

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 399**

51 Int. Cl.:

A61K 31/385 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.01.2008** **E 08075015 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016** **EP 1949900**

54 Título: **Formulación sólida de liberación controlada para administración oral en un sobre de dosis única y método de preparación de la misma**

30 Prioridad:

09.01.2007 IT MI20070022

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

23.03.2017

73 Titular/es:

**I.P.S. INTERNATIONAL PRODUCTS & SERVICES
S.R.L. (100.0%)
VIA CIVESIO 6
20097 S. DONATO MILANESE, IT**

72 Inventor/es:

**MONTANO, FRANCESCO;
PASOTTI, GINO;
SPALLA, LUCIANO y
LEGROTTAGLIE, MARIA TERESA**

74 Agente/Representante:

RUO , Alessandro

ES 2 606 399 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

Formulación sólida de liberación controlada para administración oral en un sobre de dosis única y método de preparación de la misma

5 [0001] La presente invención se refiere a una formulación de productos sólidos de liberación controlada para la administración oral como sobres de dosis única, así como un método para su preparación.

10 [0002] Se conocen bien productos sólidos tales como medicamentos y complementos alimenticios para administración oral con liberación controlada, en forma de gránulos, perlas o comprimidos. Su éxito es debido al hecho de que la sustancia activa se libera al organismo de una forma controlada, gradual, sostenida o retardada, evitando así la administración plural durante el día y otros efectos no deseados.

15 [0003] Con respecto a los gránulos, los gránulos inertes están cubiertos con una capa de sustancia activa y, a continuación una membrana externa que causa la liberación controlada y/o retardada, y, posteriormente, una dosificación de estos gránulos se carga en cápsulas de gelatina dura, con la ventaja adicional en comparación con otras formas de administración, tales como pastillas y comprimidos, de que se difunden de forma homogénea en muchas (algunos cientos) minidosis en una amplia longitud del tracto gastro-intestinal, minimizando de este modo al mínimo la concentración de sustancia activa de cada fracción de la dosis total, con la consiguiente reducción de efectos secundarios, tales como irritación gástrica y la mala absorción por el organismo.

20 [0004] Sin embargo esta tecnología, al igual que la preparación de comprimidos, está sujeta a la dosis máxima admisible para cada sustancia activa, debido al tamaño máximo de la cápsula o comprimido que una persona es capaz de tragar.

25 [0005] En vista de esto, es difícil o incluso imposible de formular en forma de sustancias de administración de liberación controlada que requieren una dosis alta, que en una forma tal que requerirá la administración de dos o más cápsulas o comprimidos (una solución poco práctica y comercialmente inaceptable), o destinadas a uso geriátrico o pediátrico, donde la administración de cápsulas o comprimidos por encima de un tamaño adecuado resulta imposible por las dificultades al tragar de estos usuarios.

30 [0006] En los dos casos que se han mencionado anteriormente, el problema puede resolverse mediante la administración del producto en sobres o bolsas de dosis única, lo que permite tomar mayores cantidades de sustancia activa en forma retardada o bien verter directamente en la boca del usuario el contenido adecuadamente edulcorado y/o aromatizado, o verter dicho contenido en una pequeña cantidad de líquido (agua, leche y similares) y beberlo después de una corta agitación, así como añadir otros principios activos, en cualquier forma de administración. En ambos casos, los gránulos deben tragarse sin masticar y llegar intactos al estómago o los intestinos, iniciando a continuación la liberación controlada o retardada de la sustancia activa.

35 [0007] Por lo tanto, es evidente que para este fin, los gránulos deben ser mucho más pequeños que los convencionales cargados en las cápsulas de gelatina dura, con el fin de que fluyan suavemente a través de la cavidad oral, la faringe y el esófago alcanzando así intacto el estómago.

40 [0008] El Documento EP 0 310 814 A2 describe formulaciones de liberación controlada específicamente adaptadas para controlar la liberación de compuestos de tetraciclina, donde los gránulos esféricos están adaptados solamente para preparar cápsulas o comprimidos en vista de que su tamaño final no es adecuado para preparar minigránulos para sobres de dosis única.

45 [0009] El Documento WO 2007/010501 A1 describe una composición farmacéutica que comprende una combinación de beta-bloqueantes beta y un inhibidor de ACE, donde la forma de administración final consiste solamente en cápsulas y comprimidos, incluso de varias capas, no adaptados para prepararse para sobres de dosis única. No se desvela ningún ingrediente enmascarador del sabor.

50 [0010] El documento WO 01/66094 A1 desvela formas sólidas orales de liberación controlada que contienen mesalazina, a saber, solamente perlas adaptadas para cápsulas de gelatina rígida, ya que un tamaño específico, el título perla será demasiado bajo, requiriendo así una cápsula demasiado grande para ser tragada.

55 [0011] El documento WO 99/61004 A1 desvela una formulación de liberación controlada de ácido lipoico, adaptada específicamente para proteger el ácido lipoico de la degradación química en el tracto gastro-intestinal. Las formas de administración desveladas siempre comprenden comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas de diferentes tipos, pero no hay mención de una formulación que permita preparar el ácido lipoico en forma de polvo para prepararse en sobres monodosis.

60

5 [0012] El documento WO 2004/056336 desvela sistemas de administración de fármacos de unidad múltiple de liberación controlada, más particularmente, carvedilol, a formularse en cápsulas o comprimidos. La descripción indica que se cree que la formulación podría cargarse en sobres, pero no hay indicación alguna de cómo preparar tal polvo en vista de los parámetros utilizados, totalmente inadecuados para tal uso.

10 [0013] A diferencia de todas estas citas de la técnica anterior, la presente invención se refiere a una formulación que puede utilizarse para producir tanto sustancias farmacéuticas y suplementos alimenticios, que comprende la combinación única de las siguientes características: forma de administración oral de los sobres dispersables u orosoluble; liberación modificada, concretamente, después del paso inalterado en el tracto orofaríngeo y esofágico, la liberación continua y regular en el tracto gastro-intestinal durante un período de 6-10 horas, independientemente de la solubilidad de la sustancia activa; partículas de la sustancia activa con un tamaño por debajo de 710 μm que evitan el efecto arena en la cavidad oral; enmascaramiento adecuado de un olor y/o sabor desagradable.

15 [0014] La presente invención resuelve brillantemente este problema, lo que permite obtener gránulos de tamaño muy pequeño, que comprenden el microgránulo inerte cubierto con la sustancia activa, la membrana de liberación controlada y, posiblemente, excipientes gelificantes, para obtener una suspensión homogénea de gránulos, donde el sobre se debe verter en un líquido.

20 [0015] De hecho, el contenido de los sobres de dosis única debe estar normalmente endulzado y tener un sabor que sea aceptable, ya que tanto los fármacos como los complementos alimenticios tienen un olor y sabor desagradables, que se enmascaran considerablemente por la membrana de liberación controlada y la adición de dichos saporíferos, edulcorantes y posiblemente gelificantes, que deben ser añadidos en forma sólida, debido a que la forma líquida de estas sustancias hará que el contenido del sobre se envase, dificultando así la fluidez de los gránulos al tragar.

25 [0016] Por lo tanto, la formulación de la presente invención se prepara con el equipo normal utilizado para la producción de gránulos de liberación controlada, partiendo de gránulos inertes con tamaño entre 250 y 600 μm , que están cubiertos con sustancias activas con un tamaño de partícula entre 1 y 200 μm .

30 [0017] Por encima y por debajo de estos intervalos no es posible obtener la liberación controlada. Una de las membranas muy finas conocidas que se proporcionan para la liberación controlada se aplica a continuación sobre los gránulos.

35 [0018] En este punto, las sustancias saporíferas, edulcorantes, que se han mencionado anteriormente, y posiblemente gelificantes se añaden a los gránulos, en una forma sólida de polvo o granulado. Sin embargo, dado que estas sustancias en su forma sólida tienen un peso y tamaño de partícula específico diferente con respecto a los gránulos, con el riesgo de que el producto no se mezcle en la preparación de los sobres, este problema se resuelve, cubriendo los gránulos con una mezcla de edulcorantes y saporíferos disueltos en un disolvente adecuado, que se evaporará una vez que dichas sustancias se adhieran de manera estable sobre la superficie del gránulo, pegándose a la superficie sin causar la modificación de la membrana de liberación controlada y, en consecuencia, cambios en el tiempo de liberación y/o la cantidad de la sustancia activa contenida en los gránulos.

40 [0019] Como alternativa, el mismo problema puede resolverse haciendo que un tipo especial de gránulos que contienen las sustancias edulcorantes y saporíferas solamente, con liberación inmediata de su contenido, teniendo el mismo tamaño y la gravedad específica de los gránulos que contienen la sustancia activa, en una cantidad adaptada para el llenado mecánico de la bolsa, evitando el riesgo de que no se mezcle y garantizando la dosificación exacta de sustancia activa por cada sobre. De esta manera, al administrar el contenido del sobre, los gránulos que contienen dichas sustancias edulcorantes y saporíferas liberan inmediatamente su contenido, de manera que las papilas gustativas del usuario perciban sólo estas sustancias, mientras que los gránulos que contienen la sustancia activa fluyen al esófago sin ningún problema.

45 [0020] Otra ventaja de la presente invención es que la tecnología utilizada para obtener los gránulos de liberación controlada que se han descrito anteriormente, permite no exceder una temperatura de 35 $^{\circ}\text{C}$ durante todo el proceso de preparación, siendo esto muy importante para ingredientes con punto de fusión o punto de polimerización bajos, tales como el ácido tióptico (también conocido como ácido alfa lipoico), cuyas características químico-físicas se alterarán negativamente por la exposición a temperaturas más altas, como sucede normalmente con las tecnologías normales para la producción de pastillas o comprimidos.

50 [0021] A modo de ejemplo ilustrativo y no limitante, la técnica para la preparación de una formulación de gránulos de liberación controlada de ácido tióptico se proporciona en lo sucesivo en el presente documento, y un complemento alimenticio que por su muy corta semivida (26 minutos) es particularmente adecuado para una forma de administración de liberación controlada.

5 **[0022]** Con los gránulos convencionales administrados en cápsulas de gelatina dura del tamaño más grande aceptable, es posible llegar a una dosis máxima de 400 mg por cápsula. Con los gránulos preparados de acuerdo con la presente invención, no hay ninguna dificultad en preparar un sobre de dosis única que contenga la dosis deseada de 800 mg, con gránulos de liberación controlada, aromatizados para enmascarar el sabor del ácido tióptico, siguiendo el método ilustrado a continuación en el presente documento.

10 **[0023]** A partir de gránulos inertes de tamaño entre 250 y 600 µm, cubiertos con la sustancia activa y una membrana adecuada adaptada para hacer el patrón de liberación deseado, se obtienen los gránulos de retardo con liberación controlada de ácido tióptico, que tienen un tamaño de partícula entre 425 µm y 710 µm y un título de entre 200 y 400 mg/g de acuerdo con la dosificación final deseada. Las velocidades de liberación *in vitro*, medidas con el método y el aparato descrito oficialmente en la actual edición de la Farmacopea Europea, están comprendidas en los siguientes intervalos porcentuales:

1ª hora	15-45 %
2ª hora	45-70 %
4ª hora	65-85 %
8ª hora	≥90 %

15 **[0024]** Dichos gránulos se aromatizan después, sin cambiar las características de liberación que se han indicado anteriormente, a fin de eliminar el sabor picante del ácido tióptico. Las suspensiones y las soluciones se preparan mediante el uso de agua como disolvente, para evitar una alteración de la membrana al usar disolventes tales como alcohol etílico, acetona, metanol, etc. La aplicación de agentes saporíferos puede realizarse en suspensión o polvo de acuerdo con los métodos siguientes.

Método 1 - Aplicación de agentes saporíferos en suspensión.

25 **[0025]** Transferir 1960 g de gránulos de retardo a un recipiente de 10 l.

[0026] Iniciar la rotación del recipiente y, usando una pistola de pulverización y una bomba peristáltica, pulverizar una suspensión de saporíferos y aglutinante con la siguiente composición:

Aroma de mandarina en polvo	7,0 g
Aroma de pomelo en polvo	7,0 g
Ácido cítrico	3,5 g
Acetosulfamo K	0,21 g
Povidona K 30	4,0 g
Agua	26,5 g

30 **[0027]** Al final, dejar secar el producto a temperatura ambiente y espolvorear con 10 g de talco para eliminar las cargas electrostáticas.

Método 2 - Aplicación de agentes saporíferos en forma de polvo.

35 **[0028]** Transferir 1960 g de gránulos de retardo a un recipiente de 10 l.

[0029] Iniciar la rotación del recipiente y, usando una pistola de pulverización y una bomba peristáltica, pulverizar la siguiente solución:

Ácido cítrico	7,0 g
Acetosulfamo	0,42 g
Povidona K 30	3,0 g
Agua	18,0 g

40 **[0030]** Aplicar al producto 14 g de aroma de mandarina en polvo y 14 g de aroma de pomelo en polvo. Dejar secar el producto a temperatura ambiente y espolvorear con 10 g de talco para eliminar las cargas electrostáticas.

45 **[0031]** Ha de apreciarse que pueden hacerse modificaciones, variaciones, adiciones y similares a la invención, como se sugiere por la práctica de las formulaciones de preparación de las diversas sustancias activas, sin apartarse, sin embargo, de los objetos de la invención ni de su ámbito de protección, como se define en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Una formulación de liberación controlada de ácido lipoico sensible a la temperatura para administración oral, que comprende gránulos, que consiste en partículas inertes cubiertas con una composición de ácido lipoico cubierta a su vez con una membrana de liberación controlada, y cubierta adicionalmente con una mezcla de agentes edulcorantes y saboríferos sólidos, disuelta en un disolvente adecuado que se evaporará después de la adhesión de dichos agentes sobre la superficie del gránulo, sin modificar las características de la membrana de liberación controlada, estando dichos gránulos formulados en un sobre usado principalmente para una administración oral directa en personas que no pueden tragar comprimidos o cápsulas fácilmente, manteniendo el tamaño dimensional final de los gránulos por debajo de 710 micrómetros.
- 10
- 2.** La formulación de la reivindicación 1, en la que se añade una segunda población de gránulos de liberación inmediata, con el mismo tamaño y gravedad específica que los gránulos de liberación controlada, para evitar su segregación en el sobre, con el fin de enmascarar el sabor y/o el olor del principio activo al tragar el producto.
- 15
- 3.** La formulación de la reivindicación 1, en la que los excipientes gelificantes se añaden adicionalmente para mejorar una suspensión homogénea de los gránulos cuando el contenido del sobre se vierte en un líquido para su administración.
- 20
- 4.** Un método para preparar la formulación de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, que comprende las siguientes etapas:
- preparar núcleos inertes con un tamaño entre 250 y 600 micrómetros;
 - cubrir los núcleos con un principio activo que tiene un tamaño entre 1 y 200 micrómetros;
 - 25 - aplicar sobre el núcleo cubierto una membrana adaptada para dar la liberación controlada deseada, obteniendo los gránulos adaptados para su administración directa, con un tamaño de gránulo final por debajo de 710 micrómetros;
 - cubrir adicionalmente los gránulos con una mezcla saborífera y/o edulcorante; y
 - 30 - preparar la dosis prevista de sustancia activa contenida en dichos gránulos, en forma de sobre de dosis única.
- 5.** El método de la reivindicación 4, en el que la mezcla saborífera se aplica pulverizando una suspensión de agentes saboríferos y aglutinantes sobre los gránulos.
- 35
- 6.** El método de la reivindicación 4, en el que la mezcla saborífera se aplica en forma de polvo sobre los gránulos previamente cargados con una suspensión de unión.
- 7.** El método de acuerdo con la reivindicación 4, en el que los gránulos de liberación inmediata que contienen agentes edulcorantes y/o saboríferos, con un tamaño y gravedad específica equivalentes a las de los gránulos de liberación controlada, para ayudar a impedir su segregación en el sobre, se añaden en el sobre de dosis única.
- 40
- 8.** El método de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 4-7, en el que todo el proceso de producción se realiza a una temperatura no superior a 35 °C, evitando la exposición de los ingredientes a temperaturas superiores que puedan alterar de forma negativa sus características químico-físicas.