(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 391 953**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **08462008 .7**
(96) Fecha de presentación: **06.10.2008**
(97) Número de publicación de la solicitud: **2072041**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **24.06.2009**

(54) Título: **Procedimiento para preparar comprimidos revestidos de película que contienen drospirenona como principio activo**

(30) Prioridad:

20.12.2007 HU 0700826

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:

03.12.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:

03.12.2012

(73) Titular/es:

RICHTER GEDEON NYRT. (100.0%)
GYÖMRÖI ÚT 19-21
1103 BUDAPEST, HU

(72) Inventor/es:

BÓDIS, ATTILA;
GREINER, ISTVÁN y
NAGY KASZA, JONATHÁN MIHÁLY

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 391 953 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

Procedimiento para preparar comprimidos revestidos de película que contienen drospirenona como principio activo

Campo de la invención

La invención se refiere a un procedimiento para preparar núcleos de comprimidos revestidos de película en el que la aplicación del principio activo al núcleo se puede llevar a cabo con una seguridad mejorada.

Antecedente de la invención

Desde hace décadas se han utilizado anticonceptivos que contienen combinaciones de un componente gestágeno y un componente estrógeno. La drospirenona (nombre químico: 6β,7β;15β,16β-dimetilen-3-oxo-17 α-pregn-4-en-21,17-carbolactona) se conoce de la memoria descriptiva de la patente DE 2652761, donde se da a conocer su uso como compuesto diurético. En la memoria descriptiva de la patente DE 3022337 se describe la actividad análoga a la progestina del compuesto y por tanto su utilidad como contraceptivo. Se describe adicionalmente en la memoria descriptiva de la patente DE 3022337 que drospirenona también se puede administrar junto al etinilestradiol.

El documento WO 02/46975 describe composiciones farmacéuticas que comprenden dosis bajas de complejos sensibles entre un estrógeno y una ciclodextrina que presentan una estabilidad mejorada. En realizaciones específicas, la composición comprende un complejo entre etinilestradiol y ciclodextrina en una preparación granulada y en otra realización la composición comprende una cantidad limitada de polivinilpirrolidona. Las composiciones se pueden comprimir para formar núcleos de comprimidos que se pueden revestir con una película.

El documento EP-A-1625 849 describe una composición farmacéutica que comprende drospirenona y etinilestradiol que muestra una velocidad de disolución mejorada y un procedimiento para preparar la formulación farmacéutica. Un ejemplo específico describe la compresión de la composición para formar comprimidos y el revestimiento de los mismos con una película.

El documento US 2002/132801 describe el uso de una composición farmacéutica que comprende drospirenona en terapia de sustitución hormonal. Los comprimidos preparados a partir de la composición se pueden revestir con un agente formador de película adecuado.

El documento WO 2006/128907 describe una composición farmacéutica de disolución rápida para inhibir la ovulación en un mamífero, comprendiendo dicha composición drospirenona o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, opcionalmente etinilestradiol o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, un tensioactivo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

El documento EP-A-1 767 194 describe un procedimiento para producir drospirenona que comprende un material en polvo que comprende preparar una solución de drospirenona en uno o más solventes orgánicos, disolviendo o dispersando total o parcialmente un material adsorbente del grupo de polímeros basado en ácido acrílico y/o metacrílico o sus ésteres de aminoalquilo, sus ésteres de alquilamonio y/o sus ésteres de alquilo en la solución, y eliminar el solvente. Las composiciones que comprenden este material en polvo con una película adecuada.

En el caso de composiciones que contienen hormonas, por lo general se usan en la industria farmacéutica dos tipos de procedimientos de granulación en húmedo. Uno de estos es el procedimiento de granulación mediante corrientes de Foucault, que recientemente se puede combinar con el secado a vacío con microondas. Cuando se compara con el procedimiento de secado en lecho fluidizado, las desventajas del procedimiento de las corrientes de Foucault en un solo recipiente son el tiempo de operación prolongado durante el procedimiento de secado y la distribución de calor no homogénea que puede aparecer de forma casual y puede dar como resultado el fenómeno de "puntos calientes". Los dos efectos anteriores pueden afectar negativamente la calidad del producto. Otro procedimiento es el procedimiento de secado en lecho fluidizado, que no se puede considerar tecnología de único recipiente ya que, durante el procedimiento, la masa húmeda se debe transferir a un equipo de secado, aumentando de esta forma significativamente el riesgo de exposición a la hormona.

Otra posibilidad para granular es el procedimiento de granulación y secado en lecho fluidizado en un equipo en el que una solución o suspensión del principio activo se pulveriza sobre la masa de material en polvo. En este caso, dependiendo de la presión de pulverización, el procedimiento de pulverización provoca el efecto controlado del grado de dispersión de las partículas líquidas. Sin embargo, las particulitas de líquido tienen el riesgo de secarse en el aire y de abandonar la zona de operación con el flujo de aire fluido antes de que entren en contacto con el material en polvo. Otro riesgo de las partículas líquidas es que se adhieran a la pared del equipo. Estos efectos pueden afectar negativamente a la homogeneidad del producto y pueden aumentar la pérdida de principio activo. Se debe resaltar que los principios activos, especialmente las sustancias que contienen hormonas que abandonan el equipo con el flujo de aire, pueden implicar siempre cierto riesgo para la salud. Como puede verse, el procedimiento de pulverización no resuelve la posibilidad de fabricar productos sin pérdida de principio activo. Cuanto menor sea el contenido de principio activo en el sistema, mayor será la posibilidad de que sucedan las anteriores desventajas. En el caso de productos que contienen hormonas, este problema aparece en mayor grado. Una solución posible del problema anterior es pulverizar el principio activo en forma de suspensión; sin embargo, en este caso, pueden

aparecer problemas de falta de homogeneidad.

El documento EP 1214076 da a conocer un procedimiento para preparar composiciones de drospirenona en las que, debido al contenido relativamente elevado de principio activo de la composición (3 mg/comprimido), la drospirenona se procesa en forma micronizada sin utilizar ningún tipo de solvente. En este procedimiento tecnológico, la distribución de principio activo en el sistema puede ser mucho menos homogénea que en el caso en que el principio activo esté disperso en una forma molecularmente dispersa. Cuando se usa el principio activo en forma micronizada durante el proceso de compresión, otro inconveniente es la adherencia, lo que puede hacer que el proceso de fabricación de los núcleos de comprimido sea inestable.

En la industria farmacéutica, los núcleos de comprimido que contienen hormonas siempre van revestidos. El procedimiento de revestimiento tiene un doble papel: disminuye la formación de polvo durante el envasado, y facilita la administración oral de los comprimidos en la deglución.

El objetivo de los inventores es proporcionar comprimidos revestidos de película que contienen el principio activo drospirenona en los que la composición y la preparación del comprimido revestido de película de acuerdo con la invención elimina las desventajas de los procedimientos descritos en la bibliografía técnica. Además, el objetivo de los inventores era proporcionar un procedimiento para aplicar revestimiento a la superficie de núcleos de comprimido. El proceso de acuerdo con la invención es seguro y fácil de implementar a escala industrial y la aplicación del principio activo drospirenona se puede llevar a cabo con mayor seguridad.

Breve descripción de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar núcleos de comprimidos revestidos de película que contienen el principio activo drospirenona en el que una solución del principio activo en un disolvente orgánico gotea de forma continuada o periódica sobre la superficie del lecho de fluido sin usar pulverización a presión. Al mismo tiempo, se controla la temperatura del producto y las moléculas del solvente se eliminan del material húmedo mediante un flujo de aire caliente. Además, la presente invención se refiere a comprimidos revestidos de película que contienen el principio activo drospirenona con una resistencia mejorada a las influencias ambientales, especialmente contra la humedad ambiental, cuando el revestimiento se aplica a los núcleos de comprimido producidos de acuerdo con el procedimiento anterior. Este revestimiento proporciona resistencia mejorada a las influencias ambientales, especialmente contra la humedad ambiental en el caso de una atmósfera con un elevado contenido en humedad.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar núcleos de comprimidos revestidos de película que contienen el principio activo drospirenona en el que una solución del principio activo en un disolvente orgánico gotea de forma continuada o periódica sobre la superficie del lecho de fluido sin usar pulverización a presión mientras que se controla la temperatura del producto y las moléculas del solvente se eliminan del material húmedo mediante un flujo de aire caliente.

De acuerdo con lo esencial de la invención, la solución anterior gotea sobre la superficie del lecho de material en polvo sin dispersar las gotas, de este modo las gotas no salpican y la cantidad completa de las mismas cae sobre la superficie del lecho de material en polvo. Puesto que las gotas se dirigen a punto(s) fijo(s) de la superficie del lecho fluido, la pérdida de principio activo descrita en la bibliografía técnica se puede evitar prácticamente en su totalidad. Adicionalmente, mediante la elección adecuada de la relación entre el volumen de solución de principio activo y el lecho de material en polvo y la elección adecuada de la velocidad del aire, la sustancia húmeda se mezcla correctamente y el sistema se humedece uniformemente. De esta forma, se consigue una distribución homogénea del principio activo. En todos los casos, el tamaño promedio de la gota es más elevado (0,15 cm^3) que el tamaño promedio de partícula de las partículas dispersa que se pueden obtener mediante el procedimiento de pulverización.

Para disolver una cantidad tan grande de principio active se requiere una gran cantidad de solvente farmacéutica y ambientalmente aceptable. Puesto que drospirenona es prácticamente insoluble en agua, el solvente adecuado debe tener la clasificación "Clase 3". En el procedimiento de preparación de acuerdo con la invención el solvente es etanol. El etanol es el solvente más ventajoso desde los puntos de vista ambiental y de seguridad.

El procedimiento de acuerdo con la invención se muestra en la Figura 1. En el diagrama de flujo de la Figura 1 se muestran las etapas del procedimiento. De acuerdo con la primera etapa, en un equipo de fluidización adecuado se aplica una solución de principio activo sobre los componentes (almidón de maíz, lactosa monohidrato y almidón pregelatinizado) de la fase interna. Según esto, la solución de drospirenona en etanol se vierte lentamente sobre los componentes de la fase interna sin utilizar pulverización por aire minimizando de esta forma la pérdida de principio activo. A continuación, el alcohol se elimina por arrastre masa húmeda. Tras secar, se añade etinilestradiol a los componentes de la fase interna pretratados con la solución de drospirenona, a continuación, la mezcla se homogeniza y granula añadiendo una solución acuosa de polivinilpirrolidona. Los gránulos obtenidos se secan, se vuelven a granular, y se lubrican añadiendo estearato de magnesio, y se comprimen los comprimidos. A continuación, los comprimidos obtenidos se revisten con una película. De forma similar al procedimiento de pulverización, en el caso del procedimiento de acuerdo con la invención el principio activo drospirenona obtenido al

final del procedimiento se encuentra en los comprimidos en forma amorfa.

Como puede observarse en la Figura 2, durante el procedimiento en que se aplica una solución del principio activo en etanol sobre los componentes de la fase interna, se puede mantener una humectación uniforme y una humedad uniforme. En el lecho fluido, la distribución homogénea del principio activo se asegura sin emplear pulverización por aire. Omitiendo el procedimiento de pulverización, se puede minimizar la pérdida de principio activo que se produce debido a la adhesión del principio activo a la pared del equipo.

Los comprimidos revestidos de película que contienen el principio activo drospirenona que se preparan mediante el procedimiento actualmente reivindicado tiene una resistencia mejorada contra las influencias ambientales, especialmente contra la humedad del aire cuando el revestimiento se aplica sobre los núcleos de comprimido producidos de acuerdo con el procedimiento anterior. Este revestimiento proporciona una mejora de la resistencia contra las influencias ambientales, especialmente contra la humedad en el caso de una humedad ambiental elevada.

El procedimiento de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo usando polímeros poco hidrófobos que revistan de manera uniforme la superficie de los núcleos. Los polímeros adecuados para la presente invención incluyen, pero sin limitación, ácido acrílico, ácido metacrílico, metoxietilacrilato, acetato de celulosa, óxido de etileno y óxido de polietileno, copolímero de etileno-acetato de vinilo, metil celulosa, poli(acetato de vinilo), poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, politetrafluoroetileno, poli(cloruro de vinilideno). De manera sorprendente, el revestimiento de acuerdo con la invención no afecta el efecto biológico in vivo, sin embargo, debido a su elevada resistencia contra la humedad, se muestra el siguiente perfil de disolución in vitro: menos del 70% de principio activo se libera desde el comprimido revestido de película en 30 segundos cuando se realiza un ensayo a una temperatura de 37ºC en agua, por encima de pH=4,5 y con agitación a 50 rpm.

La presente invención se explica ahora en detalle mediante los siguientes ejemplos, que se proporcionan para ilustrar la invención y no para limitar el ámbito.

Ejemplo 1:

Ingredientes	**Cantidades**
Drospirenona	3,0 mg
Etinilestradiol	0,03 mg
Lactosa monohidrato	48,67 mg
Almidón de maíz	15,0 mg
Almidón pregelatinizado modificado	10,0 mg
PVP	2,5 mg
Estearato de magnesio	0,8 mg
Revestimiento de película (copolímero de ácido metacrílico)	2,0 mg
Total:	**82,0 mg**

Los núcleos de comprimido preparados de acuerdo con el procedimiento anteriormente descrito se revistieron con una película. Para la preparación del revestimiento de película se realizaron las siguientes etapas: Mediante agitación continua a alta velocidad, se dispersó detergente (laurilsulfato de sodio) en una parte del agua purificada, y a continuación se añadieron a la mezcla los componentes ácido esteárico y polímero. Simultáneamente se dispersó pigmento (dióxido de titanio) en la otra parte del agua purificada, y a continuación las dos partes de dispersiones obtenidas se mezclaron y agitaron adicionalmente. Finalmente, el revestimiento obtenido se pulverizó sobre las superficies de los núcleos de comprimido y se secaron.

Ejemplo 2:

Ingredientes	**Cantidades**
Drospirenona	3,0 mg
Etinilestradiol	0,03 mg
Lactosa monohidrato	48,67 mg
Almidón de maíz	15,0 mg
Almidón pregelatinizado modificado	10,0 mg
Poliacrilina potasio	2,5 mg

(continuación)

Ingredientes	Cantidades
Estearato de magnesio	0,8 mg
Revestimiento de película (copolímero de ácido metacrílico)	2,0 mg
Total:	**82,0 mg**

Los núcleos de comprimido preparados de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 están revestidos de película. Para la preparación del revestimiento de película se realizaron las siguientes etapas: Mediante agitación continua a alta velocidad, se dispersó detergente (laurilsulfato de sodio) en una parte del agua purificada, y a continuación se añadieron a la mezcla los componentes ácido esteárico y polímero. Simultáneamente se dispersó pigmento (dióxido de titanio) en la otra parte del agua purificada, y a continuación las dos partes de dispersiones obtenidas se mezclaron y agitaron adicionalmente. Finalmente, el revestimiento obtenido se pulverizó sobre las superficies de los núcleos de comprimido y se secaron.

Ejemplo 3.

Ingredientes	Cantidades
Drospirenona	3,0 mg
Etinilestradiol	0,03 mg
Lactosa monohidrato	48,67 mg
Almidón de patata	15,0 mg
Almidón pregelatinizado modificado	10,0 mg
Poliacrilina potasio	2,5 mg
Estearato de magnesio	0,8 mg
Revestimiento de película (copolímero de ácido metacrílico)	2,0 mg
Total:	**82,0 mg**

Los núcleos de comprimido preparados de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente están revestidos de película. Para la preparación del revestimiento de película se realizaron las siguientes etapas: Mediante agitación continua a alta velocidad, se dispersó detergente (laurilsulfato de sodio) en una parte del agua purificada, y a continuación se añadieron a la mezcla los componentes ácido esteárico y polímero. Simultáneamente se dispersó pigmento (dióxido de titanio) en la otra parte del agua purificada, y a continuación las dos partes de dispersiones obtenidas se mezclaron y agitaron adicionalmente. Finalmente, el revestimiento obtenido se pulverizó sobre las superficies de los núcleos de comprimido y se secaron

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de comprimidos revestidos de película que contienen el principio activo drospirenona que comprende disolver drospirenona en etanol, a continuación gotear de forma continuada o periódica la solución obtenida sobre la superficie del lecho de fluido en un equipo de fluidización sin usar pulverización a presión mientras que se controla la temperatura del producto obtenido eliminando las moléculas de solvente del material húmedo mediante un flujo de aire caliente, y los núcleos obtenidos se revisten con una película con una solución o dispersión orgánica y/o acuosa de un polímero formador de película.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el polímero formador de película se ha seleccionado del grupo constituido por ácido acrílico, ácido metacrílico, metoxietilacrilato, acetato de celulosa, óxido de etileno y óxido de polietileno, copolímero de etileno-acetato de vinilo, metil celulosa, poli(acetato de vinilo), poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, politetrafluoroetileno, poli(cloruro de vinilideno).

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2 en el que el polímero formador de película es el copolímero E de polimetacrilato de aminoalquilo.

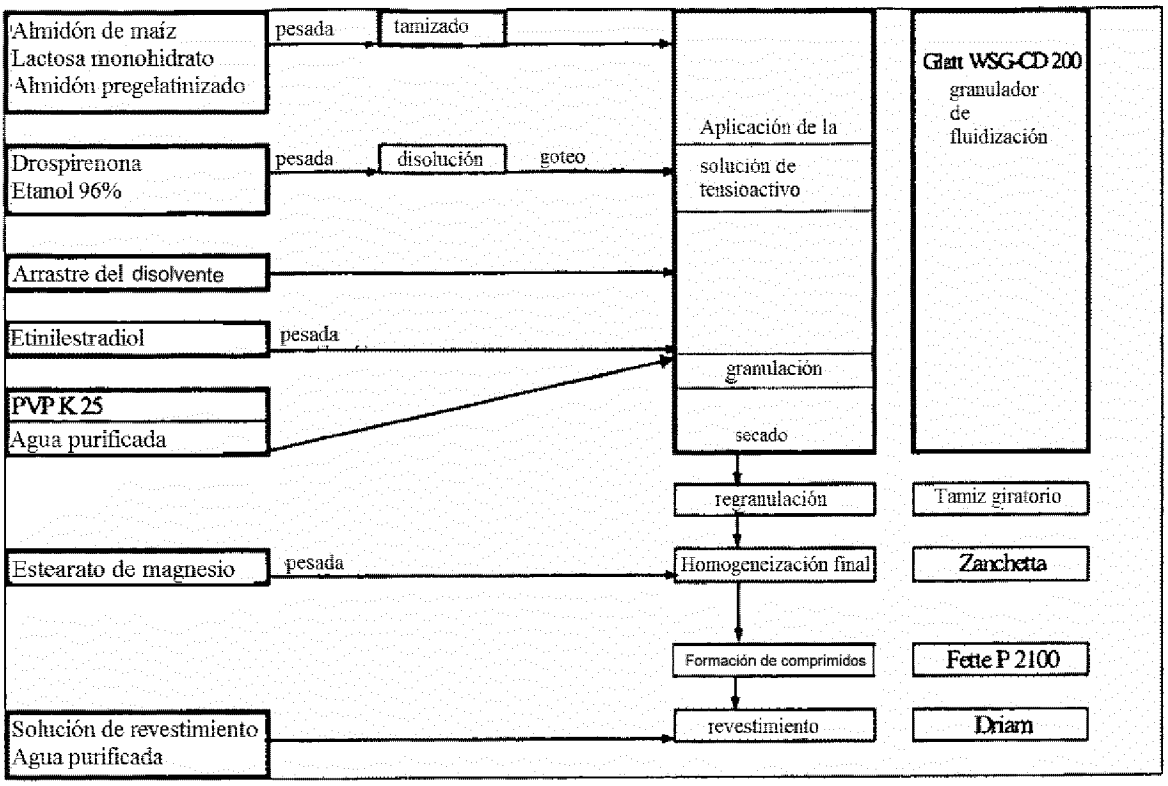
Almidón de maíz
Lactosa monohidrato
Almidón pregelatinizado
pesada
tamizado
Drospirenona
Etanol 96%
pesada
disolución
goteo
Aplicación de la
solución de
tensioactivo
Arrastre del disolvente
Etinilestradiol
pesada
PVP K 25
Agua purificada
granulación
secado
Glatt WSG-CD 200
granulador
de
fluidización
regranulación
Tamiz giratorio
Estearato de magnesio
pesada
Homogeneización final
Zanchetta
Formación de comprimidos
Fette P 2100
Solución de revestimiento
Agua purificada
revestimiento
Driam

Figura 1

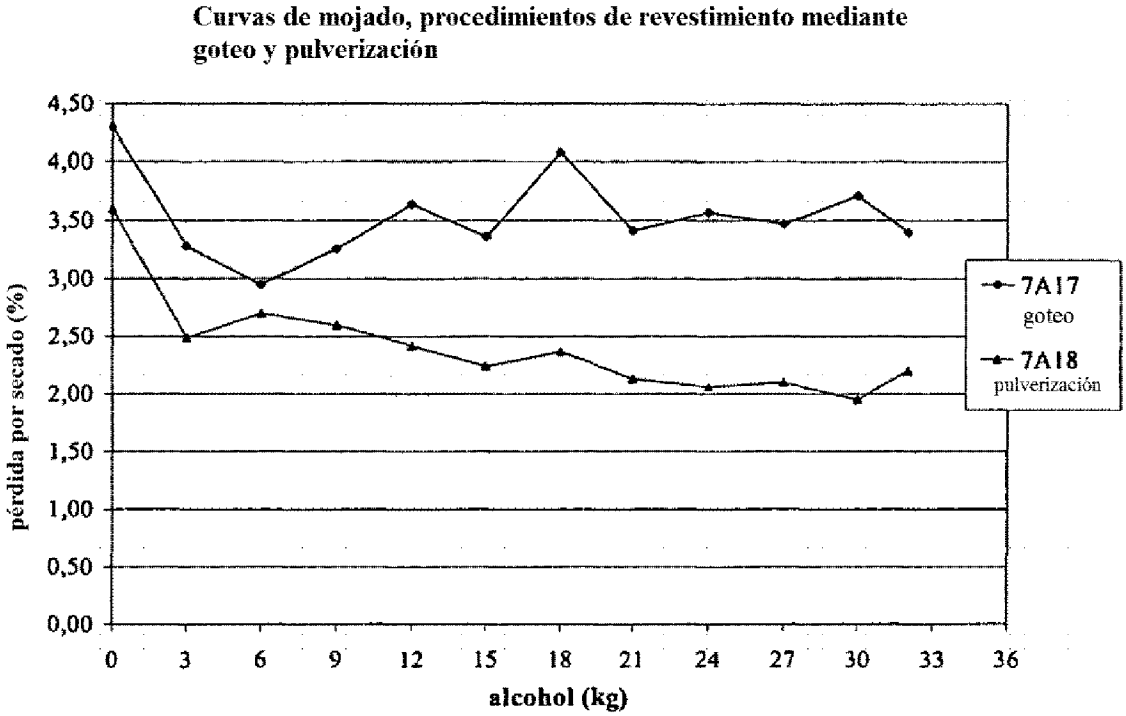
Curvas de mojado, procedimientos de revestimiento mediante goteo y pulverización
4,50
4,00
3,50
3,00
2,50
2,00
1,50
1,00
0,50
0,00
pérdida por secado (%)
0
3
6
9
12
15
18
21
24
27
30
33
36
alcohol (kg)
7A17
goteo
7A18
pulverización

Figura 2