

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 172**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.01.2009 E 09702374 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2015 EP 2244696**

54 Título: **Minigránulos portadores, procedimiento para su fabricación y su uso**

30 Prioridad:

17.01.2008 DE 102008004893

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

26.11.2015

73 Titular/es:

**ADD ADVANCED DRUG DELIVERY
TECHNOLOGIES, LTD. (100.0%)**

Kraftwerkstrasse 6

4133 Pratteln, CH

72 Inventor/es:

WEIGT, ANTJE;

KEMPE, WOLFGANG y

SCHLÜTERMANN, BURKHARD

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 552 172 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

Minigránulos portadores, procedimiento para su fabricación y su uso

5 La invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de minigránulos (“pellets”) portadores para principios activos farmacéuticos. Asimismo, la invención se refiere a minigránulos de este tipo, así como a las formulaciones farmacéuticas que los contienen. Los minigránulos según la invención se utilizan para el transporte y la liberación de principios activos farmacéuticos, especialmente en el organismo humano.

10 Las formas de dosificación farmacéuticas, en particular las que se administran por vía oral, deben ser formuladas de manera apropiada para la correspondiente aplicación, con el fin de producir la liberación de los principios activos farmacéuticos en el momento correcto y sin efectos adversos perjudiciales. De esta forma, por ejemplo los principios activos que se administran por vía oral deben ser liberados, dentro de lo posible, de tal modo que se evite un sabor desagradable, por ejemplo amargo, en la boca, dado que ello puede dar lugar a reacciones de rechazo sobre todo en los niños. Por otra parte, la liberación de los principios activos en el estómago o en el intestino debe ser lo más completa posible y garantizar una rápida absorción cuando se pretende llevar a cabo un tratamiento sistémico.

15 En la administración de medicamentos por vía oral, el principio activo se libera en el tracto gastrointestinal y se absorbe una parte del principio activo. A través del control de la liberación del principio activo es posible influir sobre el grado de absorción y la duración del efecto. En este sentido, se han realizado diversas propuestas para controlar la liberación del principio activo por medio de formulaciones galénicas adecuadas del principio activo.

20 Un abordaje consiste en dotar a las formas de dosificación con recubrimientos, en donde se puede influir sobre la liberación del principio activo en función de la solubilidad o permeabilidad de los recubrimientos. Estos recubrimientos se pueden aplicar, por ejemplo, sobre comprimidos o cápsulas. En estos casos, sin embargo, existe el inconveniente de que un recubrimiento defectuoso o dañado puede dar lugar a que no sea posible controlar la liberación de toda la dosis del principio activo.

25 Como alternativa, se proponen formas de dosificación multiparticuladas, en las que la cantidad total del principio activo está distribuida en un número mayor de unidades más pequeñas tales como minigránulos. Si los minigránulos individuales se dotan de recubrimiento, en caso de un recubrimiento defectuoso de un minigránulo, solamente una pequeña parte de la dosis total de principio activo no experimentará la liberación deseada.

30 Una ventaja adicional de estas formas de dosificación basadas en minigránulos consiste en que los minigránulos suficientemente pequeños pasan de manera relativamente rápida desde el estómago hacia el intestino después de su ingesta. Por el contrario, los comprimidos, mientras no se degraden, pueden permanecer más tiempo en el estómago, en donde, además, el tiempo de permanencia es muy variable.

35 Por lo tanto, las formas de dosificación con liberación controlada conocidas no son totalmente satisfactorias. A ello se añade el problema de que, en general, no es posible ajustar los perfiles de liberación deseados (preestablecidos). Adicionalmente, la fabricación de formas de dosificación con liberación controlada resulta a menudo difícil. El documento EP 1262198 A1 da a conocer composiciones farmacéuticas en forma de “pellets” granulares que contienen un principio activo y una pequeña parte de un ácido orgánico, en donde el principio activo y el ácido orgánico están incorporados en una matriz hidrófila como aglutinantes. No obstante, la cantidad total de ácido orgánico es reducida, de manera que su influencia sobre el medio de liberación del principio activo es más bien escasa.

40 Existe, por consiguiente, una demanda de nuevas formas de dosificación con liberación controlada, así como de nuevos procedimientos para la fabricación de formas de dosificación con liberación controlada.

Por lo tanto, la tarea de la presente invención fue poner a disposición minigránulos portadores y un procedimiento para su fabricación, que permitan una liberación controlada del componente farmacéutico que contiene el principio activo y estén libres de los inconvenientes de los sistemas conocidos del estado de la técnica.

45 Esta tarea se resuelve a través del procedimiento con las características de la reivindicación 1, los minigránulos portadores con las características de la reivindicación 9 y la formulación farmacéutica con las características de la reivindicación 10. Las restantes reivindicaciones dependientes muestran realizaciones adicionales ventajosas. La reivindicación 11 ofrece un uso según la invención.

De acuerdo con la invención, se pone a punto un procedimiento para la fabricación de minigránulos portadores para un principio activo, en el cual

- 50 a) se prepara una formulación líquida mediante la disolución y/o dispersión de al menos un regulador de pH fisiológicamente aceptable y al menos un aglutinante fisiológicamente aceptable en al menos un disolvente que se selecciona de agua y/o un disolvente orgánico,
- b) la formulación líquida se incorpora a través de toberas en una instalación de lecho fluidizado o de lecho fijo,
- 55 c) por medio de granulación por pulverización en la instalación, en la cual se evapora el disolvente mediante una corriente de gas de secado, se forman minigránulos esencialmente esféricos, y

d) los minigránulos portadores se extraen de la instalación de manera continua.

- 5 Es preferible utilizar un regulador de pH que actúe regulando en el entorno fisiológico, elevando o reduciendo el pH y, con ello, que permita o potencie la biodisponibilidad de los componentes farmacéuticamente activos. Esto se puede lograr también, sin embargo, usando un regulador de pH que tenga una función estabilizadora, por ejemplo, utilizando un sistema tampón como regulador de pH.
- Preferiblemente, el regulador de pH es un ácido orgánico, en donde éste se selecciona de manera especialmente preferida del grupo que consiste en ácidos C₁-C₁₈ mono-, di- y tri-carboxílicos, así como sus mezclas. Ejemplos de representantes de este grupo son ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido sórbico, ácido adipínico, sus sales y mezclas.
- 10 Una realización preferida adicional prevé que el al menos un regulador de pH sea una sal inorgánica básica.
- Si el regulador de pH es un sistema tampón, éste está formado por una sal ácida o básica, junto con una lejía o el ácido correspondientes. Ejemplos de esto son ácido cítrico/citrato o ácido tartárico/tartrato.
- 15 En una variante preferida adicional, el regulador de pH es una base orgánica, por ejemplo, una base de purina o una base de pirimidina, o una mezcla de las mismas. La base de purina se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en adenina, guanina, hipoxantina, xantina y sus mezclas. La base de pirimidina se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en citosina, uracilo, timina y sus mezclas.
- En el caso de que el regulador de pH es una sal básica inorgánica, ésta se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en NaHCO₃, K₂CO₃, Na₂CO₃, KHCO₃, Ca(OH)₂, CaO, fosfatos, así como mezclas de los mismos.
- 20 Según la invención, la formulación contiene, además, un aglutinante fisiológicamente aceptable. En este caso, el aglutinante se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en metilcelulosas, hidroximetilcelulosas, hidroxipropil-metilcelulosas, alginatos, pectinas, polivinilpirrolidonas, xantanas, así como otros hidrocoloides y sus mezclas.
- Como disolventes se utilizan agua o disolventes orgánicos. Como disolventes orgánicos son especialmente preferidos alcohol etílico, isopropanol, n-propanol o sus mezclas.
- 25 La proporción cuantitativa de regulador de pH con respecto al aglutinante en la formulación líquida se encuentra, preferiblemente, en el intervalo de 50:50 hasta 99:1. La formulación líquida según la invención tiene 30 a 80% en peso del al menos un regulador de pH, 0,5 a 5% en peso del al menos un aglutinante, y 15 a 69,5% en peso del al menos un disolvente.
- 30 La granulación por pulverización se puede llevar a cabo tanto en una instalación de lecho fluidizado como en una instalación de lecho fijo. La temperatura en estas instalaciones se encuentra, preferiblemente, en el intervalo de 5 a 100°C. La corriente de gas de secado que se incorpora a la instalación de recubrimiento tiene preferiblemente, a la entrada en la instalación, una temperatura en el intervalo de 5 a 120°C. Como gas de secado se toman en consideración especialmente aire acondicionado, nitrógeno o gases inertes, por ejemplo, gases nobles.
- 35 Si la granulación por pulverización se lleva a cabo en una instalación de lecho fluidizado, el gas de secado se hace pasar a través de un fondo perforado. Simultáneamente, a través de toberas dispuestas sobre el fondo perforado, se incorpora la formulación líquida en la instalación.
- Si la granulación por pulverización se lleva a cabo en una instalación de lecho fijo, el gas de secado se hace pasar a través de ranuras longitudinales situadas en el fondo. La formulación líquida se incorpora a través de al menos una tobera dispuesta entre las ranuras longitudinales.
- 40 Preferiblemente, la incorporación de la formulación líquida a través de las toberas se realiza desde abajo hacia arriba.
- Según la invención, se preparan también minigránulos portadores que contienen al menos un regulador de pH fisiológicamente aceptable. Estos minigránulos portadores se fabrican según el procedimiento descrito anteriormente.
- 45 Los minigránulos portadores tienen un diámetro en el intervalo de 50 µm hasta 1,5 mm, especialmente de 90 µm hasta 1,2 mm.
- En este sentido, los minigránulos portadores son esencialmente esféricos. Los minigránulos portadores tienen una esfericidad de 0,8 a 1,0, en especial de 0,9 a 1,0.
- La esfericidad se calcula por la fórmula siguiente:

$$SPHT = \frac{4\pi A}{U^2}$$

en donde A es el área y U, la circunferencia.

5 La esfericidad puede llevarse a cabo con dispositivos de análisis del tamaño de partícula y de forma de partícula, con análisis dinámico de imagen. Un dispositivo adecuado para este fin es, por ejemplo, el CHAMSIZER de Retsch-Technology.

Adicionalmente, es preferible que la proporción de ancho a longitud de los minigránulos portadores esté en el intervalo de 0,8 a 1,0, en especial de 0,9 a 1,0. La proporción de ancho a longitud se calcula, en este sentido, con la fórmula siguiente:

$$b/l = \frac{\min(x_c)}{\max(x_{Fe})}$$

10 en donde X_{Fe} es el diámetro de Feret y X_c es el ancho máximo de la partícula.

Asimismo, la proporción de ancho a longitud se puede determinar con el dispositivo CAMSIZER mencionado.

Preferiblemente, los minigránulos portadores según la invención son minigránulos portadores compactos, lo que significa una reducción de peso con respecto a los minigránulos de extrusión.

15 Los minigránulos tienen esencialmente el mismo tamaño de partícula, es decir, existe un estrecho margen de variación en lo que respecta al tamaño de partícula.

Según la invención, los minigránulos portadores contienen al menos un aglutinante fisiológicamente aceptable. En este sentido, el aglutinante se selecciona, preferiblemente, del grupo que consiste en metilcelulosas, hidroximetilcelulosas, hidroxipropil-metilcelulosas, alginatos, pectinas, polivinilpirrolidonas, xantanas, así como otros hidrocoloideos y sus mezclas.

20 Según la invención, se pone a disposición también una formulación farmacéutica que contiene los minigránulos portadores descritos anteriormente y al menos un principio activo.

Los minigránulos portadores según la invención se utilizan como estructuras de transporte para componentes farmacéuticamente activos.

Ejemplo 1

25 Fabricación de minigránulos de ácido dicarboxílico sobre la base de ácido D/L-málico

1.1 Preparación de la solución de pulverización

30 La solución de pulverización está compuesta por agua purificada, metilcelulosa y ácido málico. A partir del agua purificada y la metilcelulosa se prepara una solución aglutinante al 4%. Ésta se calienta a 70°C. A continuación, se lleva a cabo la adición de ácido málico bajo agitación continua, hasta que se forme una solución completa (la parte de agua purificada equivale a la parte de ácido málico).

1.2 Formación de partículas

35 La solución de pulverización caliente se pulveriza en el aparato de lecho fijo (ProCell) por el procedimiento de pulverización desde el fondo. Se produce una formación constante de partículas por la pulverización de la solución de sólidos en la corriente de aire principal. Esta está compuesta por dos corrientes parciales generadas a través de aberturas longitudinales en el espacio de procesamiento. La formación de partículas se produce por la evaporación del disolvente agua; el ácido málico y la metilcelulosa permanecen como partículas que se secan en la corriente de aire. A través del perfil de circulación definido del aparato, las partículas se separan de la corriente central de aire en el espacio superior de procesamiento y fluyen lateralmente, por acción de la gravedad y del efecto de succión de la corriente principal de aire, de vuelta hacia la entrada del gas de procesamiento. Allí son arrastradas nuevamente por la corriente principal de aire y son recubiertas de manera continua con el sólido procedente de la solución de pulverización. El aire de procesamiento está acondicionado.

40

Durante la incorporación continua de la mezcla de sólidos a través de la pulverización, se produce simultáneamente la retirada de minigránulos ácidos. Los minigránulos de ácido málico se fraccionan hasta el tamaño de grano deseado.

De este modo, es posible devolver al proceso los gránulos inferiores y los gránulos de tamaño mayor preparados. El producto final son gránulos de ácido málico, homogéneos y prácticamente esféricos, con una estructura superficial uniforme.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para fabricar minigránulos portadores para un principio activo, en el que
 - a) se prepara una formulación líquida mediante la disolución y/o dispersión de al menos un regulador de pH fisiológicamente aceptable y al menos un aglutinante fisiológicamente aceptable en al menos un disolvente que se selecciona de agua y/o un disolvente orgánico,
 - b) la formulación líquida se incorpora a través de toberas en una instalación de lecho fluidizado o de lecho fijo,
 - c) con la granulación por pulverización en la instalación, en la cual se evapora el disolvente mediante una corriente de gas de secado, se forman minigránulos esencialmente esféricos, y
 - d) los minigránulos portadores se extraen de la instalación de manera continua,
- caracterizado por que la formulación líquida contiene 30 a 80% en peso del al menos un regulador de pH, 0,5 a 5% en peso del al menos un aglutinante y 15 a 69,5% en peso del al menos un disolvente, y el regulador de pH se selecciona del grupo que consiste en:
 - i) ácidos C₁-C₁₈ mono-, di- y tri-carboxílicos, así como sus mezclas;
 - ii) un sistema tampón de una sal ácida o básica, junto con una lejía o ácido correspondientes, en donde el sistema tampón estabiliza el valor de pH;
 - iii) base orgánica, y
 - iv) sal básica inorgánica.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que el ácido C₁-C₁₈ mono-, di- y/o tri-carboxílico se selecciona del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido sórbico, ácido adipínico y sus mezclas.
3. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado por que el sistema tampón está compuesto por ácido cítrico y un citrato o ácido tartárico y un tartrato.
4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que la base contiene o está formada por una base de purina o una base de pirimidina, o una mezcla de las mismas, en donde la base de purina se selecciona del grupo que consiste en adenina, guanina, hipoxantina, xantina y sus mezclas.
5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que la sal básica inorgánica contiene o está compuesta por NaHCO₃, K₂CO₃, Na₂CO₃, KHCO₃, Ca(OH)₂, CaO, fosfatos, así como mezclas de los mismos.
6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que el aglutinante se selecciona del grupo que consiste en metilcelulosas, hidroximetilcelulosas, hidroxipropil-metilcelulosas, alginatos, pectinas, polivinilpirrolidonas, xantanas, así como otros hidrocoloides y mezclas de los mismos.
7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que como disolvente o emulsionante se utiliza alcohol etílico, isopropanol, n-propanol o sus mezclas.
8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que la granulación por pulverización se lleva a cabo en una instalación de lecho fluidizado en la que el gas de secado se suministra a través de un fondo perforado y la formulación líquida se incorpora por medio de toberas dispuestas por encima del fondo perforado, o por que la granulación por pulverización se lleva a cabo en una instalación de lecho fijo, en la cual se suministra el gas de secado a través de una ranura longitudinal situada en la mitad inferior de la instalación y, a través de al menos una tobera dispuesta entre las ranuras longitudinales, se incorpora la formulación líquida.
9. Minigránulos portadores, obtenidos por el procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizados por que los minigránulos portadores contienen al menos un regulador de pH fisiológicamente aceptable.
10. Formulación farmacéutica que contiene minigránulos portadores según la reivindicación 9 y al menos un principio activo.
11. Uso de minigránulos portadores según la reivindicación 9 como estructuras de transporte para componentes farmacéuticamente activos.