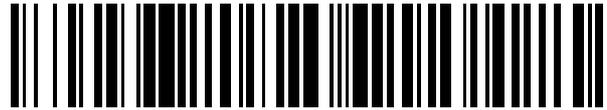


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 626**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2004 E 04767702 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2015 EP 1651188**

54 Título: **Partículas que comprenden un principio activo en forma de coprecipitado**

30 Prioridad:

**17.07.2003 FR 0308720**

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

**02.09.2015**

73 Titular/es:

**ETHYPHARM (100.0%)  
21, RUE SAINT-MATHIEU  
78550 HOUDAN, FR**

72 Inventor/es:

**COUSIN, GÉRARD y  
LAMOUREUX, GAËL**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

**ES 2 544 626 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

Partículas que comprenden un principio activo en forma de coprecipitado.

5 La invención se refiere a unas partículas que comprenden una sustancia activa en forma de un coprecipitado, al procedimiento de preparación de dichas partículas y a las formas farmacéuticas que comprenden estas partículas.

10 La preparación de medicamentos por vía oral se enfrenta a límites con moléculas sintéticas cada vez más complejas que presentan con frecuencia características fisicoquímicas desfavorables para la absorción de la molécula a nivel del tracto gastrointestinal, y en particular una solubilidad muy baja en medios acuosos.

Esto se traduce con frecuencia en una biodisponibilidad muy baja de estas moléculas, y en la necesidad de administrar a los pacientes dosis elevadas de sustancia activa para alcanzar la concentración eficaz.

15 Esto es aún más perjudicial cuando la concentración eficaz que se debe alcanzar es elevada, ya que el número de comprimidos o cápsulas que se deben tomar es importante o el número de tomas al día es más frecuente.

20 La preparación de dispersiones sólidas es uno de los métodos que permiten mejorar sustancialmente la solubilidad de los principios activos, y de ese modo, su biodisponibilidad.

Las dispersiones sólidas se obtienen habitualmente según dos métodos, por un lado evaporando una disolución que comprende la sustancia activa y el soporte inerte, por otro lado mediante fusión de los dos compuestos anteriores y después solidificación.

25 En el primer caso, el producto es un coprecipitado, en el segundo caso, es un producto cofundido.

Una primera dificultad es obtener partículas cuya velocidad de solubilización es la más rápida posible y la fracción solubilizada la más elevada posible, para garantizar una biodisponibilidad suficiente de la molécula.

30 Una segunda dificultad es obtener partículas que presenten una distribución granulométrica estrecha, y que presenten un tamaño compatible con una conformación destinada a una administración por vía oral, al tiempo que se conserva un contenido elevado en sustancia activa.

35 Una tercera dificultad es obtener una formulación que sea estable a lo largo del tiempo en condiciones de temperatura y de humedad desfavorables, tales como las utilizadas en los estudios de estabilidad, por ejemplo 30°C/60% de HR (humedad residual), o 40°C/75% de HR.

40 Las dispersiones sólidas están constituidas en general por una sustancia activa dispersada en el estado molecular en un agente hidrófilo, por ejemplo un polímero.

45 La solicitud internacional WO 97/04749 tiene por objeto un procedimiento de preparación de dispersiones sólidas en el que la o las sustancias activas se disuelven en un disolvente orgánico que contiene además una amida cíclica muy hidrófila, y de manera ventajosa un agente tensioactivo, evaporándose a continuación hasta sequedad la disolución orgánica así obtenida, después triturándose y tamizándose. La amida cíclica es una polivinilpirrolidona cuyo peso molecular varía entre 10000 y 50000.

50 La solicitud EP 1 103 252 describe composiciones farmacéuticas que comprenden partículas que presentan un núcleo recubierto por una capa única que incluye un principio activo antifúngico tal como el itraconazol, obteniéndose dicha capa mediante pulverización de una disolución que comprende el principio activo, un polímero hidrófilo y un tensioactivo no iónico. Estas composiciones, obtenidas mediante técnicas clásicas, mejoran la solubilidad del principio activo.

55 En los casos extremos, la obtención de una dispersión sólida no es en sí misma suficiente para mejorar de manera significativa la biodisponibilidad.

60 El solicitante ha demostrado que es totalmente posible mejorar de manera sustancial la biodisponibilidad de sustancias activas prácticamente insolubles en agua, y aumentar la velocidad de solubilización y la fracción solubilizada *in vitro* o *in vivo*, preparando una partícula constituida por un coprecipitado aplicado como capa alrededor de un soporte neutro hidrófilo y que comprende, por lo menos, una sustancia activa, un agente tensioactivo y un polímero hidrófilo, con el procedimiento de la reivindicación 1.

La capa formada alrededor del soporte es una dispersión sólida en forma de un coprecipitado, fácilmente soluble en agua o en los medios fisiológicos, por ejemplo el líquido gástrico.

65 Por otro lado, el solicitante ha demostrado que es totalmente posible mejorar de manera sustancial los problemas de aglomeración de partículas, encontrados en los casos de pulverización de grandes cantidades de disoluciones de

revestimiento, triturando las partículas, no únicamente al final de la etapa de pulverización, sino a lo largo de esta etapa.

5 La reducción de tamaño que resulta de la trituración permite entonces continuar con la pulverización con partículas de tamaños más pequeños, menos propensas a aglomerarse entre sí que partículas cuyo crecimiento es regular a lo largo de una etapa única de pulverización.

10 El coprecipitado se obtiene mediante pulverización de una disolución orgánica sobre soporte neutro hidrófilo, comprendiendo dicha disolución por lo menos una sustancia activa, un agente tensioactivo y un polímero hidrófilo, estando dicha pulverización caracterizada por que la pulverización de la totalidad de la disolución se realiza en por lo menos dos etapas distintas, estando cada una de estas etapas seguida sistemáticamente por una etapa de trituración del producto obtenido al final de la etapa anterior.

15 El procedimiento de preparación de partículas comprende las etapas siguientes:

- 20 a) preparar una disolución orgánica que comprende la sustancia activa, el polímero hidrófilo y el agente tensioactivo,
- 20 b) pulverizar una parte de la disolución obtenida en a) sobre los soportes neutros hidrófilos,
- 20 c) triturar las partículas obtenidas en la etapa b),
- 25 d) pulverizar la cantidad restante de la disolución orgánica sobre las partículas trituradas en la etapa c), y
- 25 e) someter a trituración final las partículas obtenidas en la etapa d).

La secuencia de pulverización/trituración (etapas b a d) se puede repetir una o varias veces según el volumen de disolución que se va a pulverizar y la cinética de crecimiento de las partículas a lo largo de la etapa de pulverización.

30 La totalidad de la disolución orgánica se puede preparar de una vez; no obstante, para evitar una evaporación demasiado importante de los disolventes orgánicos, es preferible preparar cada fracción de la disolución justo antes de la etapa de pulverización.

35 La pulverización de la disolución orgánica se puede realizar en una turbina de formación de grageas, una turbina perforada o de lecho fluidizado.

En un modo de realización preferido del procedimiento según la invención, todas las etapas de pulverización se realizan en lecho fluidizado, equipado con un dispositivo antideflagrante.

40 El lecho fluidizado está equipado con una boquilla de pulverización cuya posición y orientación de pulverización se pueden elegir.

45 Esta elección permite controlar la cinética de crecimiento de las partículas y evitar fenómenos de adhesión, asociados a la naturaleza de la sustancia activa, a la composición cualitativa y cuantitativa de la disolución de revestimiento pulverizada, y a los diversos parámetros del procedimiento (por ejemplo la temperatura, la presión de aire y el caudal de pulverización).

Habitualmente se realiza un secado de las partículas después de la pulverización de la disolución orgánica.

50 El secado se puede realizar sobre placas o directamente en el equipo utilizado para la etapa de pulverización.

El secado se puede realizar o bien justo después de la pulverización de la disolución orgánica y antes de la trituración, o bien inmediatamente después de la trituración de las partículas.

55 La trituración se puede realizar con cualquier tipo de equipo destinado a ello, y puede ser un molino de tipo oscilante o equipado con pásas.

60 El molino giratorio de tipo FITZMILL o el molino oscilante de tipo FREWITT, está equipado con un rotor que fuerza las partículas a través de una rejilla de aberturas calibradas.

El molino de tipo FORPLEX está equipado con pásas sobre las que las partículas se lanzan a gran velocidad.

El molino utilizado entre cada etapa de pulverización puede ser diferente del utilizado para la trituración final.

65 El procedimiento de la invención es particularmente adecuado para las sustancias activas muy poco solubles en agua, es decir las sustancias activas en las que una parte es soluble en 1000 partes de agua o más de 1000 partes

de agua, preferentemente para las sustancias activas prácticamente insolubles en agua, es decir aquellas en las que una parte es soluble en 10000 partes de agua o más de 10000 partes de agua.

5 La o las sustancias activas se pueden elegir de cualquier familia de compuestos, por ejemplo de entre los sedantes  
 10 gastrointestinales, los antiácidos, los analgésicos, los antiinflamatorios, los vasodilatadores coronarios, los  
 15 vasodilatadores periféricos y cerebrales, los antiinfecciosos, los antibióticos, los antivirales, los antiparasitarios, los  
 anticancerosos, los ansiolíticos, los neurolépticos, los estimulantes del sistema nervioso central, los antidepresivos, los  
 antihistamínicos, los antidiarreicos, los laxantes, los suplementos nutricionales, los inmunodepresores, los  
 hipocolesterolemiantes, las hormonas, las enzimas, los antiespasmódicos, los antianginosos, los medicamentos que  
 influyen sobre la frecuencia cardiaca, los medicamentos utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial, los  
 antimigrañosos, los medicamentos que influyen sobre la capacidad de coagulación sanguínea, los antiepilépticos,  
 los miorrelajantes, los medicamentos utilizados en el tratamiento de la diabetes, los medicamentos utilizados en el  
 tratamiento de las disfunciones del tiroides, los diuréticos, los anorexigénicos, los antiasmáticos, los expectorantes,  
 los antitusivos, los mucorreguladores, los descongestionantes, los hipnóticos, los antinauseosos, los  
 hematopoyéticos, los uricosúrgicos, los extractos vegetales, los agentes de contraste o cualquier otra familia de  
 compuestos, pudiendo las sustancias activas asociadas en el comprimido ser elegidas de entre la misma familia o  
 de familias diferentes.

20 Las sustancias activas se pueden presentar en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables o cualquier forma  
 polimórfica (racémica, enantiómero, etc.). Por "sales farmacéuticamente aceptables" se entienden los derivados de  
 los compuestos descritos en los que el compuesto farmacéuticamente activo de base se transforma en su sal básica  
 o ácida, comprendiendo los ejemplos de sales farmacéuticamente activas en particular las sales de ácidos orgánicos  
 o minerales de residuos básicos tales como las aminas; los derivados alcalinos o las sales orgánicas de residuos  
 ácidos tales como los ácidos carboxílicos, y similares.

25 La sustancia activa está presente en la partícula en una proporción que puede variar entre el 1 y el 60% en peso.

30 El soporte inerte hidrófilo puede estar constituido por cualquier excipiente química y farmacéuticamente inerte,  
 existente en forma de partículas, cristalina o amorfa, por ejemplo derivados de azúcares tales como lactosa,  
 preferentemente lactosa ultrafina (EFK), sacarosa, almidón hidrolizado (maltodextrinas); celulosas o mezclas tales  
 como sacarosa y almidón, o mezclas a base de celulosa que también se pueden utilizar para la preparación de  
 soportes inertes esféricos.

35 El soporte inerte hidrófilo está presente en una proporción que puede ir hasta el 95% en peso.

La dimensión de partícula unitaria del soporte inerte hidrófilo puede estar comprendida entre 50 y 500  $\mu\text{m}$ ,  
 preferentemente entre 90 y 200  $\mu\text{m}$ .

40 El polímero hidrófilo se puede elegir de entre las polivinilpirrolidonas y los derivados celulósicos, los polímeros  
 acrílicos y los polietilenglicoles.

La polivinilpirrolidona se puede elegir de entre los polímeros con un peso molecular comprendido entre 10000 y  
 50000.

45 El derivado celulósico se elige de los derivados hidroxilados, por ejemplo la hidroxipropilmetilcelulosa, la  
 hidroxipropilcelulosa, la hidroximetilcelulosa, el ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y el aceto-succinato de  
 hidroxipropilmetilcelulosa.

50 La hidroxipropilmetilcelulosa preferida se elige de aquellas cuya viscosidad aparente está comprendida entre 2,4 y  
 18 cP, y de manera aún más preferida, comprendida entre 2,4 y 5 cP.

El polímero acrílico se puede elegir de entre el copolímero de metacrilato de amonio, el poliacrilato, el polimetacrilato  
 y el copolímero de ácido metacrílico.

55 El polietilenglicol se puede elegir de entre los polímeros con un peso molecular comprendido entre 1000 y 20000.

La relación ponderal polímero hidrófilo/principio activo está comprendida preferentemente entre 10/1 y 1/2.

60 El agente tensioactivo se puede elegir de entre los agentes catiónicos, aniónicos, no iónicos o anfóteros, solos o en  
 mezcla.

65 El agente tensioactivo se puede elegir por ejemplo de entre los compuestos tales como laurilsulfato de sodio,  
 monooleato, monolaurato, monopalmítico, monoestearato, trioleato, triestearato o cualquier otro éster de sorbitano  
 polioxietilenado, preferentemente Tween<sup>®</sup> 20, 40, 60 o 80, glicéridos de ácidos grasos polioxietilenados, estando  
 estos ácidos grasos saturados o no saturados, y constituidos por lo menos por 8 átomos de carbono, poloxámeros  
 tales como poloxámero 188, copolímeros de bloque de óxido de etileno/óxido de propileno tales como Pluronic<sup>®</sup> F68

o F87, lecitina, alcohol estearílico, alcohol cetosteárico, lecitina, colesterol, aceite de ricino polioxi-etileno, éteres polioxi-etileno de alcohol graso, tales como Brij<sup>®</sup> y estearatos polioxi-etileno.

5 El agente tensioactivo está ventajosamente presente en una proporción que puede variar entre el 0,1 y el 20% en peso con respecto a la masa total obtenida.

El disolvente orgánico se puede elegir de entre etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, isopropil éter, acetona, metiletilcetona, cloruro de metileno o una mezcla de estos disolventes.

10 El volumen de disolvente tiene en cuenta la solubilidad de los diferentes componentes de la disolución orgánica.

15 La presente invención también tiene por objeto una partícula constituida por un coprecipitado aplicado como capa alrededor de un soporte y que comprende, por lo menos, una sustancia activa, un agente tensioactivo y un polímero hidrófilo, susceptible de ser obtenida mediante pulverización de una disolución que comprende por lo menos una sustancia activa, un agente tensioactivo y un polímero hidrófilo, realizándose dicha pulverización por lo menos en dos etapas distintas, estando cada una de dichas etapas seguida por una etapa de trituración.

20 Del procedimiento de la invención se obtiene como resultado que, si el soporte sobre el que se pulveriza la disolución que comprende por lo menos una sustancia activa, un agente tensioactivo y un polímero hidrófilo está, en la primera etapa, en efecto desprovisto de cualquier sustancia activa, el soporte resultante de la primera trituración, sobre el que se pulveriza la misma disolución, está constituido a la vez por el soporte neutro hidrófilo y por el coprecipitado que comprende, por lo menos, una sustancia activa, un agente tensioactivo y un polímero hidrófilo.

25 El contenido en principio activo del soporte utilizado para aplicar la disolución que comprende por lo menos una sustancia activa, un agente tensioactivo y un polímero hidrófilo aumenta por tanto tras cada ciclo de pulverización/trituración.

30 Después de la última etapa de pulverización, la estructura de la partículas es una esfera constituida por un núcleo que comprende una mezcla de soporte neutro hidrófilo y de coprecipitado que comprende por lo menos una sustancia activa, un agente tensioactivo y un polímero hidrófilo, y por una capa externa de la misma mezcla que comprende por lo menos una sustancia activa, un agente tensioactivo y un polímero hidrófilo.

35 El tamaño de las partículas está habitualmente comprendido entre 50 y 1000  $\mu\text{m}$ , preferentemente entre 100 y 800  $\mu\text{m}$ , de manera aún más preferida entre 200 y 500  $\mu\text{m}$ , y se determina mediante métodos convencionales, por ejemplo con ayuda de un conjunto de tamices de abertura de malla calibrada, o mediante difracción de un láser.

En una realización preferida de la invención, las partículas de la invención contienen:

- 40 - del 15 al 40% en peso de un soporte inerte hidrófilo, preferentemente lactosa EFK
- del 15 al 30% en peso de sustancia activa
- del 30 al 60% en peso de polímero hidrófilo, preferentemente HPMC
- 45 - del 1 al 10% en peso de agente tensioactivo, preferentemente un agente no iónico elegido de entre el grupo que comprende los polisorbatos 20 a 80.

50 Las partículas según la invención se pueden utilizar directamente o mezcladas con excipientes utilizados en el campo farmacéutico para la preparación de una forma farmacéutica destinada a ser administrada por vía oral, tal como por ejemplo una cápsula o un comprimido, y químicamente compatibles con la o las sustancias activas.

Estos excipientes se pueden elegir de entre los diluyentes, los agentes de disgregación, los agentes de hinchamiento, los lubricantes, los agentes antiestáticos, los aglutinantes o adyuvantes.

55 El diluyente se puede elegir de entre los azúcares tales como sacarosa, lactosa, fructosa, dextrosa, o polioles de menos de 13 átomos de carbono tales como manitol, xilitol, sorbitol, maltitol, lactitol, eritritol, fosfato de dicalcio, fosfato de tricalcio o una celulosa microcristalina, solos o en mezcla.

60 El diluyente se utiliza en una proporción comprendida entre el 20 y el 90% en peso, preferentemente entre el 30 y el 60% en peso, calculada con respecto al peso del comprimido.

65 El diluyente se utiliza preferentemente en su forma directamente comprimible, cuyo diámetro medio de partícula es de 100 a 500  $\mu\text{m}$ , o en forma de un polvo cuyo diámetro medio de partícula es inferior a 100  $\mu\text{m}$ , utilizándose dicho polvo solo o en mezcla con el producto directamente comprimible.

## ES 2 544 626 T3

El agente de disgregación se elige del grupo que comprende en particular carboximetilcelulosa sódica reticulada denominada croscarmelosa, polivinilpirrolidonas reticuladas denominadas crospovidona, y sus mezclas.

5 El agente de disgregación se utiliza en una proporción comprendida entre el 1 y el 20% en peso, preferentemente entre el 5 y el 15% en peso, calculada con respecto al peso del comprimido.

El agente de hinchamiento se elige del grupo que comprende celulosa microcristalina, almidones, almidones modificados, tales como carboximetilalmidón o glicolato sódico de almidón, ácido algínico o alginato de sodio, y sus mezclas.

10 El agente de hinchamiento se utiliza en una proporción comprendida entre el 1 y el 15% en peso calculada con respecto al peso del comprimido.

15 El lubricante se elige del grupo que comprende estearato de magnesio, ácido esteárico, estearil-fumarato de sodio, polioxi-etilenglicoles, benzoato de sodio, un aceite farmacéuticamente aceptable, preferentemente dimeticona o parafina líquida y sus mezclas.

20 El lubricante se utiliza en una proporción que puede ir hasta el 2%, preferentemente entre el 0,02 y el 2% en peso, de manera aún más preferida entre el 0,5 y el 1% en peso, calculada con respecto al peso del comprimido.

25 Según una primera variante, el lubricante se incorpora en su totalidad en la mezcla de excipientes de compresión; en una segunda variante, una fracción de este lubricante se pulveriza sobre las paredes de la matriz y los punzones en el momento de la compresión, estando entonces el lubricante en forma de un polvo, por ejemplo estearato de magnesio, o de un líquido, por ejemplo aceite de parafina líquida.

Las cantidades de lubricante utilizadas en la fase interna y/o externa se ajustan con cuidado de manera que se evita que un exceso altere la cohesión del lecho de polvo durante la compresión.

30 El agente antiestático se puede elegir de entre el grupo que comprende talco micronizado o no micronizado, sílice coloidal (Aerosil®200), sílice tratada (Aerosil®R972) o sílice precipitada (Syloïd® FP244) y sus mezclas.

El agente antiestático se utiliza en una proporción que puede ir hasta el 5% en peso, calculada con respecto al peso del comprimido.

35 El aglutinante se utiliza en forma seca y puede ser un almidón, un azúcar, polivinilpirrolidona o carboximetilcelulosa, solos o en mezcla.

El aglutinante se utiliza en una proporción que puede ir hasta el 15% en peso, preferentemente inferior a 10% en peso, calculada con respecto al peso del comprimido.

40 También se pueden añadir adyuvantes a la mezcla destinada a ser puestas en cápsulas o a ser comprimidas y se eligen de entre el grupo que comprende los agentes de ajuste del pH, los sistemas que permiten producir efervescencia, en particular generadores de dióxido de carbono del tipo de los utilizados como agentes de ajuste del pH, o incluso tensioactivos.

45 La invención también tiene por objeto formas farmacéuticas que comprenden las partículas según la invención.

La preparación de la forma farmacéutica que comprende las partículas de la invención puede comprender las etapas siguientes:

- 50
- mezclar en seco partículas, obtenidas según el procedimiento descrito anteriormente, con excipientes.
  - comprimir la mezcla o poner en cápsulas la mezcla para obtener una forma unitaria.

55 En un modo ventajoso de realización, la totalidad del lubricante se pulveriza sobre los punzones y/o sobre la cara interna de las matrices de compresión, por lo que evidentemente se suprime la segunda etapa de mezclado.

60 En otro modo ventajoso de preparación de la forma farmacéutica, la preparación de la mezcla comprende dos etapas, la primera etapa que consiste en mezclar la sustancia activa con todos los excipientes de compresión salvo el lubricante interno, y después una segunda etapa, en la que se añade el lubricante a la primera mezcla en su totalidad o en parte, pulverizándose entonces la parte restante sobre los punzones y/o sobre la cara interna de las matrices de compresión.

La compresión de la mezcla se puede realizar en una máquina de compresión alternante o giratoria.

65 La dureza del comprimido se adapta para permitir obtener una friabilidad, medida según el método de la farmacopea europea, inferior al 2%, preferentemente del 1%.

Los comprimidos pueden ser de forma redonda, ovalada, oblonga, presentar una superficie plana, cóncava o convexa, y eventualmente presentar ranuras o estar achaflanados.

5 Los comprimidos presentan de manera general un peso comprendido entre 0,1 gramo y 2,0 gramos y un tamaño de diámetro comprendido entre 6 mm y 18 mm.

El ejemplo y las figuras 1 a 4 a continuación ilustran la invención.

10 La figura 1 ilustra la distribución granulométrica, estudiada mediante granulometría láser, de las partículas preparadas según el procedimiento de la invención.

La figura 2 representa la cinética de disolución del itraconazol solo (▲), en forma de partículas preparadas según el procedimiento de la invención antes de la trituration final (◇) y después de la trituration final (■).

15 La figura 3 ilustra la distribución granulométrica, estudiada mediante granulometría láser, de las partículas sin tensioactivo.

20 La figura 4 ilustra la cinética de disolución del itraconazol antes de la trituration con (■) y sin (◇) tensioactivo y después de la trituration con (X) y sin (▲) tensioactivo.

### Ejemplo 1

#### 1. Preparación de las partículas que contienen un tensioactivo

25 Se realiza la fabricación sobre el lecho fluidizado GPCG1 en modo de pulverización desde el fondo.

30 Se prepara la disolución de pulverización mediante solubilización de itraconazol (proporcionado por WICKOFF) en una mezcla de disolventes de alcohol de 96%/cloruro de metileno en una relación ponderal de 41,6/58,4 con HPMC 2910 de 5 cps (proporcionada por Dow Chemical) y polisorbato 20 (Montanox® 20, proporcionado por SEPPIC).

35 Se introduce lactosa EFK (proporcionada por HMS) en el lecho fluidizado y se pulveriza la disolución en modo de pulverización desde el fondo; se realizan sucesivamente 4 etapas de pulverización de la disolución; se secan los gránulos en lecho fluidizado y se muelen con ayuda de un molino Forplex con una rejilla de 630 µm para la presente utilización tras cada etapa de pulverización.

Después de la cuarta etapa, se secan los gránulos obtenidos en el lecho fluidizado. En la tabla 1 se presentan los parámetros de montaje:

40 Tabla 1

	Montajes			
	1ª etapa	2ª etapa	3ª etapa	4ª etapa
Caudal de pulverización	45 g/min	39 g/min	39 g/min	39 g/min
Presión de pulverización	0,15 MPa	0,15 MPa	0,15 MPa	0,15 MPa
Cantidad de disolución pulverizada	2,7 kg	3,1 kg	2,7 kg	2,5 kg
Consigna de aire de entrada	50 - 60°C	48 - 56°C	56 - 58°C	52 - 54°C
Temperatura de aire de entrada	42 - 50°C	50 - 56°C	55 - 59°C	51 - 55°C
Temperatura del producto	29 - 33°C	27 - 34°C	27 - 34°C	28 - 33°C

El peso de disolución pulverizada es de 11 kg y el tiempo total de granulación es de 4 h 47 min.

45 Se secan las partículas obtenidas en lecho fluidizado GPCG1, siendo los parámetros de secado los siguientes:

- temperatura de aire de entrada: 48°C,
- tiempo de secado: 30 min,
- enfriamiento hasta que la temperatura alcanza 29°C.

50 A continuación se muelen las partículas con ayuda de un molino de tipo Forplex equipado con una rejilla con una abertura de 630 µm.

La cantidad de gránulos secos obtenidos es de 1,406 kg, correspondiente a un rendimiento del 93%.

55 En la tabla 2 se indica la fórmula de fabricación sometida a prueba.

Tabla 2

Materias primas	Cantidad (g)	%
Lactosa EFK	600	39,7
Itraconazol	350	23,2
HMPC 2910 de 5 cps	525	34,8
Polisorbato 20	35	2,3
Alcohol de 96°	4200	/
Cloruro de metileno	5900	/
Cantidad de disolución pulverizada	11010	/
Peso seco teórico	1510	/
Título teórico	231,79 mg/g	/

## 2. Resultados

### 2.1. Distribución granulométrica

Se presenta en la figura 1. La distribución granulométrica da los siguientes resultados:

- D<sub>10%</sub>: 62 µm
- D<sub>50%</sub>: 231 µm
- D<sub>90%</sub>: 419 µm.

### 2.2. Cinéticas de disolución

Se estudian en tres recipientes.

Se realizan las mediciones con UV de manera continua, a una longitud de onda de medición de 254 nm, con 50 mg de itraconazol en 900 ml de medio 1,2 tipo D (velocidad de las paletas de 100 rpm).

En la figura 2 se ilustran los resultados.

El montaje realizado según el procedimiento de la invención mejora considerablemente la disolución del itraconazol. La trituration acelera la disolución: el 50% del producto se disuelve al cabo de 10 minutos de ensayo para la fracción no triturada, y al cabo de 4 min para la fracción triturada.

## Ejemplo 2

### 1. Preparación de partículas que no contienen tensioactivo

Se preparan las partículas según el modo operatorio descrito en el ejemplo 1. En la tabla 3 se indica la fórmula de fabricación.

Materias primas	Cantidad (g)	%
Lactosa EFK	600	40,68
Itraconazol	350	23,73
HMPC 2910 de 5 cps	525	35,59
Polisorbato 20	0	0
Alcohol de 96°	4200	/
Cloruro de metileno	5900	/
Cantidad de disolución pulverizada	10975	/
Peso seco teórico	1475	/
Título teórico	237,3 mg/g	/

## 2. Resultados.

### 2.1. Distribución granulométrica.

Se presenta en la figura 3. La distribución granulométrica da los siguientes resultados:

- D<sub>10%</sub>: 88 µm
- D<sub>50%</sub>: 239 µm
- D<sub>90%</sub>: 435 µm.

2.2. Cinética de disolución.

Se estudia en las mismas condiciones que en el ejemplo 1.

5 Además de la trituración, la presencia de un tensioactivo acelera la disolución. En la figura 4 se ilustran los resultados.

10 Tras 10 minutos de disolución, se disuelve el 26% de itraconazol para el lote sin tensioactivo, mientras que se disuelve el 90% de itraconazol para el lote con tensioactivo para el que se disuelve prácticamente la totalidad del itraconazol coprecipitado.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento de preparación de una partícula constituida por un coprecipitado aplicado en capas alrededor de un soporte neutro hidrófilo mediante pulverización de una disolución orgánica sobre dicho soporte neutro hidrófilo, comprendiendo dicha disolución por lo menos una sustancia activa prácticamente insoluble en el agua, un agente tensioactivo y un polímero hidrófilo, caracterizado por que comprende las etapas siguientes:
- 10 a) preparación de una disolución orgánica que comprende la sustancia activa, el polímero hidrófilo y el agente tensioactivo,
- b) pulverización de una parte de la disolución obtenida en a) sobre los soportes neutros hidrófilos,
- 15 c) trituración de las partículas obtenidas en la etapa b),
- d) pulverización de la cantidad restante de la disolución orgánica sobre las partículas trituradas en la etapa c), y
- e) trituración final de las partículas obtenidas en la etapa d).
- 20 2. Procedimiento de preparación de partículas según la reivindicación 1, caracterizado por que la secuencia de pulverización/trituración (etapas b a d) se repite una o varias veces.
3. Procedimiento de preparación de las partículas según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por que comprende además una etapa de secado o bien tras cada etapa de pulverización antes de la trituración, o bien inmediatamente después de la trituración.
- 25 4. Procedimiento de preparación de las partículas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que el soporte inerte hidrófilo está constituido por cualquier excipiente química y farmacéuticamente inerte, existente en forma de partículas, cristalina o amorfa, y elegido preferentemente de entre el grupo que comprende derivados de azúcares, celulosas o sus mezclas.
- 30 5. Procedimiento de preparación de las partículas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que el polímero hidrófilo se elige de entre el grupo que comprende las polivinilpirrolidonas, en particular los polímeros con un peso molecular comprendido entre 10000 y 50000, los derivados celulósicos, preferentemente la hidroxipropilmetilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa, la hidroximetilcelulosa, el ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, el aceto-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, los polímeros acrílicos y los polietilenglicoles.
- 35 6. Procedimiento de preparación de las partículas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que el agente tensioactivo se elige de entre el grupo que comprende los agentes catiónicos, aniónicos, no iónicos o anfóteros, solos o en mezcla.
- 40 7. Procedimiento de preparación de las partículas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que el disolvente orgánico se elige de entre el grupo que comprende el etanol, el isopropanol, el tetrahidrofurano, el isopropil éter, la acetona, la metiletilcetona, el cloruro de metileno y mezclas de estos disolventes.
- 45 8. Procedimiento de preparación de las partículas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que las etapas de pulverización se realizan en una turbina de formación de grageas, en una turbina perforada o en lecho fluidizado.
- 50 9. Partícula constituida por un coprecipitado aplicado en capas alrededor de un soporte neutro hidrófilo y que comprende por lo menos una sustancia activa prácticamente insoluble en el agua, un agente tensioactivo y un polímero hidrófilo, caracterizada por que es susceptible de ser obtenida mediante el procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
- 55 10. Partícula según la reivindicación 9, caracterizada por que la sustancia activa está presente en la partícula en una proporción que puede variar entre el 1 y el 60% en peso.
11. Partícula según cualquiera de las reivindicaciones 9 y 10, caracterizada por que el soporte inerte hidrófilo está presente en una proporción que puede ir hasta el 95% en peso.
- 60 12. Partícula según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, caracterizada por que la relación ponderal polímero hidrófilo/principio activo está comprendida entre 10/1 y 1/2.
- 65 13. Partícula según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, caracterizada por que el agente tensioactivo está presente en una proporción que puede variar entre el 0,1 y el 20% en peso con respecto a la masa total obtenida.

14. Partícula según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, caracterizada por que la dimensión de partícula unitaria del soporte inerte hidrófilo puede estar comprendida entre 50 y 500  $\mu\text{m}$ , preferentemente entre 90 y 200  $\mu\text{m}$ .

5 15. Forma farmacéutica caracterizada por que contiene por lo menos una partícula según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, eventualmente asociada a unos excipientes farmacéuticamente aceptables.

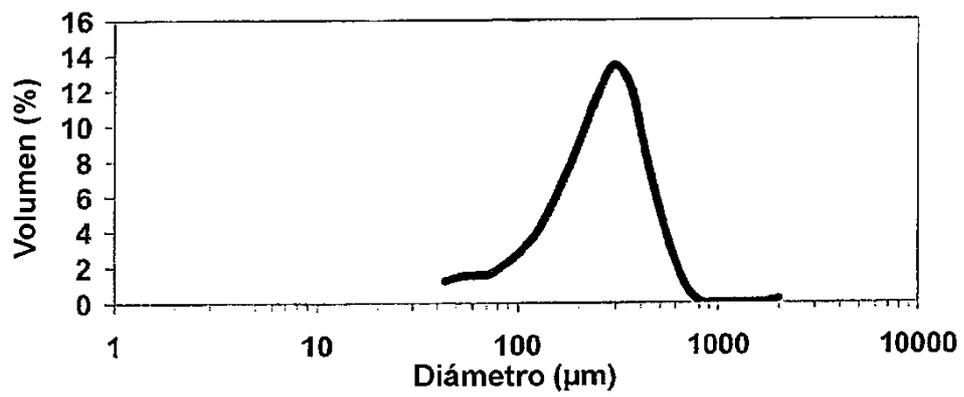


Figura 1

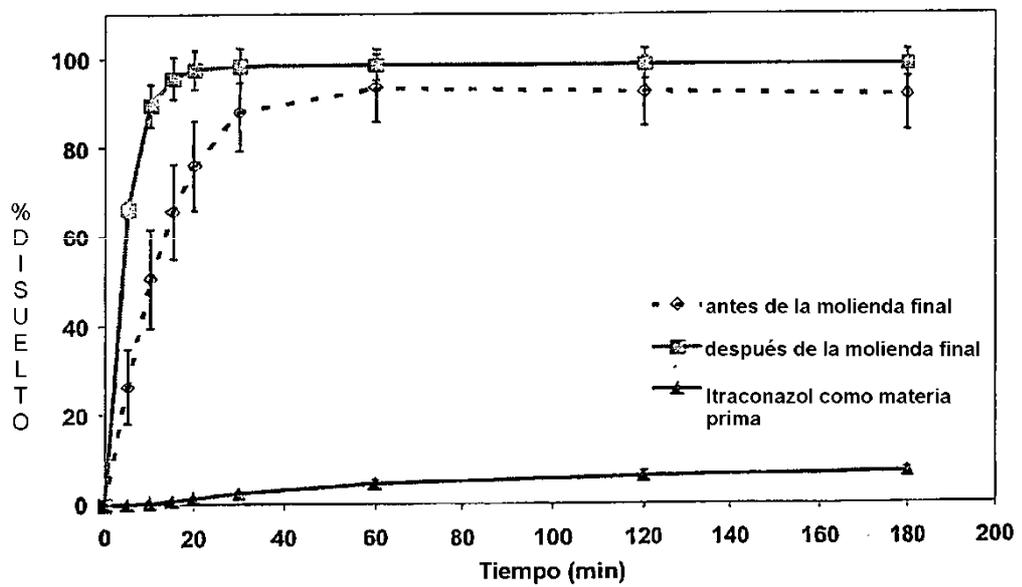


Figura 2

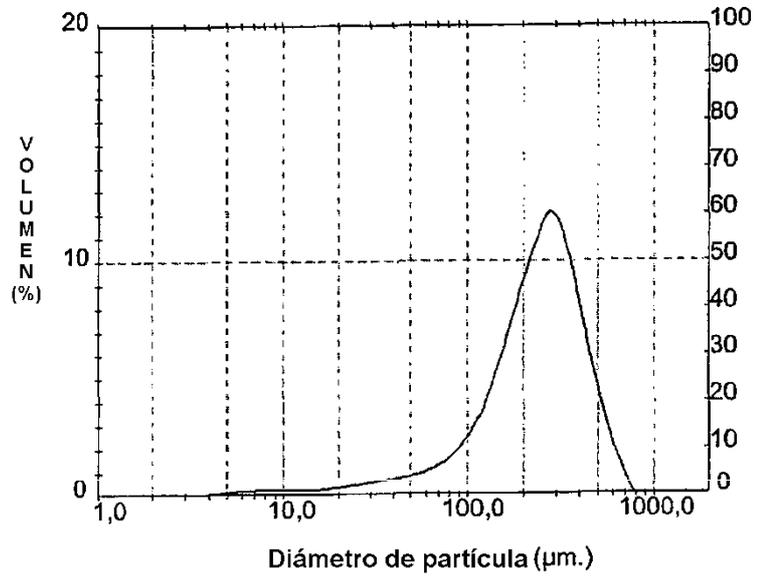


Figura 3

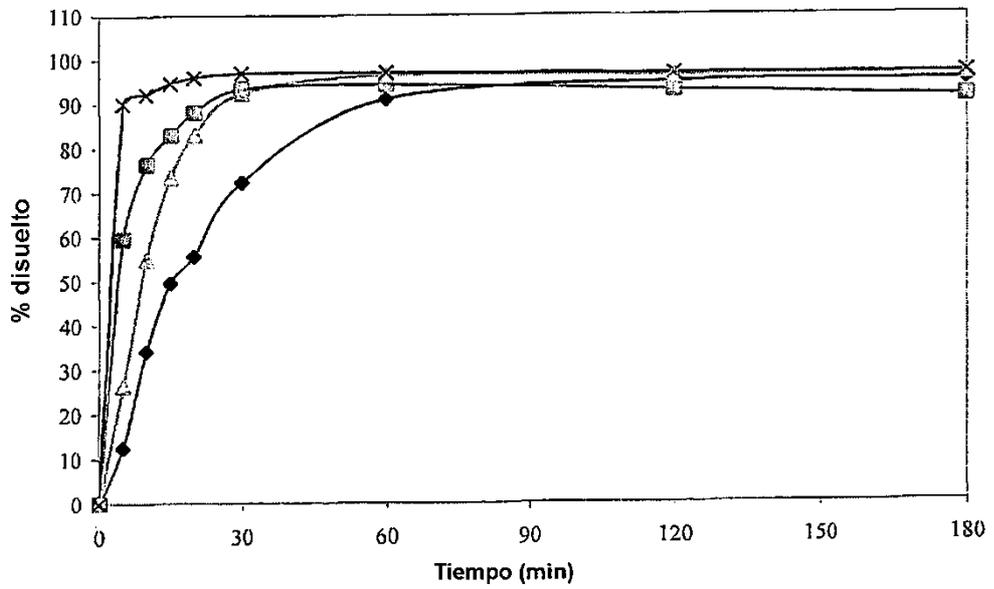


Figura 4