

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 643**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 47/10 (2007.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.06.2011 PCT/JP2011/062950**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.12.2011 WO11155451**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.06.2011 E 11792408 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017 EP 2570120**

54 Título: **Partícula recubierta y el método de producción de la misma**

30 Prioridad:

08.06.2010 JP 2010130663

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

14.02.2018

73 Titular/es:

**KOBE GAKUIN EDUCATIONAL FOUNDATION
(50.0%)**

**1-1-3 Minatojima, Chuo-ku
Kobe-shi, Hyogo 650-8586, JP y
NIPPON SODA CO., LTD. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**ICHIKAWA HIDEKI;
FUKUMORI YOSHINOBU;
ABE SATORU y
MASUE YUSUKE**

74 Agente/Representante:

CAÑADAS ARCAS, Dolores

ES 2 654 643 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

Partícula recubierta y el método de producción de la misma.

ÁMBITO TÉCNICO

5 **[0001]** Esta invención se refiere a una partícula recubierta y al método de producción de la misma. Específicamente, la presente invención es una partícula recubierta idónea para preparado sólido soluble gástrico, preparado sólido soluble entérico, preparado sólido de liberación prolongada, preparado sólido inhibidor del amargor y similares, y un método para la producción de dicha partícula recubierta.

ANTECEDENTES

10 **[0002]** Muchos ingredientes medicinales son compuestos que resultan amargos en el momento de la dosificación oral. Para mejorar el índice de cumplimiento de los pacientes, sea reduciendo o bien saborizando el amargor del medicamento, se propone un método para recubrir la superficie de una partícula nuclear que contiene componentes farmacológicos con un componente dulce, un componente saborizador o similar (véase el Documento 3 de la Patente, etc.): Además, con el objeto de que los componentes medicinales ingeridos por vía oral se disuelvan en un lugar específico, como el estómago o el intestino, se conoce un método de recubrir la superficie de una partícula nuclear que contiene componentes farmacológicos con un material soluble gástrico, un material soluble entérico o similar. Además, para reducir los efectos perjudiciales de un medicamento para las plantas, así como para controlar los efectos insecticidas, bactericidas y herbicidas durante un largo período de tiempo, se sabe que el volumen de descarga de componentes pesticidas activos se controla mediante el recubrimiento de una partícula nuclear.

15 **[0003]** Como método para revestir la superficie de una partícula nuclear con diversos componentes, se propone un proceso húmedo —como, por ejemplo, recubrimiento mediante aerosol o mediante inmersión— o un proceso seco, como mezcla giratoria o método de amasado con doble tornillo sinfín (véanse Documento de patente 1, Documento de patente 2 y Documento no de patente 1).

MATERIAL GRÁFICO RELACIONADO**DOCUMENTOS DE LA PATENTE****[0004]**

Documento de patente 1: JP-A-2007-105705

Documento de patente 2: JP-A-9-132523

30 Documento de patente 3: JP-A-2008-106048

DOCUMENTO NO DE PATENTE

[0005] Documento no de patente 1: Fukumori y otros, "Diseño de partículas funcionales secas utilizando una amasadora de doble tornillo sinfín", Informe técnico de Kurimoto nº 56. Otros documentos adicionales son:

35 **[0006]** Kauffman y otros, "Espectroscopia Raman de comprimidos farmacéuticos recubiertos y modelos físicos de calibración multivariable del espesor del revestimiento de los comprimidos", J. Pharm. Biomed. Analysis, vol. 43, p. 39-48, 2007; EE.UU. 2001/006677 A1; WO 00/57881 A1; WO 99/53901 A1; y Gera y otros, "Métodos mecánicos para procesos de recubrimiento de partículas secas y sus aplicaciones en la administración y desarrollo de medicamentos", *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*, vol. 4, p. 58-81, 2010.

RESUMEN DE LA INVENCION**PROBLEMAS QUE RESUELVE LA INVENCION**

45 **[0007]** En un proceso húmedo, en los casos en que el disolvente de una base de recubrimiento es el agua, existe el problema de que se requiere mucha energía para la evaporación después de la pulverización. Y que, cuando una partícula nuclear contiene componentes susceptibles de ser deteriorados por el agua, los componentes se deterioran, lo cual restringe su uso. Además, en el caso de que se emplee un componente orgánico, si no se efectúa la eliminación completa del mismo, dicho disolvente puede permanecer.

50

[0008] Por otra parte, en un proceso en seco, existen casos en que se reduce la ratio de recubrimiento y que, debido a la baja adhesión entre una capa de revestimiento y una partícula nuclear, la primera tiende a desprenderse.

[0009] A la vista de lo anteriormente expuesto, esta invención tiene por objeto reducir las citadas desventajas de las partículas de revestimiento, haciéndolas idóneas para preparados sólidos solubles gástricos, entéricos, de liberación prolongada, inhibidores del amargor, etc., y un método de producción de la partícula recubierta.

MÉTODOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

[0010] Como resultado de las investigaciones para resolver los citados problemas, los inventores descubrieron que mediante un recubrimiento en seco con una partícula nuclear de hidroxialquilcelulosa y un aglutinante, se obtiene una partícula recubierta adecuada para preparados sólidos solubles gástricos, entéricos, de liberación prolongada, inhibidores del amargor, etc. Esta invención ha sido consolidada profundizando la investigación sobre la base del descubrimiento.

[0011] Esto es, la actual invención materializa lo siguiente:

<1> Una partícula recubierta que contiene una partícula nuclear cubierta por una capa de revestimiento, en la cual dicha capa contiene hidroxialquilcelulosa y un aglutinante. Dicho aglutinante ha sido seleccionado en el grupo consistente en polialquilenglicol, éster de polialquilenglicol de los ácidos grasos, niveles superiores de ácidos grasos, niveles superiores de alcohol, ésteres con niveles superiores de alcohol y cera natural. Dicha hidroxialquilcelulosa tiene un tamaño de partícula promedio de entre 0,1 y 20 μm .

<2> La partícula recubierta descrita en <1>, en la cual el aglutinante es al menos uno de los seleccionados en el grupo consistente en polialquilenglicol, éster de polialquilenglicol de los ácidos grasos, niveles superiores de ácidos grasos, niveles superiores de alcohol, ésteres con niveles superiores de alcohol y cera natural.

<3> La partícula recubierta conforme a las descripciones en <1> o <2> precedentes, en la cual la capa de recubrimiento contiene además una base de control de elución y/o sílice.

<4> Un método de producción de la partícula recubierta, que contiene una primera fase de recubrimiento en seco de una partícula nuclear con hidroxialquilcelulosa y un aglutinante, este último seleccionado en el grupo consistente en polialquilenglicol, éster de polialquilenglicol de los ácidos grasos, niveles superiores de ácidos grasos, niveles superiores de alcohol, ésteres con niveles superiores de alcohol y cera natural. Dicha hidroxialquilcelulosa tiene un tamaño de partícula promedio de entre 0,1 y 20 μm .

<5> El método de producción de la partícula recubierta descrita en <4> contiene además una segunda fase de recubrimiento en seco de la partícula obtenida en la primera fase con una base controladora de elución y un aglutinante.

<6> El método de producción de la partícula recubierta de conformidad con lo expuesto en el apartado <4> precedente, que contiene además una tercera capa de recubrimiento de la partícula obtenida con sílice en el primer paso.

<7> El método de producción de una partícula recubierta de acuerdo con las descripciones de los apartados <4> o <5>, que contiene además una segunda fase de recubrimiento en seco de la partícula obtenida en el primer paso con una base controladora de la elución y un aglutinante, y una tercera fase de recubrimiento de la partícula obtenida para controlar el ritmo de elución de los agentes médicos, y que se caracteriza por una excelente fluidez. La partícula recubierta de la presente invención es adecuada para preparados sólidos solubles gástricos, preparados sólidos solubles entéricos, preparados sólidos de liberación prolongada, polvo a granel sólido inhibidor del amargor y las partículas obtenidas en los Ejemplos 1 hasta 3.

MODO DE MATERIALIZACIÓN DEL INVENTO

[0012] El concepto "partícula(s) de recubrimiento" utilizado en esta invención significa "partícula(s) revestida(s)".

[0013] La partícula recubierta de esta invención contiene una partícula nuclear cubierta por una capa de recubrimiento. La capa de recubrimiento contiene hidroxialquilcelulosa y un

[0014] La partícula nuclear utilizada en esta invención puede ser una partícula consistente en el propio ingrediente efectivo (fármacos en el caso de, por ejemplo, medicamentos y agroquímicos), que contenga una mezcla de portador y de fármaco, que contenga un portador cubierto por un fármaco, y un portador sin fármaco. La partícula nuclear puede utilizarse sin limitaciones particulares toda vez que durante la operación no conlleve la pérdida de forma. La partícula nuclear no está especialmente limitada por el tamaño de partícula promedio, aunque es preferible un tamaño de 30 a 1.000 μm y, todavía más, un tamaño promedio de 50 a 500 μm .

[0015] Entre los ejemplos de partículas nucleares que pueden utilizarse se incluyen comprimidos, gránulos, fármacos en polvo o cristal, combinaciones de fármacos en polvo, partículas de lactosa, hidroxipatita, partículas de carbonato de calcio; y gránulos de celulosa cristalizada, gránulos esféricos de sucrosa y gránulos esféricos de manitol, disponibles comercialmente como partículas nucleares de recubrimiento en el campo de los preparados.

[0016] La partícula nuclear pueden ser preparados como los preparados de liberación rápida y gradual (preparados de liberación sostenida). La partícula nuclear puede contener aditivos convencionales. Entre algunos ejemplos de los aditivos se incluyen diluyentes, desintegradores, aglutinantes, lubricantes, colorantes, reguladores de pH, correctores de pH, agentes tensoactivos, agentes de liberación prolongada, estabilizadores, acidulantes, saborizadores, fluidificantes, agentes enfriadores, edulcorantes, componentes umami y potenciadores del dulzor. Estos aditivos se utilizan en las cantidades generalmente empleados en el campo de los preparados.

[0017] Entre los ejemplos de las sustancias que son ingredientes efectivos de fármacos se incluyen los calmantes, los analgésicos antipiréticos, antiyaquecas, antitusivos, expectorantes, tranquilizantes, antiespasmódicos, antihistamínicos, antialérgicos, antiplasminas, broncodilatadores, antiasmáticos, antidiabéticos, medicamentos para dolencias hepáticas, digestivas y estomacales, antiúlceras, fármacos para tratamientos gástricos, medicamentos para la activación de la motilidad del tracto gastrointestinal, antihipertensivos, antianginales, hipotensivos, antihipertensivos, reductores de lípidos, hormonas, antibióticos, antivirales, sulfamidas, antiinflamatorios, psicotrópicos, reductores de la tensión intraocular, antieméticos, antidiarreicos, medicamentos para la gota, antiarrítmicos, vasoconstrictores, digestivos, fármacos hipnóticos o para la inducción del sueño, bloqueantes del sistema nervioso simpático, antianémicos, antiepilépticos, fármacos contra el vértigo y el desequilibrio, antituberculosos, medicamentos contra la deficiencia vitamínica y la demencia, tratamientos para la incontinencia, antimareo, bactericidas orales, parasiticidas, preparados vitamínicos, aminoácidos y minerales. Entre los ejemplos más específicos se incluyen medicamentos que afectan al sistema nervioso central (acetoaminofeno, aspirina, indometacina, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco sódico, hidrocloruro de meclofenoxato, clorpromazina, trimetilamina sódica, hidrocloruro de milnaciprán, fenobarbital y similares), al sistema nervioso periférico (etomidolina, hidrocloruro de tolperisona, pipetanato etobromuro, bromuro de metilbenceno, flopropiona y semejantes), hemostáticos (sulfonato sódico de carbazocromo, sulfato de protamina y similares), preparados cardiovasculares (aminofilina, hidrocloruro de etilefrina, hidrocloruro de diltiazem, digitoxina, captopril y semejantes), fármacos que afectan a los órganos respiratorios (hidrocloruro de epinefrina, hidrocloruro de clorprenalina, citrato de oxeladina, cloperastina, cromoglicato de sodio y similares), agentes que afectan a los órganos digestivos (cloruro de berberina, hidrocloruro de loperamida, cimetidina, hidrocloruro de ranitidina, famotidina y similares), vasodilatadores coronarios (nifedipina, nicarbidina, verampamil y semejantes), preparados vitamínicos (ácido ascórbico, hidrocloruro de tiamina, pantotenato de calcio, butirato de riboflavina, etc.), preparados para trastornos metabólicos (mesilato de camostato, mizoribina, cloruro de lizozima, etc.), agentes antialérgicos (hidrocloruro de ciproheptadina, hidrocloruro de difenhidramina, tartrato de alimemazina, tosilato de suplatast, maleato de difenhidramina, etc.), sustancias quimioterapéuticas (aciclovir, enoxacina, ofloxacina, trihidrato de ácido pipemídico, levofloxacina, etc.) y antibióticos (eritromicina, hidrocloruro de pivoxilo de cefcapeno, pivoxilo de ceftarama, proxitilo de cefpodoxima, cefaclor, cefalexina, claritramicina, roquitamicina, etc.).

[0018] Entre los ejemplos de sustancias que son ingredientes efectivos de agroquímicos se incluyen los agentes antibacterianos y antivirales, acaricidas, insecticidas, nematocidas, venenos para roedores, herbicidas, reguladores de crecimiento de plantas, fertilizantes y protectores.

[0019] De los compuestos que son ingredientes efectivos de medicamentos y agroquímicos, los compuestos formadores de sal incluyen sales fisiológica o farmacéuticamente permitidas (en particular, sales médica o agroquímicamente admisibles), etc.

[0020] Entre los ejemplos de los diluyentes se incluyen almidones como los de maíz, patata, trigo y arroz; almidones parcialmente gelatinizados, gelatinizados y porosos; azúcares o polialcoholes, como lactosa, fructosa, glucosa, manitol-D, sorbitol y trehalosa; fosfato de calcio anhidro; celulosa cristalina; carbonato de calcio precipitado; y silicato de calcio.

[0021] Entre los ejemplos de desintegradores se incluyen la carboximetilcelulosa, la carboximetilcelulosa cálcica, el carboximetilalmidón sódico, la croscarmelosa sódica, la crospovidona, la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y el hidroxipropilalmidón.

[0022] Entre los ejemplos de aglutinantes merecen mencionarse la celulosa cristalina, la hidroxipropilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa, la polivinilpirrolidona y el polvo de goma arábica.

[0023] Entre los ejemplos de lubricantes se incluyen el estearato de magnesio, el estearato de calcio, el talco, los sucroésteres de ácidos grasos y el estearilfumarato de sodio.

[0024] Entre los ejemplos de colorantes podemos citar los tintes comestibles, como amarillo comestible n° 5, rojo comestible n° 2 y azul comestible n° 1; lacas colorantes comestibles; y sesquióxido de hierro.

[0025] Entre los ejemplos de reguladores de pH se incluyen los citratos, fosfatos, carbonatos, tartratos, fumaratos, acetatos y sales aminoácidas.

5 **[0026]** Entre los ejemplos de correctores de pH se incluyen agentes correctores de ácido cítrico y citrato sódico.

[0027] Ejemplos de los agentes tensoactivos son el laurilsulfato de sodio, los polisorbatos y los glicoles de polioxietileno y de polioxipropileno.

10 **[0028]** Entre los ejemplos de estabilizadores se cuentan el tocoferol, el edetato tetrasódico, la amida de ácido nicotínico y las ciclodextrinas.

[0029] Ejemplos de acidulantes son el ácido ascórbico, el ácido tartárico y el ácido málico.

[0030] Entre los ejemplos de agentes saborizantes merecen mencionarse el mentol, el aceite de menta, el aceite de limón y la vainillina.

[0031] Ejemplos de fluidificantes son el ácido anhídrico silícico ligero y el dióxido de silicio hidratado.

15 **[0032]** Entre los ejemplos de agentes refrigerantes se incluyen compuestos de terpeno (alcoholes monoterpénicos y similares), como el alcanfor y el borneol; aceites, esencias o polvos esenciales que contengan compuestos terpénicos; aceites, esencias o polvos esenciales de menta, peperina, yerbabuena o similares; productos obtenidos de la adsorción de aceites o esencias esenciales en portadores pulvulentos (como la dextrina); y productos obtenidos de la mezcla de aceites o esencias esenciales con diluyentes (como goma arábiga) y bases líquidas (agua, alcohol, etc.) y conformados en materiales granulares.

20 **[0033]** Ejemplos de edulcorantes son los edulcorantes no glúcidos, los polialcoholes y los azúcares. Los primeros pueden utilizar cualquier tipo de edulcorante sintético y natural.

25 **[0034]** Entre los ejemplos de componentes del sabor umami se incluyen los basados en aminoácidos (aminoácido o su sal, como por ejemplo ácido glutámico, glutamato de sodio, glutamato de potasio, hidrocloreto glutámico, guanilato sódico, ácido inosínico, inosinato sódico, arginina glutamato, ácido asparagínico, aspartato sódico, glicina o alanina), basados en péptidos (dipéptidos, como ácido l-glutamil l-glutámico, l-serina l-glutámico; tripéptidos como el ácido tri-l-glutámico o l-serina l-glutamil l-glicil, etc.) y basados en ácido carboxílico (carboxilatos, como el succinato de sodio).

30 **[0035]** Pueden contener potenciadores de sabores (dulce o salado). Entre los ejemplos de potenciadores del dulzor se incluyen el cloruro de sodio, el cloruro de potasio y los fosfatos (hidrogenofosfato de potasio y de sodio, o similares). En muchos casos, los potenciadores del sabor dulce (o salados) son sales neutras, como por ejemplo las que se disocian como iones del sodio y/o del cloro.

35 **[0036]** Otros ejemplos de componentes que pueden contenerse en la partícula nuclear incluyen inhibidores de oxidación, antioxidantes, dispersantes, agentes de suspensión y de solubilización, espesantes (polímeros solubles en agua como el polímero carboxivinílico y el alcohol y gelatina polivinílicos; éteres celulósicos como la celulosa carboximetilica, y semejantes); antisépticos o conservantes (parabenos como el metilparabeno y el butilparabeno), agentes bactericidas o antimicrobianos (ácidos benzoicos, como el benzoato de sodio), agentes antistáticos, agentes correctores o enmascarantes, agentes correctores del olor, desespumantes, tonificantes y suavizantes. Dichos aditivos pueden utilizarse solos o en combinaciones de dos o más. Los métodos de producción de la partícula nuclear no están particularmente limitados, y pueden emplearse métodos generales de granulación.

40 **[0037]** La hidroxialquilcelulosa empleada en la capa de recubrimiento se obtiene, por ejemplo, aplicando hidróxido de sodio a la celulosa como materia prima para formar celulosa alcalina, y sometiendo ésta y el óxido de alquileo a una reacción de sustitución. Tras la reacción puede agregarse al líquido de la reacción un ácido, como el acético o clorhídrico, para neutralizar el hidróxido de sodio, seguido de una depuración. Una parte, o la totalidad, de los grupos de -OH de la unidad de celulosa del anillo de glucosa es sustituida por el grupo -O-(R-O)_m-H. R representa un grupo de alquiles divalentes y m es un número natural 1 o mayor. R es preferiblemente un grupo de etilenos o de propilenos, particularmente de propilenos.

45 **[0038]** La hidroxialquilcelulosa del contenido del grupo de hidroxialquiles (-O-(R-O)_m-H es un rango del (preferiblemente) 40 al 80% por peso, y más preferiblemente del 53 al 78% en peso, sobre la base del peso total de la hidroxialquilcelulosa. El contenido de un grupo de hidroxialquiles puede obtenerse mediante, por ejemplo, el método USP 24 (Farmacopea de EE.UU.).

[0039] Entre los ejemplos de óxido de alquileo utilizado en la reacción de sustitución se incluyen el óxido de etileno y el óxido de propileno. De aquellos, para la presente invención es preferible utilizar el óxido de propileno. Cuando se realiza la reacción de sustitución utilizando esta sustancia se obtiene hidroxipropilcelulosa.

5 **[0040]** A 20 °C, la hidroxialquilcelulosa tiene una viscosidad de solución acuosa del 2%, en un rango preferente de 2,0 a 4.000 mPa s, más preferiblemente de 2,0 a 2.000 mPa s, y todavía mejor de 2,0 a 1.000 mPa s. La viscosidad puede medirse utilizando, por ejemplo, un viscosímetro tipo B. La viscosidad es un parámetro que muestra el grado de polimerización de la hidroxialquilcelulosa. Al incrementarse la viscosidad, la resistencia a la tracción del preparado sólido obtenido tiende a incrementarse ligeramente. Cuando
10 disminuye la viscosidad, el tiempo de desintegración del preparado sólido obtenido tiende a acortarse.

[0041] La hidroxialquilcelulosa empleada en esta invención tiene un tamaño de partícula promedio preferible de 0,1 a 20 µm y, más preferiblemente, de 0,1 a 10 µm. La forma de la partícula de hidroxialquilcelulosa no es particularmente limitada, aunque es preferible una forma amorfa o de fibra. En esta invención, el tamaño de partícula promedio es un valor de tamaño D_{50} de un valor integrado del 50% en una distribución de tamaño de partícula obtenido en una medición bajo unas condiciones de presión de 3,5 kgf/cm² y una distancia focal de 100 mm, utilizando un instrumento de medición de distribución del tamaño de las partículas de difracción láser (por ejemplo, LDSA-2400, fabricado por Hgashi Nippon Computer). La forma de la partícula puede observarse con un microscopio de exploración por electrones (por ejemplo, JSM-7330, fabricado por JEOL Ltd.).

20 **[0042]** El contenido de hidroxialquilcelulosa en la capa de recubrimiento no es particularmente limitado, aunque es preferible de un 5 a un 70% en peso, y más preferible todavía del 60% en peso, basado en la partícula de recubrimiento.

[0043] El aglutinante utilizado en la capa de recubrimiento no es particularmente limitado, siempre y cuando su función sea aglutinar la partícula nuclear y la capa de revestimiento.

25 **[0044]** Algunos ejemplos de aglutinantes incluyen los ácidos grasos orgánicos (ácido láurico, ácido palmítico, ácido mirístico, ácido esteárico o semejantes), derivados esteáricos de ácidos grasos orgánicos, alcoholes de nivel superior (alcohol cetílico, alcohol estearílico, etc.), ésteres ácidos grasos de la glicerina (glicerilmonoestearato, etc.), glicoles de polietileno (macrogol 600 y semejantes) y sustancias cerosas como la cera natural (cera de carnaúba, cera de arroz, etc.). De los citados, es preferible al menos uno
30 seleccionado del grupo de polialquilenglicol, éster de polialquilenglicol de los ácidos grasos, niveles superiores de ácidos grasos, niveles superiores de alcohol, ésteres con niveles superiores de alcohol y cera natural, preferiblemente el polietilenglicol. El aglutinante será preferiblemente un aglutinante hidrofílico. Además, deberá tener preferiblemente un punto de fusión de 40 a 70 °C, y todavía mejor de 50 a 65 °C.

35 **[0045]** El aglutinante tiene un tamaño de partícula promedio de 1 a 100 µm, preferiblemente de 1 a 50 µm y, todavía mejor, de 1 a 20 µm.

[0046] El contenido de aglutinante en la capa de recubrimiento no es particularmente limitado. No obstante, es preferible un contenido del 0,1 al 20% en peso y, todavía mejor, del 0,5 al 15% en peso, en la partícula de recubrimiento.

40 **[0047]** La ratio de peso entre la hidroxialquilcelulosa y el aglutinante en la capa de recubrimiento no está particularmente limitada, aunque es preferible una ratio desde 99/1 a 50/50 y, todavía mejor, desde 95/5 hasta 70/30.

[0048] La capa de recubrimiento puede contener otra base de recubrimiento, distinta de la hidroxialquilcelulosa y el aglutinante. La base de recubrimiento tiene un tamaño de partícula promedio de 0,1 a 100 µm y, preferiblemente, de 0,1 a 50 µm.

45 **[0049]** Entre algunos ejemplos de otras bases de recubrimiento podemos citar una base de polímero, un material granular inorgánico y un ingrediente efectivo, como un fármaco. Además, la partícula nuclear puede contener aditivos, al igual que en otras bases de recubrimiento.

[0050] Entre algunos ejemplos de base de polímero se incluyen polímeros sintéticos y polímeros naturales. Específicamente, polímeros acrílicos, polímeros biodegradables y polímeros de polivinilo.

50 **[0051]** Ejemplos de polímeros acrílicos son el copolímero E de aminoalquil metacrilato y un copolímero de metacrilato de ácido metílico. Entre los polímeros biodegradables se incluyen los homopolímeros o copolímeros que contengan ácido láctico L, ácido láctico D, ácido láctico DL, ácido glicólico, ε-caprolactona, N-metilpirrolidona o semejantes, mezclas de dichos polímeros, policaprolactona, quitina y quitosan. Ejemplos de polímeros de polivinilo son el acetato de polivinil diatelamina y el copolímero de PVA.

5 **[0052]** Como base de polímero son preferibles las bases controladoras de elución, como una base de recubrimiento soluble entérica o soluble gástrica, base insoluble en agua, base de liberación sostenida y base soluble en agua. De las citadas, es preferible la base de recubrimiento insoluble en agua. Estas bases pueden utilizarse solas o en combinaciones de dos o más. Entre ejemplos de las combinaciones preferibles tenemos una base de recubrimiento insoluble en agua y una base soluble entérica, y una combinación de recubrimiento insoluble en agua con una soluble en agua.

10 **[0053]** Como base de recubrimiento soluble entérica puede emplearse un polímero sustancialmente insoluble en un líquido ácido y soluble en un líquido alcalino. Entre algunos ejemplos se incluye el copolímero LD de ácido metacrílico (Eudragit L30D55, fabricado por Evonik), el copolímero L de ácido metacrílico (Eudragit L100, fabricado por Evonik), el copolímero S de ácido metacrílico (Eudragit S100, fabricado por Evonik), el ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), el succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (AQOAT), la carboximetil etilcelulosa (CMEC), el ftalato de acetato de celulosa (CAP), el ftalato de polivinilacetato (PVAP), el trimelitato de acetato de celulosa (CAT), Aquateric (dispersión acuosa de CAP) y zeína.

15 **[0054]** Como base de recubrimiento insoluble en agua puede utilizarse un material que casi no se disuelva en agua, pero que sí lo haga, o se disperse, de manera uniforme en un disolvente orgánico, como el metanol, el etanol, el propanol, el isopropanol o la acetona. Entre algunos ejemplos se incluyen la etilcelulosa; una resina natural insoluble en agua como la goma laca; y un polímero acrílico insoluble en agua, como el copolímero RS de aminoalquilmetacrilato (Eudragit RS, fabricado por Evonik) o el copolímero RSPO de ácido metacrílico (Eudragit RSPO, fabricado por Evonik). De los citados, es preferible el polímero acrílico insoluble en agua.

20 **[0055]** Entre los ejemplos de la base de recubrimiento soluble en agua se incluyen la metilcelulosa, la carboximetilcelulosa sódica y la polivinilpirrolidona.

25 **[0056]** Ejemplos de materiales granulares inorgánicos son el talco, el cloruro de sodio, el citrato de sodio, el anhídrido silícico blando (sílica), el carbonato de calcio precipitado, el estearato de magnesio, el estearato de calcio y el óxido de titanio. Entre los citados, es preferible la sílica. La fluidez del preparado sólido se incrementa con la incorporación del material granular inorgánico.

[0057] La partícula de recubrimiento de esta invención puede obtenerse recubriendo la partícula nuclear con la capa de recubrimiento empleando el método de recubrimiento convencional.

30 **[0058]** Entre ejemplos de métodos de recubrimiento se incluyen los descritos en publicaciones tales como los Manuales de Granulación (Asociación de Ingeniería y procesos industriales de polvos, JAPÓN, Ohmusha Ltd.), el Diseño de fórmulas en formatos de dosis por vía oral (editado por el prof. Mitsunu Hashida, Universidad de Kioto, Escuelas de Graduados, Facultad de Ciencias Farmacéuticas. Yakugyo Jiho), Ingeniería de Diseño de Partículas (Sociedad de Tecnologías de Polvos, JAPÓN, Sangyo Tosho Co.) y Diseño y tecnología de preparación de partículas (Sociedad de Tecnologías de Polvos, JAPÓN, reunión sectorial de preparación y diseño de partículas. Director: Yoshiaki Kawashima, Yakugyo Jiho). Para esta invención es preferible un método de recubrimiento en seco.

35 **[0059]** El método de recubrimiento en seco es un método de mezcla de una partícula nuclear con hidroxialquilcelulosa, un aglutinante y otra base de recubrimiento, como una base de control de elución y sílica (en lo sucesivo, denominado "polvo para una capa de recubrimiento"). Tras mezclar estos ingredientes se obtiene un recubrimiento que se adhiere a la superficie de la partícula nuclear con el polvo para una capa de recubrimiento. Para facilitar la adhesión, la mezcla se realiza preferiblemente calentándola. La temperatura de mezcla se sitúa en torno al punto de fusión del aglutinante, preferiblemente entre 0,5 y 10 °C menor que el punto de fusión y, todavía mejor, entre 0,5 y 7 °C menos que el punto de fusión. En caso de que el aglutinante sea polietilenglicol, la temperatura de mezclado será preferiblemente de 40 a 120 °C y, todavía mejor, de 45 a 100 °C. Si la temperatura es demasiado alta, las partículas nucleares — o los polvos de la capa— se fundirán entre sí, tendiendo a formar aglomerados. Si la temperatura es demasiado baja, la tasa de recubrimiento tiende a disminuir. Por temperatura de mezclado se entiende la temperatura dentro del mezclador.

40 **[0060]** Entre los ejemplos de mezcladoras empleadas para el recubrimiento en seco se incluyen la Henschel (nombre comercial, fabricada por Mitsui Mining Co., Ltd.), la SUPERMIXER (nombre comercial, fabricada por Kawata Mfg. Co., Ltd.), la Q Mixer (nombre comercial, fabricada por Mitsui Mining Co., Ltd.), el Mechanofusion System (nombre comercial, fabricado por Hosokawa Micron Corporation), la Mechanomill (nombre comercial, fabricada por Okada Seiko Co., Ltd.), una amasadora de doble tornillo sinfín, una mezcladora de vórtice, un molino vibratorio y una mezcladora tipo V. Para el tratamiento de pequeñas cantidades puede utilizarse un evaporador giratorio.

45 **[0061]** En esta invención, el recubrimiento en seco puede realizarse mezclando la hidroxialquilcelulosa, un aglutinante y otra base de recubrimiento (como una base controladora de elución y sílica) con la partícula nuclear, tras lo cual se procede a agitarla. Además, en esta invención, es preferible la obtención de la

partícula de recubrimiento mediante el recubrimiento en seco de la partícula nuclear con hidroxialquilcelulosa y un aglutinante (primer paso), seguido del recubrimiento en seco con una base controladora de elución y un aglutinante (segundo paso). Mejor es el recubrimiento en seco de la partícula nuclear con hidroxialquilcelulosa y un aglutinante (primer paso) y, a continuación, el recubrimiento con sílica (tercer paso). Y, todavía mejor, el recubrimiento en seco de la partícula nuclear con hidroxialquilcelulosa y un aglutinante (primer paso), seguido del recubrimiento en seco con una base controladora de elución y un aglutinante (segundo paso) y, por último, el recubrimiento con sílica (tercer paso). Las partículas de recubrimiento obtenidas mediante el recubrimiento en seco tienen una excelente fluidez y una liberación sostenida.

[0062] Además, el polvo de la capa de revestimiento puede someterse al revestimiento en seco en una sola operación, o bien en dos o más operaciones.

[0063] Si fuese necesario, después del recubrimiento, el preparado sólido como partícula de recubrimiento de esta invención puede someterse a otro revestimiento, como recubrimiento con película, recubrimiento dulce, con película delgada dulce, recubrimiento dulce sin azúcar o con película delgada dulce sin azúcar. En el caso de que el preparado sólido se obtenga en gránulos, gránulos finos o partículas de fármaco, podrá comprimirse con otros diluyentes para formar comprimidos. Otra alternativa es llenar cápsulas con el preparado sólido para formar un preparado en cápsulas. Asimismo, el preparado sólido puede envasarse directamente como gránulos o gránulos finos para su ingesta. Alternativamente, el preparado sólido podrá formarse en un preparado a disolver antes de su uso, como tableta masticable, como preparado de liberación sostenida, como preparado en lámina, como chicle o como jalea.

EJEMPLO

[0064] Esta invención se describe con mayor detalle mediante la referencia de los Ejemplos, aunque en este caso no se interpreta como limitado a los mismos.

Ejemplo 1

[0065] Un matraz cónico de 50 ml de capacidad se cargó con 2,0 g de acetaminofeno en polvo a granel con un tamaño de partícula de 75 a 106 µm. El matraz se colocó en un evaporador giratorio.

[0066] Al resultado se le agregó 0,1 g de hidroxipropilcelulosa con un tamaño de partícula promedio de 6,27 µm (nombre comercial: HPC-H, fabricado por Nippon Soda Co., Ltd.) y 0,01 de polietilenglicol con un tamaño de partícula promedio de 11,23 µm (PEG 6000; punto de fusión: de 55 a 60 °C), seguido de un mezclado a temperatura ambiente durante 1 minuto. Seguidamente, el matraz fue sumergido en un tanque de líquido a temperatura ambiente constante de 55 °C, y puesto a girar durante 10 minutos a 77 rpm. Esta operación se repitió 15 veces.

[0067] A esto agregamos 0,1 g de copolímero de ácido metacrílico con un tamaño de partícula promedio de 8,87 µm (base de revestimiento insoluble en agua: Eudragit RSPO, fabricado por Evonik) y 0,01 g de polietilenglicol con un tamaño de partícula promedio de 11,23 µm (PEG 6000; punto de fusión: 55 a 60 °C), seguido por un mezclado a temperatura ambiente durante 1 minuto. Seguidamente, el matraz fue sumergido en un tanque de líquido a temperatura ambiente constante de 55 °C, y puesto a girar durante 10 minutos a 77 rpm. Esta operación se repitió 5 veces.

[0068] Las partículas así tratadas fueron retiradas del matraz y clasificadas utilizando un tamiz de 53 µm mediante un método de filtrado por tamiz mediante chorro de aire (AJS) durante 1 minuto. Se obtuvieron partículas con una tasa de recubrimiento del 80,1% con un rendimiento del 89,57%.

[0069] La tasa de recubrimiento es un valor obtenido restando un peso de acetaminofeno cargado de un peso de partículas de recubrimiento tras la clasificación, y dividiendo el valor así obtenido en el peso total de la hidroxipropilcelulosa, el polietilenglicol y el copolímero de ácido metacrílico utilizados en el tratamiento del recubrimiento.

Ejemplo 2

[0070] Un matraz cónico de 50 ml de capacidad se cargó con 2,0 g de acetaminofeno en polvo a granel con un tamaño de partícula de 75 a 106 µm. El matraz se colocó en un evaporador giratorio.

[0071] Al resultado se le agregó 0,1 g de hidroxipropilcelulosa con un tamaño de partícula promedio de 6,27 µm (nombre comercial: HPC-H, fabricado por Nippon Soda Co., Ltd.) y 0,01 de polietilenglicol con un tamaño de partícula promedio de 11,23 µm (PEG 6000; punto de fusión: de 55 a 60 °C), seguido de un mezclado a temperatura ambiente durante 1 minuto. Seguidamente, el matraz fue sumergido en un tanque de líquido a

temperatura ambiente constante de 55 °C, y puesto a girar durante 10 minutos a 77 rpm. Esta operación se repitió 10 veces.

5 **[0072]** A esto agregamos 0,1 g de copolímero de ácido metacrílico con un tamaño de partícula promedio de 8,87 µm (Eudragit RSPO, fabricado por Evonik) y 0,01 g de polietilenglicol con un tamaño de partícula promedio de 11,23 µm (PEG 6000; punto de fusión: 55 a 60 °C), seguido por un mezclado a temperatura ambiente durante 1 minuto. Seguidamente, el matraz fue sumergido en un tanque de líquido a temperatura ambiente constante de 55 °C, y puesto a girar durante 10 minutos a 77 rpm. Esta operación se repitió 10 veces.

10 **[0073]** Las partículas así tratadas fueron retiradas del matraz y clasificadas utilizando un tamiz de 53 µm mediante un método de filtrado por tamiz mediante chorro de aire (AJS) durante 1 minuto. Se obtuvieron partículas con una tasa de recubrimiento del 79,39% con un rendimiento del 89,2%.

15 **[0074]** La tasa de recubrimiento es un valor obtenido restando un peso de acetaminofeno cargado de un peso de partículas de recubrimiento tras la clasificación, y dividiendo el valor así obtenido en el peso total de la hidroxipropilcelulosa, el polietilenglicol y el copolímero de ácido metacrílico utilizados en el tratamiento del recubrimiento.

Ejemplo 3

[0075] Un matraz cónico de 50 ml de capacidad se cargó con 2,0 g de acetaminofeno en polvo a granel con un tamaño de partícula de 75 a 106 µm. El matraz se colocó en un evaporador giratorio.

20 **[0076]** Al resultado se le agregó 0,1 g de hidroxipropilcelulosa con un tamaño de partícula promedio de 6,27 µm (nombre comercial: HPC-H, fabricado por Nippon Soda Co., Ltd.) y 0,01 de polietilenglicol con un tamaño de partícula promedio de 11,23 µm (PEG 6000; punto de fusión: de 55 a 60 °C), seguido de un mezclado a temperatura ambiente durante 1 minuto. Seguidamente, el matraz fue sumergido en un tanque de líquido a temperatura ambiente constante de 55 °C, y puesto a girar durante 10 minutos a 77 rpm. Esta operación se repitió 20 veces.

25 **[0077]** Las partículas así tratadas fueron retiradas del matraz y clasificadas utilizando un tamiz de 53 µm mediante un método de filtrado por tamiz mediante chorro de aire (AJS) durante 1 minuto. Se obtuvieron partículas con una tasa de recubrimiento del 70,31% con un rendimiento del 84,38%.

30 **[0078]** La tasa de recubrimiento es un valor obtenido restando un peso de acetaminofeno cargado de un peso de partículas de recubrimiento tras la clasificación, y dividiendo el valor así obtenido en el peso total de la hidroxipropilcelulosa, el polietilenglicol y el copolímero de ácido metacrílico utilizados en el tratamiento del recubrimiento.

[0079] Las partículas de recubrimiento obtenidas en los Ejemplos 1 al 3, así como el acetaminofeno en polvo a granel, fueron sometidos a una prueba de elución.

35 **[0080]** La prueba de elución fue realizada bajo las condiciones del número de revoluciones de la paleta mezcladora: 100 rpm, 900 ml de agua pura y 37 °C, de conformidad con el método de JAP XV. La concentración de elución del acetaminofeno se obtuvo de un absorbancia (285 nm). Los resultados pueden verse en la Fig. 1.

40 **[0081]** Como puede verse en la Fig. 1, la concentración de elución del acetaminofeno en polvo a granel alcanzó el 90% transcurrido medio (0,5) minuto, y el 10% al cabo de 1 minuto. Las partículas de recubrimiento obtenidas en los Ejemplos 1 y 2 fueron que la concentración de elución fue del 50% o menos, incluso transcurrido 1 minuto, y la concentración de elución alcanzó el 95% a los 5 minutos. Las partículas de recubrimiento obtenidas en el Ejemplo 3 fueron que la concentración de elución fue del 25% o menos transcurrido 1 minuto, del 70% a los 5 minutos y de aproximadamente el 90% a los 30 minutos.

45 **[0082]** Además, el preparado sólido obtenido mediante el recubrimiento de acetaminofeno en polvo a granel con una solución de hidroxialquilcelulosa presentaba adhesividad y una fluidez deficiente. Por el otro lado, las partículas de revestimiento obtenidas en los Ejemplos del 1 al 3 presentaban una excelente fluidez.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una partícula recubierta conformada por una partícula nuclear cubierta por una capa de recubrimiento, formada dicha capa por hidroxialquilcelulosa y un aglutinante, siendo el aglutinante al menos uno seleccionado del grupo de polialquilenglicol, éster de polialquilenglicol de los ácidos grasos, niveles superiores de ácidos grasos, niveles superiores de alcohol, ésteres con niveles superiores de alcohol y cera natural; y en el que la hidroxialquilcelulosa tiene un tamaño de partícula promedio de entre 0,1 y 20 μm .
2. La partícula recubierta de conformidad con la Reivindicación 1, cuya capa de recubrimiento contiene además una base de control de elución y/o sílice.
- 10 3. Un método de producción de partículas recubiertas que comprende una primera fase de recubrir en seco una partícula nuclear con hidroxialquilcelulosa y un aglutinante, mediante el cual se recubre por adhesión la partícula nuclear con una capa de recubrimiento; el aglutinante es al menos uno seleccionado del grupo de polialquilenglicol, éster de polialquilenglicol de los ácidos grasos, niveles superiores de ácidos grasos, niveles superiores de alcohol, ésteres con niveles superiores de alcohol y cera natural; y la hidroxialquilcelulosa tiene un tamaño de partícula promedio de entre 0,1 y 20 μm .
- 15 4. El método de producción de una partícula revestida de acuerdo con la Reivindicación 3 incluye asimismo una segunda fase de recubrimiento en seco de la partícula obtenida en el primer paso con una base controladora de elución y un aglutinante.
5. El método de producción de una partícula recubierta de acuerdo con la Reivindicación 3 comprende además una tercera fase de recubrimiento con sílica de la partícula obtenida en la Reivindicación 1.
- 20 6. El método de producción de una partícula recubierta de acuerdo con las Reivindicaciones 3 o 4 que comprende asimismo una segunda fase de recubrimiento en seco de la partícula obtenida en la primera fase con una base de control de elución y un aglutinante, y una tercera fase de recubrimiento con sílica de la partícula obtenida en la segunda fase.

