

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 454**

51 Int. Cl.:

**B29B 9/08** (2006.01)

**B01J 2/14** (2006.01)

**B01J 2/00** (2006.01)

**A61K 9/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2003 E 03796707 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015 EP 1590144**

54 Título: **Método de preparación de formulaciones biológicamente activas**

30 Prioridad:

**10.12.2002 US 432351 P**

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

**11.09.2015**

73 Titular/es:

**NORTEC DEVELOPMENT ASSOCIATES, INC.  
(100.0%)**

**100 Spear Road  
Ramsey, NJ 07446, US**

72 Inventor/es:

**RUBINO, ORAPIN P.;  
JONES, DAVID M.;  
BRETSCHNEIDER, FRANK;  
FANKHAUSER, PETER y  
PRASCH, ARMIN**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 545 454 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

Método de preparación de formulaciones biológicamente activas

Antecedentes de la invención

5 Se han preparado formas de dosificación sólidas orales para agentes biológicamente activos usando diversas técnicas que se han usado para combinar una sustancia de agente en polvo biológicamente activo con un diluyente y para formar esa mezcla en una forma física que es adecuada para producir cápsulas llenas de polvo, partículas compresibles para producir comprimidos o partículas que pueden recubrirse que están adaptadas para la liberación controlada de sustancias activas usando aditivos de formación de matriz o recubrimientos de liberación controlada basados en membrana. Tal como se usa en el presente documento, el término "agente biológicamente activo" se usa para incluir compuestos farmacéuticos, composiciones farmacéuticas, vitaminas y nutrientes.

La técnica anterior ha usado diversas técnicas de granulación en húmedo, granulación en seco, lecho fluidizado, extrusión-esferonización y compresión directa para preparar partículas en forma de gránulos o microgránulos para preparar formas de dosificación sólidas. Además, se han usado técnicas de secado por pulverización y solidificación por pulverización para formar estos tipos de partículas.

15 El uso de lechos fluidizados se ha basado en el uso técnicas de pulverización desde arriba o pulverización desde abajo usando una columna de suspensión en aire Wurster o una pulverización tangencial en recubridor/granulador de lecho fluido rotatorio. Se describen aparatos que se han usado para recubrir y/o preparar microgránulos en los documentos U.S. 4.895.733; U.S. 5.132.142 y U.S. 6.354.728. La patente sudafricana 20000169 describe determinadas formulaciones farmacéuticas microgranuladas que contienen hasta el 90% en peso de un principio farmacéuticamente activo que se preparan mediante técnicas de esferonización convencionales.

20 Tal como se usa en el presente documento, el término "microgránulo" significa una partícula de conformación sustancialmente esférica que tiene una razón de aspecto (una razón de la longitud del microgránulo dividida entre la anchura encontrada a un ángulo de 90° con respecto a la longitud) que es menor de aproximadamente 1,4, más preferiblemente menor de aproximadamente 1,3, incluso más preferiblemente menor de aproximadamente 1,2, de manera especialmente preferible menor de aproximadamente 1,1 y lo más preferiblemente menor de aproximadamente 1,05.

En un aspecto, la presente invención comprende el uso de un dispositivo rotatorio que impulsa las partículas de polvo sobre una superficie dispuesta tangencialmente, lo que provoca que las partículas de polvo rueden sobre dicha superficie dispuesta tangencialmente. Este proceso da como resultado microgránulos que tienen una densidad controlada, por ejemplo microgránulos sumamente densos. Estos microgránulos pueden formularse para que tengan propiedades de liberación controlada por matriz u otros tipos de propiedades de liberación dependiendo de los excipientes que se empleen. Los microgránulos: pueden estar adaptados para contener altos niveles de agentes biológicamente activos, es decir más del 90% en peso, tal como más del 95% en peso y en particular más del 99% en peso y incluso más del 99,9% en peso de un agente biológicamente activo en cada microgránulo; pueden ser microgránulos que se fabrican directamente con una estrecha distribución de tamaño sin la necesidad de llevar a cabo ninguna etapa de separación sustancial y microgránulos que tienen múltiples recubrimientos de control de la velocidad de liberación y/o agentes biológicamente activos que proporcionarán la liberación controlada de los agentes activos y/o la separación física de agentes incompatibles que se administran ventajosamente en combinación. El microgránulo puede comprender liberación sostenida, liberación pulsátil, liberación entérica, liberación inmediata o una combinación de estas características de liberación. Además, la presente invención proporciona métodos de procesamiento novedosos que pueden usarse opcionalmente para reducir o eliminar el uso de disolventes orgánicos, pueden producir una partícula más pequeña, pueden reducir el número de etapas de procedimiento y aumentar la producción total por unidad operativa debido a los ciclos de procesamiento enormemente reducidos.

45 Sumario de la invención

La invención proporciona un procedimiento para preparar microgránulos adaptados para preparaciones biológicamente activas. Los microgránulos comprenden un núcleo y opcionalmente una o más de una capa rodeando al núcleo. El núcleo y/o al menos una capa se forman a partir de partículas de polvo. Las reivindicaciones adjuntas exponen el procedimiento según la invención.

50 El procedimiento de la invención comprende poner en contacto de partículas de polvo, adherir las mismas entre sí y compactar dichas partículas adheridas mediante un movimiento de rodadura.

El procedimiento de la invención comprende alimentar partículas de polvo a un dispositivo adecuado para poner en contacto y adherir dichas partículas. Según una realización, el procedimiento puede iniciarse alimentando polvo. En

este caso, se forman núcleos de microgránulo a partir de dichas partículas de polvo. Se ponen partículas de polvo en contacto de tal manera que algunos de los contactos conducen a una adherencia de las partículas entre sí. Se prefiere habitualmente usar un líquido farmacéuticamente aceptable conjuntamente con la etapa inicial de formar un microgránulo a partir de un polvo.

5 Las partículas pueden adherirse entre sí debido a propiedades inherentes del material que forma las partículas. Se adherirán entre sí partículas de polvo si son lo suficientemente pegajosas. Para algunos materiales, esto dependerá de la temperatura. Alternativamente, la adherencia de las partículas de polvo puede potenciarse mediante un líquido farmacéuticamente aceptable, opcionalmente que comprende un aglutinante.

10 Según otra realización, el procedimiento se lleva a cabo en presencia de microgránulos preformados, que se designan como núcleos. Tales núcleos pueden ser homogéneos o pueden tener una estructura interna. Los núcleos estructurados comprenden núcleos compuestos por diferentes materiales, dispuestos por ejemplo en una forma estratificada, así como núcleos que tienen zonas de diferentes densidades. Los núcleos pueden prepararse mediante el procedimiento de la invención. Sin embargo, también es posible usar núcleos formados mediante cualquier otra técnica.

15 Si el procedimiento de la invención se lleva a cabo en presencia de núcleos, los núcleos se recubrirán con una capa que se forma a partir de partículas de polvo. Los núcleos se ponen en contacto con partículas de polvo en condiciones tales que provocarán que las partículas de polvo se adhieran a la superficie de los núcleos. Entonces se ponen en contacto partículas de polvo adicionales con partículas de polvo que ya están adheridas a la superficie de los núcleos para formar lo que puede caracterizarse como una capa adicional de partículas de polvo, esencialmente tal como se describió anteriormente. De este modo, se forma una capa de partículas de polvo rodeando al núcleo.

Según la invención, tanto durante la formación de núcleos a partir de partículas de polvo como durante el recubrimiento de núcleos con una capa formada a partir de partículas de polvo, las partículas están formándose en una capa compactada o densificada que habitualmente es más compacta o densa que el producto de partida (es decir, tiene una mayor densidad aparente).

25 El procedimiento de la presente invención puede llevarse a cabo en un dispositivo rotatorio que impulsa las partículas de polvo sobre una superficie dispuesta tangencialmente, lo que provoca que las partículas de polvo rueden sobre dicha superficie dispuesta tangencialmente y se adhieran a otras partículas formando así microgránulos a medida que las partículas ruedan sobre la superficie tangencial. Se cree que el movimiento de rodadura sobre la superficie tangencial da como resultado una fuerza de compactación que se ejerce sobre las partículas que se adhieren durante el movimiento de rodadura.

30 La invención proporciona un procedimiento para producir microgránulos adaptados para preparaciones biológicamente activas, que comprenden un núcleo y opcionalmente una o más capas rodeando a dicho núcleo, en el que dicho núcleo y/o al menos una de dichas capas se forma poniendo en contacto partículas de polvo, adhiriéndolas entre sí y compactando dichas partículas adheridas mediante un movimiento de rodadura, en el que el grado de densificación se controla mediante la captación de energía durante el movimiento de rodadura.

35 Con el fin de proporcionar a los microgránulos que están formándose un movimiento de rodadura, tiene que suministrarse a los mismos energía cinética. Esto puede lograrse moviendo, por ejemplo rotando, una parte móvil, por ejemplo que puede rotar, de un dispositivo adecuado con el que los microgránulos que están formándose están en contacto. La transferencia de energía entre la parte móvil del dispositivo y los microgránulos que están formándose se basará en fuerzas de fricción que conducen a un movimiento de rodadura de los microgránulos sobre superficies del dispositivo.

40 Un dispositivo preferido comprende un rotor y una cámara en la que está ubicado dicho rotor. Al rotar dicho rotor, los microgránulos que están formándose se mueven en un sentido hacia afuera sobre dicho rotor. En última instancia, los microgránulos entran en contacto con una pared interna de dicha cámara que está dispuesta para recibir los microgránulos que se mueven hacia fuera tangencialmente de modo que los microgránulos comenzarán a rodar a medida que entran en contacto con la pared interna de la cámara.

45 El dispositivo preferido también contiene medios de guía mecánicos dispuestos por encima de dicho rotor de manera que los microgránulos que están formándose, tras salir de dicho rotor, se guían de vuelta sobre dicho rotor. Por tanto, los microgránulos que están formándose se ponen en circulación dentro del dispositivo. Esto permite que los microgránulos que están formándose entren en contacto repetidamente con partículas de polvo alimentadas y opcionalmente con un líquido farmacéuticamente aceptable. De ese modo, las partículas de polvo pueden adherirse a los microgránulos que están formándose de modo que los microgránulos crecen. Las partículas de polvo que se adhieren se someten entonces a una densificación cuando los microgránulos experimentan un movimiento de rodadura, por ejemplo sobre una de las superficies del dispositivo incluyendo los medios de guía. Debido a la circulación de los microgránulos que están formándose en el dispositivo, el proceso de densificación está

produciéndose de manera continua a medida que se acumula el polvo sobre los microgránulos.

Un dispositivo especialmente preferido para llevar a cabo el procedimiento de la invención se da a conocer en el documento U.S. 6.354.728. El uso de este dispositivo ofrece la ventaja de un movimiento de rodadura de microgránulos particularmente eficaz de manera libre de sacudidas. De este modo, puede evitarse el daño de los microgránulos que están formándose. Por otro lado, puede lograrse una captación de energía eficaz.

Además de rodar sobre superficies del dispositivo en el que se lleva a cabo el procedimiento, tal como sobre la superficie del rotor, la pared interna de la cámara y la superficie de los medios de guía mecánicos, el movimiento de rodadura también implica interacciones de rodadura dentro del lecho de microgránulos que están formándose. Estas interacciones se basan en el giro de los microgránulos que están formándose. Durante el movimiento de rodadura del microgránulo que está formándose sobre superficies del dispositivo usado para llevar a cabo el procedimiento, los microgránulos adquieren un giro. Un microgránulo que está formándose que rueda sobre superficies del dispositivo transferirá parte de su giro a microgránulos en contacto directo con el mismo. Por tanto, incluso microgránulos que, durante una fase particular del procedimiento, no están en contacto directo con una superficie del dispositivo, realizarán un movimiento de rodadura, más precisamente un movimiento de rodadura en relación con otros microgránulos, contribuyendo a la densificación de las partículas de polvo.

Por tanto, es preferible llevar a cabo el procedimiento de tal manera que al menos durante una parte del tiempo de procesamiento, un microgránulo individual que está formándose entre en contacto íntimo con otros microgránulos que están formándose. Esto requiere que la cantidad de microgránulos procesados en un lote se dimensione para proporcionar un número suficiente de contactos íntimos con otros microgránulos con el fin de provocar que los microgránulos finales tengan las propiedades deseadas. Generalmente, el aparato que se usa en la práctica de la invención debe hacerse funcionar con una carga inicial del 25 al 100% de la capacidad volumétrica del rotor. En cualquier caso, el aparato debe hacerse funcionar con una carga suficiente de microgránulos como para que microgránulos individuales entren en contacto de manera continua con otros microgránulos.

Las interacciones de los microgránulos con superficies del dispositivo y entre sí, a medida que se forman los microgránulos, da como resultado la aplicación de una alta fuerza de cizalladura sobre los microgránulos. Se cree que de este modo, se evita la aglomeración de microgránulos con formación de grumos no deseados y los microgránulos formados tienen una conformación esférica y una estrecha distribución de tamaño de partícula.

Además, se ha encontrado ahora sorprendentemente que el grado de densificación de las partículas de polvo alimentadas puede controlarse mediante la captación de energía durante el movimiento de rodadura. Una mayor captación de energía conduce a un mayor grado de densificación.

La captación de energía puede medirse como la proporción de la energía suministrada al dispositivo en el que se lleva a cabo el procedimiento que se usa para suministrar energía a los microgránulos que están formándose. Esta proporción de la energía se corresponde con la energía suministrada que no se consume por el propio dispositivo. La captación de energía puede determinarse monitorizando el consumo de energía que se requiere para hacer funcionar el aparato. Por ejemplo, puede usarse la energía eléctrica total consumida menos las pérdidas por fricción debidas al funcionamiento del aparato vacío para estimar la captación de energía total.

La energía suministrada a los microgránulos que están formándose, por ejemplo haciendo rotar un rotor en un dispositivo que contiene los microgránulos, se capta por los microgránulos como energía cinética y como energía potencial. Esta energía captada está disponible para el movimiento de rodadura de los microgránulos. Durante el movimiento de rodadura, se usa energía para la densificación de partículas de polvo que se adhieren.

Si se usa la rotación de un rotor para suministrar energía cinética a los microgránulos que están formándose, el suministro de energía puede variarse variando la velocidad de rotor. La velocidad de rotor es un parámetro de procedimiento que puede variarse para afectar a la velocidad a la que se mueven los microgránulos durante el procesamiento.

Si otros factores comentados a continuación se mantienen constantes, una mayor velocidad de rotor significa un mayor suministro de energía a los microgránulos que están formándose.

La densidad y la velocidad a las que un agente biológicamente activo se libera de los microgránulos puede controlarse modificando la velocidad de rotor que tiene un efecto directo sobre la velocidad radial a la que se mueven los microgránulos durante el procesamiento. La velocidad de liberación también puede controlarse mediante el uso de otras técnicas dadas a conocer en el presente documento. La velocidad de rotor seleccionada conferirá una velocidad radial a los microgránulos, lo que se ha encontrado que afecta a la densidad del microgránulo final. Generalmente, se ha encontrado que la velocidad de rotor que confiere una velocidad radial (medida en la punta del rotor) de aproximadamente 12-30 metros/segundo, producirá, en el caso de la mayoría de los materiales biológicamente activos, un microgránulo que tiene una mayor densidad y una velocidad de liberación más lenta del

material biológicamente activo en comparación con microgránulos similares producidos usando una menor velocidad radial. Se ha observado que una velocidad de rotor que induce una velocidad radial de desde 3-10 o más preferiblemente de desde 4-7,5 metros/segundo dará como resultado microgránulos que son menos densos que los microgránulos que se producen usando una mayor velocidad radial, es decir 12-30 metros/segundo. Los microgránulos que contienen un material biológicamente activo que se producen usando una baja velocidad radial mostrarán generalmente una velocidad de liberación que es más rápida que microgránulos producidos con el mismo principio biológicamente activo y los mismos excipientes a la misma velocidad radial.

Cuando se producen materiales biológicamente activos en microgránulos según la invención usando una alta velocidad radial, las velocidades de liberación se retardan en un mayor grado en comparación con las velocidades de liberación de microgránulos, producidos a partir de los mismos materiales, que se producen en el mismo aparato usando condiciones que confieren una baja velocidad radial a los microgránulos. Este efecto es muy pronunciado cuando se utilizan materiales biológicamente activos insolubles en agua en la fabricación de microgránulos.

Tal como se da a conocer en el presente documento, la invención contempla alimentar una parte del polvo usado para producir el microgránulo, en forma de un polvo seco como etapa final o terminal en la formación de los microgránulos. Puede usarse una etapa terminal de alimentación del polvo seco para modificar adicionalmente las propiedades de liberación del material biológicamente activo de microgránulos preparados según la invención. Tal como se detalla en los ejemplos preparados más adelante, los microgránulos producidos usando una menor velocidad radial tendrán una velocidad de liberación más lenta del material biológicamente activo (de desde el 20 hasta el 40% más lenta que una en el caso de ibuprofeno) en comparación con microgránulos producidos sin el uso de polvo seco en la etapa terminal. El uso de una alimentación de polvo seco en una etapa terminal para la formación de microgránulos en el que los microgránulos se producen usando una alta velocidad radial es mínimo (el 5-10% más lenta en una hora en el caso de clorfeniramina).

Las velocidades de liberación pueden determinarse en un aparato de disolución USP 23, tipo II usando agua como medio de disolución a 37°C a una velocidad de agitación de 100 rpm.

En general, se cree que los microgránulos compuestos por fármacos solubles en agua presentarán el mayor grado de reducción de la velocidad de liberación cuando se producen usando altas velocidades radiales en el procedimiento de la invención.

La captación de energía no sólo depende de la velocidad radial de los microgránulos que se induce por un rotor particular, sino también de otros factores. Uno de tales factores es la construcción o geometría del dispositivo usado para llevar a cabo el procedimiento. Si se usa un dispositivo tal como el dado a conocer en el documento U.S. 6.354.728, la captación de energía puede verse influida por el número de álabes guía contenidos en el dispositivo.

La captación de energía también dependerá de la carga del dispositivo, es decir de la cantidad total del material contenido en el dispositivo. Cuando mayor sea el peso del material contenido en el dispositivo, mayores son las fuerzas de compresión ejercidas sobre microgránulos individuales debido al peso.

A una velocidad de rotor constante en el mismo aparato, la captación de energía será mayor para una carga mayor. Esto tiene que tenerse en cuenta para el control del grado de densificación puesto que la carga del dispositivo variará habitualmente durante el procedimiento de la invención. La producción de microgránulos requerirá la alimentación de material, tal como partículas de polvo y opcionalmente un líquido farmacéuticamente aceptable, de modo que la carga aumentará. Si al menos durante una parte del tiempo de procesamiento se suministra un gas para eliminar disolvente, esto tenderá a disminuir la carga o a reducir el aumento si se alimentan otros materiales simultáneamente al aparato.

La captación de energía puede ajustarse adicionalmente alimentando un gas, tales como aire en condiciones ambientales, a través del lecho de los microgránulos que están formándose. Esto será de particular relevancia si el procedimiento se lleva a cabo a una carga bastante alta de la capacidad del aparato.

Un aparato adecuado para llevar a cabo esta realización del procedimiento de la invención se da a conocer en el documento U.S. 6.354.728. Este dispositivo comprende un rotor ubicado en una cámara de tal manera que existe un hueco anular entre el rotor y la pared interna de dicha cámara. Alternativamente o además, el rotor puede contener aberturas en su superficie que permiten que pase un gas a su través.

La corriente de gas, a través de las aberturas en el rotor, puede dirigirse de tal manera que se reduzcan o se aumenten las fuerzas que actúan sobre los microgránulos que están formándose. Por ejemplo, puede conducirse un gas a través de aberturas en el rotor desde la parte inferior para reducir las interacciones entre microgránulos y la superficie del rotor así como entre los microgránulos. Esto reducirá la densificación de las partículas de polvo que se adhieren. La cantidad y la velocidad de flujo del gas que se hace pasar a través del lecho de los microgránulos no deben dar como resultado una fluidización significativa del lecho de microgránulos.

5 El grado de densificación de las partículas de polvo también se verá influido por la composición de los microgránulos que están formándose. Un aspecto de la composición de los microgránulos que están formándose es su contenido líquido. Un mayor contenido líquido conducirá generalmente a una mayor plasticidad permitiendo una densificación más eficaz. Sin embargo, se ha observado que, mediante el procedimiento de la invención, el grado de densificación puede variarse para una composición dada regulando la captación de energía de los microgránulos que están formándose cuando estos microgránulos se someten a un movimiento de rodadura, tal como se describió anteriormente.

10 El grado de densificación de las partículas de polvo comprendidas en los microgránulos producidos mediante el procedimiento de la invención puede determinarse mediante la porosidad absoluta del microgránulo o la capa formado. Una alta porosidad corresponde a un bajo grado de densificación, y viceversa.

La porosidad puede visualizarse mediante técnicas microscópicas, por ejemplo mediante microscopía electrónica de barrido. Alternativamente, la porosidad puede determinarse mediante intrusión de mercurio.

15 El grado de densificación también se reflejará en la densidad de los microgránulos preparados. Un mayor grado de densificación conduce a una mayor densidad. La porosidad absoluta lograda, es decir el porcentaje del espacio vacío total con respecto al volumen aparente, puede variar entre el 0,5 y el 30%. Preferiblemente, la porosidad absoluta tiene un valor de desde el 1 hasta el 20%, más preferiblemente de desde el 1 hasta el 10%, y especialmente desde el 2 hasta el 10%.

20 En una realización preferida, el procedimiento de la invención proporciona un microgránulo farmacéutico de conformación esférica, que comprende un núcleo y opcionalmente al menos una o más capas rodeando a dicho núcleo, en el que dicho núcleo y/o al menos una de dichas capas se forma a partir de microgránulos de un polvo que se adhieren entre sí, en el que el grado de densificación de dichas partículas tiene un valor predeterminado. Este perfil se expresa en cuanto a la porosidad absoluta del núcleo y/o al menos una de dichas capas formadas a partir de partículas de polvo y tiene un valor del 0,5 al 30%, preferiblemente del 1 al 20% y más preferiblemente del 2-10%.

25 Preferiblemente, los microgránulos tienen al menos una capa formada a partir de partículas de un polvo que se adhieren entre sí y en determinadas realizaciones pueden tener dos o más capas que se adhieren entre sí.

30 Los microgránulos pueden producirse de tal manera que el grado de densificación es tal que se logra un gradiente del grado de densificación en una dirección radial o pueden formarse zonas concéntricas separadas que tienen niveles variables de densificación sobre cada microgránulo, o bien en el núcleo o bien en una o más capas. El grado de densificación puede controlarse de modo que al menos una capa tiene una densidad que es menor que la densidad aparente del polvo de partida.

35 Generalmente, los microgránulos producidos según la invención tendrán un diámetro de desde 0,01 hasta 5 mm, tal como desde 0,1 hasta 2,5 mm. La capa o capas tendrán cada una un grosor de capa de desde 0,005 hasta 2,5 mm, tal como desde 0,05 hasta 1,25 mm. Los microgránulos preparados según la invención tienen una estrecha distribución de tamaño de partícula de manera que un máximo del 20% en peso de los microgránulos tienen un diámetro que se desvía del diámetro promedio de todos en más del 20%. Preferiblemente, un máximo del 10% en peso de los microgránulos tienen un diámetro que se desvía del diámetro promedio de todos en más del 20%. Además preferiblemente, un máximo del 20% en peso de los microgránulos tienen un diámetro que se desvía del diámetro promedio de todos microgránulos en más del 10% en peso. Un producto de microgránulo especialmente preferido tiene una distribución de tamaño de partícula tal que un máximo del 10% en peso de los microgránulos tienen un diámetro que se desvía del diámetro promedio de todos microgránulos en más del 10% en peso. Todos los tantos por ciento en peso se basan en el peso total de los microgránulos.

Si se desea, los microgránulos pueden producirse a partir de un núcleo que no es sustancialmente esférico.

45 Una realización adicional del microgránulo producido según la invención puede comprender un núcleo para una forma de dosificación farmacéutica, teniendo dicho núcleo una zona interna y una externa, comprendiendo dicha zona interna un agente biológicamente activo y comprendiendo dicha zona externa una capa que se forma aplicando a dicha zona interna un polvo inerte de flujo libre sustancialmente seco que forma una superficie no pegajosa cuando se pone en contacto con agua. Un ejemplo de una superficie no pegajosa es la superficie de celulosa microcristalina que se humedece con agua. El polvo de flujo libre se usa para evitar que los microgránulos se peguen entre sí o al aparato.

50 La invención también proporciona un procedimiento para producir microgránulos farmacéuticos que tienen un núcleo con una zona interna y una externa tal como se describe en el presente documento en el que el núcleo o al menos una de dichas capas se forma mediante (a) poner en contacto partículas de polvo, adhiriéndolas entre sí y compactando dichos microgránulos adheridos mediante un movimiento de rodadura, en el que el grado de

densificación se controla mediante el movimiento de rodadura; y (b) alimentar una cantidad suficiente de un polvo inerte de flujo libre sustancialmente seco que forma una superficie no pegajosa cuando se pone en contacto con agua para proporcionar sobre dichas partículas una zona externa que comprende una capa formada a partir de dicho polvo inerte de flujo libre sustancialmente seco.

5 Una realización preferida de la invención proporciona un procedimiento de preparación de microgránulos mediante:

(a) formar una mezcla de polvo que comprende un aglutinante y un agente biológicamente activo;

(b) alimentar dicha mezcla de polvo que se prehumedece opcionalmente con desde el 0-60% en peso de un diluyente líquido farmacéuticamente aceptable, basado en el peso total de la mezcla de polvo y el diluyente farmacéuticamente aceptable, a un aparato de funcionamiento que comprende una cámara de rotor que tiene una pared cilíndrica que se extiende axialmente, medios para hacer pasar aire a través de dicha cámara desde la parte inferior, medios de pulverización para alimentar un líquido al interior de dicha cámara, un rotor que rota en un eje de rotor vertical, estando montado dicho rotor en dicha cámara de rotor, teniendo dicho rotor una superficie horizontal central y, en al menos la tercera parte exterior radial de dicho rotor, la conformación de una cubierta cónica con una inclinación hacia fuera y hacia arriba de entre 10° y 80°, teniendo dicha cubierta cónica un borde superior de conformación circular que se encuentra en un plano que es perpendicular al eje de rotor, orificios de alimentación para introducir dicho excipiente en polvo, una pluralidad de álabes guía que tienen un extremo externo fijado de manera estática a dicha pared cilíndrica de dicha cámara de rotor por encima de un plano formado por el borde superior de dicha cubierta cónica de dicho rotor y un extremo interno que se extiende dentro de dicha cámara de rotor y se fija tangencialmente a dicha pared cilíndrica de dicha cámara de rotor y que tiene, en sección transversal con respecto al eje de rotor, esencialmente la conformación de un arco de un círculo o una espiral, de manera que dicho producto en polvo que se hace circular mediante energía cinética por dicho rotor bajo la influencia de energía cinética, se mueve desde dicho rotor hasta una superficie interior de dichos álabes guía antes de caer de vuelta sobre dicho rotor;

(c) hacer rotar dicho rotor, mientras se alimenta aire y se pulveriza un líquido farmacéuticamente aceptable dentro de dicha cámara de rotor durante una cantidad suficiente de tiempo para formar microgránulos sólidos que tienen un diámetro deseado; y

(d) alimentar una cantidad suficiente de un polvo inerte de flujo libre sustancialmente seco que forma una superficie no pegajosa cuando se pone en contacto con agua para proporcionar sobre dichos microgránulos una zona externa que comprende una capa formada a partir de dicho polvo inerte de flujo libre sustancialmente seco.

30 Por consiguiente, es un objetivo primario de la presente invención proporcionar un procedimiento para producir microgránulos que son útiles para la administración de agentes biológicamente activos.

También es un objeto de la invención proporcionar un procedimiento para producir microgránulos que pueden contener más del 99% en peso de un agente biológico activo, tal como un agente farmacéutico.

35 También es un objeto de la invención proporcionar un procedimiento para preparar partículas o microgránulos que tienen características de liberación por matriz.

Estos y otros objetos de la invención resultarán evidentes a partir de la memoria descriptiva adjunta.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una fotografía de microscopía electrónica de barrido (SEM) que muestra una vista en sección transversal de un microgránulo del ejemplo 1.

40 La figura 2 es una fotografía de microscopía electrónica de barrido (SEM) que muestra una vista en sección transversal de un microgránulo del ejemplo 2.

La figura 3 es una fotografía de microscopía electrónica de barrido (SEM) que muestra una vista en sección transversal de un microgránulo del ejemplo 3.

45 La figura 4 es una fotografía de microscopía electrónica de barrido (SEM) que muestra una vista en sección transversal de un microgránulo del ejemplo 4.

La figura 5 es una fotografía de una vista aumentada de la morfología macroscópica de los microgránulos del ejemplo 5.

La figura 6 es una fotografía de microscopía electrónica de barrido (SEM) que muestra una vista en sección transversal de un microgránulo del ejemplo 6.

La figura 7 es una fotografía de una vista aumentada de la morfología macroscópica de los microgránulos del ejemplo 7.

5 La figura 8A es una fotografía de microscopía electrónica de barrido (SEM) de una vista en sección transversal de un microgránulo del ejemplo 8 producido usando una baja velocidad de rotor.

La figura 8B es una fotografía de microscopía electrónica de barrido (SEM) de una vista en sección transversal de un microgránulo del ejemplo 8 producido usando una alta velocidad de rotor.

10 La figura 9 es una fotografía de microscopía electrónica de barrido (SEM) que muestra una vista en sección transversal de un microgránulo del ejemplo 9.

#### Descripción detallada de la invención

15 Los microgránulos producidos mediante el procedimiento de la invención se preparan normalmente usando un aparato que impulsa las partículas contra una pared interna dispuesta tangencialmente de tal manera que se confiere un movimiento de rodadura a los microgránulos en movimiento. Se alimenta un líquido al interior de un aparato tal como el aparato dado a conocer en el documento U.S. 6.449.689 que está adaptado para permitir la introducción de polvo durante el funcionamiento del aparato. En una realización de la invención, el procedimiento de la invención implica la introducción de un polvo como etapa final en el procedimiento con el fin de controlar y/o terminar el crecimiento de los microgránulos así como ayudar en el secado, redondeado y alisado de los microgránulos. El aparato preferido se describe en los documentos U.S. 6.449.869 y U.S. 6.354.728.

20 En una realización, los microgránulos producidos mediante el procedimiento de la invención tienen una zona interna que tiene una estructura que resulta de la aplicación de un líquido a un polvo en una corriente de partículas en condiciones de secado. El líquido provoca que se formen puentes sólidos y crezcan hasta que se obtiene un microgránulo que tiene un tamaño deseado. En ese momento, se forma la zona externa del microgránulo alimentando polvo seco al lecho de microgránulos giratorio con el fin de provocar que los microgránulos crezcan hasta sus dimensiones finales seleccionadas así como secar y alisar los microgránulos para dar un producto sumamente uniforme y sumamente esférico.

Cuando el material biológicamente activo es un agente farmacéutico, puede ser cualquier sustancia fisiológica o farmacológicamente activa que produce un efecto local o sistémico en animales, incluyendo animales de sangre caliente, seres humanos y primates.

30 El líquido farmacéuticamente aceptable que se usa en la formación de los microgránulos puede comprender uno o más componentes seleccionados del grupo que consiste en principios biológicamente activos, aglutinantes, diluyentes, disgregantes, lubricantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, tensioactivos, agentes antipegajosidad, agentes osmóticos, polímeros formadores de matriz, polímeros formadores de película, agentes de control de la liberación y mezclas de los mismos, en forma disuelta, suspendida o dispersada. Generalmente, sólo se emplearán componentes seleccionados para lograr el resultado deseado para una formulación dada. La formulación particular determinará si, cuándo y cómo se añaden los componentes enumerados.

El procedimiento de la invención también incluye la introducción de un polvo en una corriente en movimiento de microgránulos parcialmente formados, como medio de control del crecimiento de los microgránulos así como de ayuda en el redondeo y el alisado de los microgránulos.

40 El agente farmacéutico activo que puede administrarse incluye compuestos orgánicos e inorgánicos sin limitación, incluyendo fármacos que actúan sobre los nervios periféricos, receptores adrenérgicos, receptores colinérgicos, sistema nervioso, músculos esqueléticos, sistema cardiovascular, músculos lisos, sistema circulatorio sanguíneo, sitios sinápticos, sitios de unión neuroefectora, sistema endocrino, sistemas hormonales, sistema inmunológico; sistema reproductor, sistema esquelético, sistemas autacoides, sistemas digestivo y excretor, sistemas inhibidores de autacoides, sistemas digestivo y excretor, sistemas inhibidores de autacoides e histaminas. El fármaco activo que puede administrarse para actuar sobre estas receptores incluye anticonvulsivos, analgésicos, antiinflamatorios, antagonistas del calcio, anestésicos, antimicrobianos, antipalúdicos, antiparasitarios, antihipertensores, antihistamínicos, antipiréticos, agonista alfa-adrenérgico, alfa-bloqueantes, biocidas, bactericidas, dilatadores bronquiales, fármacos bloqueantes beta-adrenérgicos, anticonceptivos, fármacos cardiovasculares, inhibidores de canales de calcio, depresivos, agentes de diagnóstico, diuréticos, electrolitos, hipnóticos, agentes hormonales, hiperglucémicos, contractores musculares, relajantes musculares, agentes oftálmicos, energizantes psíquicos, agentes parasimpaticomiméticos, sedantes, simpaticomiméticos, tranquilizantes, fármacos para las vías urinarias, fármacos vaginales, vitaminas, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, enzimas convertidoras de angiotensina y

fármacos polipeptídicos, por ejemplo.

Los fármacos a modo de ejemplo que son muy solubles en agua y pueden administrarse mediante los microgránulos de esta invención incluyen proclorperazina, sulfato ferroso, ácido aminocaproico, cloruro de potasio, clorhidrato de mecamilamina, clorhidrato de procainamida, sulfato de anfetamina, clorhidrato de anfetamina, sulfato de isoproteronol, clorhidrato de metainfetamina, clorhidrato de fenmetrazina, cloruro de betanecol, cloruro de metacolina, clorhidrato de pilocarpina, sulfato de atropina, bromuro de escopolamina, yoduro de isopropamida, cloruro de tridihexetilo, clorhidrato de fenformina, clorhidrato de metilfenidato, clorhidrato de cimetidina, colinato de teofilina, clorhidrato de cefalexina y clorhidrato de oxibutinina.

Los fármacos a modo de ejemplo que son escasamente solubles en agua y que pueden administrarse mediante las partículas de esta invención incluyen difenidol, clorhidrato de de meclizina, omeprazol, maleato de proclorperazina, fenoxibenzamina, maleato de tietilperzina, anisindona, difenadiona, tetranitrato de eritritilo, digoxina, isoflurofato, acetazolamida, metazolamida, bendroflumetiazida, clorpropamida, tolazamida, acetato de clormadinona, fenaglicodol, alopurinol, aspirina alumínica, metotrexato, acetilsulfisoxazol, eritromicina, progestinas, progestágenos, corticosteroides, hidrocortisona, acetato de hidrocorticoesterona, acetato de cortisona, triamcinolona, metiltestosterona, 17-beta-estradiol, etinilestradiol, 3-metil éter de etinilestradiol, prednisolona, acetato de 17-betahidroxiprogesterona, 19-no-progesterona, norgesterel, noretindrona, noretisterona, noretiederona, progesterona, norgesterona y noretinodrel.

Los ejemplos de otros fármacos que pueden formularse según la presente invención incluyen aspirina, indometacina, naproxeno, fenoprofeno, sulindaco, indoprofeno, nitroglicerina, dinitrato de isosorbida, timolol, atenolol, alprenolol, cimetidina, clonidina, imipramina, levodopa, cloropromazina, metildopa, dihidroxifenilalamina, éster pivaloiloxiético de clorhidrato de alfa-metildopa, teofilina, gluconato de calcio, ketoprofeno, ibuprofeno, cefalexina, eritromicina, haloperidol, zomepiraco, lactato ferroso, vincamina, diazepam, fenoxibenzamina, diltiazem, milrinona, captopril, madol, clorhidrato de propranolol, quanbenz, hidroclorotiazida, ranitidina, flurbiprofeno, fenbufeno, fluprofeno, tolmetina, alolofenaco, ácido mefanámico, ácido flufenámico, difuninal, nimodipino, nitrendipino, nisoldipino, nicardipino, felodipino, lidoflazina, tiapamilo, galopamilo, amlodipino, mioflazina, lisinolpril, enalapril, captopril, ramipril, endlapriato, famotidina, nizatidina, sucralfato, etintidina, tertatolol, minoxidil, clordiazepóxido, clorhidrato de clordiazepóxido, diazepam, clorhidrato de amitriptilina, clorhidrato de imipramina, pamoato de imipramina, enitabas y bupropión.

Otros ejemplos de materiales biológicamente activos incluyen vitaminas hidrosolubles tales como las vitaminas B, vitamina C y las vitaminas liposolubles tales como vitamina A, D, E y K. Nutracéuticos como condroitina, glucosamina, hierba de San Juan, palma enana americana y similares también pueden formarse en microgránulos según la presente invención.

En el caso de microgránulos que tienen una zona interna y una externa, la zona interna de los microgránulos puede comprender, dependiendo de las propiedades del agente biológico, desde el 0,1-99% en peso o desde el 3 al 90% en peso o desde el 5 hasta el 60% en peso de un agente biológicamente activo, basado en el peso total del microgránulo de uno o más aglutinantes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables basado en el peso del microgránulo. Los aglutinantes adecuados para su uso en la invención incluyen aquellos materiales que confieren propiedades cohesivas al material biológicamente activo en polvo cuando se mezcla en seco o en presencia de un diluyente líquido o disolvente adecuado. Estos materiales incluyen comúnmente almidones tales como almidón pregelatinizado, gelatina y azúcares tales como sacarosa, glucosa, dextrosa, melazas y lactosa. Las gomas naturales y sintéticas incluyen goma arábica, alginato de sodio, extracto de musgo irlandés, goma panwar, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, por ejemplo povidona U.S.P K30, Veegum y arabogalactano de alerce. Se usan los aglutinantes en una cantidad eficaz, por ejemplo del 1 al 10% en peso, basado en el peso total de líquido y aglutinante para provocar un grado suficiente de aglomeración de los polvos de manera que se formen rápidamente partículas estables.

Puede formarse una zona externa aplicando a la zona interna un polvo que comprende un polvo inerte de flujo libre sustancialmente seco que forma una superficie no pegajosa cuando se pone en contacto con agua. Los ejemplos de tales polvos inertes de flujo libre incluyen materiales solubles en agua e insolubles en agua. Los ejemplos de materiales útiles incluyen celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, talco, un estearato de metal alcalino, dióxido de silicio y carbonato de calcio.

El polvo que comprende un polvo inerte de flujo libre sustancialmente seco también puede incluir un agente biológico activo. Por ejemplo, una partícula que tiene una zona externa formada a partir de un polvo inerte de flujo libre sustancialmente seco y un agente biológico puede contener, dependiendo de las propiedades del agente biológico, desde el 0,1-99% en peso o desde el 3 hasta el 90% en peso o desde el 5 hasta el 60% en peso de un agente biológicamente activo, basado en el peso total del microgránulo. En determinados casos, puede ser conveniente reservar desde el 5 hasta el 35% en peso, preferiblemente del 10 al 25% en peso basado en el peso de la cantidad total del agente biológico y el aglutinante, antes de alimentar la carga inicial de aglutinante y agente biológico al

aparato. El polvo que se reserva puede usarse para formar la zona externa de los microgránulos en la última fase del procedimiento. Esto dará como resultado que el microgránulo tenga una formulación homogénea pero todavía dará como resultado la formación de zonas interna y externa que tienen diferentes densidades.

5 Otros aditivos que pueden usarse en el microgránulo de la invención incluyen diluyentes, lubricantes, disgregantes, agentes colorantes y/o agentes aromatizantes. Los microgránulos pueden tener un núcleo homogéneo o heterogéneo. El núcleo homogéneo puede estar compuesto por uno o más agentes biológicamente activos que pueden combinarse homogéneamente o pueden aplicarse como capas diferenciadas. Los núcleos heterogéneos comprenderán una base que puede ser un sustrato orgánico o inorgánico al que se aplican capas concéntricas usando el procedimiento de la invención tal como se describe en el presente documento. El sustrato puede comprender una sal inorgánica tal como fosfato de calcio o una esfera de azúcar-almidón granulada o una simiente de celulosa microcristalina.

En el caso de un núcleo homogéneo o heterogéneo, puede aplicarse una pluralidad de capas de materiales biológicamente activos, materiales inertes o capas de control de la liberación dependiendo del efecto biológico deseado.

15 Los microgránulos producidos según la invención pueden producirse usando un aparato que se describe en el documento U.S. 6.354.728. Ese aparato comprende un cámara de rotor que tiene una pared cilíndrica que se extiende axialmente, medios para hacer pasar aire a través de dicha cámara desde la parte inferior, medios de pulverización para alimentar un líquido al interior de dicha cámara, un rotor que rota en un eje de rotor vertical, estando montado dicho rotor en dicha cámara de rotor, teniendo dicho rotor una superficie horizontal central y, en al menos la tercera parte exterior radial de dicho rotor, la conformación de una cubierta cónica con una inclinación hacia fuera y hacia arriba de entre 10° y 80°, teniendo dicha cubierta cónica un borde superior de conformación circular que se encuentra en un plano que es perpendicular al eje de rotor, orificios de alimentación para introducir dicho excipiente en polvo, una pluralidad de álabes guía que tienen un extremo externo fijado de manera estática a dicha pared cilíndrica de dicha cámara de rotor por encima de un plano formado por el borde superior de dicha cubierta cónica de dicho rotor y un extremo interno que se extiende dentro de dicha cámara de rotor y se fija tangencialmente a dicha pared cilíndrica de dicha cámara de rotor y que tiene, en sección transversal con respecto al eje de rotor, esencialmente la conformación de un arco de un círculo o una espiral, de manera que dicho producto en polvo que se hace circular mediante energía cinética por dicho rotor bajo la influencia de energía cinética, se mueve desde dicho rotor hasta una superficie interior de dichos álabes guía antes de caer de vuelta sobre dicho rotor.

Cuando se logra sustancialmente el tamaño de microgránulo deseado, se prefiere alimentar polvo seco al aparato y se permite que el aparato funcione durante un periodo de 3 a 15 minutos, y preferiblemente de 5 a 10 minutos para completar la formación de los microgránulos.

35 También se contempla cierto secado adicional a una temperatura de desde aproximadamente 30 hasta 100°C, y preferiblemente desde aproximadamente 40 hasta 90°C hasta que el contenido en humedad sea de desde el 1 hasta el 10% en peso, basado en el peso total de los microgránulos dependiendo del material biológicamente activo particular y/o los excipientes particulares. El secado puede llevarse a cabo en el aparato preferido de la invención para producir los microgránulos o en un secador separado tal como un secador de lecho fluido.

40 El procedimiento se basa preferiblemente en el uso de una cantidad mínima de líquido con el fin de evitar que se provoque una gelificación o un hinchamiento sustancial de cualquier material formador de matriz que se coloque en el microgránulo según la invención.

45 El material formador de matriz puede ser cualquier material hinchable o no hinchable que proporcione velocidades de disolución *in vitro* de un agente biológicamente activo dentro de los estrechos intervalos requeridos para proporcionar el nivel en plasma deseado del agente biológicamente activo a lo largo de un intervalo deseado que es normalmente de 12 a 24 horas. La mayoría de los materiales formadores de matriz también proporcionarán la liberación del agente biológicamente activo de manera independiente del pH. Preferiblemente, la matriz es una matriz de liberación controlada, aunque pueden usarse matrices de liberación normal que tienen un recubrimiento de control de la liberación del fármaco. Materiales hinchables en agua adecuados para su inclusión en una matriz de liberación controlada son

50 (a) polímeros hidrófilos, tales como gomas, éteres de celulosa, resinas acrílicas y materiales derivados de proteínas. De estos polímeros, se prefieren los éteres de celulosa, especialmente hidroxialquilcelulosas y carboxialquilcelulosas. Los microgránulos pueden contener entre el 1% y el 35% en peso de un polímero hidrófilo o hidrófobo.

55 (b) Hidrocarburos digeribles, de cadena larga (C<sub>8</sub>-C<sub>50</sub>, especialmente C<sub>12</sub>-C<sub>40</sub>), sustituidos o no sustituidos, tales como ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, ceras y aceites minerales y vegetales.

Se prefieren hidrocarburos que tienen un punto de fusión de entre 25° y 90°C. De estos materiales de hidrocarburo de cadena larga, se prefieren alcoholes grasos (alifáticos). Los microgránulos pueden contener hasta el 60% (en peso) de al menos un hidrocarburo digerible, de cadena larga.

c) Polialquilenglicoles. Los microgránulos pueden contener hasta el 60% (en peso) de al menos un polialquilenglicol.

- 5 Un material formador de matriz adecuado particular comprende una hidroxialquilcelulosa soluble en agua, al menos un alcohol alifático C<sub>12</sub>-C<sub>36</sub>, preferiblemente C<sub>14</sub>-C<sub>22</sub> y, opcionalmente, al menos un polialquilenglicol.

10 La hidroxialquilcelulosa es preferiblemente una hidroxialquil (C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)-celulosa, tal como hidroxipropilcelulosa (HPC) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). La viscosidad nominal de la HPC o HPMC puede ser de entre 2.500 y 100.000 (disol. al 2% en p/v a 20°C.) y preferiblemente de 5.000 a 50.000. La cantidad del material formador de matriz en el microgránulo se determinará, entre otros, por la velocidad de liberación precisa requerida. Esto puede realizarse usando procedimientos de prueba de la velocidad de liberación convencionales tales como los descritos en U.S.P. 23, procedimientos de prueba que se incorporan como referencia. Cuando los microgránulos se formulan para que contengan un polímero de matriz, los microgránulos contendrán entre el 1% y el 40% en peso, especialmente entre el 5% y el 20% en peso de HPC o HPMC, basado en el peso total de los microgránulos.

- 15 Cuando se forman microgránulos con materiales formadores de matriz hinchables en agua, debe tenerse cuidado para evitar que los materiales formadores de matriz se hinchen debido al contacto prolongado con diluyentes líquidos con el fin de evitar que el material formador de matriz hinchable en agua forme un gel durante la etapa de formación de microgránulos.

20 Los materiales formadores de matriz no hinchables comprenden polímeros dispersables, insolubles en agua incluyendo los polímeros acrílicos/metacrílicos disponibles comercialmente tales como etilcelulosa. Los polímeros acrílicos/metacrílicos están disponibles con diversos nombres comerciales tales como Eudragit. Estos materiales se usan como polímeros formadores de matriz no hinchables cuando se mezclan con compuestos biológicamente activos y diversos excipientes que se forman en microgránulos según la presente invención. Generalmente desde el 1 hasta el 30% en peso de polímero formador de matriz no hinchable, basado en el peso de agente biológicamente activo, excipiente y polímero formador de matriz no hinchable pueden mezclarse para el fin de producir un polvo que puede formarse en microgránulos según la invención.

30 Puede aplicarse una membrana de polímero de control de la velocidad de liberación a los microgránulos para proporcionar liberación sostenida, liberación retardada, por ejemplo liberación en el intestino delgado usando un recubrimiento sensible al pH tal como un recubrimiento entérico. Los recubrimientos entéricos adecuados incluyen material de recubrimiento entérico polimérico. Los recubrimientos entéricos son "dependientes del pH", lo que describe el efecto bien conocido de un recubrimiento entérico que impide la liberación de la forma de dosificación en las condiciones de pH bajo del estómago pero permite la liberación en las condiciones de mayor pH del intestino delgado. El recubrimiento entérico comprenderá desde el 1 hasta el 25% en peso y preferiblemente desde el 5 hasta el 10% en peso del peso total de los microgránulos. El polímero de recubrimiento entérico puede seleccionarse del grupo que consiste en goma laca, copolímeros de ácido metacrílico (Eudragit S o L), acetato-ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-trimelitato de celulosa y poli(acetato-ftalato de vinilo). Se prefiere copolímero de ácido metacrílico, tipo B USP/NFXXII que se disuelve a un pH superior a aproximadamente 6,0. El grosor del recubrimiento se selecciona para proporcionar la velocidad de liberación deseada dependiendo del grosor del recubrimiento y el recubrimiento particular.

40 Un copolímero disponible comercialmente es Eudragit S100 que se basa en ácido metacrílico y metacrilato de metilo y tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 150.000. Otros adyuvantes de recubrimiento auxiliares tales como una cantidad minoritaria (el 1-5% en peso basado en el componente de núcleo activo y el peso total del recubrimiento final) de un plastificante tal como citrato de acetiltributilo, triacetina, monoglicérido acetilado, aceite de colza, aceite de oliva, aceite de sésamo, citrato de acetiltriethyl, glicerina-sorbitol, oxalato de dietilo, malato de dietilo, fumarato de dietilo, succinato de dibutilo, malonato de dietilo, ftalato de dioctilo, sebacato de dibutilo, citrato de triethyl, citrato de tributilo, tributirato de glicerol, polietilenglicol (peso molecular de desde 380 hasta 420), propilenglicol y mezclas de los mismos en combinación con un agente antipegajosidad que puede ser un silicato tal como talco. Un agente antipegajosidad, tal como talco puede añadirse en una cantidad que sea eficaz para impedir que se peguen los microgránulos. Estos componentes pueden añadirse al copolímero de ácido metacrílico en combinación con disolventes apropiados.

55 Un microgránulo recubierto de liberación sostenida puede recubrirse con un material polimérico que mantendrá sustancialmente su integridad en las condiciones de pH variable del tracto gastrointestinal pero que es permeable al agente biológicamente activo particular que está formulándose. El recubrimiento de liberación sostenida se usa a un nivel que se selecciona para liberar el agente biológicamente activo a una velocidad que proporcionará las características de liberación *in vivo* que proporcionarán el perfil en plasma deseado para el agente biológicamente activo seleccionado. Polímeros tales como etilcelulosa, acetato de celulosa, acetato-butilato de celulosa o un copolímero acrílico que cuando se usan en una cantidad suficiente provocarán que el microgránulo recubierto libere

el agente biológicamente activo tras la ingestión de la forma de dosificación de la invención. Pueden usarse materiales tales como Eudragit RS 30D; RS 100; NE 30D; RL 30D o RL 100 para preparar el microgránulo de pulso retardado. Un material útil de este tipo es un copolímero de acrilato que tiene una permeabilidad que es independiente del pH. Ese copolímero de acrilato está disponible comercialmente como Eudragit RS30D que está disponible como una dispersión acuosa al 30% en peso de copolímeros de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, que tienen un peso molecular promedio en número de 150.000 con un bajo contenido de grupos amonio cuaternario. Otros adyuvantes de recubrimiento auxiliares tales como una cantidad minoritaria (el 3-7% en peso basado en el peso total del componente de núcleo activo y el peso total del recubrimiento final) de un plastificante tal como citrato de acetiltributilo, triacetina, monoglicérido acetilado, aceite de colza, aceite de oliva, aceite de sésamo, citrato de acetiltriethyl, glicerina-sorbitol, oxalato de dietilo, malato de dietilo, fumarato de dietilo, succinato de dibutilo, malonato de dietilo, ftalato de dioctilo, sebacato de dibutilo, citrato de triethyl, citrato de tributilo, tributirato de glicerol, polietilenglicol (peso molecular de desde 380 hasta 420), propilenglicol y mezclas de los mismos.

Si se emplea un disgregante, puede comprender desde el 2 hasta el 8% en peso basado en el peso total del microgránulo, de almidón, arcilla, celulosas, alginas, gomas y polímeros reticulados. Superdisgregantes tales como celulosa reticulada, polivinilpirrolidona reticulada, croscarmelosa sódica, carboximetilcelulosa y similares también pueden emplearse si se desea tener una liberación rápida del agente biológicamente activo.

Los agentes osmóticos convencionales incluyen sales inorgánicas no tóxicas tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio, fosfato de disodio y similares o compuestos orgánicos no tóxicos solubles en agua tales como lactosa, sacarosa y dextrosa, por ejemplo. Pueden emplearse agentes antipegajosidad tales como talco para lograr cualquier resultado requerido.

Los microgránulos producidos mediante el procedimiento de la invención pueden colocarse en cápsulas de gelatina duras o blandas para preparar formas de dosificación terminadas adecuadas para su administración a un paciente o pueden usarse para preparar comprimidos producidos por compresión usando agentes de amortiguamiento, diluyentes, aglutinantes, disgregantes y lubricantes adecuados.

25 Descripción de las realizaciones preferidas

**EJEMPLO 1**

Se produjeron microgránulos de maleato de clorfeniramina (concentración del 10%) a baja velocidad de rotor (300 rpm), lo que induce una velocidad radial de aproximadamente 4,7 metros/segundo en los microgránulos en comparación con microgránulos producidos a alta velocidad de rotor (1000 rpm), lo que induce una velocidad radial de aproximadamente 15 metros/segundo en un aparato descrito en el documento U.S. 6.354.728.

Condiciones de procedimiento: Baja velocidad de rotor:

Formulación:

Maleato de clorfeniramina (CPM)	100 g
Celulosa microcristalina (grado 101)	900 g

1. Combinar CPM y MCC en una bolsa de plástico.

35 2. Prehumerar la combinación de CPM/MCC con 300 g de agua en un VG (granulador de alta cizalladura vertical).

3. Transferir la combinación prehumedecida a un aparato fabricado según el documento U.S. 6.354.728.

4. Ajustar los controles del aparato tal como sigue:

Velocidad de pulverización de 35 g/min

Cuatro deflectores (poco profundos)

40 Presión de aire de atomización del 30%

Velocidad de rotor (baja) de 300 rpm

5. Pulverizar ~ 700-1000 g de agua

6. Finalizar la pulverización de agua.

7. Descargar los microgránulos húmedos. Secar en un GPCG-1 (secador-granulador) a una temperatura de 80°C hasta un contenido en humedad de < 3%

5 La figura 1 es una SEM de una vista en sección transversal del microgránulo producido en el ejemplo 1.

Pruebas analíticas:

Disolución de maleato de clorfeniramina a partir de microgránulos (841-1190 micrómetros), usando la prueba de disolución de USP en el punto de tiempo de 60 min del 98,2%.

Densidad aparente de los microgránulos (841-1190 micrómetros) de 0,67 g/cc.

## 10 EJEMPLO 2

Formulación:

Maleato de clorfeniramina (CPM)	100 g
MCC (grado 101)	900 g

1. Combinar CPM y MCC en una bolsa de plástico.

2. Prehumedecer la combinación de CPM/MCC con 300 g de agua en un VG.

15 3. Transferir la combinación prehumedecida al aparato usado en el ejemplo 1.

4. Ajustar los parámetros para el aparato tal como sigue:

Velocidad de pulverización de 35 g/min.

Cuatro deflectores (poco profundos)

Presión de aire de atomización del 30%

20 Velocidad de rotor (alta) de 1000 rpm

5. Pulverizar ~700-1000 g de agua.

6. Finalizar la pulverización de agua.

7. Descargar los microgránulos húmedos. Secar en un CPCG-1 a una temperatura de 80°C hasta un contenido en humedad de < 3%.

25 La figura 2 es una SEM que muestra una vista en sección transversal del microgránulo producido en el ejemplo 2.

Pruebas analíticas:

Disolución de maleato de clorfeniramina a partir de microgránulos (841-1190 micrómetros), usando la prueba de disolución de USP en el punto de tiempo de 60 min del 89,5%.

Densidad aparente de los microgránulos (841-1190 micrómetros) de 0,80 g/cc.

30 Los microgránulos producidos usando baja velocidad de rotor (ejemplo 1) y alta velocidad de rotor (ejemplo 2) tienen características físicas diferentes (conformación del microgránulo, densidad aparente, estructura del microgránulo).

Los microgránulos producidos usando alta velocidad de rotor en las condiciones establecidas tienen una conformación irregular (no esférica). Estos microgránulos pueden usarse como producto intermedio en la preparación de microgránulos esféricos.

- 5 La liberación de fármaco de microgránulos producidos usando baja velocidad de rotor y alta velocidad de rotor también difiere. Los microgránulos de maleato de clorfeniramina que se produjeron usando baja velocidad de rotor (ejemplo 1) tienen una menor densidad aparente (0,67 frente a 0,80 g/cc) y mayor liberación de fármaco en el punto de tiempo de 60 min (el 98,2 frente al 89,5%) en comparación con los microgránulos producidos usando alta velocidad de rotor (ejemplo 2).

### EJEMPLO 3

- 10 Formulación:

Maleato de clorfeniramina (CPM)	100 g
MCC (grado 101)	900 g

1. Combinar CPM y MCC en una bolsa de plástico.
2. Prehmedecer la combinación de CPM/MCC con 300 g de agua en un VG.
3. Transferir la combinación prehmedecida al aparato del ejemplo 1.
- 15 4. Ajustar los parámetros para el procesamiento tal como sigue:  
 Velocidad de pulverización de 35 g/min  
 Cuatro deflectores (poco profundos)  
 Presión de aire de atomización del 30%  
 Velocidad de rotor (baja) de 300 rpm
- 20 5. Tras pulverizar 600 g de agua, cambiar la velocidad de rotor a 1000 rpm, continuar con la pulverización de agua. Cantidad adicional de agua para pulverizar ~ 200-400 g.
6. Finalizar la pulverización de agua.
7. Descargar los microgránulos húmedos. Secar en un GPCG-1 hasta una humedad de < 3%

La figura 3 es una SEM que muestra una vista en sección transversal del microgránulo producido en el ejemplo 3.

- 25 Pruebas analíticas:

Disolución de maleato de clorfeniramina a partir de microgránulos (841-1190 micrómetros), usando la prueba de disolución de USP en el punto de tiempo de 60 min del 90,4%.

Densidad aparente de los microgránulos (841-1190 micrómetros) de 0,79 g/cc.

Resumen:

- 30 Los microgránulos producidos usando baja velocidad inicialmente y ajustando a alta velocidad de rotor durante el procesamiento (ejemplo 3) tienen mayor densidad aparente (0,79 frente a 0,67 g/cc) y menor liberación de fármaco (el 90,4 frente al 98,2%) en comparación con microgránulos producidos usando baja velocidad de rotor (ejemplo 1). La morfología de superficie de los microgránulos producidos usando baja velocidad inicialmente y ajustando a alta velocidad de rotor durante el procesamiento (ejemplo 3) era también más lisa que la superficie de los microgránulos producidos usando baja velocidad de rotor (ejemplo 1).

Resumen: Efecto de la velocidad de rotor

Tabla 1: Efecto de la velocidad de rotor sobre la densidad aparente y la liberación de fármaco de microgránulos de maleato de clorfeniramina (concentración del 10%)

Velocidad de rotor baja (ej. 1)	Alta (ej. 2)	Baja/alta (ej. 3)
Dens. aparente de 0,67 g/cc	0,80 g/cc	0,79 g/cc
Lib. de fármaco del 98,2% (punto de tiempo de 60 min)	89,5%	90,4%

**EJEMPLO 4**

5 Para demostrar el efecto de la etapa de alimentación de polvo, se reservó el 20% del peso total de la combinación para una alimentación de polvo al final del proceso de pulverización, procedimiento que se describe a continuación. Se comparan los microgránulos con los microgránulos producidos a la misma baja o alta velocidad de rotor, descritos en el ejemplo 1 y ejemplo 2.

Formulación:

Maleato de clorfeniramina (CPM)	100 g
MCC (grado 101)	900 g

- 10
1. Combinar CPM y MCC en una bolsa de plástico. Pesar 200 g para la alimentación de polvo.
  2. Prehumedecer la combinación de CPM/MCC con 250 g de agua en un VG.
  3. Transferir la combinación prehumedecida al aparato del ejemplo 1.
  4. Ajustar los parámetros para el procesamiento tal como sigue:
- 15 Velocidad de pulverización de 35 g/min
- Cuatro deflectores (poco profundos)
- Presión de aire de atomización del 30%
- Velocidad de rotor (baja) de 300 rpm
5. Pulverizar ~ 700-1000 g de agua
- 20
6. Comenzar la alimentación de polvo a una velocidad de alimentación de polvo de 40 g/min. Reducir la velocidad de pulverización hasta 20 g/min y continuar con la pulverización de agua.
  7. Finalizar la pulverización de agua, finalizar la alimentación de polvo.
  8. Descargar los microgránulos húmedos. Secar en un CPCG-1 hasta una humedad de < 3%

25 La figura 4 es una fotografía de SEM que muestra una vista en sección transversal de un microgránulo producido mediante el procedimiento del ejemplo 4.

Pruebas analíticas:

Disolución de maleato de clorfeniramina a partir de microgránulos (841-1190 micrómetros), usando la prueba de disolución de USP en el punto de tiempo de 60 min del 101,9%.

Densidad aparente de los microgránulos (841-1190 micrómetros) de 0,76 g/cc.

**EJEMPLO 5**

Alta velocidad de rotor con etapa de alimentación de polvo.

Formulación:

Maleato de clorfeniramina (CPM)	100 g
MCC (grado 101)	900 g

- 5 1. Combinar CPM y MCC en una bolsa de plástico. Pesar 200 g para la alimentación de polvo.
2. Prehumedecer la combinación de CPM/MCC con 250 g de agua en un VG.
3. Transferir la combinación prehumedecida al aparato del ejemplo 1.
4. Ajustar los parámetros para el procesamiento tal como sigue:

Velocidad de pulverización de 35 g/min.

10 Cuatro deflectores (poco profundos)

Presión de aire de atomización del 30%

Velocidad de rotor (alta) de 1000 rpm

5. Pulverizar ~ 700-1000 g de agua.
- 15 6. Comenzar la alimentación de polvo a una velocidad de alimentación de polvo de ~ 40 g/min. Reducir la velocidad de pulverización hasta 20 g/min y continuar con la pulverización de agua.
7. Finalizar la pulverización de agua, finalizar la alimentación de polvo.
8. Descargar los microgránulos húmedos. Secar en un CPCG-1 hasta una humedad de < 3%.

La figura 5 muestra la morfología macroscópica de microgránulos producidos mediante el procedimiento del ejemplo 5.

20 Pruebas analíticas:

Disolución de maleato de clorfeniramina a partir de microgránulos (841-1190 micrómetros), usando el aparato de disolución de USP 23 con agua en el punto de tiempo de 60 min del 84,7%.

Densidad aparente de los microgránulos (841-1190 micrómetros) de 0,79 g/cc.

Resumen:

- 25 Se compararon los procedimientos sin etapa de alimentación de polvo (ejemplo 1 para baja velocidad de rotor y ejemplo 2 para alta velocidad de rotor) con los procedimientos con etapa de alimentación de polvo (ejemplo 4 para baja velocidad de rotor y ejemplo 5 para alta velocidad de rotor). Otros parámetros de procedimiento se mantuvieron constantes de modo que la única variable durante los dos procedimientos es la etapa de alimentación de polvo. La etapa de alimentación de polvo al final del proceso de pulverización mejoró la conformación de los microgránulos y la morfología de superficie de los microgránulos para la condición tanto de baja como de alta velocidad de rotor (comparación del ejemplo 4 con el ejemplo 1 y del ejemplo 5 con el ejemplo 2). El efecto de la alimentación de polvo sobre la conformación de los microgránulos era más pronunciado en la condición de alta velocidad de rotor (significativamente más esféricos con la etapa de alimentación de polvo, ejemplo 4 en comparación con el ejemplo 2). La morfología de superficie era más lisa para el microgránulo producido usando etapa de alimentación de polvo (ejemplo 4 en comparación con el ejemplo 1).
- 30
- 35

La liberación de clorfeniramina de los microgránulos no se vio afectada significativamente por la etapa de

alimentación de polvo en la condición de baja velocidad de rotor (el 98,2% sin etapa de alimentación de polvo frente al 101,9% con la etapa de alimentación de polvo). En la condición de alta velocidad de rotor, los microgránulos producidos usando etapa de alimentación de polvo tienen una liberación de fármaco ligeramente menor en el punto de tiempo de 60 min (el 84,7% frente al 89,5% sin etapa de alimentación de polvo).

5 **EJEMPLO 6**

Se colocaron 1,8 kg de microgránulos (diámetro prom. de 710-850 micrómetros) que se produjeron a partir de celulosa microcristalina (101) en un aparato según el documento U.S. 6.354.728. Se usó el atomizador rotatorio para pulverizar en el interior del aparato una disolución de maleato de clorfeniramina (CPM) (0,2 kg disueltos en 0,2 kg de agua a una velocidad de aproximadamente 19 g/min, que se aumentó hasta una velocidad de aproximadamente 30 g/min. La velocidad radial era de 8,9 metros/segundo. Tras completarse la pulverización de la disolución de CPM, se continuó con el procedimiento en el mismo aparato introduciendo una pulverización de agua a aproximadamente 30 g/min y una combinación de polvo de 0,8 kg de carboxipolimetileno (Carbopol 971P) y 0,2 kg de talco (S500) a una velocidad de aproximadamente 30-50 g/min. Se aumenta la velocidad de pulverización de agua hasta aproximadamente 38 g/min. Los microgránulos comienzan a pegarse entre sí y se detienen la alimentación de polvo y la pulverización de agua y se añaden aproximadamente 230 g de polvo de celulosa microcristalina (MCC) al aparato. Se reinicia la pulverización a una velocidad de aproximadamente 38 g/min y se alimenta intermitentemente la combinación de polvo con porciones de 230 g adicionales de MCC. Se reduce la velocidad de pulverización de agua hasta aproximadamente 9 g/min y se alimenta toda la combinación de polvo al aparato.

Se alimenta una porción de 270 g adicional de MCC con una pulverización de agua a una velocidad de aproximadamente 37 g/min y se alimenta el polvo a una velocidad de aproximadamente 30-50 g/min. Tras completarse la alimentación de polvo, se termina el procedimiento y se secan los microgránulos en un secador de lecho fluido GPCG-1 a aproximadamente 80°C hasta que se secan los microgránulos hasta aproximadamente un contenido en humedad promedio del 5% en peso basado en el peso total de los microgránulos.

El diámetro promedio de los microgránulos era de aproximadamente 800 micrómetros.

25 Se sometieron a prueba los microgránulos para determinar la velocidad a la que se liberaba CPM en un aparato USP 23 tipo II a 37°C a una velocidad de paletas de 100 rpm en agua. Los resultados fueron los siguientes:

Tiempo	% de CPM liberado
0,5 h	26,3
1 h	29,8
2 h	34,0
3 h	44,2
6 h	55,0
8 h	59,9
12 h	61,1

La figura 6 es una fotografía de SEM que muestra una sección transversal de un microgránulo producido mediante el procedimiento del ejemplo 6.

30 **EJEMPLO 7**

Se produjeron microgránulos según el siguiente procedimiento:

Ibuprofeno 25 (BASF)	3.600 g
Polivinilpirrolidona (PVP K-30))	200 g
MCC (Vivapor 101)	200 g

---

5 Se mezcló la combinación en un VG durante 1,5 min. Se separó una porción de 1,5 kg para su uso posterior como alimentación de polvo durante la última etapa del procedimiento. Entonces se cargaron 2,5 kg de los polvos combinados en un aparato que se describe en el documento U.S. 6.354.728.

10 Se inició la pulverización con agua que contenía el 0,1% en peso de Tween 80. La velocidad de pulverización era de 19 g/min y la velocidad de rotor inicial era de 475 rpm (8,9 metros/s) (70%) aumentando gradualmente hasta 550 rpm (10,4 metros/s (80%). Tras pulverizarse 320 g, se aumentó la velocidad de pulverización hasta aproximadamente 40 g/min que parecía ser demasiado rápida. Entonces se redujo la velocidad de pulverización hasta aproximadamente 29 g/min. Cuando se habían pulverizado 750 g, parecía que algo de polvo se había aspirado a través del orificio de alimentación de polvo. Tras haberse pulverizado 863 g, se aumentó la velocidad de pulverización hasta aproximadamente 40 g/min y se inició la alimentación de polvo a una velocidad de aproximadamente 66 g/min. Se redujo la velocidad de pulverización de líquido hasta aproximadamente 29 g/min. Se detuvo la pulverización tras haberse pulverizado 1379 g y se añadió todo el polvo (1,25 kg) y se hizo funcionar el rotor durante aproximadamente 4 minutos tras completarse la alimentación de polvo. El tiempo de procedimiento total fue de aproximadamente 50 min. Se secaron los microgránulos en un GPCG-1 a 55-65°C hasta que la temperatura del producto era de 450°C. La morfología macroscópica de los microgránulos se muestra en la figura 7. El tamaño promedio es de aproximadamente 800 micrómetros.

**EJEMPLO 8**

20 Se comparan microgránulos de ibuprofeno (concentración del 10%) que se produjeron a baja velocidad de rotor (300 rpm) con microgránulos producidos a alta velocidad de rotor (1000 rpm).

II

Ibuprofeno (IBU)	100 g
MCC (grado 101)	900 g

---

1. Combinar IBU y MCC en una bolsa de plástico.
- 25 2. Prehumedecer la combinación de IBU/MCC con 300 g de agua en un VG.
3. Transferir la combinación prehumedecida al aparato del ejemplo 1.
4. Ajustar los parámetros para el procesamiento tal como sigue:  
 Velocidad de pulverización de 35 g/min
  - i. Cuatro deflectores (poco profundos)
  - 30 ii. Presión de aire de atomización del 30%
  - iii. Velocidad de rotor (baja) de 300 rpm
5. Pulverizar ~ 700-1000 g de agua
6. Finalizar la pulverización de agua.
7. Descargar los microgránulos húmedos. Secar en un GPCG-1 hasta una humedad de < 5%

## ES 2 545 454 T3

Pruebas analíticas:

Disolución de ibuprofeno a partir de microgránulos (841-1190 micrómetros), usando la prueba de disolución de USP en el punto de tiempo de 60 min del 72,1%.

Densidad aparente de los microgránulos (841-1190 micrómetros) de 0,66 g/cc.

5 Procedimiento, condiciones: Alta velocidad de rotor

Formulación:

Ibuprofeno (IBU)	100 g
MCC (grado 101)	900 g

---

1. Combinar IBU y MCC en una bolsa de plástico.

2. Prehumedecer la combinación de IBU/MCC con 300 g de agua en un VG.

10 3. Transferir la combinación prehumedecida al aparato del ejemplo 1. Ajustar los parámetros para el procesamiento tal como sigue:

Velocidad de pulverización de 35 g/min.

Cuatro deflectores (poco profundos)

Presión de aire de atomización del 30%

15 Velocidad de rotor (alta) de 1000 rpm

4. Pulverizar ~700-1000 g de agua.

5. Finalizar la pulverización de agua.

6. Descargar los microgránulos húmedos. Secar en un GPCG-1 hasta una humedad de < 5%.

Pruebas analíticas:

20 Disolución de ibuprofeno a partir de microgránulos (841-1190 micrómetros), usando la prueba de disolución de USP en el punto de tiempo de 60 min del 38,6%.

Densidad aparente de los microgránulos (841-1190 micrómetros) de 0,80 g/cc.

La figura 8A es una SEM de una sección transversal de un microgránulo producido usando una baja velocidad de rotor y la figura 8B es una SEM de una sección transversal de un microgránulo producido a alta velocidad de rotor.

25 Resumen:

Los microgránulos de ibuprofeno producidos usando baja velocidad de rotor y alta velocidad de rotor tienen características físicas diferentes (conformación de la partícula, densidad aparente, estructura del microgránulo). Los microgránulos producidos usando alta velocidad de rotor no son tan esféricos como los microgránulos producidos usando baja velocidad de rotor.

30 La liberación de fármaco de microgránulos producidos usando baja velocidad de rotor y alta velocidad de rotor también difiere. El ibuprofeno, que es un compuesto insoluble en agua, se liberaba a una velocidad significativamente más lenta de los microgránulos producidos a alta velocidad de rotor que de los microgránulos producidos a baja velocidad de rotor (el 38,6% frente al 72,1%). La densidad aparente de los microgránulos producidos a alta velocidad de rotor era mayor que la de los microgránulos producidos a baja velocidad de rotor (0,80 frente a 0,66 g/cc). La estructura del microgránulo (bajo microscopio electrónico de barrido) era más densa para microgránulos producidos a alta velocidad de rotor.

35

**EJEMPLO 9**

Se produjeron microgránulos usando una combinación de velocidades de rotor baja y alta tal como sigue:

Formulación:

Ibuprofeno (IBU)	100 g
MCC (grado 101)	900 g
-----	

- 5 1. Combinar IBU y MCC en una bolsa de plástico.
- 2. Prehumedecer la combinación de IBU/MCC con 300 g de agua en un VG.
- 3. Transferir la combinación prehumedecida al aparato del ejemplo 1.
- 4. Ajustar los parámetros para el procesamiento con el aparato del ejemplo 1 tal como sigue:
- 5. Velocidad de pulverización de 35 g/min
- 10 Cuatro deflectores (poco profundos)
- Presión de aire de atomización del 30%
- Velocidad de rotor (baja) de 300 rpm
- 6. Tras pulverizar 600 g de agua, cambiar la velocidad de rotor a 1000 rpm, continuar con la pulverización de agua. Cantidad adicional de agua para pulverizar ~ 200-400 g.
- 15 7. Finalizar la pulverización de agua.
- 8. Descargar los microgránulos húmedos. Secar en un GPCG-1 hasta una humedad de < 5%

Pruebas analíticas:

Disolución de ibuprofeno a partir de microgránulos (841-1190 micrómetros), usando la prueba de disolución de USP en el punto de tiempo de 60 min del 60,2%.

- 20 Densidad aparente de los microgránulos (841-1190 micrómetros) de 0,75 g/cc.

La figura 9 es una SEM de una sección transversal de un microgránulo producido según el ejemplo 9.

Resumen:

- 25 Los microgránulos de ibuprofeno producidos usando baja velocidad inicialmente y ajustando a alta velocidad de rotor durante el procesamiento (ejemplo 9) tienen mayor densidad aparente (0,75 frente a 0,66 g/cc) y menor liberación de fármaco (el 60,2% frente al 72,1%) en comparación con microgránulos producidos usando baja velocidad de rotor (ejemplo 8). La morfología de superficie de los microgránulos producidos usando baja velocidad inicialmente y ajustando a alta velocidad de rotor durante el procesamiento era ligeramente más lisa que la superficie de los microgránulos producidos usando baja velocidad de rotor.

Resumen: Efecto de la velocidad de rotor

30

Velocidad de rotor	Baja velocidad de rotor (ej. 8)	Alta velocidad de rotor (ej. 8)	Baja velocidad de rotor inicialmente, ajustada a alta velocidad de rotor durante el procesamiento (ej. 9)
--------------------	---------------------------------	---------------------------------	---

Densidad aparente	0,66 g/cc	0,80 g/cc	0,75 g/cc
Liberación de fármaco (punto de tiempo de 60 min)	72,1%	38,6%	60,2%

I

### EJEMPLO 10

- 5 Para investigar el efecto de la etapa de alimentación de polvo, se reservó el 20% del peso total de la combinación para una alimentación de polvo al final del proceso de pulverización, procedimiento que se describe a continuación. Se comparan los microgránulos con los microgránulos producidos a la misma velocidad de rotor, baja o alta, descrito en el ejemplo 8.

Formulación:

Ibuprofeno (IBU)	100 g
MCC (grado 101)	900 g

---

10

1. Combinar IBU y MCC en una bolsa de plástico. Pesar 200 g para la alimentación de polvo.
2. Prehumedecer la combinación de IBU/MCC con 250 g de agua en un VG.
3. Transferir la combinación prehumedecida al aparato del ejemplo 1.
4. Ajustar los parámetros para el procesamiento tal como sigue:

15 Velocidad de pulverización de 35 g/min

Cuatro deflectores (poco profundos)

Presión de aire de atomización del 30%

Velocidad de rotor (baja) de 300 rpm

5. Pulverizar ~ 700-1000 g de agua

20 6. Comenzar la alimentación de polvo a una velocidad de alimentación de polvo de 40 g/min. Reducir la velocidad de pulverización hasta 20 g/min y continuar con la pulverización de agua.

7. Finalizar la pulverización de agua, finalizar la alimentación de polvo.

Presión de aire de atomización del 30%

Velocidad de rotor (baja) de 300 rpm

25 5. Pulverizar ~ 700-1000 g de agua

## ES 2 545 454 T3

6. Comenzar la alimentación de polvo a una velocidad de alimentación de polvo de 40 g/min. Reducir la velocidad de pulverización hasta 20 g/min y continuar con la pulverización de agua.

7. Finalizar la pulverización de agua, finalizar la alimentación de polvo.

8. Descargar los microgránulos húmedos. Secar en un GPCG-1 hasta una humedad de < 5%

5 Pruebas analíticas:

Disolución de ibuprofeno a partir de microgránulos (841-1190 micrómetros), usando la prueba de disolución de USP en el punto de tiempo de 60 min del 47,3%.

Densidad aparente de los microgránulos (841-1190 micrómetros) de 0,70 g/cc.

Condiciones de procedimiento: Alta velocidad de rotor

Ibuprofeno (IBU)	100 g
MCC (grado 101)	900 g

---

10

1. Combinar IBU y MCC en una bolsa de plástico. Par 200 g para la alimentación de polvo.

2. Prehmedecer la combinación de IBU/MCC con 250 g de agua en un VG.

3. Transferir la combinación prehmedecida al aparato del ejemplo 1.

4. Ajustar los parámetros para el aparato del ejemplo 1 tal como sigue:

15 5. Velocidad de pulverización de 35 g/min.

Cuatro deflectores (poco profundos)

Presión de aire de atomización del 30%

Velocidad de rotor (alta) de 1000 rpm

6. Pulverizar ~700-1000 g de agua.

20 7. Comenzar la alimentación de polvo a una velocidad de alimentación de polvo de ~ 40 g/min. Reducir la velocidad de pulverización hasta 20 g/min y continuar con la pulverización de agua.

8. Finalizar la pulverización de agua, finalizar la alimentación de polvo.

9. Descargar los microgránulos húmedos. Secar en un GPCG-1 hasta una humedad de < 5%

Pruebas analíticas:

25 Disolución de ibuprofeno a partir de microgránulos (841-1190 micrómetros), usando la prueba de disolución de USP en el punto de tiempo de 60 min del 44,9%.

Densidad aparente de los microgránulos (841-1190 micrómetros) de 0,77 g/cc.

Resumen:

30 Se compararon los procedimientos sin etapa de alimentación de polvo para baja velocidad de rotor y para alta velocidad de rotor (ejemplo 8) con los procedimientos con etapa de alimentación de polvo para baja velocidad de rotor y para alta velocidad de rotor (ejemplo 10). Otros parámetros de procedimiento se mantuvieron constantes de modo que la única variable durante los dos procedimientos es la etapa de alimentación de polvo.

Para ibuprofeno, que es un compuesto insoluble en agua, el efecto de la etapa de alimentación de polvo sobre la conformación y morfología del microgránulo no era tan pronunciado como en el caso de maleato de clorfeniramina que es un compuesto soluble en agua.

5 El efecto de la etapa de alimentación de polvo sobre la velocidad de liberación de ibuprofeno era muy significativo. Este efecto es más obvio para ibuprofeno (compuesto insoluble en agua) que para maleato de clorfeniramina (compuesto soluble en agua).

10 En la condición de baja velocidad de rotor, la etapa de alimentación de polvo condujo a una disminución significativa de la liberación de ibuprofeno a partir de los microgránulos (en el punto de tiempo de 60 min, el 47,3% frente al 72,1% sin etapa de alimentación de polvo). La densidad aparente de los microgránulos producidos usando etapa de alimentación de polvo era ligeramente mayor (0,70 g/cc frente a 0,66 g/cc sin etapa de alimentación de polvo).

En la condición de alta velocidad de rotor, la etapa de alimentación de polvo condujo a un ligero aumento de la liberación de ibuprofeno (en el punto de tiempo de 60 min, el 44,9% frente al 38,6% sin etapa de alimentación de polvo). La densidad aparente de los microgránulos producidos usando etapa de alimentación de polvo era ligeramente menor (0,77 g/cc frente a 0,88 g/cc sin etapa de alimentación de polvo).

15 Perfiles de disolución de microgránulos de ibuprofeno (preparados a baja velocidad de rotor, alta velocidad de rotor y baja velocidad de rotor con alimentación de polvo).

Los microgránulos de ibuprofeno preparados en el ejemplo 8 y el ejemplo 10 se sometieron a pruebas de disolución durante 24 horas. En la tabla 2 se resumen los perfiles de disolución.

Disolución de ibuprofeno a partir de microgránulos preparados en condiciones de procedimiento diferentes			
Tiempo (horas)	Baja velocidad de rotor (ej. 8)	Alta velocidad de rotor (ej. 8)	Baja velocidad de rotor con alimentación de polvo (ej. 10)
0,25	34,2	19,2	24,9
1	72,1	39,6	49,0
2	94,3	54,2	66,8
4	103,0	71,9	87,6
6	103,1	83,3	98,5
8	103,3	91,0	101,6
12	103,5	97,5	101,9
18	103,4	97,7	102,2
24	103,7	98,1	102,3
Densidad aparente (g/cc)	0,66	0,80	0,70

20 Usando ibuprofeno como ejemplo de un compuesto insoluble en agua, es posible producir microgránulos de fármaco de liberación sostenida controlando las condiciones de procedimiento de la invención (velocidad de rotor baja frente a alta) que afectan a la densidad de microgránulos, lo que a su vez afecta a la liberación de fármaco a partir de los microgránulos.

25 El procedimiento de la invención permite que se ajusten los parámetros de procedimiento durante la formación de microgránulos. Estos ajustes pueden afectar a las características físicas, así como a la liberación de fármaco, de los microgránulos. Es posible añadir polvo adicional (tras formarse microgránulos de núcleo). Esta adición de polvo puede afectar a la conformación, morfología de los microgránulos y a la liberación de fármaco a partir de los

microgránulos. La etapa de alimentación de polvo para microgránulos de ibuprofeno, que es un compuesto insoluble en agua, afectó significativamente a la velocidad de liberación, especialmente en condiciones de baja velocidad de rotor. Es posible producir microgránulos de liberación sostenida variando la densidad de los microgránulos que están formándose y mediante la adición de polvo durante el procesamiento.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para producir microgránulos adaptados para preparaciones biológicamente activas que comprenden un núcleo y opcionalmente una o más capas rodeando a dicho núcleo, comprendiendo el procedimiento alimentar partículas de polvo al interior de un dispositivo adecuado para poner en contacto y adherir dichas partículas, en el que el dispositivo comprende un rotor, una cámara en la que está ubicado dicho rotor y medios de guía mecánicos dispuestos por encima de dicho rotor, en el que dicho núcleo y/o al menos una de dichas capas se forma poniendo en contacto dichas partículas de polvo, adhiriéndolas entre sí y compactando dichas partículas adheridas mediante un movimiento de rodadura, en el que el movimiento de rodadura de los microgránulos que están formándose se produce por la rotación de dicho rotor, y los microgránulos que están formándose que se mueven en un sentido hacia fuera de dicho rotor, tras salir de dicho rotor, se guían de vuelta sobre dicho rotor por dichos medios de guía mecánicos, en el que el grado de densificación se controla mediante la captación de energía durante el movimiento de rodadura, en el que la captación de energía se regula seleccionando la velocidad de rotor, en el que la velocidad de rotor confiere una velocidad radial, medida en la punta del rotor, de 3 a 30 metros/segundo.
- 15 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que al menos durante una parte del tiempo de procesamiento se conduce un gas a través del lecho de microgránulos para ajustar la captación de energía durante el movimiento de rodadura.
3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se forma una capa sobre un núcleo preformado poniendo en contacto y adhiriendo partículas de polvo.
- 20 4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que durante al menos una parte del tiempo de procesamiento se alimenta un líquido farmacéuticamente aceptable además del polvo.
- 25 5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que el líquido comprende uno o más componentes seleccionados del grupo que consiste en principios biológicamente activos, aglutinantes, diluyentes, disgregantes, lubricantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, tensioactivos, agentes antipegajosidad, agentes osmóticos, polímeros formadores de matriz, polímeros formadores de película, agentes de control de la liberación y mezclas de los mismos, en forma disuelta, suspendida o dispersada.
6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que al menos durante una parte del tiempo de procesamiento se alimenta un gas para la retirada de cualquier líquido que pueda estar presente.
- 30 7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que las partículas de polvo comprenden uno o más componentes seleccionados del grupo que consiste en principios biológicamente activos, aglutinantes, diluyentes, disgregantes, lubricantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, tensioactivos, agentes antipegajosidad, agentes osmóticos, polímeros formadores de matriz, polímeros formadores de película, agentes de control de la liberación y mezclas de los mismos.
8. Procedimiento según la reivindicación 5 ó 7, en el que el principio biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste en compuestos farmacéuticos, composiciones farmacéuticas, vitaminas y nutrientes.
- 35 9. Procedimiento según la reivindicación 5 ó 7, en el que el polímero formador de matriz es un polímero formador de matriz hinchable.
10. Procedimiento según la reivindicación 5 ó 7, en el que el polímero formador de matriz es un polímero formador de matriz no hinchable.
- 40 11. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que dicho polímero formador de matriz hinchable se selecciona del grupo que consiste en hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.
12. Procedimiento según la reivindicación 5 ó 7, en el que dicho agente de control de la liberación se selecciona del grupo que consiste en etilcelulosa, copolímeros de ácido metacrílico, acetato-ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-trimelitato de celulosa y poli(acetato-ftalato de vinilo).
- 45 13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se alimentan dos o más componentes en forma de polvo.
14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que al menos durante parte del tiempo de procesamiento se alimenta un polvo sin alimentar un líquido.

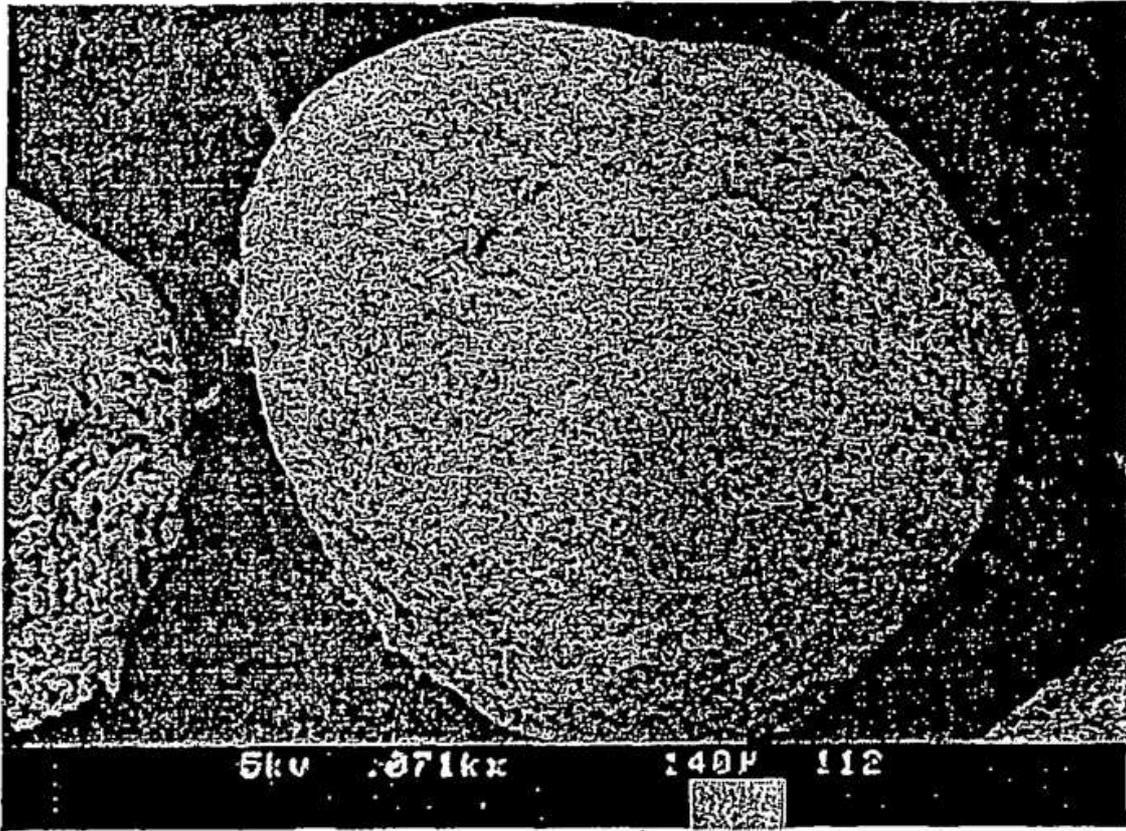
15. Procedimiento según la reivindicación 14, en el que se alimenta una cantidad suficiente de polvo para formar una capa a partir de partículas de dicho polvo sobre los microgránulos que están formándose.

5 16. Procedimiento según la reivindicación 14 ó 15, en el que dicho polvo comprende un polvo inerte seleccionado del grupo que consiste en celulosa microcristalina, difosfato de calcio, sulfato de calcio, talco, un estearato de metal alcalino, dióxido de silicio, carbonato de calcio y mezclas de los mismos.

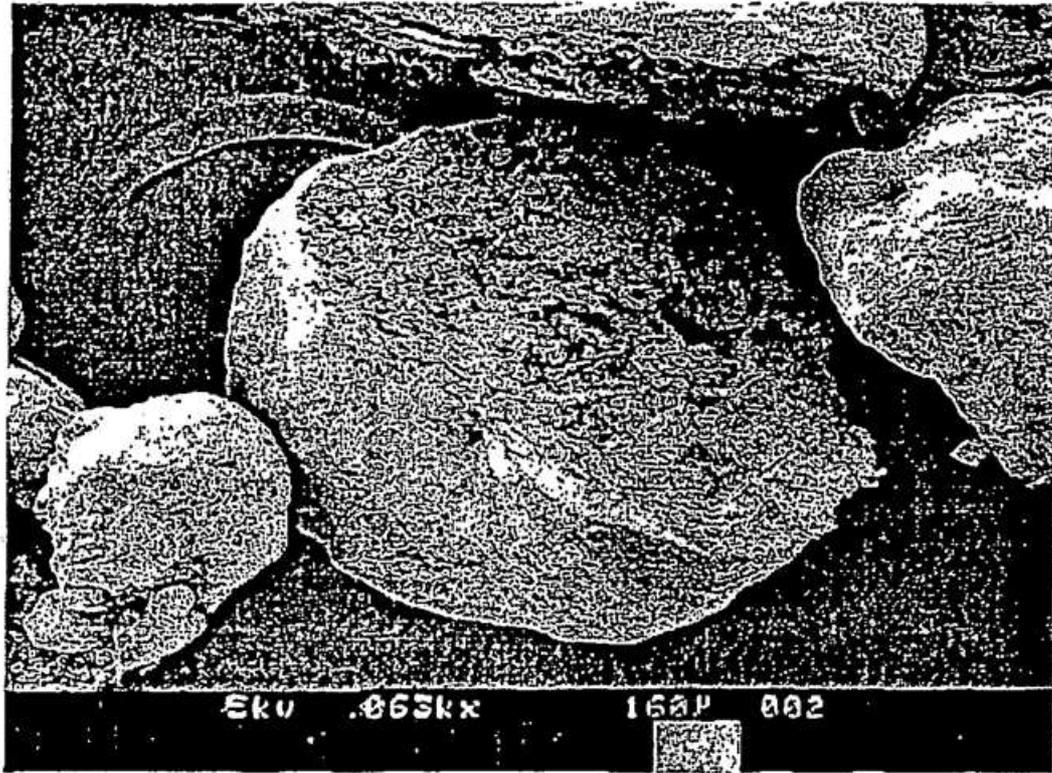
17. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se alimenta un polvo prehumedecido con un líquido farmacéuticamente aceptable durante al menos una parte del procedimiento.

18. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se forman además una o más capas pulverizando una disolución o suspensión de recubrimiento.

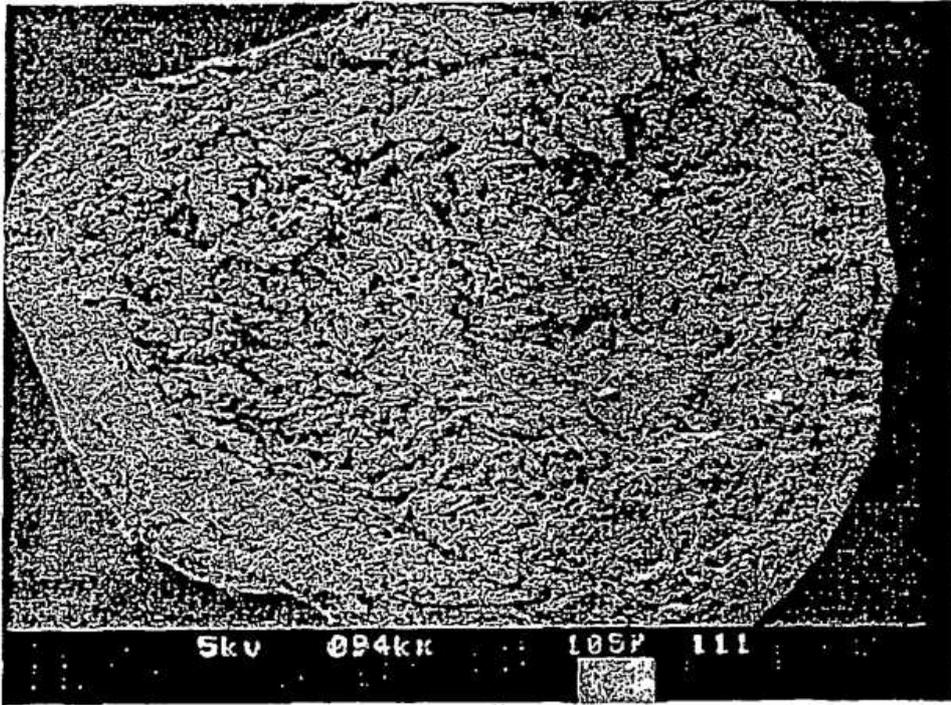
10



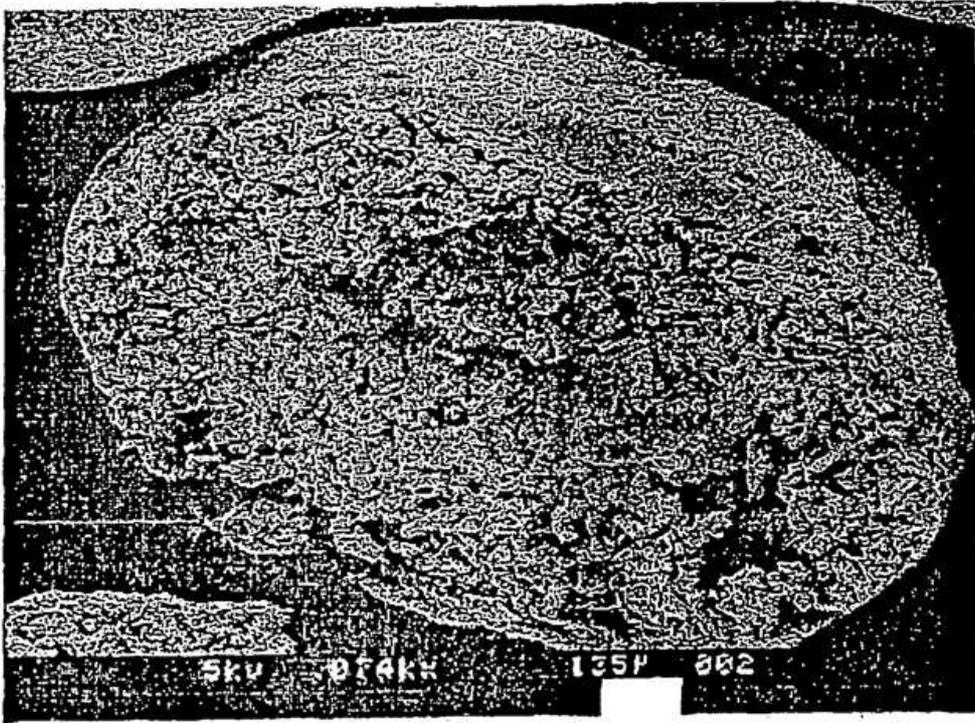
**Figura 1**



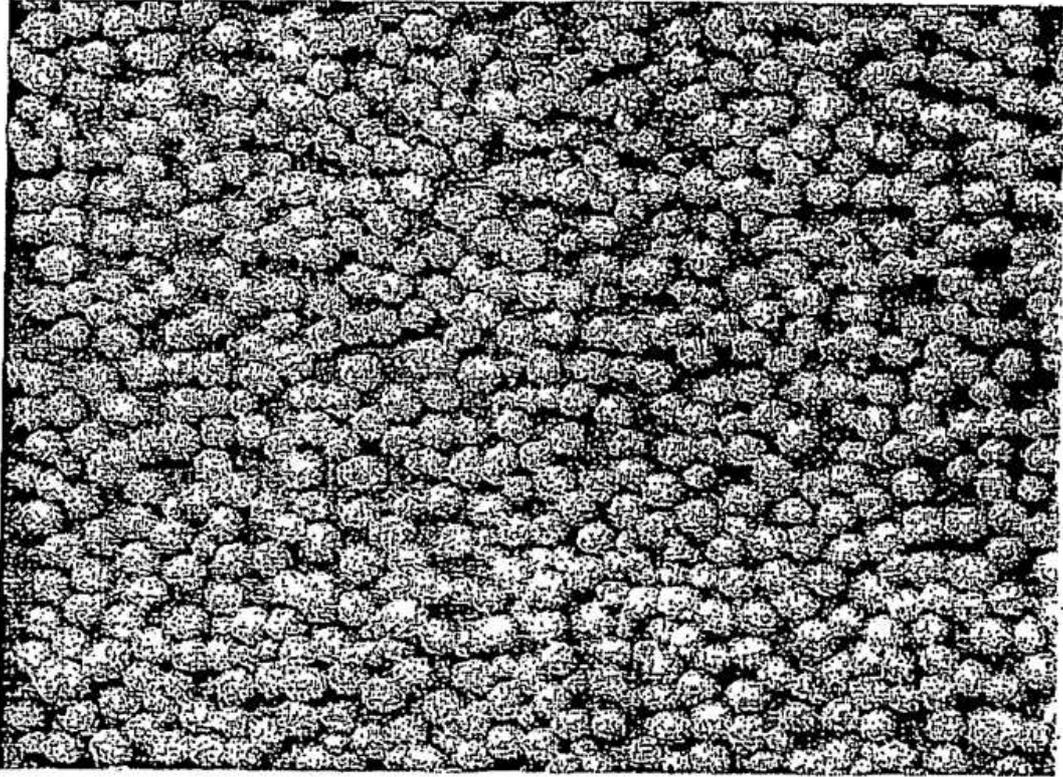
**Figura 2**



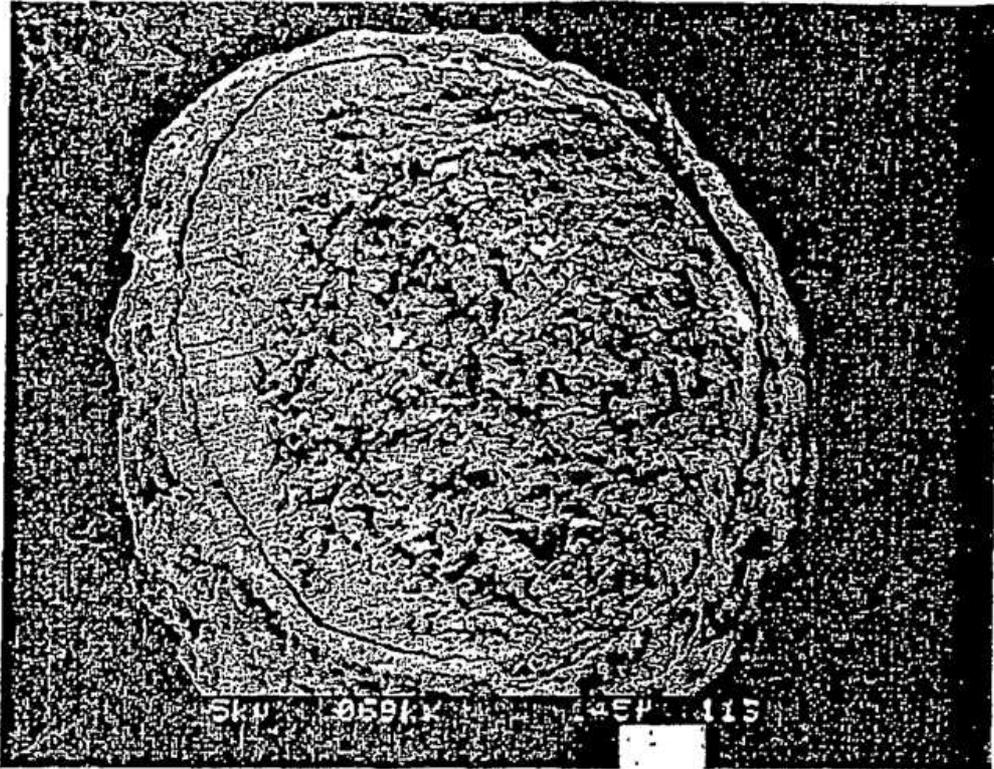
**Figura 3**



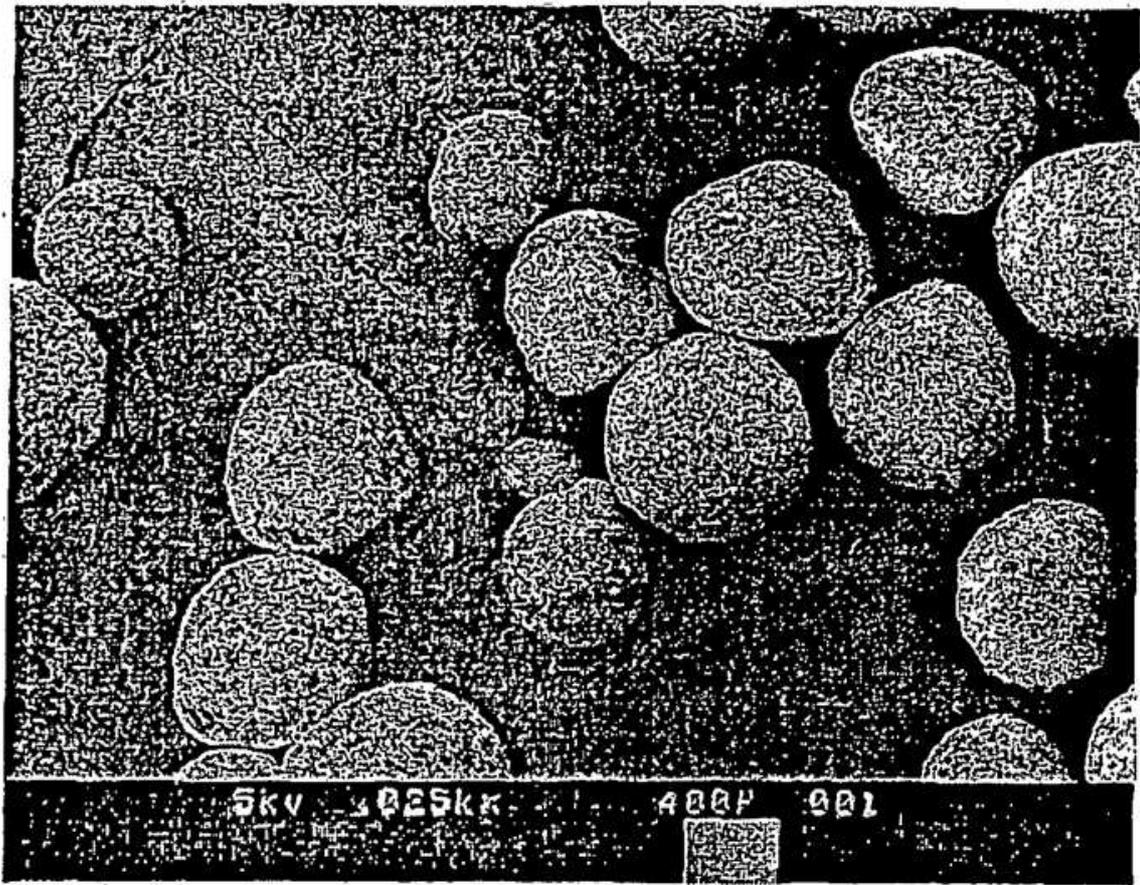
**Figura 4**



**Figura 5**



**Figura 6**



**Figura 7**

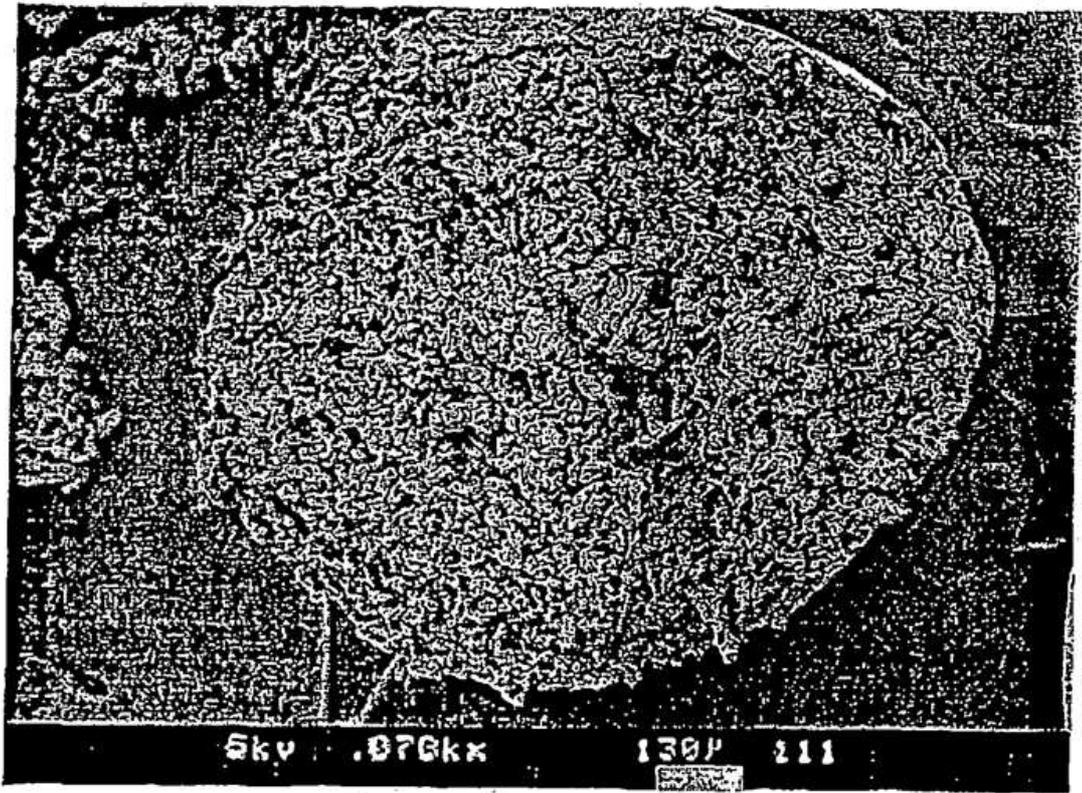
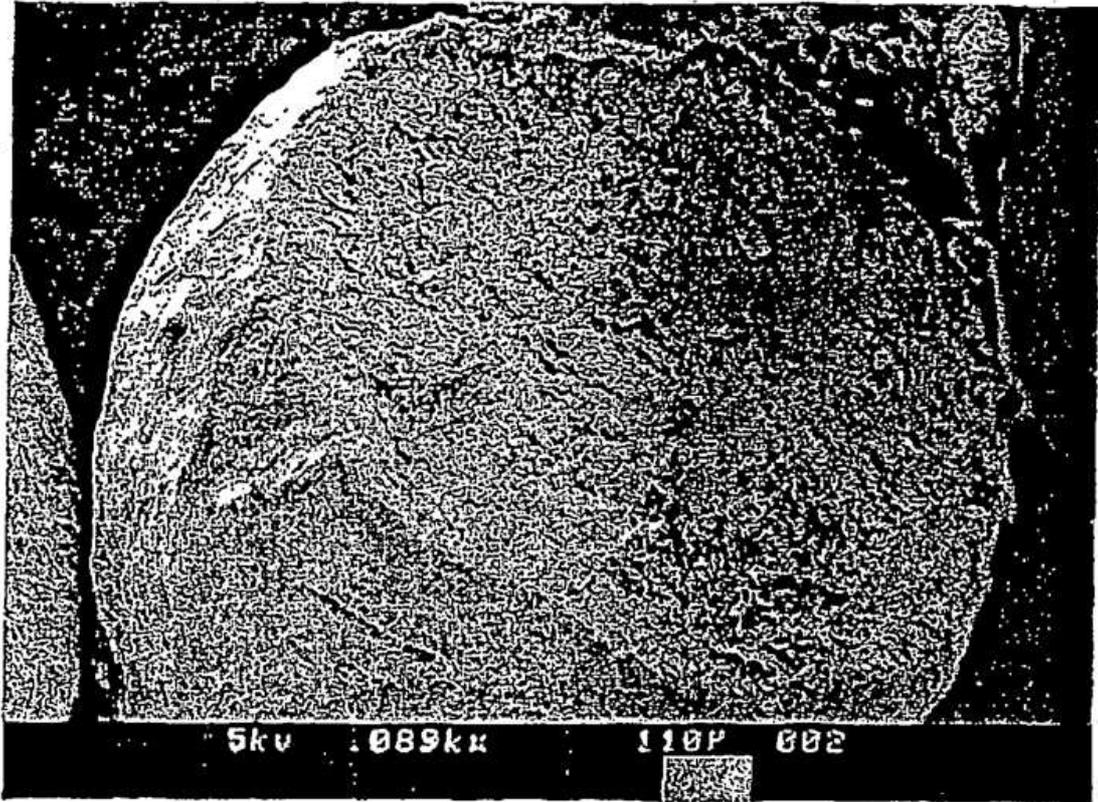


Figura 8A



**Figura 8B**

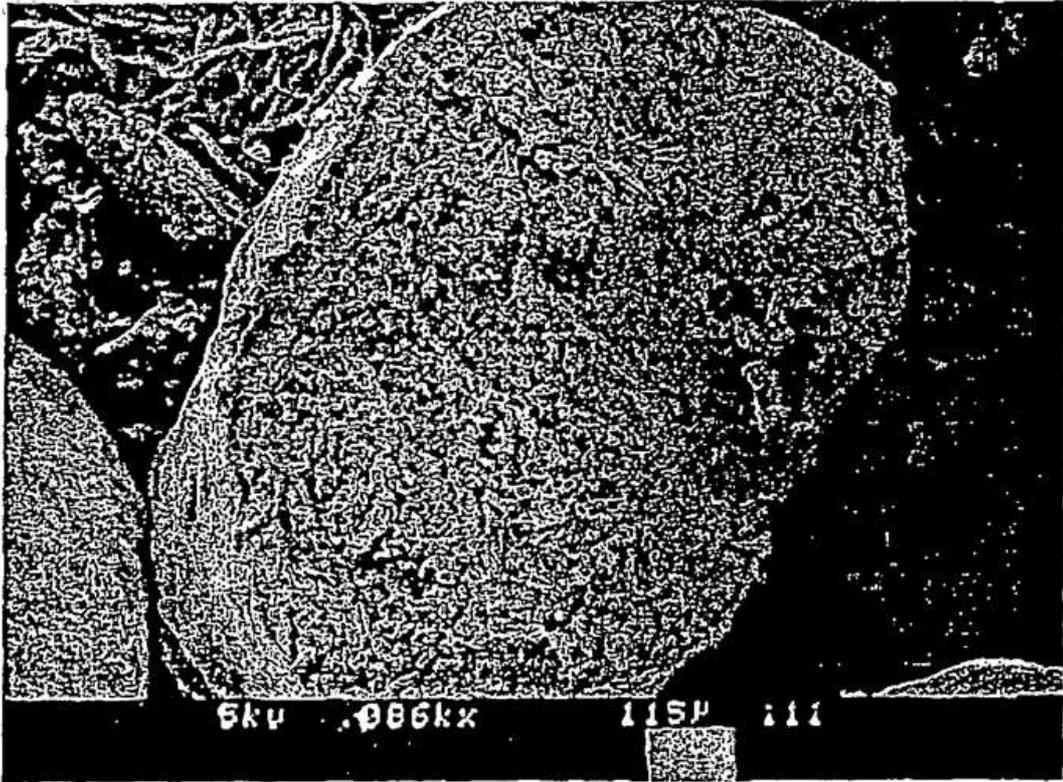


Figura 9