

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 623 025**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/702 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.04.2011 PCT/EP2011/056587**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.11.2011 WO11134962**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.04.2011 E 11716264 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017 EP 2563329**

54 Título: **Comprimido de desintegración oral que contiene acarbosa**

30 Prioridad:

27.04.2010 EP 10161114

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

10.07.2017

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**SCHNEEWEIS, AXEL y
LAICH, TOBIAS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 623 025 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

Comprimido de desintegración oral que contiene acarbosa

5 Era un objetivo de la presente invención proporcionar un comprimido de desintegración oral (ODT) de acarbosa, un inhibidor de glucosidasa. El objetivo se consigue con un comprimido de desintegración oral de acuerdo con la reivindicación 1. Con el fin de obtener las propiedades deseadas, los ingredientes tienen que compactarse previamente con un lubricante insoluble y mezclarse previamente con un vehículo insoluble en agua.

10 La acción óptima de los inhibidores de la glucosidasa como anti-diabéticos se consigue por medio de una distribución lo más uniforme posible del ingrediente activo en el alimento ingerido. Dicha distribución uniforme se puede conseguir con la ayuda de un comprimido de desintegración oral. El comprimido y el ingrediente activo se disuelven en la boca y el ingrediente activo se traga en forma de solución y, en el estómago, llega hasta el alimento ingerido en forma de solución y se puede distribuir de forma sencilla en el mismo.

El documento WO2009/071219 describe un proceso para preparar un ODT que contiene un 30% de acarbosa que comprende las etapas de compactar previamente la acarbosa que tiene un tamaño de partícula medio de 125-800 µm, mezclar con al menos un 50% de vehículos insolubles en agua, y formar los comprimidos.

15 La preparación de comprimidos de desintegración oral del principio activo acarbosa resulta problemática, ya que el principio activo da lugar a comprimidos de disolución lenta y muy duros debido a sus propiedades físico-químicas. Se puede obtener un comprimido de desintegración oral de solución rápida cuando se introduce una parte grande (< 50 %) de vehículos insolubles en agua en el interior del comprimido. No obstante, la sensación en boca de estos comprimidos no resulta satisfactoria, ya que la proporción grande de excipientes insolubles sobre la lengua se percibe como una sustancia rugosa extraña.

Por tanto, el desarrollo del trabajo para la presente invención se concentra en formulaciones que tengan una pequeña proporción insoluble en agua.

Escogiendo los excipientes de forma apropiada y el procedimiento apropiado (compactación previa de acarbosa), se encontraron formulaciones por un lado con una sensación en boca placentera y, por otro, una liberación muy rápida.

25 Se consiguió el objetivo por medio de las formulaciones presentadas a continuación y el procedimiento asociado:

La formulación de acuerdo con la invención es un comprimido de desintegración oral que contiene

- 30 a) un 1-30 % de acarbosa compactada previamente que tiene un tamaño medio de partícula de 100 a 800 µm y que tienen un contenido de humedad de entre un 0 y un 5%,
 b) un 40-90 % de vehículo soluble en agua, en el que el vehículo hidrosoluble se selecciona de entre el grupo que consiste en manitol, sorbitol, lactosa y maltodextrina,
 c) un 1-50% de celulosa microcristalina como vehículo insoluble en agua.

35 Presenta un tiempo de desintegración de menos de 60 s, preferentemente menos de 45 s, más preferentemente menos de 30 s, incluso más preferentemente menos de 20 s. El vehículo soluble en agua se selecciona de entre el grupo que consiste en manitol, isomalt, sorbitol, lactosa y maltodextrina, opcionalmente utilizados en una mezcla con aglutinantes. Para las propiedades y la solubilidad rápida, es importante que la humedad total del comprimido de desintegración oral se encuentre entre el 0-8 %, preferentemente entre el 1-5 %. Los comprimidos tienen una abrasión por debajo del 1 % y presentan una resistencia frente a la rotura que se encuentra entre 20-50 N, preferentemente entre 25-45 N. Antes de la formación de los comprimidos, la acarbosa se procesa hasta un tamaño medio de partícula de 100 a 800 µm, preferentemente entre 100-600 µm.

40 Ejemplos

Formulación 1

	Cantidad [mg]
Constituyentes	
Acarbosa	50 000
Ludiflash®	111 100
Celulosa microcristalina	67 650
Crospovidona	12 500
Ácido cítrico	2500
Aroma de manzana	2500
Colorante verde	1250
Estearato de magnesio	2500
Peso	250 000

ES 2 623 025 T3

Formulación 2

	Cantidad [mg]
Constituyentes	
Acarbosa	100 000
Ludiflash®	222 200
Celulosa microcristalina	135 300
Crospovidona	25 000
Ácido cítrico	5000
Aroma de manzana	5000
Colorante verde	2500
Estearato de magnesio	5000
Peso	500 000

Formulación 3

	Cantidad [mg]
Constituyentes	
Acarbosa	50 000
Ludiflash®	111 100
Celulosa microcristalina	67 650
Crospovidona	12 500
Ácido cítrico	2500
Aroma de manzana	2500
Colorante verde	1250
Fumarato de estearil sodio	2500
Peso	250 000

Formulación 4

	Cantidad [mg]
Constituyentes	
Acarbosa	100 000
Ludiflash®	222 200
Celulosa microcristalina	135 300
Crospovidona	25 000
Ácido cítrico	5000
Aroma de manzana	5000
Colorante verde	2500
Fumarato de estearil sodio	5000
Peso	500 000

Formulación 5

	Cantidad [mg]
Constituyentes	
Acarbosa	50 000
Ludiflash®	111 100
Celulosa microcristalina	67 650
Croscarmelosa de sodio	12 500
Ácido cítrico	2500
Aroma de manzana	2500
Colorante verde	1250
Estearato de magnesio	2500
Peso	250 000

Formulación 6

	Cantidad [mg]
Constituyentes	
Acarbosa	100 000
Ludiflash®	222 200
Celulosa microcristalina	135 300
Croscarmelosa de sodio	25 000
Ácido cítrico	5000
Colorante verde	5000
Estearato de magnesio	5000
Peso	500 000

5 En la primera etapa de la preparación, se somete la acarbosa a granulado con un lubricante; posteriormente se mezcla la sustancia granulada con celulosa microcristalina, tal como Avicel por ejemplo. Preferentemente, el granulado se consigue por medio de granulación en seco. Para este fin, se hace uso, por ejemplo, de compactadores de rodillo, en los cuales se dosifica el polvo a través de un hueco estrecho definido entre dos rodillos rotatorios y se comprime por medio únicamente de presión para formar tiras estiradas y planas, conocidas como cintas. En una etapa posterior es preciso reducir el tamaño de estas tiras de manera que se puedan dosificar directamente en el interior de la prensa de comprimido. El tamaño medio de partícula del material compacto está
10 entre 100 y 800 μm , preferentemente entre 100-600 μm . Más preferentemente, se hace uso de un material compacto que presenta un tamaño de partícula de al menos el 15 % > 250 μm .

15 Tras mezclar otros excipientes, posteriormente se prepara un comprimido de desintegración oral que contiene un 1-30 % de acarbosa y un 40-90 % de vehículo soluble en agua que se selecciona de entre un grupo que consiste en manitol, isomalt, sorbitol, lactosa y maltodextrina y un 1-50 % de vehículo insoluble en agua que es celulosa microcristalina, a partir de este material compacto por medio de formación de comprimidos. Por medio de compactación previa de la acarbosa y posterior mezcla de los componentes, se minimiza el área entre la acarbosa y los excipientes, necesaria para la desintegración. Por tanto, los comprimidos preparados de este modo presentan un tiempo de desintegración menor de 60 s, preferentemente menor de 45 s, más preferentemente menor de 30 s,
20 incluso más preferentemente menor de 20 s. La humedad total de los comprimidos de desintegración oral se encuentra entre el 0 y el 8 %, preferentemente entre el 1 y el 5 %. La invención también se refiere a un procedimiento para preparar comprimidos de desintegración oral reivindicados que contienen acarbosa, que comprende las etapas

- 1) compactar previamente acarbosa para obtener un tamaño medio de partícula de 100 a 800 μg
- 2) mezclar con un vehículo insoluble en agua, tal como celulosa microcristalina
- 25 3) mezclar con un vehículo soluble en agua, que se selecciona de entre el grupo que consiste en manitol, isomalt, sorbitol, lactosa y maltodextrina
- 4) Formación de comprimidos caracterizada por la utilización de una Acarbosa tiene un contenido en humedad de entre un 0 y un 5%.

De manera opcional, se pueden combinar el punto 2 y 3.

30 Se utiliza una acarbosa que presenta un contenido de humedad de entre el 0 y el 5 %, preferentemente entre el 1 y el 4 %.

Los comprimidos presentan una abrasión por debajo del 1 % y tienen una resistencia frente a rotura que se encuentra entre 10-50 N, preferentemente entre 15-45 N. Del modo más preferido, se hace uso de un material compacto de acarbosa que presenta un tamaño de partícula del 15 % > 250 μm .

35 Resulta común para todas las formulaciones que la acarbosa no sea procesada en forma pura con la carga soluble en agua. El uso de una forma pura conduce a comprimidos duros. Envolviendo con Avicel en una etapa intermedia, también se puede conseguir una desintegración rápida del comprimido con la adición de una carga soluble en agua. Una ventaja de la carga soluble en agua es que la formulación presenta una mejor sensación en boca y, también, mayor estabilidad frente al tiempo de desintegración del comprimido. Los comprimidos se caracterizan por una
40 estabilidad de al menos 2 años, preferentemente de 3 años.

Ejemplo: Determinación del tiempo de desintegración de los comprimidos que comprenden acarbosa pura y acarbosa pre-compactada.

	Acarbosa pura	Acarbosa, partículas pre- compactadas
Desintegración [s]		
Comienzo	13 s	9 s
6 semanas, 25 °C	13 s	7 s
6 semanas, 40 °C	41 s	12 s
12 semanas, 25 °C	17 s	11 s
12 semanas, 40 °C	43 s	15 s

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido de desintegración oral que contiene:
 - a) un 1-30 % de acarbosa pre-compactada que tiene un tamaño medio de partícula de 100 a 800 µm y que tiene un contenido de humedad de entre un 0 y un 5%,
 - 5 b) un 40-90 % de un vehículo soluble en agua, en el que el vehículo soluble en agua se selecciona de entre el grupo que consiste en manitol, isomalt, sorbitol, lactosa y maltodextrina
 - c) un 1-50 % de celulosa microcristalina como vehículo insoluble en agua.
2. El comprimido de acuerdo con la reivindicación 1 que contiene Acarbosa pre-compactada que tiene un tamaño medio de partícula de 100 a 600 µm.
- 10 3. El comprimido de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2 que tiene un tiempo de desintegración de menos de 60 s.
4. El comprimido de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2 que tiene un contenido de humedad total de entre el 0 y el 8 %.
5. Un procedimiento de preparación de comprimidos de desintegración oral de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4 que contienen acarbosa, que comprende las etapas de:
 - 15 a) pre-compactar Acarbosa para obtener un tamaño medio de partícula de 100 a 800 µm.
 - b) mezclar con un vehículo insoluble en agua que es celulosa microcristalina
 - c) mezclar con un vehículo soluble en agua, seleccionado de entre un grupo que consiste en manitol, isomalt, sorbitol, lactosa y maltodextrina
 - 20 d) formación de comprimidos caracterizada porque se usa una acarbosa que tiene un contenido de humedad de entre el 0 y el 5 %.
6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque se usa una acarbosa que tiene un tamaño medio de partícula de 100 a 600 µm.
7. El comprimido de desintegración oral de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, para el tratamiento de diabetes mellitus.