(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 668 569**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.10.2011 PCT/EP2011/005297**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **26.04.2012 WO12052178**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.10.2011 E 11773411 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.03.2018 EP 2629759**

(54) Título: **Gránulos farmacéuticos de partida mejorados**

(30) Prioridad:

22.10.2010 DE 102010050457

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.05.2018

(73) Titular/es:

SÜDZUCKER AKTIENGESELLSCHAFT MANNHEIM/OCHSENFURT (100.0%)
Maximilianstrasse 10
68165 Mannheim, DE

(72) Inventor/es:

BERNARD, JÖRG;
LUHN, OLIVER;
KLEBOVICH, IMRE;
ANTAL, ISTVAN y
KÁLLAI, NIKOLETT

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 668 569 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

Gránulos farmacéuticos de partida mejorados

La presente invención se refiere a gránulos farmacéuticos de partida mejorados cuya composición comprende una mezcla de 1,6-GPS y 1,1-GPM, en concreto isomalt y celulosa microcristalina (MCC), y al empleo de la composición en gránulos farmacéuticos de partida para mejorar la liberación de un principio activo farmacéutico contenido en los gránulos y para mejorar la procesabilidad.

En la administración oral de fármacos el principio activo farmacéutico debe ser liberado y reabsorbido de manera controlada en el tracto gastrointestinal. Para el control farmacodinámico de la liberación de principios activos de los vehículos farmacéuticos y la reabsorción de los principios activos ya se conocen formulaciones galénicas. Una forma de controlar estos parámetros es proporcionar formas de dosificación con recubrimientos que permitan la liberación del principio activo dependiendo de la solubilidad o de la permeabilidad de los recubrimientos. Por lo tanto es posible una liberación controlada de principios activos. Estos recubrimientos se pueden aplicar, por ejemplo, a tabletas. Para las formas multiparticuladas, como por ejemplo las cápsulas, la cantidad total del principio activo está repartida en un mayor número de unidades más pequeñas, denominadas “gránulos”. Los gránulos van cargados de principio activo y pueden ir provistos de dichos recubrimientos para la liberación controlada del principio activo. Una ventaja de las formas de dosificación multiparticuladas es que cuando van revestidas con recubrimientos entéricos la liberación del principio activo se puede controlar de manera que se prolongue en el tiempo, lo cual ocurre porque tras la ingestión los gránulos se diseminan en el estómago y solo pasan del estómago al tracto intestinal a intervalos. La reabsorción del principio activo tiene lugar generalmente en el intestino delgado.

Sustancias con las cuales se preparan partículas aún no cargadas de principio activo ni recubiertas, conocidas como gránulos de partida, son la sacarosa (sacarosa) y la manita, pero sobre todo la celulosa microcristalina (MCC). Los gránulos de partida a base de sacarosa se caracterizan por una buena liberación del principio activo en el cuerpo, ya que el material del vehículo es fácilmente soluble en agua o se disgrega rápidamente. Sin embargo los gránulos de sacarosa son difíciles de procesar, por ejemplo, son muy friables y por tanto tienen una gran abrasión. Al comienzo del proceso, el recubrimiento de los gránulos de sacarosa por pulverización de soluciones o suspensiones acuosas del principio activo solo se puede realizar a unas velocidades relativamente bajas, ya que se produce desintegración o formación de grumos por disolución incipiente de la superficie. Esto implica un mayor tiempo de permanencia de los gránulos en el lecho fluido, lo cual es un inconveniente. Los gránulos de partida de MCC se caracterizan por una buena procesabilidad. Tienen una baja friabilidad, es decir poca abrasión, y por lo tanto permiten velocidades de pulverización comparativamente mayores al comienzo del proceso de recubrimiento, y como resultado unos tiempos menores de permanencia en el proceso. Sin embargo, los gránulos con matriz de MCC no pueden liberar muy bien el principio activo farmacéutico porque son insolubles en agua y no se descomponen enzimáticamente en el cuerpo. En contacto con agua o jugos digestivos los gránulos de MCC se hinchan y el principio activo permanece en parte adsorbido a las fibras de MCC.

La osmolalidad como medida de las condiciones osmóticas en el tracto gastrointestinal varía, en función del llenado y de la alimentación ingerida, entre 100 y 1.000 mOsm/kg, sobre todo entre 100 y 400 mOsm/kg. En los gránulos recubiertos con una membrana permeable insoluble en agua que se encuentran en el tracto gastrointestinal, el agua entrante produce una presión osmótica interna entre las capas interiores y exteriores del gránulo, siempre que haya una sustancia osmótica activa dentro de la membrana. La liberación del principio activo es apoyada por el gradiente osmótico. La alta osmolalidad del medio circundante rebaja el gradiente osmótico en los gránulos de MCC conocidos y ralentiza la liberación del principio activo. Por lo tanto el momento de tomar un medicamento debe ajustarse a las condiciones osmóticas en el tracto gastrointestinal, especialmente a la ingesta de una comida. Todos los gránulos de partida conocidos hasta la fecha son susceptibles de mejora, sobre todo respecto a su elaboración y su aplicabilidad al tratamiento farmacéutico.

La patente WO 2007/090882 A2 revela composiciones farmacéuticas para liberación retardada del principio activo, que en formas de ejecución especiales pueden contener celulosa microcristalina (MCC) y alcoholes polihídricos.

Kállai y otros (Evaluation of Drug Release From Coated Pellets Based on Isomalt, Sugar, and Microcrystalline Cellulose Inert Cores [*Evaluación de la liberación de fármacos contenidos en gránulos recubiertos, basados en núcleos inertes de isomalt, azúcar y celulosa microcristalina*], AAPS PharmSciTech, 2010, vol. 11, nº 1, 383-391) investigan los efectos del uso de isomalt, azúcar o celulosa microcristalina en composiciones farmacéuticas sobre la cinética de liberación de principios activos.

Un problema técnico subyacente a la presente invención es el de proporcionar un gránulo de partida farmacéutico en el que la liberación del principio activo sea en gran parte independiente de la osmolalidad del medio circundante. Otro problema técnico es el de proporcionar un gránulo de partida farmacéutico que permita un recubrimiento más eficiente y una mejor elaboración.

Estos problemas técnicos se resuelven según el objeto de las reivindicaciones, en concreto mediante un gránulo de partida farmacéutico cuya composición contiene como primer componente a) una mezcla de 6O-α-D-glucopiranosil-

D-sorbita (1,6-GPS) y 1-O-α-D-glucopiranosil-D-manita (1,1-GPM), sobre todo isomalt, y como segundo componente b) celulosa microcristalina (MCC). El gránulo de partida contiene una proporción importante de esta composición o consta de ella.

Los gránulos de esta composición liberan el principio activo farmacéutico con el que van recubiertos de manera más rápida y completa que los conocidos gránulos de celulosa microcristalina. Los gránulos de la presente invención, que están basados en la composición conforme a la misma, pueden liberar el principio activo farmacéutico con el que van recubiertos con amplia o total independencia de la osmolalidad del medio circundante, lo cual puede observarse incluso en el caso de principios activos poco solubles, como el diclofenac-Na.

Una adición del 10% del componente a) a los gránulos farmacéuticos de partida según la presente invención ya mejora significativamente la liberación del principio activo farmacéutico y disminuye en gran medida la influencia de la osmolalidad del medio circundante en comparación con las formulaciones basadas en los gránulos de partida de MCC. A pesar del contenido predominante de MCC, en concreto de un contenido superior al 50% de todo el gránulo, el conocido efecto desventajoso de los gránulos de MCC sobre la liberación del principio activo farmacéutico pasa sorprendentemente a un segundo plano.

Sin pretender ceñirse a la teoría, la adición del primer componente a), soluble y osmóticamente activo, a la sustancia básica del gránulo de partida imparte una mayor solubilidad, que mejora claramente la liberación del principio activo. Según la presente invención, la proporción del componente a) en la composición del gránulo de partida es del 1% en peso o más, especialmente del 5% en peso o más, o del 10% en peso o más (en cada caso respecto a la materia seca). En variantes especiales de la misma, la proporción del componente a) en la composición es como máximo del 60% en peso, sobre todo del 50% en peso como máximo o del 40% en peso como máximo o del 30% en peso como máximo.

Según una forma de ejecución de la presente invención, la relación de los componentes a) y b) en la composición del gránulo de partida es de 1:99 hasta 60:40% en peso (respecto a la materia seca). Según una forma de ejecución especial de la presente invención, la relación de los componentes a) y b) en la composición es de 5:95 hasta 60:40% en peso (respecto a la materia seca). Según una forma de ejecución especial de la presente invención, la relación de los componentes a) y b) en la composición es de 10:90 hasta 50:50% en peso (respecto a la materia seca).

En una variante especial la relación de los componentes a) y b) en la composición es aproximadamente de 50:50% en peso (respecto a la materia seca). En otra variante especial la relación de los componentes a) y b) en la composición es aproximadamente de 30:70% en peso (respecto a la materia seca). En otra variante especial la relación de los componentes a) y b) en la composición es de 10:90% en peso (respecto a la materia seca).

En una forma de ejecución de la presente invención el componente a) del gránulo farmacéutico de partida es una mezcla que contiene 1 hasta 99% en peso de 1,6-GPS y 99 hasta 1% en peso de 1,1-GPM (respecto a la materia seca).

En una forma de ejecución especialmente preferida de la presente invención el componente a) del gránulo de partida farmacéutico es una mezcla que contiene 47 hasta 53% en peso de 1,6-GPS y 53 hasta 47% en peso de 1,1-GPM (respecto a la materia seca). Esta composición de disacárido-alcoholes se denomina en general Isomalt, Palatinit® y galenIQ™.

En una forma de ejecución especialmente preferida de la presente invención el componente a) del gránulo de partida farmacéutico es una mezcla que contiene 20 hasta 48% en peso 1,6-GPS y 80 hasta 52% en peso 1,1-GPM, sobre todo 20 hasta 38% en peso 1,6 GPS y 80 hasta 62% en peso 1,1 GPM (respecto a la materia seca), es decir, una variante de isomalt enriquecida en 1,1-GPM respecto a la mezcla racémica de 1,6-GPS y 1,1-GPM.

El componente a) está preferiblemente molido. El componente a) tiene especialmente una distribución del tamaño de partícula de 9-22-41 µm (cuantiles d10-d50-d90, medida por difracción láser). Las mezcla utilizadas con preferencia son las variantes de isomalt molido galenIQ® 800 (de la firma Beneo-Palatinit, DE; Isomalt Ph. Eur., BP, USP29-NF24) o productos análogos.

Por consiguiente los gránulos de partida según la presente invención están ventajosamente libres de azúcar y son más adecuados para los diabéticos que los gránulos a base de sacarosa.

Además los gránulos de partida según la presente invención son acariógenos y por lo tanto más adecuados para las aplicaciones orales, sobre todo para la liberación del principio activo en la boca y en la garganta.

Los gránulos de partida de la presente invención se pueden preparar por métodos corrientes usando la composición según la presente invención. En una forma de ejecución la preparación se efectúa de modo convencional mediante la extrusión y subsiguiente esferización del producto extruido. Para ello, la mezcla seca de la composición según la presente invención se remueve en un mezclador de reja de arado y a continuación se granula añadiendo un líquido, preferiblemente agua. La extrusión de la masa granulada tiene lugar en una extrusora, especialmente con una placa

de toberas de 500 a 1500 µm de diámetro. No obstante, la mezcla de los componentes con agua también se puede realizar en la propia extrusora, ajustando la configuración de la geometría del husillo - en particular la relación entre los elementos de transporte, mezcla y amasado - en función de la receta, para asegurar la distribución homogénea del agua y el grado de compactación deseado. La esferización de los fragmentos extruidos tiene lugar del modo ya conocido en un esferonizador. Los gránulos redondeados resultantes se secan opcionalmente en el lecho fluido y, como es sabido, reduce el diámetro. Los gránulos de partida se clasifican con un tambor tamizador de varias mallas de diámetro comprendido entre 100 y 1500 µm o entre 200 y 1.000 µm, sobre todo entre 300 y 800 µm de diámetro. La clasificación por redondez se puede realizar acoplando a continuación mesas clasificadoras que funcionan según el principio de la inercia másica.

Para recubrir gránulos farmacéuticos de partida es conveniente que dichos gránulos sean lo más esféricos posible. Un gránulo se considera esférico cuando la relación entre el cuadrado del perímetro (circunferencia) y 4 x pi x el área de proyección es menor que 1,24. Los gránulos de partida según la presente invención tienen ventajosamente como máximo una esfericidad media de 1,06, especialmente de 1,05 como máximo, sobre todo de 1,04 como máximo. Los gránulos de partida según la presente invención tienen en particular un diámetro de 0,2 a 2,0 mm o de 0,6 a 1,2 mm, sobre todo de 0,3 a 0,6 mm.

Los gránulos de partida según la presente invención presentan una superficie lisa, lo cual permite ventajosamente un recubrimiento o carga eficiente y controlado del gránulo de partida y por consiguiente un ahorro, tanto de material de recubrimiento como de tiempo de proceso. Al mismo tiempo se puede lograr un espesor de capa más uniforme, lo cual favorece el control de la liberación del principio activo.

Durante el proceso de recubrimiento o carga en el lecho fluido, los gránulos de partida según la presente invención son claramente menos propensos a la aglomeración o a la llamada formación de maclas que los gránulos de partida conocidos a base de sacarosa o de MCC pura.

Los valores entre 6 y 8, aproximadamente, de resistencia a la rotura (N/mm^2) de los gránulos de partida según la presente invención corresponden más o menos a los de los gránulos de partida de isomalt puro (véase la figura 1). Un examen de las curvas de fuerza-desplazamiento, que reflejan cómo se deforman los gránulos, demuestra que los gránulos de partida de sacarosa (comparativo) y los gránulos de isomalt puro (comparativo) son muy frágiles y por tanto presentan una alta friabilidad, es decir una abrasión desfavorablemente alta durante la elaboración (véanse las figuras 2A, B). En cambio los gránulos de partida de la presente invención tienen favorablemente un comportamiento dúctil o plástico, lo cual implica una baja friabilidad y por lo tanto una clara mejora de la procesabilidad (véanse las figura 2C, D, E), de modo que, en particular durante el proceso en el lecho fluido, no se produce abrasión o solo en menor grado. Los gránulos de partida según la presente invención con los componentes a) y b) en una proporción del 30:70% en peso tienen en este caso el comportamiento más plástico respecto a los gránulos de partida según la presente invención con una composición del 50-50% en peso o del 10:90% en peso.

En una forma de ejecución los gránulos de partida está recubiertos con al menos un principio activo farmacéutico en forma de capa superficial. Alternativa o adicionalmente se prevé la incorporación de uno o más principios activos farmacéuticos en la composición de los gránulos de partida y por lo tanto la obtención de gránulos que contienen el principio activo en el material básico.

El término “principio activo farmacéutico” se refiere a una sustancia o agente que promueve un efecto fisiológico y/o psicológico en un cuerpo humano o animal y que sirve principalmente para el tratamiento, prevención o diagnóstico de enfermedades humanas o animales. Ahí también se incluyen los principios activos que pueden ejercer su efecto sobre agentes patógenos introducidos en el cuerpo, como bacterias, hongos, parásitos y virus. Asimismo se incluyen sustancias inertes como medios de contraste, sustancias adsorbentes y medios para prevenir o tratar los impactos de tipo químico o radiactivo.

El término “principio activo farmacéutico” se refiere igualmente a un suplemento nutricional, prebiótico o probiótico, preparado vitamínico, ácidos grasos omega 3 y omega 6 (DHA, EPA, GLA) o a una sustancia de acción cosmética que debe aplicarse al cuerpo humano o animal.

En una forma de ejecución especial los gránulos están o son recubiertos con un principio activo farmacéutico poco soluble en agua, sobre todo con un principio activo que tiene una solubilidad en agua (a 25ºC) de 50 mg/ml o menos, en particular de 10 mg/ml o menos o de 5 mg/ml o menos. Un principio activo farmacéutico de tal tipo es por ejemplo la sal sódica del diclofenac, que tiene una solubilidad de 2,4 mg/ml (a 25ºC). Se prefiere un recubrimiento del 3 al 50% en peso de principio activo respecto a peso seco del gránulo.

Según una forma de ejecución de la presente invención, el principio activo farmacéutico se aplica a los gránulos de partida farmacéuticos con aditivos, como p.ej. aglutinantes. Como aglutinante se prefiere la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Opcionalmente pueden emplearse otros aglutinantes.

Los gránulos de partida farmacéuticos de la presente invención van recubiertos adicionalmente con una capa, sobre todo con un film o revestimiento para la liberación controlada del principio activo farmacéutico. Los gránulos tratados

de esta forma constan primariamente de un núcleo, es decir el gránulo de partida, de al menos un principio activo y de al menos un recubrimiento para la liberación controlada del principio o principios activos. Como recubrimientos para la liberación controlada de principios activos farmacéuticos se prevén films o películas poliméricas de 20 hasta 100 µm de espesor. A tal efecto, la sustancia polimérica está disuelta o suspendida en un disolvente orgánico y se pulveriza sobre el gránulo, preferiblemente en el lecho fluido. El recubrimiento se efectúa preferiblemente en el lecho fluido con un elemento pulverizador en el fondo y un tubo para uniformar el tiempo de permanencia del gránulo (p.ej. un inserto Wurster). La aplicación del recubrimiento del principio activo y de la capa para su liberación controlada también se puede realizar mediante otros procedimientos.

Los recubrimientos empleados para la liberación controlada difieren por ejemplo en la permeabilidad, que además se puede ajustar específicamente mediante diversos aditivos, como por ejemplo polímeros hinchables. Seleccionando los grupos funcionales de los polímeros empleados también se puede establecer una dependencia del valor pH, por ejemplo, a fin de regular la liberación del principio activo farmacéutico en distintos tramos del tracto gastrointestinal. Los recubrimientos entéricos impiden la liberación en el estómago, son por tanto resistentes a pH ácido y facilitan la posterior liberación en el tracto intestinal. Otros componentes del recubrimiento forman poros en una capa que por lo demás es poco soluble y por tanto provocan una liberación lenta y prologada del principio activo.

Para recubrir los gránulos de partida según la presente invención se pueden emplear todos los polímeros filmógenos conocidos farmacéuticamente aceptables, añadiendo si es preciso un fluidificante tal como p.ej. citrato de trietilo. Los gránulos de partida según la presente invención se recubren de manera especialmente preferida con copolímeros de polimetacrilato, preferiblemente con Eudragit® RS o RL. La capa de Eudragit® RS o RL constituye un 5 hasta 10% en peso respecto al peso del gránulo. Además, para la liberación controlada también se pueden incorporar a la capa otras sustancias auxiliares tales como, por ejemplo, pigmentos, disolventes, opacificantes, lubricantes como p.ej. talco, saborizantes, sustancias para enmascarar el sabor o similares. La capa para la liberación controlada se aplica sobre los gránulos de partida de la presente invención con una composición y un espesor suficiente que produzca el perfil de liberación deseado. En este caso debe procurarse que el espesor de capa garantice la estabilidad mecánica del film para evitar la rotura de la capa y por tanto la liberación incontrolada del principio activo.

Los gránulos de partida farmacéuticos cargados con principio activo farmacéutico y, dado el caso, recubiertos con un film de liberación controlada se cargan preferiblemente en cápsulas de gelatina dura para la administración. También cabe la posibilidad de comprimir los gránulos de partida cargados con el principio activo farmacéutico según la presente invención y opcionalmente recubiertos con un film de liberación controlada, formando tabletas en combinación con otras sustancias auxiliares. En ambos casos, los gránulos de partida recubiertos con principios activos farmacéuticos distintos, que por ejemplo no son compatibles en una formulación, también se pueden mezclar en una cápsula o tableta para la administración conjunta de dos o más principios activos. Asimismo puede estar previsto que los gránulos de partida según la presente invención, cargados respectivamente con distintos principios activos, estén respectivamente cubiertos con films o capas diferentes, de modo que los distintos principios activos se puedan liberar, por ejemplo, en diferentes zonas del tracto gastrointestinal o en momentos diferentes.

La presente invención también tiene por objeto el uso de la composición de los ingredientes a) y b) según la presente invención como parte integrante de los gránulos farmacéuticos de partida, a fin de mejorar la liberación de un principio activo farmacéutico del gránulo. La liberación mejorada del principio activo farmacéutico se caracteriza en concreto por ser amplia o totalmente independiente de la osmolalidad del medio circundante. Se pudo demostrar, por ejemplo, que, en condiciones osmóticas normales, después de 16 h se liberaba aproximadamente el 48% del principio activo diclofenac-Na contenido en gránulos de partida de MCC recubiertos con 5% de Eudragit®, pero a una osmolalidad de 0,483 Osm/kg solo se liberó aproximadamente el 16% y a una osmolalidad de 0,706 Osm/kg solo aproximadamente el 12% (véase figura 4B). Es decir, al aumentar la osmolalidad del medio circundante, la liberación del principio activo se redujo de aproximadamente el 48% hasta aproximadamente el 16% y aproximadamente el 12%, respectivamente. De los gránulos de partida según la presente invención, con una proporción de los componentes a) y b) en la relación 50:50% en peso y un 5% de recubrimiento de Eudragit®, la liberación del principio activo diclofenac Na en condiciones osmóticas normales ya alcanzó un 97% aproximadamente después de 16 h (véase figura 4C). El incremento de la osmolalidad (0,483 Osm/kg) apenas afectó a la liberación, ya que al menos alrededor del 94% del principio activo se había liberado después de 16 h. Otro incremento de la osmolalidad (0,706 Osm/kg) solo redujo la liberación hasta un 86% aproximadamente. Esto también es válido para los gránulos de partida de la presente con una proporción de los componentes a) y b) en relación 30:70% en peso o 10:90% en peso y un 5% de recubrimiento de Eudragit®: en este caso se pudo comprobar al cabo de 16 h en condiciones osmóticas normales una liberación aproximada del 97% y del 96% respectivamente del principio activo (véanse las figuras 4D y E). Un primer aumento de la osmolalidad hasta 0,483 Osm/kg dio como resultado una liberación de aproximadamente el 89% o aproximadamente el 87% del principio activo después de 16 h, y a una osmolalidad de 0,706 Osm/kg aún se pudo observar una liberación aproximada del 86% y del 82% respectivamente. Por tanto la liberación del principio activo de los gránulos de partida de la presente invención es, por una parte, más rápida que desde los gránulos de partida de MCC y, por otra parte, independiente en gran medida de la osmolalidad del medio circundante.

También es objeto de la presente invención el empleo de la composición conforme a la presente invención como parte integrante de gránulos farmacéuticos de partida para disminuir la abrasión durante la elaboración de los gránulos.

Otro objeto de la presente invención es también el uso de la composición conforme a la presente invención como parte integrante de gránulos farmacéuticos de partida para mejorar el recubrimiento controlado del gránulo de partida con un principio activo farmacéutico y/o con un film de liberación controlada del principio activo, sobre todo para reducir el tiempo de permanencia en el lecho fluido durante del proceso de recubrimiento con el principio activo y/o con el film, porque así se pueden aumentar las velocidades de pulverización. Además se puede lograr un espesor de capa más uniforme, ahorrando al mismo tiempo material de recubrimiento. Sorprendentemente, los gránulos de partida según la presente invención con una adición de aproximadamente el 50% en peso de MCC ya no muestran los fenómenos de disgregación o formación de grumos en el lecho fluido, es decir, tienen un comportamiento similar a los gránulos de MCC.

Otras formas de ejecución preferidas de la presente invención se desprenden también de las características de las reivindicaciones dependientes.

La presente invención se describe con mayor detalle mediante las figuras y ejemplos.

La figura 1 representa la resistencia a la rotura en N/mm^2 de los gránulos farmacéuticos basados en sacarosa (1), en isomalt puro (2) y en la composición de la presente invención (Isomalt:MCC 50:50 (3), 30:70 (4) y 10:90 (5) % en peso).

En las figuras 2A hasta F se representa en curvas de fuerza-desplazamiento la deformación de gránulos farmacéuticos basados en sacarosa (A), en isomalt puro (B), en isomalt:MCC 50:50% en peso (C), 30:70% en peso (D), 10:90% en peso (E) y en MCC (F).

La figura 3 representa la liberación del principio activo diclofenac-Na de los gránulos farmacéuticos según la presente invención a base de Isomalt:MCC 50:50 (línea con triángulos), 30:70 (línea con cuadrados) y 10:90 (línea con rombos) % en peso, con un 5% (líneas con símbolos vacíos) o 10% (líneas con símbolos llenos) de recubrimiento de Eudragit®, respectivamente.

Las figuras 4A hasta E representan la liberación del principio activo diclofenac-Na de los gránulos farmacéuticos de isomalt puro (A), MCC (B), isomalt:MCC 50:50 (C), 30:70 (D) y 10:90% (E) en peso con un 5% de recubrimiento de Eudragit® a osmolalidad normal (0,106 Osm/kg, línea con círculos) o a osmolalidades aumentadas (0,483 Osm/kg, línea con triángulos, 0,706 Osm/kg, línea con cuadrados). La osmolalidad se incrementó añadiendo respectivamente 0,25 mol/l y 0,5 mol/l de glucosa anhidra al medio.

Las figuras 5A hasta E representan la liberación del principio activo diclofenac-Na de los gránulos farmacéuticos de isomalt puro (A), MCC (B), isomalt:MCC 50:50 (C), 30:70 (D) y 10:90% (E) en peso con un 10% de recubrimiento de Eudragit® a osmolalidad normal (0,106 Osm/kg, línea con círculos) o a osmolalidades aumentadas (0,483 Osm/kg, línea con triángulos, 0,706 Osm/kg, línea con cuadrados). La osmolalidad se incrementó añadiendo respectivamente 0,25 mol/l y 0,5 mol/l de glucosa anhidra al medio.

Ejemplo 1: elaboración de los gránulos farmacéuticos de partida

La tabla 1 muestra las recetas de los gránulos farmacéuticos de partida

Tabla 1:

Proporción de MCC [%]	Proporción de isomalt [%]	Contenido de agua [%]
90	10	94
70	30	60
60	40	55
50	50	40

El contenido de agua está referido a materia seca.

Proceso de elaboración

Mezcla seca: basándose en los porcentajes indicados en la tabla 1 se prepararon 5 kg de una composición de MCC e isomalt, primero sin la parte de agua, en un mezclador de reja de arado (M20, de la firma Lödige) con un número de revoluciones de 106 min^{-1} durante 3 minutos.

Granulación: seguidamente se añadió la correspondiente cantidad de agua (destilada) y la mezcla se granuló también con un número de revoluciones de 106 min^{-1} durante 3 minutos.

Extrusión: la composición granulada se introdujo en una extrusora (DE-40-T-10D, de la firma Gabler) y se extruyó con un número de revoluciones de 60 min^{-1} a través de placas de tobera de 500 µm o 1.000 µm de diámetro.

Esferización: los fragmentos extruidos se redondearon en un esferonizador (R-600, de la firma Gabler) con un número de revoluciones de 550 min^{-1}.

Secado: los gránulos de partida redondeados se secaron durante 2,5 hasta 3 horas a una temperatura de aporte de aire de 100 a 50ºC en un secador de lecho fluido (Aeromatic Strea 7, de la firma Aeromatic).

Clasificación: los gránulos de partida secos se clasificaron a través de un tambor tamizador provisto de mallas de 700 y 1.000 µm.

La tabla 2 muestra el contenido total de agua de los gránulos de partida secos, medido por Karl Fischer.

Tabla 2

Proporción en masa	Contenido de agua [%]
90 % de MCC + 10 % de isomalt	5,8
70 % de MCC + 30 % de isomalt	5,8
50 % de MCC + 50 % de isomalt	5,8

Ejemplo 2: recubrimiento de los gránulos farmacéuticos de partida con principio activo

Preparación de la solución

Se agitó HPMC en una tercera parte del agua (80ºC) (agitador magnético), se agregó el resto del agua (20ºC) y se continuó agitando hasta que la HPMC quedó totalmente disuelta. Después de añadir el principio activo farmacéutico la solución se calentó a 50 hasta 60ºC sin dejar de agitar.

La tabla 3 muestra la composición de la solución de recubrimiento de principio activo.

Tabla 3

Sustancia	Fabricante	Denominación	Contenido [%]
Diclofenac-Na	Sigma-Aldrich, DE	Principio activo farmacéutico	5,0
HPMC Pharmacoat 606	Shin-Etsu Chemical, JP	Aglutinante	2,0
Agua desmineralizada	-	Disolvente	93,0

La temperatura de la solución de recubrimiento de principio activo fue de 50 a 60ºC. Se usaron 215 g de la solución de recubrimiento de principio activo, lo cual, a una concentración del 5% de principio activo, da una cantidad de 25 mg de principio activo por 500 mg de gránulos cargados. El recubrimiento se aplicó en un secador de lecho fluido con un sistema pulverizador en el fondo (Aeromatic Strea, Aeromatic, boquilla de dos componentes de 1,2 mm de diámetro). La tabla 4 muestra los parámetros de recubrimiento.

Tabla 4

Tamaño de la carga	200 g
Tipo de operación	Sistema pulverizador de fondo
Aporte de aire	80 m^3/h
Presión de pulverización	1 bar
Velocidad de pulverización	aprox. 3 ml/min
Temperatura de entrada de aire	57ºC
Temperatura de salida de aire	51 – 53ºC

Ejemplo 3: recubrimiento de los gránulos cargados de principio activo con un film para la liberación controlada del principio activo

El recubrimiento también se llevó a cabo en el secador de lecho fluido con sistema pulverizador en el fondo (Aeromatic Strea, de la firma Aeromatic).

Los gránulos se recubrieron respectivamente con la dispersión de recubrimiento hasta alcanzar un aumento de peso del 5 y 10% (referido a la masa inicial del gránulo).

La tabla 5 muestra la composición de la dispersión de recubrimiento.

Tabla 5

Sustancia	Denominación	Fabricante	Contenido [%]
Eudragit® RS 30 D	Polímero filmógeno	Degussa, DE	33,30
Talco	Lubricante	Sigma-Aldrich, DE	7,50
Citrato de trietilo	Fluidificante	Fluka Chemie, CH	2,00
Agua desmineralizada	Disolvente	-	57,20

Contenido en sólidos de la dispersión de recubrimiento: 19,56 %.

Preparación de la dispersión

En un mezclador de circulación forzada se mezcló agua, talco y citrato de trietilo. La dispersión resultante se añadió a la dispersión de Eudragit® (de la firma Degussa, DE) removiendo cuidadosamente con un agitador magnético y luego se filtró a través de un tamiz de 0,5 mm.

La tabla 6 muestra los parámetros del proceso de recubrimiento de los gránulos.

Tabla 6

Tamaño de la carga	150 g
Tipo de operación	Sistema pulverizador de fondo
Aporte de aire	80 m^3/h
Presión de pulverización	0,8 bar
Velocidad de pulverización	3 – 5 ml/min
Temperatura de entrada de aire	48 - 51ºC
Temperatura de salida de aire	37 – 43ºC

Contenido teórico de dispersión de recubrimiento: 186 g, calculado para 10% de contenido de polímero seco.

Ejemplo 4: liberación de principio activo de los gránulos según la presente invención

Tal como está descrito en los ejemplos 2 y 3 se cargaron gránulos de MCC, de isomalt puro y de la composición según la presente invención con ingrediente activo (diclofenac-Na) y se recubrieron con Eudragit® RS hasta alcanzar un aumento de peso del 5 o 10% (respecto a la masa inicial del gránulo). La liberación del fármaco se comprobó en un aparato de ensayo descrito en “Aparato de disolución I” de la USP 30 (método de cesta; puesto de disolución de ensayo Hanson SR8-Plus™ con sonda E; amplificador AutoPlus y colector Multifill, de la firma Hanson Research, EUA). El volumen (900 ml) del medio de liberación (solución tampón de fosfato, pH = 6,8 ± 0,05) se mantuvo en los vasos a una temperatura de 37ºC ± 0,5ºC. Se agitó a 100 rpm y la concentración de principio activo en una muestra filtrada a través de un filtro de 10 µm se midió por medio de espectroscopía UV, a una longitud de onda de 276 nm (espectrofotómetro Agilent 8453 UV/VIS, de la firma Agilent Technologies).

La figura 3 muestra la liberación del principio activo desde los gránulos de la composición según la presente invención (relación de isomalt a MCC: 50:50, 30:70 y 10:90% en peso de MS) que se recubrieron con 5 y 10% de Eudragit® RS, respectivamente. Se puede ver claramente que los gránulos de partida según la presente invención liberan el fármaco de manera rápida y completa a pesar del alto contenido de MCC.

Ejemplo 5: liberación de principio activo de diferentes gránulos a distinta osmolalidad

La liberación del principio activo diclofenac-Na se estudió tal como se describe en el ejemplo 4, con gránulos de isomalt puro (figuras 4 y 5A), de MCC (figuras 4 y 5B) y de la mezcla según la presente invención (50:50 figuras 4 y 5 C; 4 y 5D; 10:90, figuras 4 y 5E) con 5 o 10% de recubrimiento de Eudragit® RS (figura 4, 5% de recubrimiento, figura 5, 10% de recubrimiento). Primero se examinó la liberación en condiciones normales (osmolalidad normal, 0,106 Osm/kg) (véanse las líneas con círculos en las figuras 4 y 5). Después se incrementó la osmolalidad del medio de liberación añadiendo 0,25 mol/l de glucosa anhidra (véanse las figuras 4 y 5, líneas con triángulos) y 0,5 mol/l de glucosa anhidra (véanse las figuras 4 y 5, línea con cuadrados). La osmolalidad se determinó mediante un osmómetro (Knauer OSMO, modelo 2320) por reducción del punto de congelación. Tras la adición de 0,25 mol/l y 0,5 mol/l de glucosa anhidra, respectivamente, se midió una osmolalidad de 0,483 Osm/kg y 0,706 Osm/kg.

La figura 4 muestra claramente que a un nivel de recubrimiento del 5% la cinética de liberación de principio activo de los gránulos de MCC es mucho más lenta en comparación con los gránulos de la presente invención o incluso con los de isomalt puro (figuras 4A a E, líneas con círculos) y está muy influida por el incremento de la osmolalidad del medio, mientras que los gránulos de la composición según la presente invención y los gránulos de isomalt puro están influidos en mucha menor medida por el aumento de la osmolalidad (figuras 4A a E, líneas con triángulos).

Un aumento adicional de la osmolalidad en 0,5 mol/l de glucosa anhidra influye menos en los gránulos de la presente invención que en los gránulos de MCC, es decir, el principio activo se libera más rápidamente (figuras 4A a E, líneas con cuadrados).

La figura 5 muestra claramente que a un nivel de recubrimiento del 10% la cinética de liberación de principio activo de los gránulos de MCC también es mucho más lenta en comparación con los gránulos de la presente invención (figuras 5A a E, líneas con círculos) y con el aumento de la osmolalidad del medio casi se detiene, mientras que los gránulos de la composición según la presente invención y los gránulos de isomalt puro están influidos en mucha menor medida por el aumento de la osmolalidad (figuras 5A a E, líneas con triángulos). Un aumento adicional de la osmolalidad en 0,5 mol/l de glucosa anhidra influye menos en los gránulos de la presente invención que en los gránulos de MCC, es decir, el principio activo se libera más rápidamente (figuras 5A a E, líneas con cuadrados).

Ejemplo 6: estudio de la solubilidad de distintos gránulos

Para estudiar la solubilidad de gránulos de partida se compararon gránulos de partida conocidos basados en sacarosa y en isomalt puro con los gránulos de partida de la presente invención. Con este fin se introdujeron respectivamente gránulos sueltos en agua desionizada (20ºC) y se midió el tiempo hasta la disolución o disgregación total. La tabla 1 muestra los resultados de los gránulos de partida examinados.

Tabla 1

Gránulo de partida	Disgregación / disolución	Tiempo
Sacarosa	Disgregación y disolución	180 seg
Isomalt	Disolución	135 – 180 seg
MCC	-	> 15 min
Composición de la presente invención (50:50; 30:70; 10:90)	-	> 15 min

La tabla 1 muestra claramente que los gránulos de sacarosa o isomalt se disuelven o se disgregan muy rápidamente. Esto es perjudicial para el proceso en el lecho fluido, en concreto durante el recubrimiento con el principio activo o con un film, ya que la disgregación o disolución solo permite emplear velocidades menores de pulverización. Por lo tanto se prolongan los tiempos de permanencia y aumenta el consumo de material de recubrimiento. Otro inconveniente de esta tendencia a la disolución se pone de manifiesto después de la ingestión de un gránulo de sacarosa o de isomalt con recubrimiento de principio activo y film polimérico. Al disolverse fácilmente, se forma una solución o suspensión saturada del principio activo entre el recubrimiento de polímero y el verdadero núcleo, lo cual disminuye la resistencia mecánica de la capa polimérica. Con el movimiento del tracto gastrointestinal existe el riesgo de que el recubrimiento de polímero se dañe mecánicamente. Como la cubierta polimérica sirve para controlar la liberación del fármaco por disolución o formación de poros, el daño mecánico puede dar lugar a un perfil de liberación no deseado del principio activo. En este sentido los gránulos de partida según la presente invención tienen un comportamiento ventajoso similar al de los gránulos de MCC, lo cual mejora la procesabilidad.

REIVINDICACIONES

1. Gránulo farmacéutico de partida, cuya composición contiene

a) una mezcla de 6-O-α-D-glucopiranosil-D-sorbita (1,6-GPS) con 1-O-α-D-glucopiranosil-D-manita (1,1-GPM) y además
b) celulosa microcristalina (MCC).

2. Gránulo farmacéutico de partida según la reivindicación 1, cuyo componente a) es una mezcla de 47 hasta 53% en peso de 1,6-GPS y 53 hasta 47% en peso de 1,1-GPM (referido a materia seca).

3. Gránulo farmacéutico de partida según la reivindicación 1, cuyo componente a) es una mezcla de 20 hasta 48% en peso de 1,6-GPS y 80 hasta 52% en peso de 1,1-GPM (referido a materia seca).

4. Gránulo farmacéutico de partida según una de las reivindicaciones anteriores, cuya relación de componentes a) y b) en la composición es del 1:99 hasta 99:1% en peso (referido a materia seca).

5. Gránulo farmacéutico de partida según una de las reivindicaciones 1 a 3, cuya relación de componentes a) y b) en la composición es del 5:95 hasta 60:40% en peso (referido a materia seca).

6. Gránulo farmacéutico de partida según una de las reivindicaciones 1 a 3, cuya relación de componentes a) y b) en la composición es del 10:90 hasta 50:50% en peso (referido a materia seca).

7. Gránulo farmacéutico de partida según una de las reivindicaciones anteriores, cuyo diámetro es de 0,1 hasta 1,5 mm.

8. Gránulo farmacéutico de partida según una de las reivindicaciones anteriores, que está recubierto con al menos un principio activo farmacéutico.

9. Gránulo farmacéutico de partida según una de las reivindicaciones anteriores, que lleva al menos un principio activo farmacéutico en la composición.

10. Gránulo farmacéutico de partida según una de las reivindicaciones 8 o 9, el cual presenta una capa externa formada especialmente para la liberación controlada de un principio activo farmacéutico.

11. Uso de la composición caracterizada en una de las reivindicaciones 1 a 6 como parte integrante de un gránulo farmacéutico de partida, para mejorar la liberación controlada de un principio activo farmacéutico desde el gránulo.

12. Uso según la reivindicación 11, en que la liberación mejorada del principio activo farmacéutico es ampliamente independiente de la osmolalidad de medio circundante.

13. Uso de la composición caracterizada en una de las reivindicaciones 1 a 6 como parte integrante de un gránulo farmacéutico de partida, para reducir la abrasión durante el proceso de elaboración.

14. Uso de la composición caracterizada en una de las reivindicaciones 1 a 6 como parte integrante de un gránulo farmacéutico de partida, para mejorar el recubrimiento controlado del mismo con un principio activo farmacéutico.

Figura 1

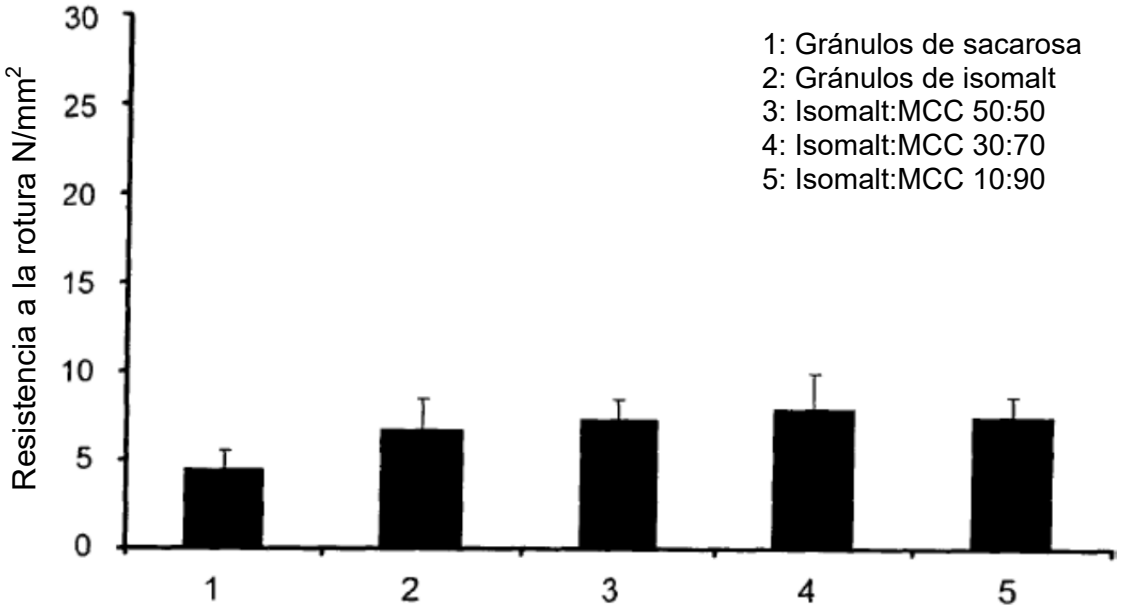

Resistencia a la rotura N/mm2
30
25
20
15
10
5
0
1
2
3
4
5
1: Gránulos de sacarosa
2: Gránulos de isomalt
3: Isomalt:MCC 50:50
4: Isomalt:MCC 30:70
5: Isomalt:MCC 10:90

Figura 2 A

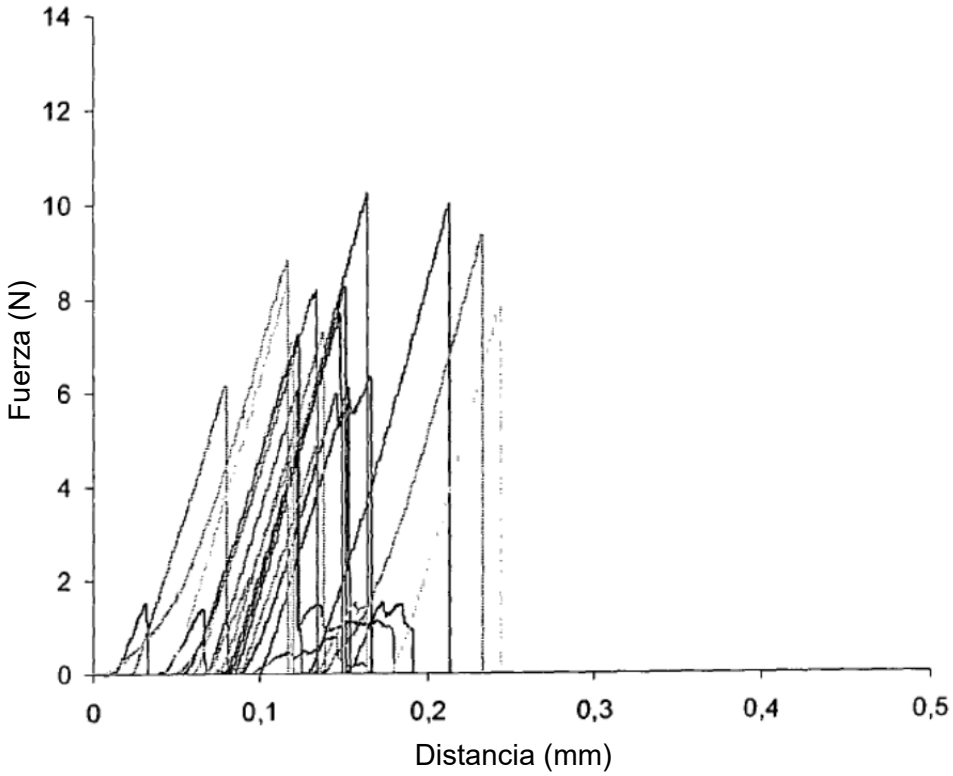


Figura 2 B

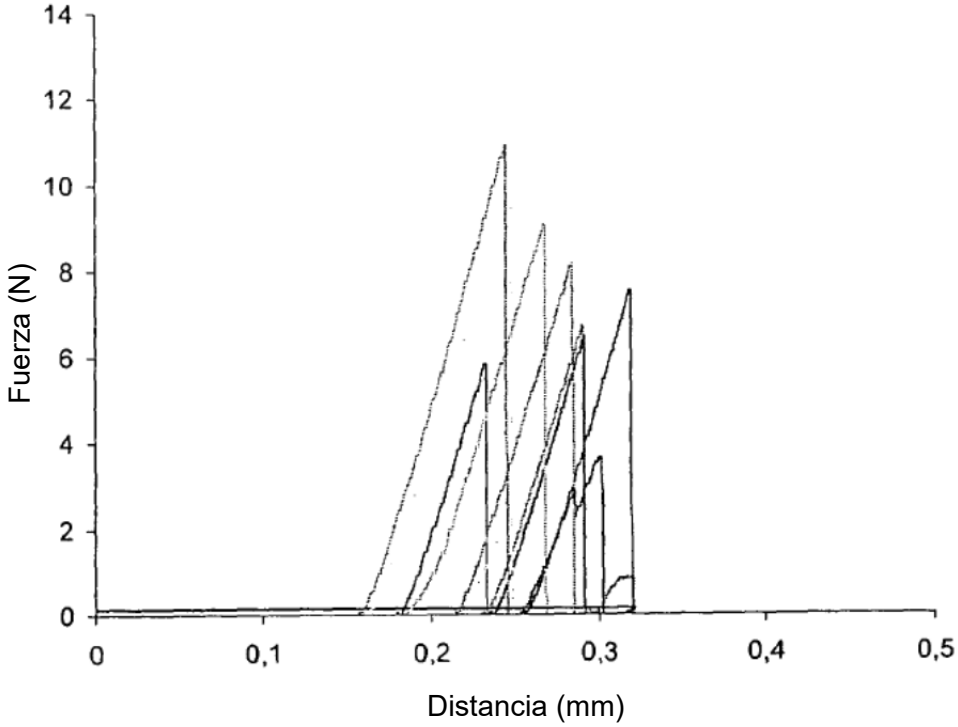


Figura 2 C

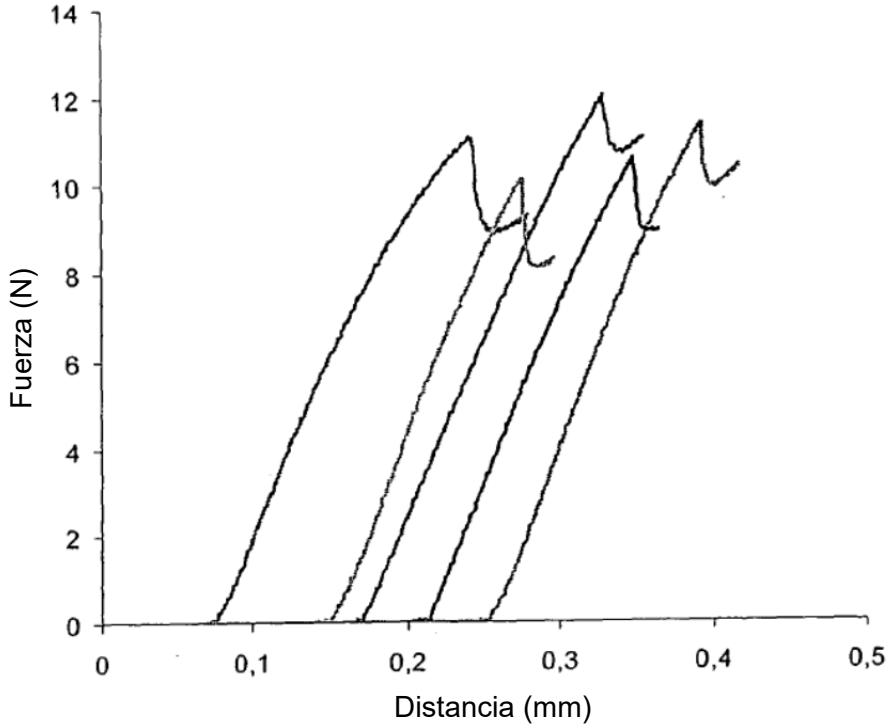


Figura 2 D

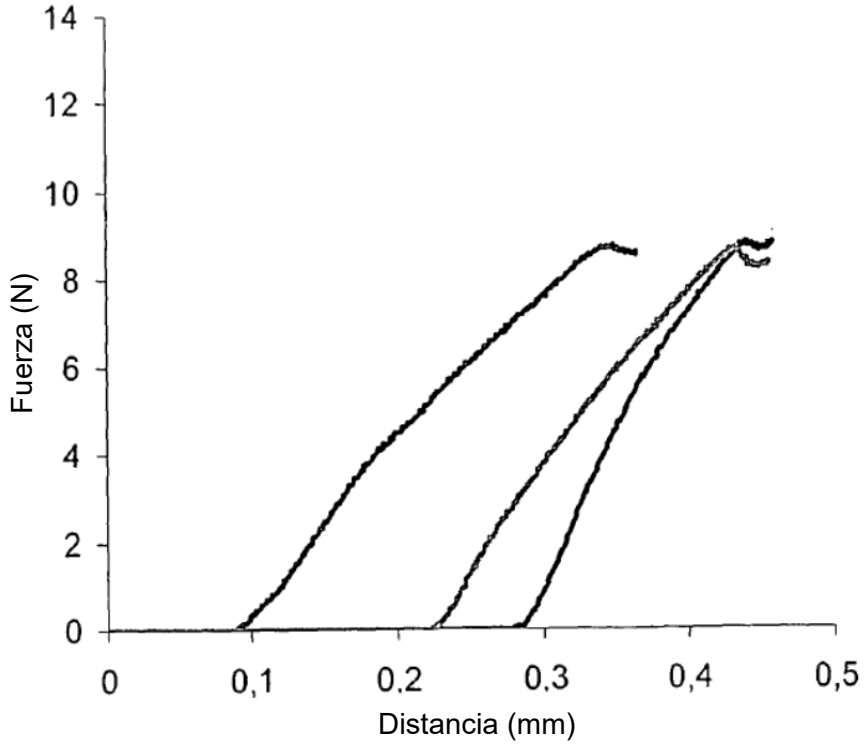


Figura 2 E

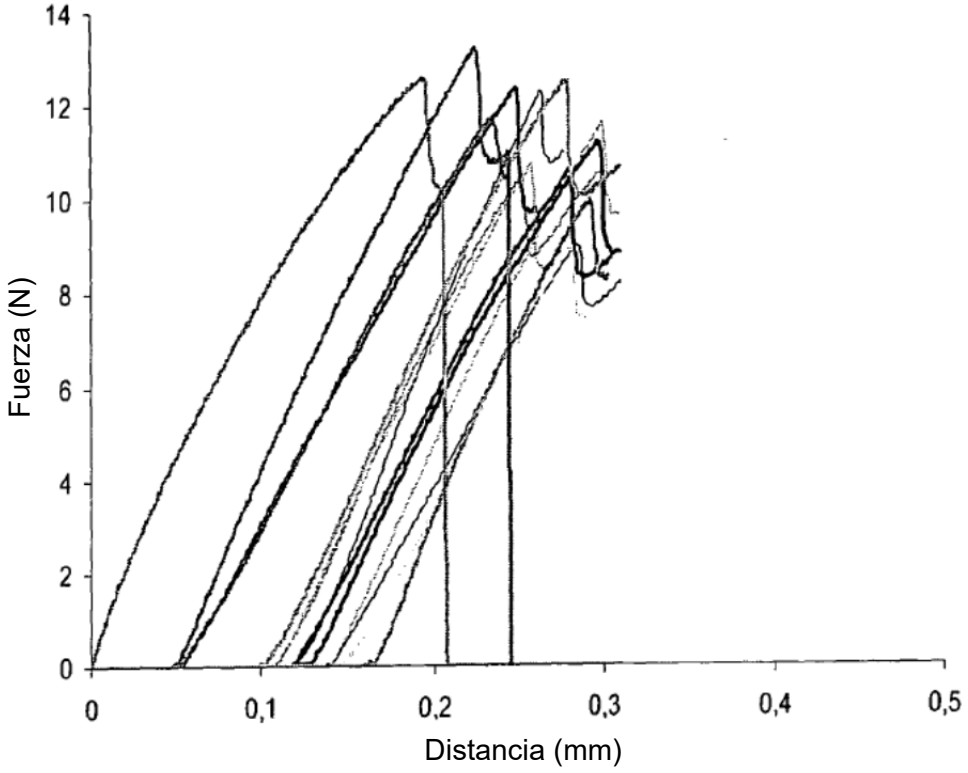


Figura 2 F

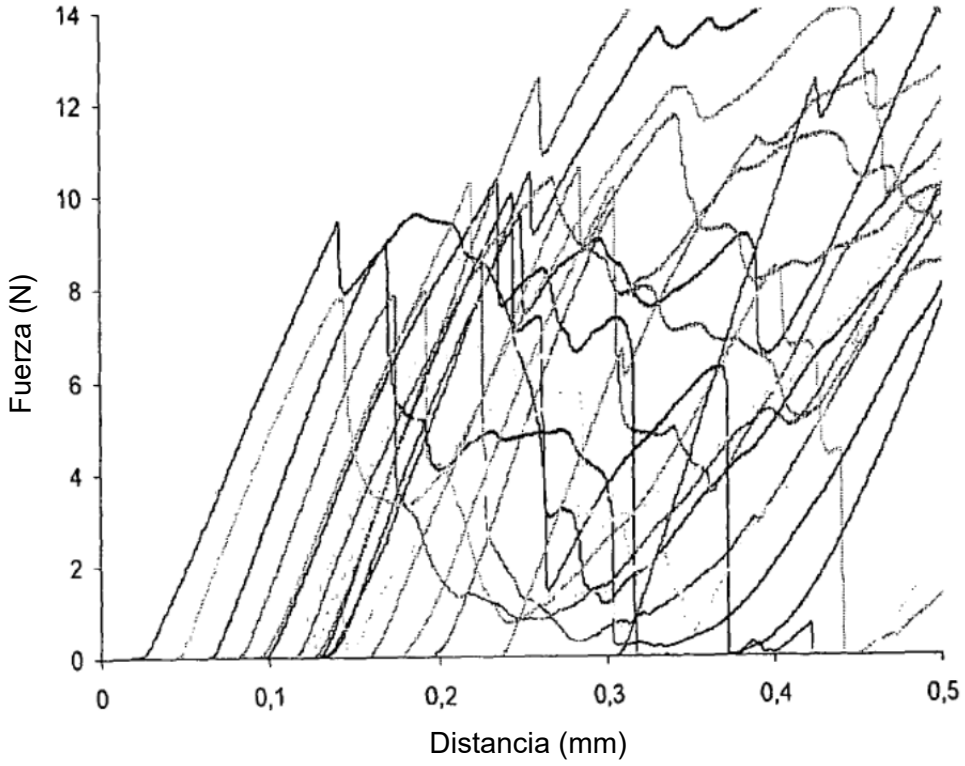


Figura 3

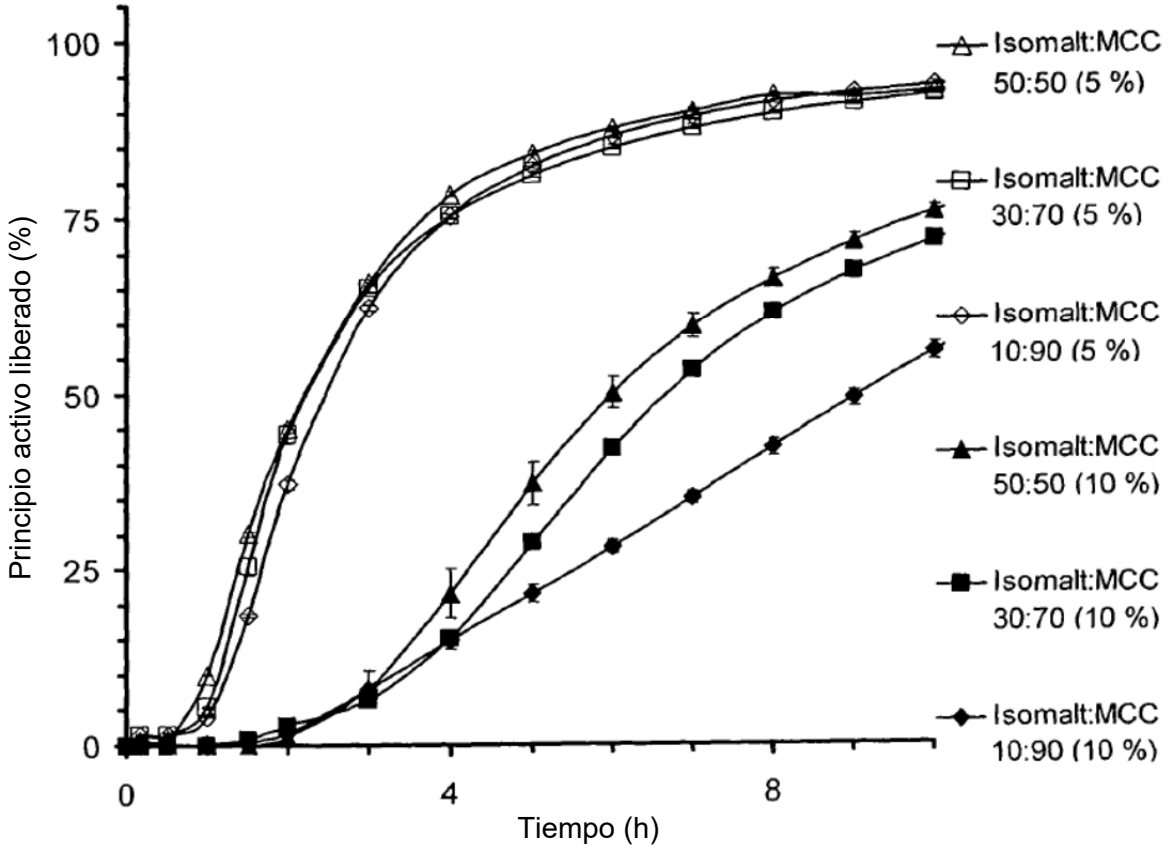

100
75
50
25
0
Principio activo liberado (%)
0
4
8
Tiempo (h)
Isomalt:MCC 50:50 (5 %)
Isomalt:MCC 30:70 (5 %)
Isomalt:MCC 10:90 (5 %)
Isomalt:MCC 50:50 (10 %)
Isomalt:MCC 30:70 (10 %)
Isomalt:MCC 10:90 (10 %)

Figura 4 A

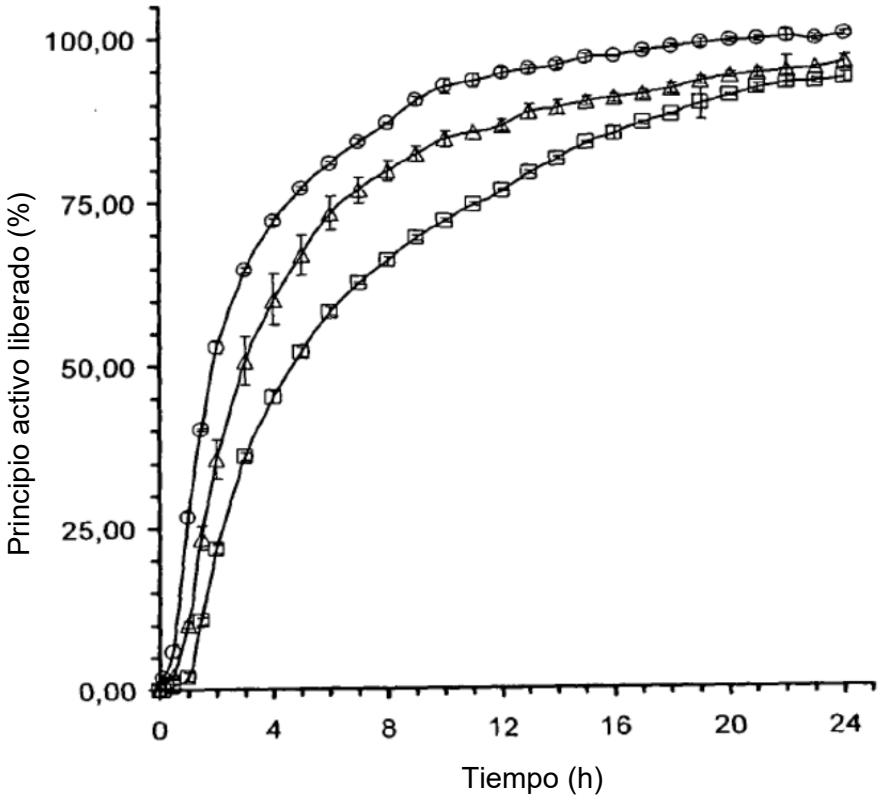


Figura 4 B

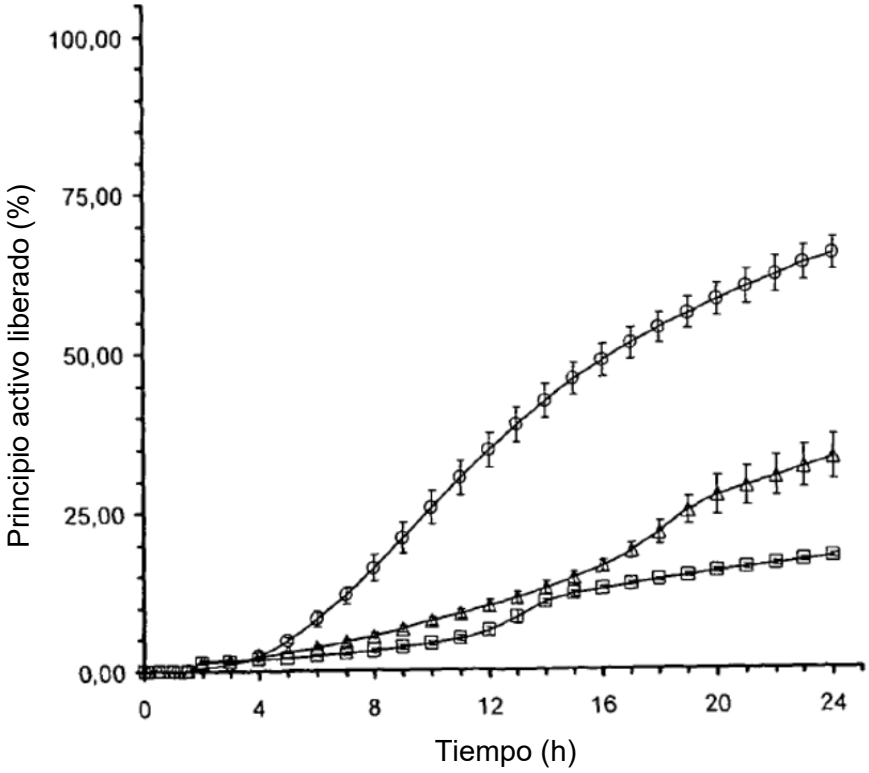


Figura 4 C

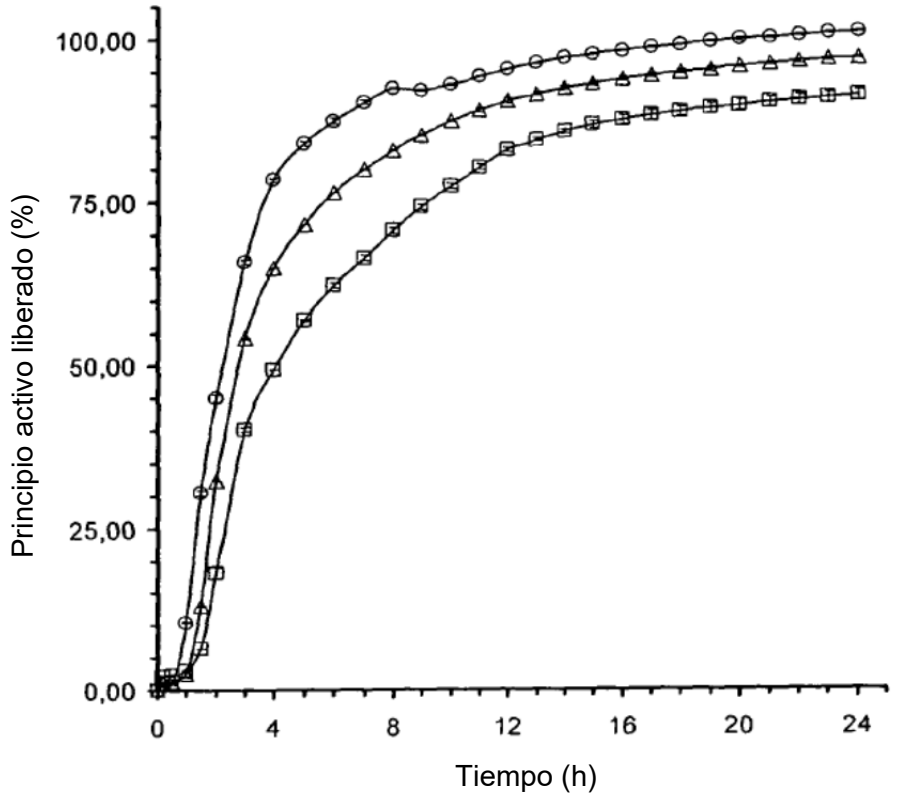


Figura 4 D

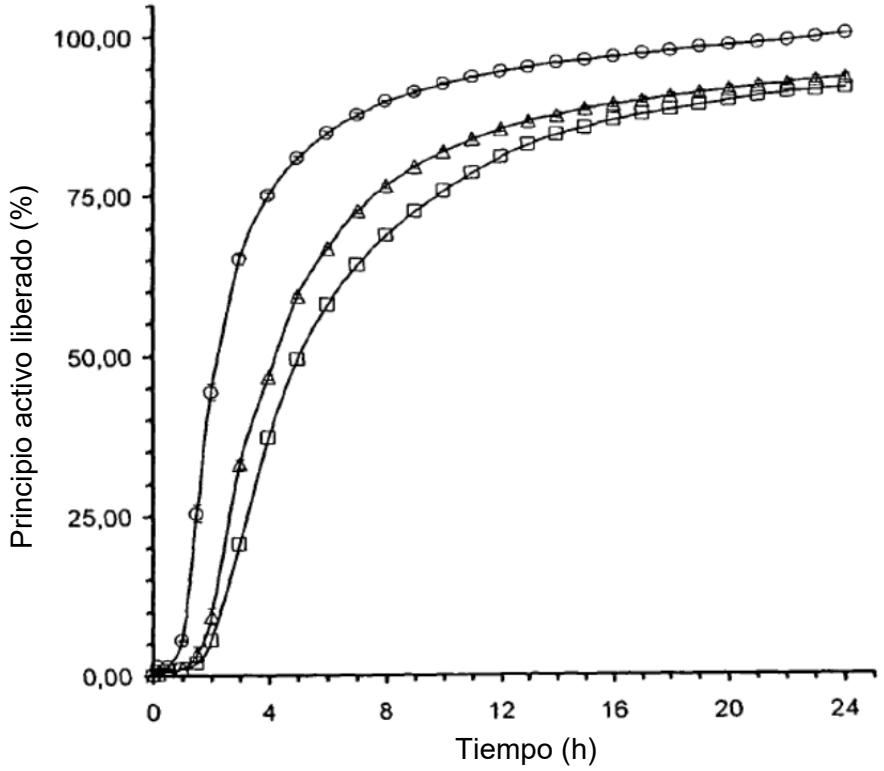


Figura 4 E

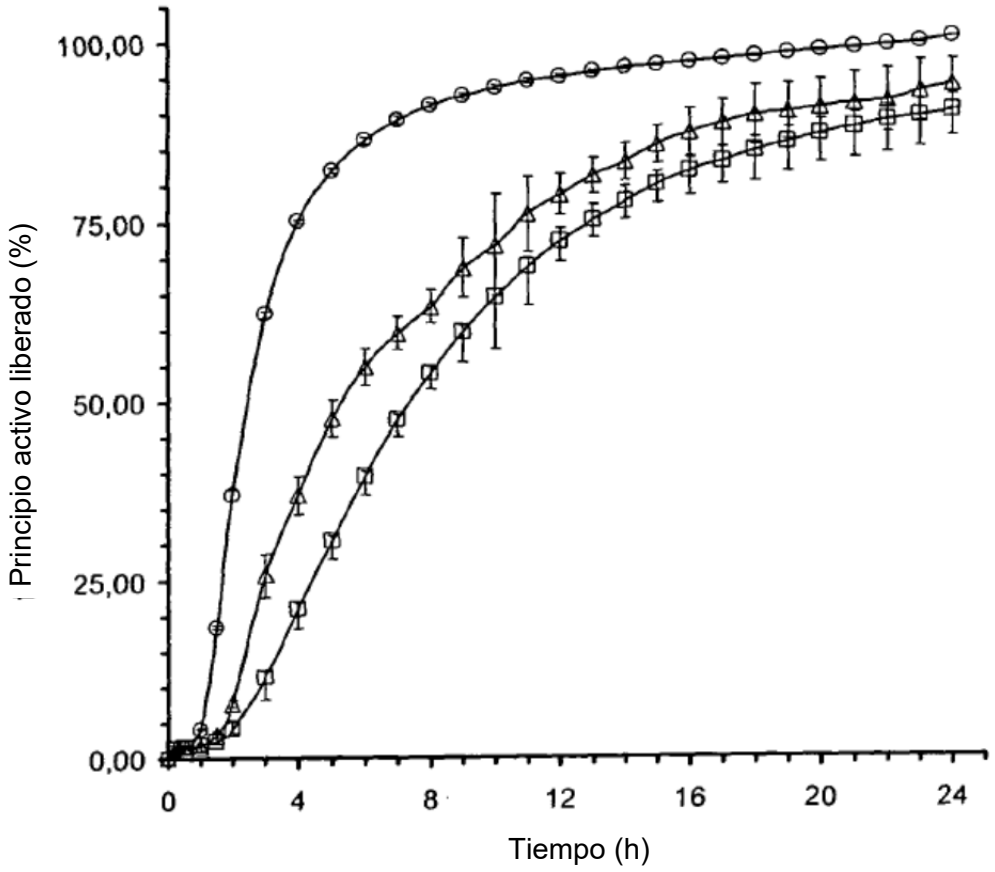

100,00
75,00
50,00
25,00
0,00
Principio activo liberado (%)
0
4
8
12
16
20
24
Tiempo (h)

Figura 5 A

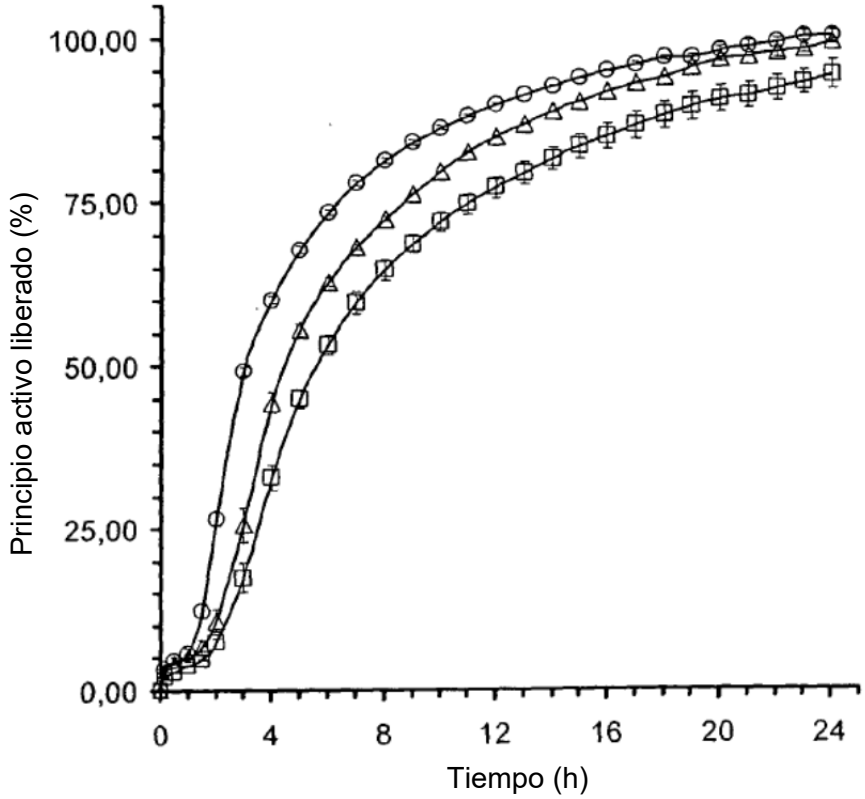


Figura 5 B

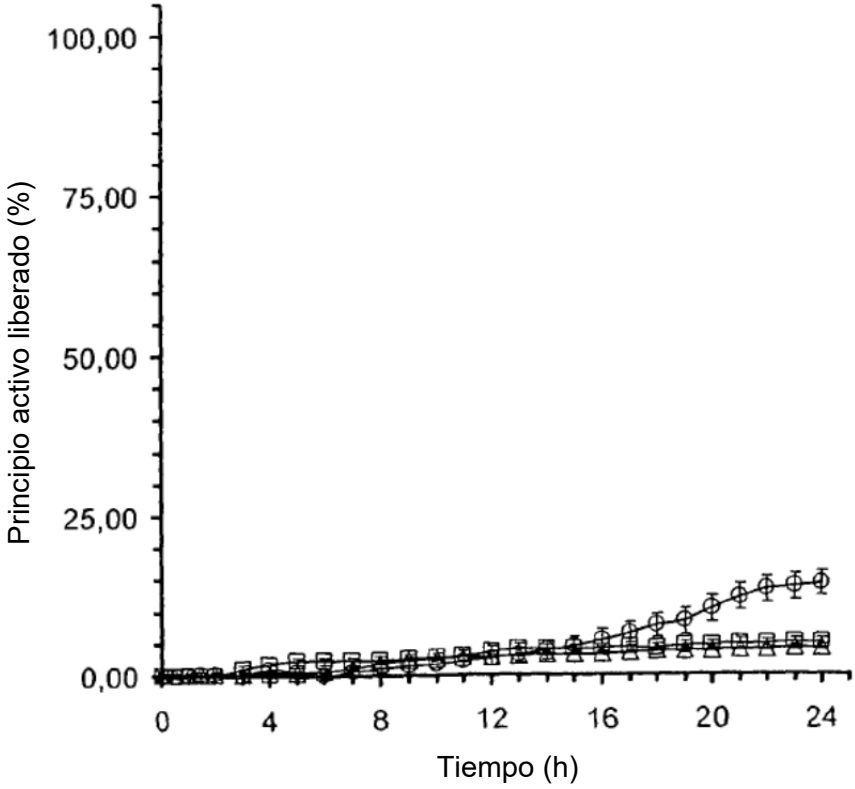


Figura 5 C

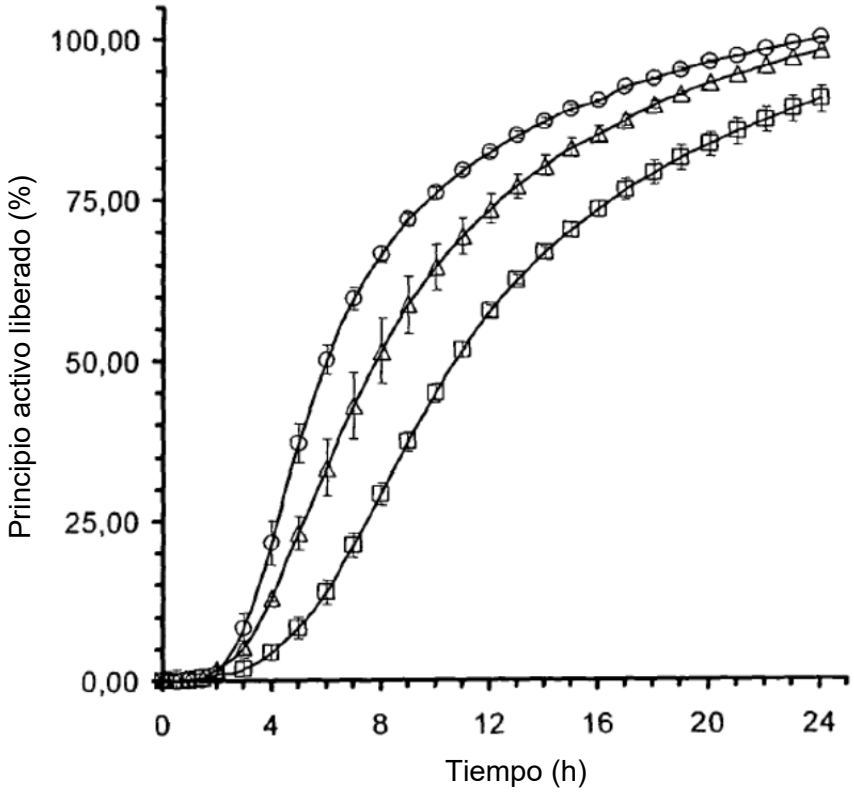


Figura 5 D

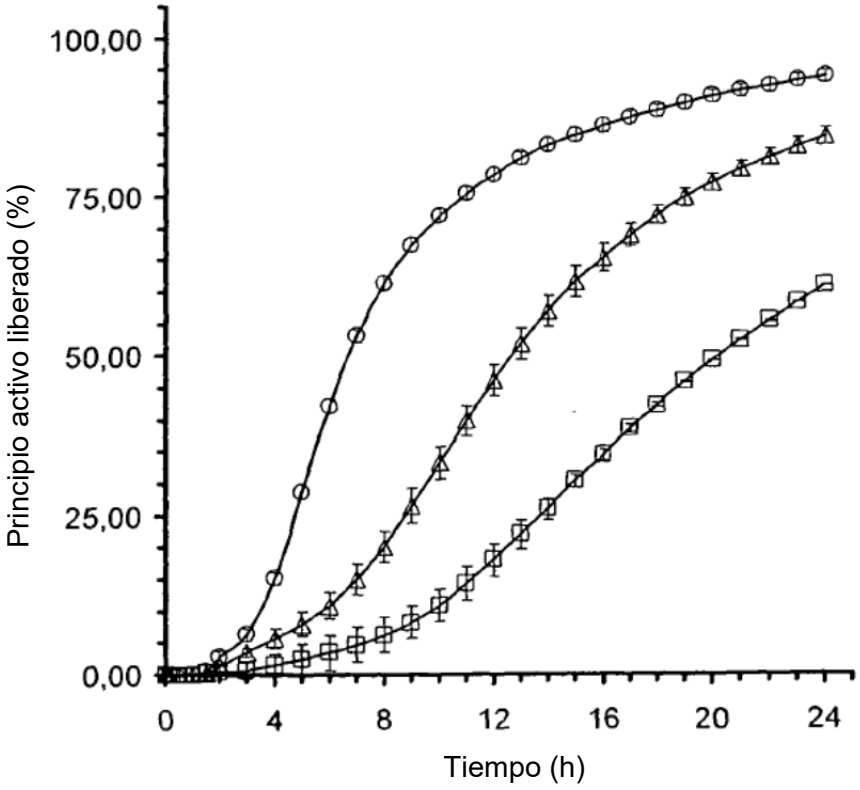
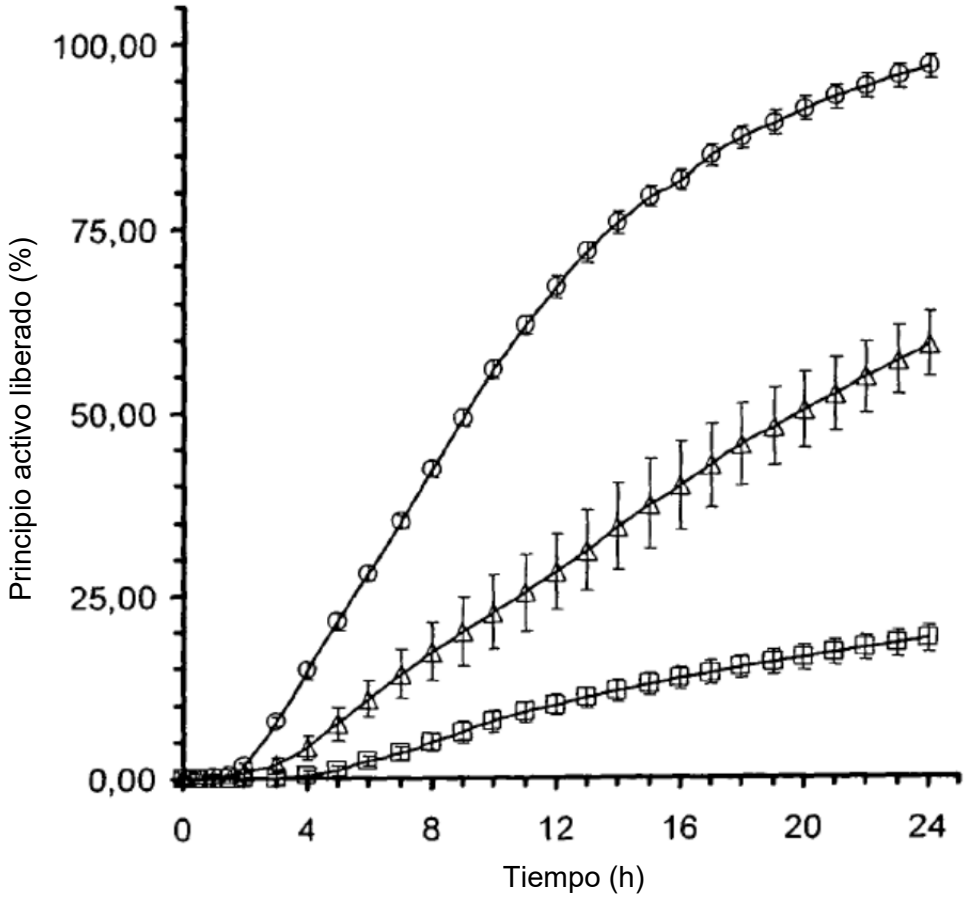


Figura 5 E


100,00
75,00
50,00
25,00
0,00
Principio activo liberado (%)
0
4
8
12
16
20
24
Tiempo (h)