(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 533 542**

(51) Int. CI.:

A61K 9/06 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/593 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2004 E 04742674 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.01.2015 EP 1624856**

(54) Título: **Procedimiento de preparación de una pomada que contiene un principio activo microdosificado**

(30) Prioridad:

12.05.2003 FR 0305684

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.04.2015

(73) Titular/es:

GALDERMA S.A. (100.0%)
ZUGERSTRASSE 8
6330 CHAM, CH

(72) Inventor/es:

CUILLERY, YVES y
CHAMBINAUD, DENIS

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

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 de preparación de una pomada que contiene un principio activo microdosificado

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de una pomada que contiene un principio activo que tiene una concentración comprendida entre 1 y 100 ppm, estando caracterizado dicho procedimiento por las etapas de preparación siguientes:

1. pesada de un principio activo dentro de un receptáculo revestido de vaselina blanca;

2. encapsulación del principio activo con vaselina blanca adicional;

3. introducción del receptáculo que contiene el principio activo y la vaselina en un mezclador que contiene una mezcla de excipientes calentados a una temperatura comprendida entre 70 y 90ºC; y

4. difusión del principio activo en el mezclador,

y por que el principio activo es el calcitriol.

Se sabe que la fabricación de preparados con baja concentración de principio activo conlleva problemas de homogeneización del principio activo en sus excipientes. Efectivamente, surgirán problemas de heterogeneidad de dispersión para los principios activos microdosificados cuando se mezclen éstos con grandes volúmenes de excipientes.

Estas preparaciones requieren normalmente pasar por una fase intermedia de diluciones que permita obtener productos con baja concentración de principio activo.

Se presenta un problema adicional cuando el principio activo pertenece a una clase de productos tóxicos. La manipulación no sólo se prolonga, sino que también se convierte en peligrosa, lo que aumenta significativamente el riesgo de accidentes.

Se añade también el problema del transporte y la ocultación del producto tóxico, protegido de la luz y de los fenómenos de oxidación.

Una solución a este problema reside en un nuevo procedimiento, según la invención, de preparación de una formulación que contiene un principio activo, caracterizado por que comprende las etapas de preparación siguientes:

1. pesada de un principio activo dentro de un receptáculo revestido de vaselina blanca;

2. encapsulación del principio activo con vaselina blanca adicional;

3. introducción del receptáculo que contiene el principio activo y la vaselina en un mezclador que contiene una mezcla de excipientes calentados a una temperatura comprendida entre 70 y 90ºC; y

4. difusión del principio activo en el mezclador.

En la invención, el principio activo es el calcitriol.

Estas diferentes etapas permitirán un ahorro de tiempo y mejora de la calidad en la obtención de un producto homogéneo.

En efecto, la difusión constante del principio activo desde el receptáculo dentro del mezclador asegurada por el procedimiento de la invención evita la dispersión heterogénea que se observa en una adición "en masa" a la cuba del mezclador como se ha podido realizar hasta la fecha.

Además, la encapsulación del principio activo en una envoltura de vaselina permite eliminar las etapas de dilución de un principio activo y circunscribir los riesgos de toxicidad y accidentes de manipulación del principio activo después de la pesada, en particular durante el transporte del mismo hasta la cuba.

Finalmente, la estanqueidad creada por el procedimiento según la invención evita los problemas de oxidación y degradación por la luz, gracias a la protección proporcionada por cápsula de vaselina.

Por lo tanto esta invención, debido a la eliminación de las etapas intermedias de dilución, también reducirá el tiempo de preparación.

Las pomadas son preparados para uso externo, destinadas a la aplicación directa sobre la piel.

Cuando el principio activo de la pomada es un sólido, se pulveriza lo más finamente posible y se incorpora en la pomada conforme al principio de dilución geométrica.

La dilución geométrica implica una serie de etapas de dilución. Se inicia con la incorporación del principio activo a una cantidad de excipiente de aproximadamente el mismo tamaño.

Se añade una segunda cantidad de excipiente aproximadamente igual a la primera mezcla realizada, y luego se mezcla.

Este proceso por etapas de dilución se lleva a cabo hasta que se ha utilizado todo el excipiente necesario para obtener la concentración deseada de principio activo.

Generalmente, los diversos productos que entran en la fabricación de la pomada se mezclan entre sí por fusión en un baño de agua, seguida de agitación hasta que se enfría la mezcla.

El principio activo se incorpora en una etapa apropiada.

Para producir una pomada homogénea, lo esencial es este proceso iterativo.

La patente US 4,380,534 describe una preparación de un principio activo sólido que contiene un polvo de principio activo microdosificado envuelto en cera.

La patente US 4,761,407 describe formulaciones orales instantáneas en formas sólidas (ISOF) que comprenden una dosis pequeña de principio activo.

La solicitud de patente US 2002/0010164 describe composiciones acuosas que comprenden una cantidad pequeña de 1α,25-dihidroxicolecalciferol o calcitriol.

Descripción general de la invención

En el sentido más amplio, la invención se refiere a un procedimiento como se define en las reivindicaciones adjuntas.

La invención se refiere a un procedimiento de preparación de una formulación, preferiblemente una pomada, que contiene un principio activo microdosificado. Dicho procedimiento está caracterizado por las etapas de preparación siguientes:

1. pesada de un principio activo dentro de un receptáculo revestido de vaselina;

2. encapsulación del principio activo con vaselina adicional;

3. introducción del receptáculo que contiene el principio activo y la vaselina en un mezclador; y

4. difusión del principio activo en el mezclador.

En particular, la preparación de una formulación líquida homogénea que contiene un principio activo microdosificado se lleva a cabo de la manera siguiente:

- En la etapa 1, primeramente se tarará el receptáculo (véase la Figura 1A) antes confeccionar en el fondo una capa de vaselina blanca (véase la Figura 1B).

Será necesario entonces realizar una pesada que permita determinar el peso de vaselina añadida. A continuación, se introducirá el principio activo en el receptáculo tal como se indica en la Figura 1C. Después se pesará de nuevo el receptáculo para determinar la cantidad exacta de principio activo añadido.

- Durante la etapa 2, se confeccionará una tapón de vaselina blanca (véase la Figura 1D) que permita encerrar el principio activo en vaselina. Esta etapa delicada debe llevarse a cabo de manera que no se formen bolsas de aire que perturbarían la formación de la "envoltura" de vaselina blanca.

Para terminar la preparación del receptáculo, se cerrará éste mediante dos tapones rígidos (véase la Figura 1E).

Bajo esta forma cerrada del receptáculo, se podrá transportar el principio activo encapsulado con vaselina blanca a su lugar de elaboración, protegido de la luz y de fenómenos de oxidación.

- Para llevar a cabo la siguiente etapa 3, se retirará el tapón pequeño del receptáculo y se reemplazará el tapón grande del receptáculo por un tapón perforado (véanse las Figuras 3 y 4).

De esta manera, se podrá introducir el receptáculo en una cuba (véase la Figura 6), y se calientan esta cuba y su contenido de excipientes lo suficiente para que la mezcla de excipientes que contiene esté en forma líquida.

- Durante la etapa 4, la vaselina sólida que encapsula el principio activo se derretirá al contacto con la mezcla de excipientes calentados. Así, podrá difundirse y distribuirse de manera homogénea entre los demás excipientes contenidos en la cuba del mezclador, causando con ello la disolución del principio activo.

Distintos elementos hacen posible esta distribución homogénea, en primer lugar la temperatura de los excipientes en la cuba, comprendida entre 70 y 90°C, que permite por tanto que la vaselina contenida en el receptáculo difusor que contiene el principio activo se funda. A continuación, la distribución homogénea se hace posible también por las rejillas de los extremos del receptáculo, que no dejan difundirse el principio activo más que de manera constante y en pequeña cantidad. Por tanto, las rejillas impiden la formación de grandes masas de vaselina semisólida que arrastrarían una gran parte del principio activo, dando lugar a una mala distribución y por lo tanto una mala homogeneización del producto final.

Se entiende por principio activo microdosificado una concentración de principio activo comprendida entre 1 y 100 ppm, por ejemplo entre 1 y 50 ppm, en particular entre 1 y 10 ppm y preferiblemente entre 1 y 5 ppm.

En la invención, el principio activo utilizado en el procedimiento según la invención es el calcitriol, y en particular se preferirá utilizar calcitriol a una concentración final seleccionada de 3 ppm, 6 ppm y 9 ppm, en particular a una concentración de 3 ppm.

Por supuesto es posible, mediante el procedimiento descrito, preparar composiciones que comprendan varios agentes activos, de los que uno o varios estén microdosificados.

Se entiende por pesada la acción de tarar o, más en general, una manera de determinar el peso o la masa de un producto.

Ventajosamente, para evitar cualquier riesgo de contaminación con un principio activo tóxico, la etapa de pesada se efectuará bajo una campana de flujo laminar vertical o bien en una cabina aislante.

Ventajosamente, para evitar cualquier imprecisión, esta etapa de pesada se realizará en una balanza con precisión de 1/100 de mg.

Se entiende por receptáculo cualquier volumen, recipiente o depósito que permita la introducción de un principio activo. La invención de la presente memoria se refiere más particularmente a un receptáculo de tipo troncocónico.

Ventajosamente, para facilitar la difusión, se utiliza un tronco de cono que, por su forma, tendrá la particularidad de facilitar y aumentar la velocidad del fluido. La velocidad será más moderada en la parte ancha, lo que permitirá una mejor disolución del principio activo.

Preferiblemente se entiende por receptáculo metálico un receptáculo de acero inoxidable.

En un modo de realización particular del presente procedimiento, el receptáculo que permite la difusión óptima del principio activo calcitriol para preparar el producto Silkis incluye las partes siguientes (véase la Figura 2):

1- un tronco de cono metálico (véase la Figura 3), de acero inoxidable, que será revestido de vaselina durante la preparación de la formulación;

2- dos tapones macizos y un tapón grande perforado (véanse las Figuras 2 y 4) de teflón blanco. Estos tapones con sistema de bayoneta se engatillan sobre el receptáculo;

3- la forma del tapón grande perforado (véase la Figura 4) y de la rejilla del extremo pequeño del receptáculo (véase la Figura 3) permitirán la difusión de la vaselina fundida, cuando ésta esté en contacto con un excipiente caliente, impidiendo la formación de grumos.

La fijación del receptáculo sobre una varilla de altura fija (dependiendo de la configuración de la cuba) se realiza mediante encajadura, tal como se representa esquemáticamente en la Figura 5. El receptáculo, fijado en altura de esta forma, podrá rotar para permitir una distribución homogénea del principio activo en la cuba (véase la Figura 6).

Se entiende por tapón rígido, preferentemente, de teflón o de acero inoxidable.

Se entiende por vaselina cualquier sustancia grasa derivada del petróleo que entra en la composición de pomadas. La invención se refiere aquí más particularmente a un vaselina que responda a las especificaciones de la Farmacopea Europea y "Pharmeuropa", así como la "USP" norteamericana, de viscosidad comprendida entre 130.000 y 550.000 cP.

Ventajosamente, se utiliza una vaselina que permita la máxima limitación de los fenómenos de exudación del aceite de parafina.

Ventajosamente, para permitir la formación de un conjunto hermético, esta operación se realizará bajo vacío, lo que permite formar un conjunto hermético que puede ser conservado durante un período más largo.

Por mezcla de excipientes se entiende cualquier mezcla que contenga dos o más excipientes, por ejemplo una mezcla de vaselina y parafina, en particular una mezcla de 50 a 60% de vaselina blanca y 40 a 50% de parafina.

Por "calentado" se entiende cualquier producción de calor que permita elevar la temperatura de los excipientes de

manera que dichos excipientes estén en forma líquida.

Ventajosamente, para permitir una homogeneización óptima, es importante respetar una temperatura y un tiempo de homogeneización definidos. Por ejemplo, en un modo de realización preferido de la invención, la temperatura está comprendida entre 70 y 90°C y el tiempo de homogeneización entre 2 horas y 7 horas, en particular entre 3 horas y 30 minutos y 5 horas y 30 minutos.

Detalles de las Figuras

Figura 1A: Tarado del receptáculo

Figura 1B: Confección y pesada de la capa de vaselina blanca

Figura 1C: Trasvase y pesada del calcitriol

Figura 1D: Confección del tapón de vaselina

Figura 1E: Cierre del receptáculo con dos tapones rígidos

Figura 2: Vista superior de las diferentes partes del receptáculo

Figura 3: Tronco de cono del receptáculo (vista lateral)

Figura 4: Tapón perforado con bayoneta (vista superior)

Figura 5: Encaje del receptáculo en la varilla (vista superior)

Figura 6: Receptáculo fijado en la cuba (vista superior)

Ejemplo 1a: Realización de la pesada del calcitriol en el receptáculo.

En primer lugar, hay que preparar un recipiente y un tubo de vaselina que servirán para la etapa de pesada del calcitriol.

La pesada del recipiente y el tubo se realiza de la manera siguiente:

- Poner el recipiente y su tapa sobre la balanza de 8 kg;
- Tarar la balanza;
- Tomar aproximadamente 50 g de vaselina e introducirla en el recipiente;
- Cerrar el recipiente y poner de nuevo a cero la balanza;
- Poner el tubo sobre la balanza;
- Tarar la balanza;
- Tomar aproximadamente 50 g de vaselina e introducirlos en el tubo; y
- Cerrar el tubo con ayuda de la plegadora.

Después de esta fase de preparación de la vaselina, se prepara el tronco de cono con la vaselina de la manera siguiente:

En primer lugar, hay que poner el tronco de cono de acero inoxidable provisto de su tapón inferior y su tapón superior macizos en el plato de la balanza y tarar entonces la balanza antes de rellenar el receptáculo con vaselina utilizando una espátula. El tronco de cono debe estar lleno hasta los 2/3 de su capacidad y tener en su centro un pocillo, donde se introducirá el calcitriol. Se anotará entonces el peso de vaselina añadida antes de introducir dicho tronco de cono de vaselina en la cabina aislante.

Previamente se ha introducido la ampolla de calcitriol en la cabina aislante con el fin de que esté a la misma temperatura que el ambiente en el momento de la pesada.

A continuación se pesará diferencia el calcitriol introducido en el tronco de cono. Esta etapa de introducción del calcitriol se realizará por vertido progresivo, de modo que se evite la diseminación del polvo.

Después de esta etapa de pesada del principio activo, se cubrirá el pocillo que contiene el calcitriol mediante la vaselina contenida en el tubo.

El tronco de cono así constituido se cubrirá con los dos tapones macizos de bayoneta y podrá ser transportado,

protegido de todo riesgo de toxicidad, al lugar de elaboración.

Ejemplo 1b: Fabricación del producto Silkis 3 ppm.

1a) Se llena la cuba de fabricación con vaselina blanca, para que represente al final 56,2487% de la formulación. Previamente se ha fundido esta vaselina a una temperatura que permita su paso a un estado líquido y después se ha calentado bajo nitrógeno y en agitación, en condiciones de temperatura que permiten mantener esta vaselina en estado líquido y homogéneo.

1b) En paralelo, se llena un fundidor con parafina líquida, para que represente al final 43,75% de la formulación. Después se calienta bajo nitrógeno y con agitación a temperatura equivalente a la utilizada para la vaselina en la etapa 1a).

1c) Durante esta primera etapa se preparará asimismo el principio activo en la cabina aislante. Para ello, se pesará el calcitriol en una envoltura de vaselina, bajo luz inactínica y nitrógeno, de manera que el calcitriol represente 0,0003% de la formulación final.

2) Después de la preparación de estos tres compuestos, en un primer paso se introduce la parafina caliente en la cuba que contiene la vaselina.

3) Después se añaden a esta mezcla excipientes de D,L-alfatocoferol en una concentración tal que representa al final 0,001% de la formulación

4) A continuación se someterá esta mezcla de los tres excipientes a una desgasificación y mantenimiento bajo nitrógeno.

5) Después viene una fase de homogeneización durante la cual las agitaciones se mantienen bajo vacío.

6) Transcurrido este período de homogeneización, se introducirá en la cuba que contiene los tres excipientes, bajo la luz inactínica, el tronco de cono que contiene el calcitriol.

7) Después de esta etapa se realizará una desgasificación y reinertización con nitrógeno, bajo vacío.

8) A continuación se someterá este conjunto, durante el tiempo necesario, a homogeneización bajo vacío.

9) Después de esta última fase de la homogeneización, se dejará enfriar bajo vacío la formulación para evitar cualquier incorporación de aire a la mezcla.

10) La última etapa será el acondicionamiento primario en estado líquido bajo nitrógeno, con agitación lenta y bajo luz inactínica.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de una pomada que contiene un principio activo que tiene una concentración comprendida entre 1 y 100 ppm, estando dicho procedimiento caracterizado por las etapas de preparación siguientes:

1) pesada de un principio activo dentro de un receptáculo revestido de vaselina blanca;

2) encapsulación del principio activo con vaselina blanca adicional;

3) introducción del receptáculo que contiene el principio activo y la vaselina en un mezclador que contiene una mezcla de excipientes calentados a una temperatura comprendida entre 70 y 90ºC; y

4) difusión del principio activo en el mezclador,

y por que el principio activo es el calcitriol.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que, para evitar cualquier riesgo de contaminación con un principio activo tóxico, la etapa de pesada se lleva a cabo bajo campana de flujo laminar vertical o en cabina aislante.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que el volumen que permite la introducción de un principio activo es un receptáculo de tipo troncocónico.

4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que dicha vaselina permite una limitación máxima de los fenómenos de exudación del aceite de parafina.

5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que la mezcla de excipientes es una mezcla de vaselina y de parafina.

6. Procedimiento según la reivindicación 4 ó 5, caracterizado por que la mezcla de excipientes está constituida por 50 a 60% vaselina blanca y 40 a 50% de parafina.

7. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que el calcitriol está a una concentración final de 3 ppm.

FIGURA 1A :

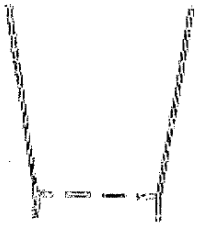

FIGURA 1B

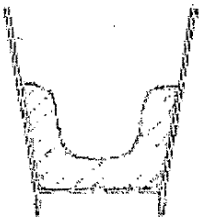

FIGURA 1C :

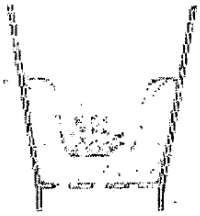

FIGURA 1D :

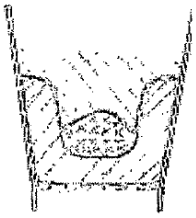

FIGURA 1E :

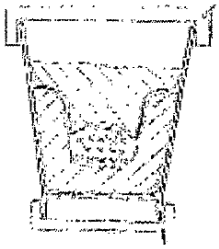

FIGURA 2 :

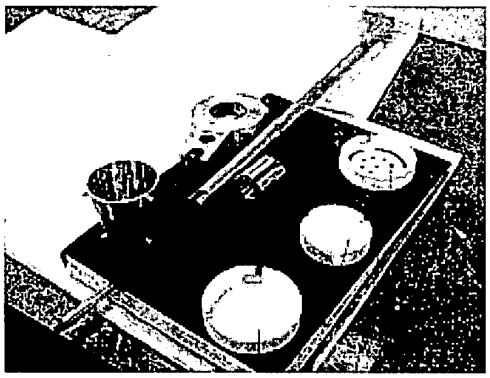

FIGURA 3 :

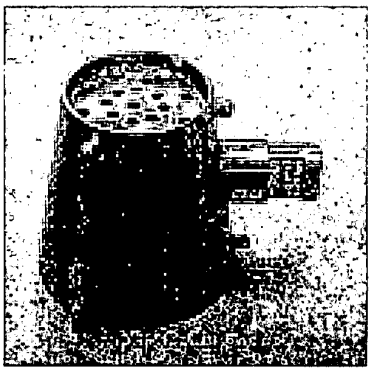

FIGURA 4 :

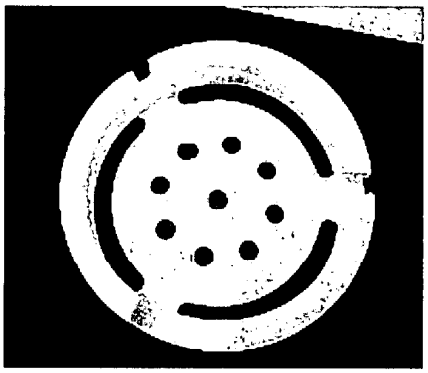

FIGURA 5 :

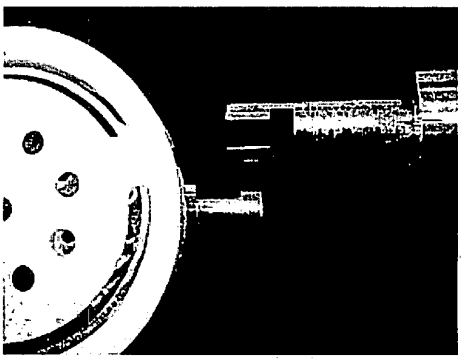
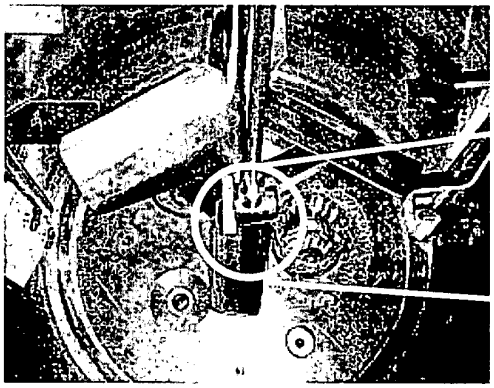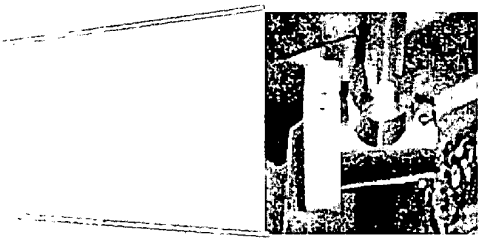
FIGURA 6 :