave precalentado a 120°C y se llevó a 250 bar. Se presurizó el autoclave con
35 dióxido de carbono usando una bomba de émbolo (LeWa) y se calentó mediante una envoltura, utilizando aceite de calefacción. Después se licuó la masa mediante saturación con CO_2 agitando la fusión en el CO_2 supercrítico durante al menos 30 minutos, usando un agitador magnético Büchi™.
- Se enfrió la fusión a -20°C y se molió para obtener un área de superficie máxima. Para ello se utilizó un mortero
40 preenfriado a -20°C . El polvo obtenido se vertió en un autoclave precalentado a 60°C y se llevó a 250 bar. Se presurizó el autoclave con dióxido de carbono usando una bomba de émbolo (LeWa) y se calentó mediante una envoltura, utilizando aceite de calefacción. Después, el vaso se calentó más a 120°C con aceite de calefacción y CO_2 caliente (120°C) mediante una agitación continua que permitió una disolución óptima del CO_2 .

[0068] Después de iniciar la agitación, la fusión pudo situarse al fondo del autoclave. Se abrió la válvula situada en el fondo del autoclave. La alta presión del autoclave empujó la fusión a través de un tubo a 120°C -hacia una boquilla a
45 120°C de 340 μm (Spraying Systems, Inc). Por despresurización desde 250 bares a presión atmosférica, se formó el polvo. El microgranulado tenía un diámetro medio de 30 μm , como se pudo determinar a la luz del microscopio.

Ejemplo 2

50 [0069] Se disolvió el THC en una solución de 65% (m/v) de monolaurato de sacarosa en 2-propanol para una concentración final de 7,3% (m/v). Se presurizó un vaso de alta presión a 200 bares con dióxido de carbono mediante una bomba de émbolo (Williams) y se calentó a 40°C mediante una envoltura, utilizando aceite de calefacción.

[0070] La solución se pulverizó dentro del vaso mediante una bomba de jeringa (ISCO 260D) vía una boquilla coaxial. Esta boquilla está formada por dos tubos concéntricos; se introdujeron 25 ml/min de la emulsión vía el tubo interior (diámetro interno = 0,5 mm, diámetro externo = 1,27 mm) y 500 g/min de dióxido de carbono vía el tubo externo (diámetro interno = 1,7 mm). Se calentó el dióxido de carbono a 60°C antes de ser pulverizado. El polvo que se formó
55

en el vaso fue recogido por un filtro situado en el fondo del vaso. Los microgranulados tenían un diámetro medio de entre 5 y 50 µm, como se determina en el S.E.M.

Ejemplo 3

- 5 [0071] Se mezcló agua con estearato de sacarosa (Crodesta™ F-160; HLB=15). Se calentó la mezcla hasta 60°C y se dispersó la THC derretida en esta mezcla, mediante un agitador Ultraturrax™, hasta que se formó una emulsión estable. La emulsión de aceite en agua resultante contenía un 10 % del peso de THC, 30% del peso de estearato de sacarosa y 60 % del peso de agua. Se calentó un autoclave a 40°C mediante una envoltura, utilizando aceite de calefacción.
- 10 [0072] El autoclave se llevó a 30 bares con CO₂ y se pulverizó la solución en el vaso mediante una bomba de jeringa (ISCO 260D) a través de una boquilla de doble fluido. Esta boquilla está formada por dos tubos concéntricos; se introdujo 0,3 ml/min de la emulsión vía el tubo interno (diámetro interno = 0,5 mm, diámetro externo = 1,27 mm) y 500 g/min de dióxido de carbono vía el tubo externo (diámetro interno = 1,7 mm). Se calentó el dióxido de carbono a 40°C antes de pulverizarlo. El polvo que se formó en el vaso se recogió en un filtro situado en el fondo o en el vaso. Los microgranulados tenían un diámetro medio de entre 5 y 50 µm, como se determina en el S.E.M. Al variar los caudales y
- 15 los parámetros de la boquilla, puede variar el tamaño de las partículas dentro de un amplio intervalo.

Ejemplo 4

- 20 [0073] Se mezcló agua con estearato de sacarosa (Crodesta™ F-160 HLB=15) y monoestearato de glicerol (estearato de sacarosa: monoestearato de glicerol es 10:1 [m/m]). Se calentó la mezcla hasta 60°C y el THC derretido se dispersó en esta mezcla, usando un agitador Ultraturrax™, hasta que se formó una emulsión estable. La emulsión de aceite en agua resultante contenía 10 % del peso de THC, 30 % del peso de emulsionantes y 60 % del peso de agua. Se calentó un autoclave a 40°C mediante una envoltura, utilizando aceite de calefacción.
- 25 [0074] Se llevó el autoclave a 30 bar con CO₂ y se pulverizó la solución en el vaso mediante una bomba de jeringa (ISCO 260D) a través de una boquilla de doble fluido. Esta boquilla está formada por dos tubos concéntricos; se introdujo 0,5 ml/min de la emulsión vía el tubo interno (diámetro interno = 0,5 mm, diámetro externo = 1,27 mm) y 500 g/min de dióxido de carbono vía el tubo externo (diámetro interno = 1,7 mm). Se calentó el dióxido de carbono a 40°C antes de pulverizarlo. El polvo que se formó en el vaso fue recogido en un filtro situado al fondo del vaso. Los microgranulados tenían un diámetro medio de entre 5 y 50 µm, como se determina en el S.E.M.

Ejemplo 5

- [0075] Se preparó un microgranulado con tetrahidrocannabinol (THC) de la siguiente manera.
- [0076] Se preparó una emulsión con monolaurato de sacarosa (HLB=15), trehalosa, THC, vitamina C y vitamina E (proporción de peso: 4:20:1:0,05:0,05) en una concentración de 25 % (m/m) en DMSO.
- 35 [0077] Se transfirió la emulsión a una bomba de jeringa (ISCO). Después, se bombeó la emulsión a una velocidad de flujo de 5 ml/min y se pulverizó a través de una boquilla coaxial al vaso contra un flujo de CO₂ a 600 g/min. El vaso se precalentó a 40°C y se presurizó con CO₂ supercrítico a 100 bares. También se calentó el dióxido de carbono a 40 °C antes de pulverizarlo. El microgranulado que se formó en el vaso fue recogido en un filtro situado en el fondo de éste. El microgranulado tenía un diámetro de media ponderada de masa de 50 µm.

Ejemplo 6

- [0078] Se preparó un microgranulado con tetrahidrocannabinol (THC) de la siguiente manera.
- [0079] Se preparó una emulsión con monolaurato de sacarosa (HLB=15), maltodextrina 20, THC, vitamina C y vitamina E (proporción de peso: 4:20:1:0,05:0,05) en una concentración de 25 % (m/m) en DMSO.
- 45 [0080] Se transfirió la emulsión a una bomba de jeringa (ISCO). Después se bombeó la emulsión a una velocidad de flujo de 1,5 ml / y se pulverizó a través de una boquilla coaxial al vaso junto con un flujo de CO₂ a 600 g/min. Se precalentó el vaso a 40 °C y se presurizó con CO₂ supercrítico a 90 bar. También se calentó el dióxido de carbono a 40 °C antes de pulverizarlo. El microgranulado que se formó en el vaso fue recogido en un filtro situado en el fondo de éste. El microgranulado tenía un diámetro de media ponderada de masa de 50 µm.

Ejemplo 7

- [0081] Se mezcló un polvo en pastillas para compresión directa usando los siguientes ingredientes:

- 50 mg del microgranulado descrito en el ejemplo 1,
- 4 mg de SiO₂ (aerosil),
- 15 mg de glicolato de almidón de sodio (Primojel™),
- 60 mg de NaHCO₃

5 • 50 mg de ácido cítrico (1 aq.)

[0082] Se comprimió el polvo aplicando un fuerza 15kN para obtener una pastilla de 10mm, con un peso total de 129 mg. La resistencia de la pastilla fue de 40N y ésta se desintegró en 60 segundos en agua a 37°C, formando una microemulsión.

[0083] La mezcla de polvo y la pastilla se llevaron a cabo en una atmósfera seca e inerte.

10

Ejemplo 8

[0084] Se mezcló un polvo de pastillas para compresión directa usando los siguientes ingredientes:

- 5g del microgranulado descrito en el ejemplo 1,
- 10 g maltodextrina,
- 5g lactosa,
- 2g glicolato de almidón de sodio (Primojel™),
- 0,05g aerosil,
- 0,05g estearato de magnesio.

15

[0085] Se comprimió el polvo aplicando un fuerza de 15kN para obtener pastillas de 7mm, con un peso total de 60mg. La resistencia de la pastilla fue de 25N y se desintegró en 5 minutos en el agua a 37°C, formando una microemulsión.

20

Ejemplo 9

[0086] Se mezcló un polvo para elaborar pastillas de compresión directa usando los siguientes ingredientes:

- 5g del microgranulado descrito en el ejemplo 1,
- 15 g sorbitol,
- 0,2 g de estearato de magnesio.

25

[0087] Se comprimió el polvo aplicando una fuerza de 15kN para obtener comprimidos de 7mm, con un peso total de 60mg. La resistencia del comprimido fue de 40N y éste se desintegró en 4 minutos 30 segundos en agua a 37°C, formando una microemulsión.

30

REIVINDICACIONES

1. Un granulado con un diámetro medio ponderado en volumen de 1-200 μm y que contiene:
 - al menos 0,1 % en peso de una sustancia farmacéuticamente activa;
 - al menos 10 % en peso de emulsionante seleccionado a partir del grupo que consiste en ésteres de ácido graso de azúcar, mono-glicéridos, di- glicéridos, éster de ácido diacetil tartárico de monoglicérido, ésteres de ácido diacetil tartárico de diglicérido, ésteres de poliglicerol, estearoil lactilato de calcio, estearoil lactilato de sodio y combinaciones de los mismos; y
 - 0-89,9 % en peso de un sacárido hidrodispersable;
 - la combinación de la sustancia farmacéuticamente activa, el emulsionante y el sacárido hidrodispersable juntos representan al menos el 60 % en peso del granulado;

donde el granulado es monofásico o donde el granulado comprende una fase dispersa que contiene la sustancia farmacéuticamente activa, teniendo dicha fase dispersa un diámetro medio ponderado en volumen inferior a 300 nm.
2. Granulado, según la reivindicación 1, donde el emulsionante tiene un valor HLB superior a 6, preferiblemente de 8-18.
3. Granulado, según la reivindicación 1 ó 2, donde el emulsionante es un éster de ácido graso de azúcar.
4. Granulado, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la sustancia farmacéuticamente activa es seleccionada a partir del grupo que consiste en: cannabinoides, esteroides, flavonoides, polifenoles y combinaciones de los mismos.
5. Granulado, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el sacárido hidrodispersable tiene un peso molecular inferior a 10.000, preferiblemente inferior a 6.000 g.
6. Unidad de dosificación farmacéutica sólida o semi-sólida que supone al menos 10 % en peso, preferiblemente al menos 20 % en peso del granulado, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
7. Uso de un granulado, según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la producción de una unidad de dosificación farmacéutica.
8. Uso, según la reivindicación 7, donde la unidad de dosificación farmacéutica es para utilizarla en un método de tratamiento profiláctico o terapéutico, comprendiendo dicho tratamiento la administración transmucosa de la unidad de dosificación farmacéutica.
9. Uso, según la reivindicación 8, donde el tratamiento comprende la administración sublingual, bucal, pulmonar u oral de la unidad de dosificación farmacéutica.
10. Proceso para la preparación de un granulado que contiene una sustancia farmacéuticamente activa, empleando este proceso:
 - una emulsión bombeable que comprende (i) una fase continua que contiene al menos el 30 % en peso de un solvente polar y (ii) una fase dispersa con al menos el 10 % en peso de un emulsionante y al menos 0,1 % en peso de una sustancia farmacéuticamente activa;
 - un extractante que comprende al menos el 60 % en peso de un gas supercrítico, subcrítico o licuado; este solvente siendo sustancialmente más soluble en el extractante que el emulsionante; comprendiendo el proceso los siguientes pasos:
 - a. combinar la emulsión bombeable con el extractante bajo condiciones de mezcla;
 - b. permitir la formación de gránulos que contengan el emulsionante y la sustancia farmacéuticamente activa;
 - c. recolectar los gránulos y separarlos del extractante.
11. Proceso, según la reivindicación 10, donde la emulsión bombeable y el extractante se combinan introduciendo una corriente de la emulsión bombeable y una corriente del extractante en una zona de mezcla, donde ambas corrientes se mezclan íntegramente.
12. Proceso según la reivindicación 10 u 11, donde se mezclan la emulsión y el extractante en una proporción de peso de entre 1:10 y 1:300.
13. Proceso, según cualquiera de las reivindicaciones 10-12, donde se selecciona el solvente orgánico polar a partir del grupo que consiste en: alcoholes C_{1-6} , cetonas, agua y combinaciones de los mismos.

14. Proceso, según cualquiera de las reivindicaciones 10-13, donde se selecciona el extractante a partir del grupo que consiste en: dióxido de carbono, óxido nitroso, etano, propano de etileno, ciclopropano, propileno, butano, argón, nitrógeno y sus mezclas derivadas.