

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 731 598**

51 Int. Cl.:

A61K 9/26 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/575 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.09.2016 PCT/EP2016/071920**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.03.2017 WO17046297**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2016 E 16770468 (3)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2019 EP 3331506**

54 Título: **Formulación pediátrica que comprende ácido biliar**

30 Prioridad:

16.09.2015 EP 15185472
16.09.2015 US 201514855698

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.11.2019

73 Titular/es:

LABORATOIRES C.T.R.S. (100.0%)
63 rue de l'Est
92100 Boulogne-Billancourt , FR

72 Inventor/es:

DESCHAMPS, BERNARD;
FERRY, ANTOINE y
VOGEL, ANDREAS

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

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

ES 2 731 598 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulación pediátrica que comprende ácido biliar

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica pediátrica. Especialmente, esta invención se refiere a la fabricación de gránulos que comprenden un núcleo que comprende un fármaco que tiene un sabor desagradable, que puede ser ácido biliar primario, tal como por ejemplo, ácido cólico, estando dicho núcleo recubierto con un recubrimiento que enmascara el sabor. El propósito de la invención es enmascarar completamente el sabor desagradable del ácido biliar primario, al tiempo que garantiza su disponibilidad en el sitio biológico del duodeno. Los gránulos de la invención se pueden formular adicionalmente en una formulación que puede ser una
10 forma de dosificación, que incluye ya sea cápsula espolvoreable, comprimido dispersable, comprimido bucodispersable, formulación líquida no acuosa o bolsita.

Antecedentes de la invención

15 Los ácidos biliares son ácidos esteroides encontrados predominantemente en la bilis de los mamíferos y otros vertebrados. Los ácidos biliares comprenden ácidos biliares primarios y ácidos biliares secundarios. Los ácidos biliares primarios son el ácido cólico y el ácido quenodesoxicólico. Los principales ácidos biliares secundarios son: ácido desoxicólico, ácido litocólico y ácido ursodesoxicólico.

20 Los ácidos biliares primarios sintetizados por el hígado, se almacenan generalmente en la vesícula biliar, y se descargan en el duodeno, donde emulsionan las grasas dietéticas para permitir su absorción. Los ácidos biliares secundarios resultan de la acción bacteriana de las bacterias intestinales en los ácidos primarios, predominantemente en el colon. Los ácidos biliares primarios y secundarios se someten a circulación enterohepática después de la absorción que se produce en su mayor parte en el íleon.

25 Es conocido en la técnica anterior que los ácidos biliares administrados a mamíferos pueden remediar las deficiencias de ácidos biliares causados por diversas enfermedades del hígado, tal como cálculos biliares, toxicidad hepática debida a metabolitos, toxicidad relacionada con fármacos, cáncer de colon y deficiencia asociada con mala digestión de grasas y lípidos en el intestino.

El ácido cólico es bien conocido para el tratamiento de errores congénitos en la síntesis de ácido biliar primario en bebés, niños y adolescentes. Estas deficiencias en la síntesis de ácidos biliares primarios conducen a insuficiencia hepática y/o a discapacidad neurología progresiva. En algunos países, el ácido cólico también está autorizado para el tratamiento de trastornos peroxisomales, tales como trastornos del espectro zellweger.

30 Sin embargo, un importante inconveniente en el uso terapéutico de los ácidos biliares es que los ácidos biliares requieren la presencia de ciertas condiciones para que sean seguros y efectivos. Otro importante inconveniente en el uso terapéutico de los ácidos biliares, especialmente el ácido cólico, es que los ácidos biliares son muy amargos y este sabor más desagradable no puede ser enmascarado adecuadamente por la mera adición de edulcorantes y/o agentes aromatizantes.

35 El documento US 5,405,621 describe composiciones de ácido biliar secundarias estabilizadas con solución reguladora, específicamente composiciones del ácido ursodesoxicólico, para la ingestión por parte de un mamífero, estas composiciones abordan los siguientes temas: enmascaramiento del gusto y una liberación sostenida en el intestino. Con el fin de aportar una solución a estos problemas, el ácido ursodesoxicólico se administra como una microesfera de ácido ursodesoxicólico estabilizado con solución reguladora asociada con un recubrimiento resistente a los ácidos. De hecho, cuando el ácido ursodesoxicólico se administra de forma exógena al paciente, las condiciones en el estómago, a saber, la presencia de ácido, suministran el ácido ursodesoxicólico insoluble y disminuyen su disponibilidad. La formulación del documento US 5,405,621 aporta una solución permitiendo, a través de su recubrimiento, la desintegración retardada y la liberación sostenida del ácido biliar estabilizado en solución reguladora en el Intestino, mucho después del duodeno, en el sitio de absorción.

45 Sin embargo, US 5,405,621 no se refiere a la cuestión de proporcionar un ácido biliar que tiene que ser liberado en el estómago y biodisponible en el duodeno, y las microesferas descritas en el documento US 5,405,621 no son apropiadas o aplicables de cualquier manera a la terapia con ácido biliar primario para las deficiencias de la síntesis de ácido biliar primario. Por otra parte, una liberación del ácido biliar primario después del estómago induciría una concentración excesiva de ácidos biliares en el colon y causaría efecto secundario indeseable tal como la diarrea.

50 Las formulaciones de ácido cólico actualmente disponibles comercialmente son en forma de cápsulas; están destinadas y concebidas para ser tragadas de una vez, y por consiguiente estas formulaciones no se pueden usar en tratamientos pediátricos o para el tratamiento de pacientes con problemas para tragar. Para bebés y niños que no pueden tragar cápsulas, el tratamiento pediátrico que se usa actualmente es añadir el contenido de la cápsula a la leche, incluida la leche materna extraída, el jugo o el puré de fruta, expone a estos pacientes, especialmente a los
55 pacientes bebés, al sabor desagradable del ácido cólico y al rechazo de los alimentos mezclados con el agente terapéutico.

5 Por lo tanto, las formulaciones de ácido biliar primario, especialmente formulaciones de ácido cólico, para la administración oral que enmascare totalmente el sabor desagradable, y tenga un perfil de disolución de ácido tan eficiente como la forma tragable existente Orphacol®, y hacer que el ácido esté disponible para la acción fisiológica en el duodeno y apropiado para la administración en el tratamiento pediátrico o para pacientes que tienen dificultades para tragar o discapacidad para tragar, actualmente es una necesidad no satisfecha.

Resumen

10 Esta invención aporta una solución a esta necesidad no satisfecha, usando dos ingredientes principales: al menos un ácido biliar primario no regulado y un recubrimiento enmascarador del sabor soluble en fluido gástrico que rodea completamente el ácido biliar primario. También, el solicitante tomó en alta consideración las necesidades de las poblaciones de pacientes interesados, especialmente los pacientes bebés, y diseñó una formulación con la idea de ser la formulación más simple posible, esto es, abarcar el menor número posible de ingredientes y en particular la exclusión de excipientes con posibles efectos nocivos, tales como los conservantes.

15 De este modo, esta invención se refiere a un gránulo que comprende un núcleo, este núcleo que comprende al menos un ácido biliar primario no regulado y al menos un aglutinante; y un recubrimiento que rodea el núcleo, comprendiendo este recubrimiento al menos un compuesto que enmascara el sabor y soluble en fluido gástrico. Según una realización, el ácido biliar primario es el ácido cólico. Según una realización, el núcleo de dicho gránulo comprende además al menos un excipiente, denominado en este documento excipiente A, preferiblemente se selecciona de azúcares, polioles, sales de calcio y polímeros.

20 Según una realización, el al menos un aglutinante, se selecciona a partir de polímeros naturales, polímeros sintéticos, o azúcares.

Según una realización, el al menos un compuesto que enmascara el sabor y soluble en fluido gástrico se selecciona de almidones, polivinilpirrolidonas, gelatina, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, copolímero de ácido metacrílico y combinaciones de los mismos.

25 Según una realización, la cantidad de ácido biliar primario no regulado varía desde 1% p/p a 90% p/p, preferiblemente desde 5% a 80% p/p, más preferiblemente desde 5% p/p a 60% p/p, incluso más preferiblemente desde 10% p/p a 40% p/p en peso respecto al peso total de dicho gránulo.

30 Según una realización, la cantidad de dicho aglutinante varía desde más de 0% p/p a 30% p/p, preferiblemente de más de 0% p/p a 20% p/p, más preferiblemente desde 1% p/p a 10% p/p, en peso del peso total de dicho gránulo. Según una realización, la cantidad de dicho compuesto que enmascara el sabor varía desde 1% p/p a 90% p/p, preferiblemente desde 5% p/p a 50% p/p, más preferiblemente desde 10% p/p a 40% p/p, en peso respecto al peso total de dicho gránulo. Según una realización, la cantidad de dicho excipiente A varía desde 0% p/p a 70% p/p, preferiblemente desde 0% p/p a 60% p/p, más preferiblemente desde 0% p/p a 40% p/p, en peso respecto al peso total de dicho gránulo.

Según una realización, el gránulo de la invención comprende:

- 35
- desde 70% a 80% en peso con respecto al peso total de la formulación de ácido cólico;
 - desde 1% a 10% en peso con respecto al peso total de la formulación de polivinilpirrolidona;
 - desde 10% a 40% en peso con respecto al peso total de la formulación de Poli(metacrilato de butilo-co-(2-dimetilaminoetil) metacrilato-co-metil metacrilato) (1:2:1).

Según otra realización, el gránulo de la invención comprende:

- 40
- desde 10% a 20% en peso con respecto al peso total de la formulación de ácido cólico;
 - desde 50% a 65% en peso con respecto al peso total de la formulación de fosfato dicálcico;
 - desde 2.5% a 12.5% en peso con respecto al peso total de la formulación de polivinilpirrolidona;
 - desde 12.5% a 22.5% en peso con respecto al peso total de la formulación de Poli(metacrilato de butilo-co-(2-dimetilaminoetil) metacrilato-co-metil metacrilato) (1:2:1).

45 Esta invención también se refiere a una formulación que comprende al menos un gránulo de la invención y al menos un excipiente denominado en este documento como excipiente B, que es preferiblemente un diluyente, un disgregante y/o un lubricante. Según una realización, la cantidad de al menos un ácido biliar primario no regulado presente en el gránulo varía desde 1% p/p a 90% p/p, preferiblemente desde 5% p/p a 60% p/p, más preferiblemente desde 10% p/p a 40% p/p en peso respecto al peso total de la formulación. Según una realización de la formulación, la cantidad de dicho compuesto que enmascara el sabor y soluble en fluido gástrico varía desde 1% p/p a 90% p/p, preferiblemente desde 5% p/p a 50% p/p, más preferiblemente desde 10% p/p a 40% p/p, en peso respecto al peso total de la formulación. Según una realización de esta formulación, la cantidad de dicho

50

excipiente B varía desde más del 0% p/p a 90% p/p, preferiblemente desde 5% p/p a 70% p/p, más preferiblemente desde 10% p/p a 60% p/p, en peso respecto al peso total de la formulación. Según una realización, la distribución del tamaño de partícula de los gránulos en la formulación varía desde 30 µm a 1 000 µm, preferiblemente desde 30 µm a 710 µm, más preferiblemente desde 90 µm a 500 µm, incluso más preferiblemente desde 125 µm a 355 µm.

5 Según una realización, la distribución del tamaño de partícula de dichos gránulos varía desde 30 µm a 1 000 µm, preferiblemente desde 30 µm a 710 µm, más preferiblemente desde 90 µm a 500 µm, incluso más preferiblemente desde 125 µm a 500 µm.

Según una realización, la formulación comprende:

- desde 10% a 20% en peso con respecto al peso total de la formulación de ácido cólico;
- 10 - desde 1% a 12% en peso con respecto al peso total de la formulación de manitol;
- desde 1% a 12% en peso con respecto al peso total de la formulación de celulosa microcristalina;
- desde 0.01% a 1.5% en peso con respecto al peso total de la formulación de hidroxilpropilcelulosa;
- desde 8% a 18% en peso con respecto al peso total de la formulación de Poli(metacrilato de butilo-co-(2-dimetil aminoetil) metacrilato-co-metil metacrilato) (1:2:1);
- 15 - desde 43% a 53% en peso con respecto al peso total de la formulación de celulosa microcristalina;
- desde 0% a 10% en peso con respecto al peso total de la formulación de croscarmelosa de sodio;
- desde 0% a 10% en peso con respecto al peso total de la formulación de estearato de magnesio.

20 Esta invención también se refiere a un procedimiento para la fabricación de al menos un gránulo de la invención que comprende mezcla de al menos un ácido biliar primario no regulado con al menos un aglutinante; granulación del dicho al menos un ácido biliar primario no regulado con al menos un aglutinante usando una granulación en húmedo y secando los gránulos obtenidos; y luego recubriendo los dichos gránulos con al menos un compuesto que enmascara el sabor y soluble en fluido gástrico.

25 Esta invención también se refiere a un procedimiento para la fabricación de una formulación de la invención que comprende la mezcla de al menos un ácido biliar primario no regulado con al menos un aglutinante; granulación del dicho al menos un ácido biliar primario no regulado con al menos un aglutinante usando granulación en húmedo y secado de los gránulos obtenidos; luego recubriendo dichos gránulos con al menos un compuesto que enmascara el sabor y soluble en fluido gástrico, y luego mezcla de al menos un ácido biliar primario no regulado con al menos un excipiente, denominado excipiente B.

Según una realización, el procedimiento para la fabricación de una formulación de la invención consta de:

- 30 a) Mezcla de al menos un ácido biliar primario no regulado, especialmente ácido cólico no regulado con al menos un excipiente A;
- b) Granulación de dicho al menos un ácido biliar primario no regulado, especialmente ácido cólico no regulado con él al menos un excipiente A usando una granulación en húmedo en presencia de al menos un aglutinante;
- 35 c) Secado de los dichos gránulos que contienen al menos uno de los gránulos de ácido biliar primario no regulado, especialmente gránulos de ácido cólico no regulado;
- d) Calibración de dicho al menos uno de los gránulos de ácido biliar primario no regulado, especialmente los gránulos de ácido cólico no regulado;
- e) Recubrimiento de dicho al menos uno de los gránulos de ácido biliar primario no regulado, especialmente los gránulos de ácido cólico no regulado con al menos un compuesto que enmascara el sabor y soluble en fluido gástrico;
- 40 f) Secado del dicho recubrimiento de al menos uno de los gránulos de ácido biliar primario no regulado, especialmente gránulos de ácido cólico no regulado, recubiertos;
- g) Calibración del dicho recubrimiento de al menos uno de los gránulos de ácido biliar primario no regulado, especialmente gránulos de ácido cólico no regulado recubiertos;
- 45 h) Mezcla del dicho recubrimiento de al menos uno de los gránulos de ácido biliar primario no regulado, especialmente los gránulos de ácido cólico no regulado con al menos un excipiente B; y
- i) Formación de comprimidos de la mezcla final para obtener comprimidos dispersables u orodispersables o llenado de la mezcla final en cápsulas para espolvorear o bolsitas.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un gránulo de la invención o una formulación de la invención. La presente invención se refiere además a un medicamento que comprende al menos un gránulo de la invención o una formulación de la invención.

- 5 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un gránulo de la invención o una formulación de la invención o una composición farmacéutica de la invención que comprende una cantidad eficaz de ácido biliar primario para uso en el tratamiento de un paciente que padece una deficiencia en la síntesis de ácido biliar primario.

Esta invención también se refiere a una forma de dosificación unitaria que comprende un recipiente que contiene al menos un gránulo o una formulación de la invención.

Definiciones

- 10 En la presente invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

- "Aglutinante" se refiere al adhesivo farmacéutico disuelto en agua o solvente e incluido en el procedimiento de granulación en húmedo. El aglutinante forma un enlace con los polvos durante el procedimiento de granulación.

- "Núcleo" se refiere a la parte central o más interna.

- 15 - "Polímero de tipo Eudragit®" se refiere a poli(met)acrilatos para aplicaciones farmacéuticas descritas en Ph.Eur como copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo, dispersión de copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, copolímero de metacrilato butilado básico, copolímero de metacrilato de amonio, dispersión de poliacrilato.

- 20 - "Excipiente" se refiere a una sustancia natural o sintética formulada junto con el ingrediente activo de un medicamento. Incluidas con el propósito de aumentar las formulaciones que contienen ingredientes activos potentes (de este modo a menudo denominados "agentes de carga", "rellenos" o "diluyentes"), o para conferir una mejora terapéutica en el ingrediente activo en la forma de dosificación final, tal como facilitar la absorción o solubilidad del fármaco.

- "Compuesto que enmascara el sabor y soluble en fluido gástrico" se refiere a un compuesto que enmascara el sabor que es soluble a el pH del fluido gástrico.

- 25 - "Granulación" se refiere al acto o procedimiento en el cual las partículas de polvo primario se hacen para adherirse para formar entidades de multipartículas más grandes, llamadas gránulos.

- "Gránulo" se refiere a entidades de multipartículas.

- "Ácido biliar primario" se refiere al ácido cólico y al ácido quenodesoxicólico.

- 30 - "Compuesto que enmascara el sabor" se refiere a un compuesto usado para enmascarar el sabor amargo y/o desagradable del ingrediente activo.

- "Ácido biliar primario no regulado" se refiere a un ácido biliar primario que no se neutraliza por una sal reguladora.

Descripción detallada

- 35 En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un gránulo que comprende: (1) un núcleo que comprende (i) al menos un ácido biliar primario no regulado, especialmente ácido cólico no regulado y (ii) al menos un aglutinante; y (2) un recubrimiento que rodea completamente el núcleo, comprendiendo dicho recubrimiento al menos un compuesto que enmascara el sabor y soluble en fluido gástrico. Según una realización, el núcleo comprende además al menos un excipiente (excipiente A).

- 40 Según una realización, el gránulo de la invención comprende o consiste en: (1) un núcleo que consiste en (i) al menos un ácido biliar primario no regulado, especialmente ácido cólico no regulado, (ii) un aglutinante y opcionalmente (iii) al menos un excipiente (excipiente A); y (2) un recubrimiento que consiste en un compuesto que enmascara el sabor y soluble en fluido gástrico.

Según una primera realización, el núcleo del gránulo comprende al menos un ácido biliar primario no regulado, especialmente el ácido cólico no regulado y al menos un aglutinante, preferiblemente seleccionado de polímero natural, polímero sintético o azúcar.

- 45 Según una segunda realización, el núcleo de dicho gránulo comprende al menos uno al menos un ácido biliar primario no regulado, especialmente al menos un ácido cólico no regulado y al menos un aglutinante, preferiblemente seleccionado de polímero natural, polímero sintético o azúcar y al menos un excipiente (excipiente A) preferiblemente seleccionado de azúcares, polioles, sales de calcio y polímeros.

Según una tercera realización, el gránulo de la invención consta de: (1) un núcleo que consiste en (i) al menos un ácido biliar primario no regulado, especialmente ácido cólico no regulado, (ii) un aglutinante y (iii) al menos un excipiente (excipiente A); y (2) un recubrimiento que consiste en un compuesto que enmascara el sabor y soluble en fluido gástrico.

- 5 Según una realización, al menos un ácido biliar primario no regulado se selecciona de ácido cólico no regulado y ácido quenodesoxicólico no regulado. En una realización preferida, el ácido biliar primario no regulado es ácido cólico no regulado.

Según una realización, el al menos un aglutinante se puede seleccionar de polímero natural, polímero sintético o azúcar. Según una realización, el al menos un aglutinante se selecciona de almidón, almidón pregelatinizado, gelatina, acacia, ácido alginico, alginato de sodio, polivinilpirrolidona (PVP), metilcelulosa, hidroxilpropilcelulosa (HPC), hipromelosa (HPMC), carboximetilcelulosa de sodio (Na-CMC), etilcelulosa, glucosa, sacarosa, sorbitol y combinaciones de los mismos. Según una realización, el aglutinante se selecciona de polivinilpirrolidona (PVP) o hidroxilpropilcelulosa (HPC). Según una realización, el aglutinante es polivinilpirrolidona (PVP). Según una realización, el aglutinante es hidroxilpropilcelulosa (HPC).

15 Según una realización, el al menos un excipiente A se selecciona de azúcares, poliol s, sales de calcio y polímeros. Según una realización, el excipiente A o combinaciones de excipientes A se seleccionan de sacarosa, lactosa, maltosa, lactulosa, trehalosa, celobiosa, melibiosa, isomaltosa, glicerol, eritriol, xilitol, arabitol, ribitol, sorbitol, dulcitol, manitol, volemitol, maltitol, isomaltitol, lactitol, carbonato de calcio, fosfato dicálcico, fosfato tricálcico, celulosa microcristalina y combinaciones de los mismos. Según una realización, el excipiente A o combinaciones de los excipientes A se seleccionan entre celulosa microcristalina, manitol y fosfato dicálcico. Según una realización, el excipiente A o combinaciones de excipientes A es una combinación de celulosa microcristalina y manitol. Según una realización, el excipiente A es fosfato dicálcico.

Según una realización el compuesto que enmascara el sabor y soluble en fluido gástrico se selecciona de almidones, polivinilpirrolidonas, gelatina, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metil celulosa, copolímero de ácido metacrílico y celulosa microcristalina y combinaciones de los mismos. Según una realización, el al menos un compuesto que enmascara el sabor y soluble en fluido gástrico se selecciona de polímeros de tipo Eudragit® (Evonik Industries AG, Darmstadt, Alemania), carboximetilcelulosa de sodio (Na-CMC), polivinilpirrolidona, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metil celulosa, celulosa microcristalina acetato de polivinilo, policarbofilo, ácido poliacrílico, éteres de celulosa, éster de celulosa, acetato de polivinilo, acrilato de metilo, metacrilato de hidroxietilo, piridina de vinilo y combinaciones de los mismos. Según una realización, el compuesto que enmascara el sabor y soluble en fluido gástrico se selecciona preferiblemente de polímeros de tipo E de Eudragit®, más preferiblemente seleccionados de Eudragit® E PO, Eudragit® E100 o Eudragit® E12.5, incluso más preferiblemente seleccionados de Eudragit® E PO. Según una realización, el al menos un compuesto que enmascara el sabor y soluble en fluido gástrico se selecciona preferiblemente de copolímero básico de metacrilato butilado o copolímero de metacrilato de amonio, más preferiblemente seleccionado de Poli(metacrilato de butilo-co-(2- demetilaminoetil) metacrilato-co-metil metacrilato) 1:2:1, Poli(metacrilato de butilo-co-(2-dimetilaminoetil) metacrilato-co-metil metacrilato) 1:2:1 o Poli(metacrilato de butilo-co-(2-dimetilaminoetil) metacrilato-co-metil metacrilato) (1:2:1). Según una realización preferida, el al menos un compuesto que enmascara el sabor y soluble en fluido gástrico es Eudragit® E PO (Poli(metacrilato de butilo-co-(2-dimetilaminoetil) metacrilato-cometil metacrilato) (1:2:1)).

Según una realización, el gránulo de la invención comprende:

- ácido cólico;
- polivinilpirrolidona;
- Poli(metacrilato de butilo-co-(2-dimetilaminoetil) metacrilato-co-metil metacrilato) (1:2:1).

45 Según otra realización, el gránulo de la invención comprende:

- ácido cólico;
- fosfato dicálcico;
- polivinilpirrolidona;
- Poli(metacrilato de butilo-co-(2-dimetilaminoetil) metacrilato-co-metil metacrilato) (1:2:1).

50 Según otra realización, el gránulo de la invención comprende:

- ácido cólico;
- manitol;

- celulosa microcristalina;
- hidroxilpropilcelulosa;
- Poli(metacrilato de butilo-co-(2-dimetilaminoetil) metacrilato-co-metil metacrilato) (1:2:1).

5 Según una realización, la distribución del tamaño de partícula de dichos gránulos varía desde 30 μm a 1 000 μm , preferiblemente desde 30 μm a 710 μm , más preferiblemente desde 90 μm a 500 μm , incluso más preferiblemente desde 125 μm a 500 μm .

Según una realización, la cantidad de ácido biliar primario no regulado varía desde 1% p/p a 90% p/p, preferiblemente desde 5% a 80% p/p, más preferiblemente desde 5% p/p a 60% p/p, incluso más preferiblemente desde 10% p/p a 40% p/p en peso respecto al peso total de dicho gránulo.

10 Según una realización preferida, la cantidad de ácido biliar primario no regulado varía desde 1% p/p a 90% p/p, preferiblemente desde 5% a 80% p/p, más preferiblemente desde 50% a 80% p/p en peso respecto al peso total de dicho gránulo cuando el gránulo consiste en un núcleo que consiste en un ácido biliar primario no regulado y un aglutinante, y un recubrimiento.

15 Según otra realización preferida, la cantidad de ácido biliar primario no regulado varía desde 1% p/p a 90% p/p, más preferiblemente desde 5% p/p a 60% p/p, incluso más preferiblemente desde 10% p/p a 40% p/p en peso respecto al peso total de dicho gránulo cuando el gránulo consiste en un núcleo que consiste en un ácido biliar primario no regulado, un excipiente y un aglutinante, y un recubrimiento.

20 Según una realización, la cantidad de dicho aglutinante varía desde más de 0% p/p a 30% p/p, preferiblemente desde más de 0% p/p a 20% p/p, más preferiblemente desde 1% p/p a 10% p/p, en peso respecto al peso total de dicho gránulo.

Según una realización, la cantidad de dicho compuesto que enmascara el sabor varía desde 1% p/p a 90% p/p, preferiblemente desde 5% p/p a 50% p/p, más preferiblemente desde 10% p/p a 40% p/p, en peso respecto al peso total de dicho gránulo.

25 Según una realización, la cantidad de dicho excipiente A varía desde 0% p/p a 70% p/p, preferiblemente desde 0% p/p a 60% p/p, más preferiblemente desde 0% p/p a 40% p/p, en peso respecto al peso total de dicho gránulo.

Según la invención, el recubrimiento que enmascara el sabor y soluble en fluido gástrico no se solubiliza tras el contacto de los gránulos de la invención con la cavidad oral (pH 6.5 a 7.4), y previene la liberación de ácido biliar primario, especialmente ácido cólico, evitando por lo tanto cualquier percepción de amargura. En el momento de la llegada al estómago, el pH entre 1 y 5 solubiliza el recubrimiento liberando así el ácido biliar primario.

30 Es fácilmente comprensible que esta invención, en un segundo aspecto, se refiere también a una formulación que comprende al menos un ácido biliar primario no regulado, especialmente ácido cólico, para administración oral, en la que el sabor desagradable del ácido biliar primario, especialmente el ácido cólico, está completamente enmascarado, esto es, no es perceptible en la boca. En una realización, la formulación abarca al menos un gránulo como se describe en este documento anteriormente. Según una realización, la formulación comprende o consiste en una composición que comprende gránulos de la invención y al menos un excipiente B.

35 Según una realización, el al menos un excipiente B se selecciona a partir de al menos un diluyente, por lo menos una disgregante y al menos un lubricante o una combinación de los mismos. Según una realización, el al menos un excipiente B se selecciona entre azúcares, polioles, sales de calcio, polímeros naturales, polímeros sintéticos, lubricantes hidrófobos o hidrófilos.

40 Según una realización, el al menos un diluyente se selecciona de azúcares, polioles, sales de calcio y polímeros. Según una realización, el al menos un diluyente se selecciona de sacarosa, lactosa, maltosa, lactulosa, trehalosa, celobiosa, melibiosa, isomaltosa, glicerol, eritriol, xilitol, arabitol, ribitol, sorbitol, dulcitol, manitol, volemitol, maltitol, isomaltitol, lactitol, carbonato de calcio, fosfato dicálcico, fosfato tricálcico, celulosa microcristalina y combinaciones de los mismos, preferiblemente se selecciona de celulosa microcristalina, maltitol y combinaciones de los mismos.

45 Según una primera realización, el diluyente es celulosa microcristalina. Según una segunda realización, el diluyente es maltitol

Según una realización, el al menos un disgregante se selecciona de polímero natural o polímero sintético. Según una realización, el al menos un disgregante se selecciona de povidona, crospovidona, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, metilcelulosa, almidón, almidón pregelatinizado, almidón carboximetilo, ácido algínico, alginato de sodio. Según una realización, el disgregante es preferiblemente crospovidona o croscarmelosa de sodio. Según una realización, el agente disgregante es preferiblemente croscarmelosa de sodio.

50 Según una realización, el al menos un lubricante se selecciona de lubricantes hidrófobos o hidrófilos. Según una realización, el al menos un lubricante se selecciona de ácido esteárico, estearato de magnesio, estearil fumarato de

sodio. Según una realización, el al menos un lubricante es preferiblemente estearil fumarato de sodio o estearato de magnesio. Según una realización, el al menos un lubricante es estearato de magnesio. Según una realización, el al menos un lubricante es estearil fumarato de sodio.

5 Según una realización, el al menos un excipiente B es una combinación de celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio.

Según una realización, la formulación comprende:

- ácido cólico;

- manitol;

- celulosa microcristalina;

10 - hidroxilpropilcelulosa;

- Poli(metacrilato de butilo-co-(2-dimetilaminoetil) metacrilato-co-metil metacrilato) (1:2:1);

- celulosa microcristalina;

- croscarmelosa de sodio;

- estearato de magnesio.

15 Según otra realización, la formulación comprende:

- ácido cólico;

- manitol;

- celulosa microcristalina;

- hidroxilpropilcelulosa;

20 - Poli(metacrilato de butilo-co-(2-dimetilaminoetil) metacrilato-co-metil metacrilato) (1:2:1);

- celulosa microcristalina;

- croscarmelosa de sodio;

- estearil fumarato de sodio.

25 Según una realización, la cantidad de al menos un ácido biliar primario no regulado, especialmente ácido cólico no regulado, varía desde 1% p/p a 90% p/p, preferiblemente desde 5% p/p a 60% p/p, más preferiblemente desde 10% p/p a 40% p/p en peso respecto al peso total de la formulación.

Según una realización, la cantidad de dicho aglutinante varía desde más de 0% p/p a 30% p/p, preferiblemente desde más de 0% p/p a 20% p/p, más preferiblemente desde más de 0.5% p/p a 10% p/p, en peso respecto al peso total de la formulación.

30 Según una realización, la cantidad de dicho compuesto que enmascara el sabor varía desde 1% p/p a 90% p/p, preferiblemente desde 2% p/p a 50% p/p, más preferiblemente desde 2% p/p a 25% p/p en peso respecto al peso total de la formulación.

35 Según una realización, la cantidad de dicho excipiente A que varía desde 0% p/p a 90% p/p, preferiblemente desde 5% p/p a 80% p/p, más preferiblemente desde 5% p/p a 70% p/p, incluso más preferiblemente desde 10% p/p a 60% p/p, en peso respecto al peso total de la formulación.

Según una realización, la cantidad de dicho excipiente B que varía desde más de 0% p/p a 90% p/p, preferiblemente desde 5% p/p a 70% p/p, más preferiblemente desde 10% p/p a 60% p/p, en peso respecto al peso total de la formulación.

40 Según una realización, la cantidad de dicho diluyente que varía desde 0% p/p a 90% p/p, preferiblemente desde 5% p/p a 70% p/p, más preferiblemente desde 10% p/p a 60% p/p, en peso respecto al peso total de la formulación.

Según una realización, la cantidad de dicho disgregante que varía desde 0% p/p a 15% p/p, preferiblemente desde 2% p/p a 12% p/p, más preferiblemente desde 2% p/p a 10% p/p, en peso respecto al peso total de la formulación.

Según una realización, la cantidad de dicho lubricante que varía desde 0% p/p a 10% p/p, preferiblemente desde 0.1% p/p a 5% p/p, más preferiblemente desde 0.25% p/p a 2% p/p, en peso respecto al peso total de la formulación.

En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de al menos un gránulo de la invención que comprende al menos un aglutinante en el que las etapas se llevan a cabo en el siguiente orden:

- 5 a1. Mezcla de al menos un ácido biliar primario no regulado;
- b1. Granulación del dicho al menos un ácido biliar primario no regulado con él al menos un aglutinante;
- c1. Recubrimiento de los dichos gránulos con al menos un compuesto que enmascara el sabor y soluble en fluido gástrico.
- 10 Según una primera realización, las etapas de dicho procedimiento para la fabricación de al menos un gránulo de la invención que comprenden al menos un excipiente A y al menos un aglutinante se llevan a cabo en el siguiente orden:
- a2. Mezcla de al menos un ácido biliar primario no regulado con al menos un excipiente A y al menos un aglutinante;
- b2. Granulación del dicho al menos un ácido biliar primario no regulado con él al menos un excipiente A y el al menos un aglutinante;
- 15 c2. Recubrimiento de los dichos gránulos con al menos un compuesto que enmascara el sabor y soluble en fluido gástrico.
- Según una realización, los gránulos obtenidos después de la etapa de granulación tienen una distribución de tamaño de partícula que varía desde 10 μm a 710 μm , preferiblemente desde 10 μm a 500 μm , más preferiblemente desde 30 μm a 355 μm , incluso más preferiblemente desde 125 μm a 250 μm .
- 20 En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de una formulación de la invención que comprende las siguientes etapas:
- Mezcla de al menos un ácido biliar primario no regulado con al menos un aglutinante y opcionalmente al menos un excipiente A;
- 25 - Granulación del dicho al menos un ácido biliar primario no regulado, el al menos un aglutinante y opcionalmente con él al menos un excipiente A;
- Recubrimiento de los dichos gránulos con al menos un compuesto que enmascara el sabor y soluble en fluido gástrico;
 - Mezcla del recubrimiento de al menos un gránulo de ácido biliar primario no regulado, con al menos un excipiente B.
- 30 Según una primera realización, las etapas de dicho procedimiento para la fabricación de una formulación de la invención que comprende al menos un gránulo que comprende además al menos un aglutinante se llevan a cabo en el siguiente orden:
- a3. Mezcla de al menos un ácido biliar primario no regulado;
- b3. Granulación del dicho al menos un ácido biliar primario no regulado con él al menos un aglutinante;
- 35 c3. Recubrimiento de los dichos gránulos con al menos un compuesto que enmascara el sabor y soluble en fluido gástrico;
- d3. Mezcla del recubrimiento de al menos uno de los gránulos de ácido biliar primario no regulado, con al menos un excipiente B.
- 40 Según una segunda realización, las etapas de dicho procedimiento para la fabricación de una formulación de la invención que comprende al menos un gránulo que comprende además al menos un excipiente A se llevan a cabo en el siguiente orden:
- a4. Mezcla de al menos un ácido biliar primario no regulado con al menos un excipiente A y al menos un aglutinante;
- b4. Granulación del dicho al menos un ácido biliar primario no regulado con él al menos un excipiente A y el al menos un aglutinante;
- 45 c4. Recubrimiento de los dichos gránulos con al menos un compuesto que enmascara el sabor y soluble en fluido gástrico;

d4. Mezcla del recubrimiento de al menos uno de los gránulos de ácido biliar primario no regulado, con al menos un excipiente B.

Según una realización, el procedimiento de la invención puede comprender además una etapa de calibración de los al menos uno de los gránulos de ácido biliar primario no regulado antes del recubrimiento.

5 Según una realización, el procedimiento de la invención puede comprender además una etapa de secado al menos uno de los gránulos recubiertos de ácido biliar primario no regulado después del recubrimiento.

10 Según una realización, el procedimiento de la invención puede comprender además una etapa de calibración de los al menos uno de los gránulos de ácido biliar primario no regulado después del recubrimiento. Según una realización, la calibración de al menos uno de los gránulos de ácido biliar primario no regulado después del recubrimiento se realiza después de la etapa de secado.

Según una realización, el procedimiento de la invención puede comprender además una etapa final de formación de comprimidos de la mezcla final para obtener comprimidos dispersables u orodispersables o llenado de la mezcla final en cápsulas para espolvorear o bolsitas.

Según una realización preferida, el procedimiento para fabricar una formulación de la invención consiste en:

15 a5. Mezcla de al menos un ácido biliar primario no regulado, especialmente ácido cólico no regulado con al menos un excipiente A;

b5. Granulación del dicho al menos un ácido biliar primario no regulado, especialmente ácido cólico no regulado con él al menos un excipiente A usando granulación en húmedo en presencia de al menos un aglutinante;

20 c5 Secado de dicho gránulo que contiene al menos uno de los gránulos de ácido biliar primario no regulado, especialmente gránulos de ácido cólico no regulado;

d5 Calibración de dicho recubrimiento de al menos un gránulo de ácido biliar primario no regulado, especialmente los gránulos de ácido cólico no regulado;

25 e5. Recubrimiento de dicho recubrimiento de al menos un gránulo de ácido biliar primario no regulado, especialmente gránulos de ácido cólico no regulado con al menos un compuesto que enmascara el sabor y soluble en fluido gástrico;

f5 Secado de dicho recubrimiento de al menos un gránulo de ácido biliar primario no regulado, especialmente gránulos de ácido cólico no regulado recubiertos;

g5 Calibración de dicho recubrimiento de al menos un gránulo de ácido biliar primario no regulado, especialmente gránulos de ácido cólico no regulado recubiertos;

30 h5 Mezcla de dicho recubrimiento de al menos un gránulo de ácido biliar primario no regulado, especialmente gránulos de ácido cólico no regulado con al menos un excipiente B; y

i5. Formación de comprimidos de la mezcla final para obtener comprimidos dispersables u orodispersables o llenado de la mezcla final en cápsulas para espolvorear o bolsitas.

35 Según una realización, la granulación puede ser una granulación en seco realizada con un granulador oscilante (por ejemplo, el granulador oscilante de alta eficiencia fabricado por Changzhou Kewei Mechanical Manufacturing Co., Ltd) o un mezclador-granulador de alto cizallamiento (por ejemplo, Aeromatic-Fielder™ fabricado por GEA Pharma Systems), o una granulación en húmedo realizada con aire en un granulador-secador de lecho fluidizado (por ejemplo GPCG1 Top Spray fabricado por Glatt) o un impulsor en un granulador de alto cizallamiento (por ejemplo VG25 fabricado por Glatt), o tornillos en un granulador de tornillo gemelo (por ejemplo, Pharma 24 TSG Twin Screw Granulator fabricado por Thermo Scientific).

40 Según una realización, la granulación es una granulación en húmedo. La solución líquida usada para la granulación en húmedo puede ser de base acuosa o de base solvente. Los líquidos típicos incluyen agua, etanol, isopropanol y combinaciones de los mismos.

45 Según una realización, la granulación en húmedo se lleva a cabo con un impulsor de alto cizallamiento o un granulador secador de lecho fluidizado.

Según una realización, la granulación en húmedo se lleva a cabo con un impulsor de alto cizallamiento usando una solución líquida acuosa.

50 Según una realización, los gránulos húmedos se descargan y se secan en un secador de lecho fluidizado. Según una realización, los gránulos húmedos se secan en un secador de lecho fluidizado a una temperatura inferior a 60 °C, preferiblemente inferior a 46 °C.

Según una realización, el recubrimiento se puede llevar a cabo en un granulador secador de lecho fluidizado (por ejemplo GPCG1 Wurster fabricado por Glatt) usando una solución de líquido de base acuoso o de base solvente; más preferiblemente, el recubrimiento se realiza en un granulador secador de lecho fluidizado usando una solución líquida de base acuosa.

- 5 En un quinto aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un gránulo de la invención y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

En un sexto aspecto, la presente invención se refiere a un medicamento que comprende al menos un gránulo de la invención o la composición farmacéutica de la invención como ingrediente activo.

- 10 En un séptimo aspecto, la presente invención se refiere a una forma de dosificación unitaria que comprende un recipiente que contiene al menos un gránulo de la invención. En una realización, la forma de dosificación unitaria comprende un recipiente que contiene una formulación de la invención. En general, tales dosis unitarias contendrán entre 10 y 1000 mg, y generalmente entre 10 y 250 mg, preferiblemente entre 10 y 50 mg de ácido cólico, por ejemplo, aproximadamente 10 mg, 25 mg, 50 mg por dosis unitaria.

- 15 En un octavo aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de ácido biliar primario, especialmente ácido cólico para uso en el tratamiento de un paciente que sufre de una deficiencia en la síntesis de ácidos biliares primarios.

Según una realización, el paciente es un humano.

Según una primera realización, el paciente de edad de 1 mes a 6 años.

Según una segunda realización, el paciente de cualquier edad tiene dificultad para tragar o discapacidad para tragar.

- 20 Ejemplos

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1: Fabricación de la formulación pediátrica de ácido cólico con granulación, recubriendo luego mezclando con un excipiente.

Formulación 1

- 25 La siguiente tabla presenta la formulación de la formulación pediátrica de ácido cólico.

Nombre químico ingrediente	Unidad de dosificación (mg)	Cantidad% (p/p)
Ácido cólico (CA)	25.00	16.67%
PVP	2.50	1.66%
Eudragit® E PO	5.50	3.67%
Maltitol Sweetpearl Roquette	117.00	78.0%
Total	150.00	100.0%

Procedimiento de fabricación de la formulación pediátrica.

- 30 363.64 g de ácido cólico se mezclaron con 36.36 g de polivinilpirrolidona K30 y luego se granula por granulación en húmedo usando un impulsor de alto cizallamiento. Se usó agua como líquido de granulación. Los gránulos de ácido cólico se secaron luego en un secador de lecho fluidizado (Glatt GPCG1). Luego se recubrieron 400 g de gránulos de ácido cólico con una solución acuosa de Eudragit® EPO en un granulador secador de lecho fluidizado Wurster para lograr una masa de 5.5 mg para 25 mg de ácido cólico (correspondiente a 80 g de Eudragit® EP O seco). Se aplicó una tasa de pulverización de 6-7 g/min y los parámetros se ajustaron para garantizar que la temperatura del producto estuviera entre 25 y 30 °C. Luego los gránulos de ácido cólico recubiertos se secaron y los parámetros se
- 35 ajustaron para garantizar que la temperatura del producto no fuera superior a 40 °C.

Por último, el polvo se mezcló con c.s. 100% de maltitol Sweetpearl Roquette.

Ejemplo 2: Fabricación de los gránulos pediátricos de ácido cólico con granulación con un excipiente, luego recubrimiento.

ES 2 731 598 T3

Formulación 2a

La siguiente tabla presenta la formulación de los gránulos pediátricos de ácido cólico.

Nombre químico ingrediente	Unidad de dosificación (mg)	Cantidad% (p/p)
Ácido cólico (CA)	25.00	16.67%
Fosfato dicálcico	87.50	58.33%
PVP	11.25	7.50%
Eudragit® E PO	26.25	17.50%
Total	150.00	100.0%

Procedimiento de fabricación de los gránulos pediátricos.

- 5 Se mezclaron 80.7 g de ácido cólico con 36.3 g de polivinilpirrolidona y 282 g de fosfato dicálcico y luego se granularon por granulación en húmedo usando un impulsor de alto cizallamiento. Se usó agua como líquido de granulación. Los gránulos de ácido cólico se secaron luego en un secador de lecho fluidizado (Glatt GPCG1). Luego se recubrieron 400 g de gránulos de ácido cólico con una solución acuosa de Eudragit® EPO en un granulador secador de lecho fluidizado Wurster para lograr una masa de 26.25 mg para 25 mg de ácido cólico (correspondiente a aproximadamente 84 g de Eudragit® EPO seco). Se aplicó una tasa de pulverización de 6-7 g/min y los parámetros se ajustaron para garantizar que la temperatura del producto estuviera entre 25 y 30 °C. Luego los gránulos de ácido cólico recubiertos se secaron y los parámetros se ajustaron para garantizar que la temperatura del producto no fuera superior a 40 °C.

Formulación 2b

- 15 La siguiente tabla presenta otra formulación de los gránulos pediátricos de ácido cólico.

Nombre químico ingrediente	Unidad de dosificación (mg)	Cantidad % (p/p)
Ácido cólico (CA)	25.00	38.05%
Manitol	10.00	15.22%
Celulosa microcristalina	10.00	15.22%
HPC	1.40	2.13%
Eudragit® E PO	19.30	29.38%
Total	65.70	100.0%

Procedimiento de fabricación de los gránulos pediátricos.

- 20 25 g de ácido cólico se mezclaron con 1.4 g de HPC, 10 g de manitol y 10 g de celulosa microcristalina y luego se granulan por granulación en húmedo usando un impulsor de alto cizallamiento. Se usó agua como líquido de granulación. Los gránulos de ácido cólico se secaron luego en un secador de lecho fluidizado (Glatt GPCG1). Luego, se recubrieron 46.4 g de gránulos de ácido cólico con una solución acuosa de Eudragit® EPO en un granulador secador de lecho fluidizado Wurster para lograr una masa de 19.30 mg para 25 mg de ácido cólico. Se aplicó una tasa de pulverización de 6-7 g/min y los parámetros se ajustaron para garantizar que la temperatura del producto estuviera entre 25 y 30 °C. Los gránulos de ácido cólico recubiertos se secaron y los parámetros se ajustaron para asegurar que la temperatura del producto no fuera superior a 40 °C.

Ejemplo 3: Fabricación de la formulación pediátrica de ácido cólico con granulación con excipientes, luego recubrimiento y preparación de comprimidos.

Formulación 3a

Nombre químico ingrediente	Unidad de dosificación (mg)	Cantidad %(p/p)
Ácido cólico (CA)	25.00	16.67%
Manitol	10	6.67%
Celulosa microcristalina	10	6.67%
HPC	1.40	0.93%
Eudragit® E PO	24.14	16.09%
Celulosa microcristalina	72.71	48.47%
Croscarmelosa de sodio	6.00	4.00%
Estearato de magnesio	0.75	0.50%
Total	150.00	100.00%

Formulación 3b

Nombre químico ingrediente	Unidad de dosificación (mg)	Cantidad %(p/p)
Ácido cólico (CA)	25.00	16.67%
Manitol	10	6.67%
Celulosa microcristalina	10	6.67%
HPC	1.40	0.93%
Eudragit® E PO	19.30	12.87%
Celulosa microcristalina	77.55	51.70%
Croscarmelosa de sodio	6.00	4.00%
Estearil fumarato de sodio	0.75	0.50%
Total	150.00	100.00%

Procedimiento de fabricación de la formulación pediátrica.

- 5 Se mezclaron 377.16 g de ácido cólico con 21.12 g de HPC, 150.86 de celulosa microcristalina y 150.86 g de manitol y luego se granularon por granulación en húmedo usando un impulsor de alto cizallamiento. Se usó agua como líquido de granulación. Los gránulos de ácido cólico se secaron luego en un secador de lecho fluidizado (Retsch).
- 10 Luego se recubrieron 628.84 g de los gránulos de ácido cólico reparados con una solución acuosa de Eudragit® EPO en un granulador secador de lecho fluidizado Wurster para lograr una masa de 24.14 mg para 25 mg de ácido cólico (correspondiente a 327.16 g de Eudragit® EPO seco). Se aplicó una tasa de pulverización de 8-10 g/min y los parámetros se ajustaron para garantizar que la temperatura del producto estuviera entre 25 y 35 °C. Luego se secaron los gránulos de ácido cólico recubiertos y se ajustaron los parámetros para asegurar que la temperatura del producto no fuera superior a 40 °C.
- 15 117.57 g de los gránulos de ácido cólico recubiertos se mezclaron con 121.18 g de celulosa microcristalina y 10.00 g de croscarmelosa de sodio y se mezclaron durante 5 minutos a 2 x 22 rpm. Luego se añadieron 1.25 g de estearato de magnesio o estearil fumarato de sodio y la mezcla se mezcló durante 2 minutos a 2 x 22 rpm. La mezcla final se comprimó luego en una prensa rotativa para obtener comprimidos dispersables.

Ejemplo 4: Prueba de amargura.

Formulación 4: Etilcelulosa

Nombre químico ingrediente	Unidad de dosificación (mg)	Cantidad %(p/p)
Ácido cólico (CA)	25.00	81.7%
PVP	2.17	7.1%
Etilcelulosa+ Hipromelosa 2910	3.43	11.2%
Total	30.60	100.0%

Formulación 5: Eudragit® RL30D + Carboximetilcelulosa de sodio (Na-CMC)

Nombre químico ingrediente	Unidad de dosificación (mg)	Cantidad %(p/p)
Ácido cólico (CA)	25.00	81.94%
PVP	2.17	7.13%
Eudragit® RL 30D + Na-CMC + Polisorbato 80 + Talco	3.33	10.93%
Total	30.50	100.0%

5

Formulación 6: Eudragit® E PO

Nombre químico ingrediente	Unidad de dosificación (mg)	Cantidad %(p/p)
Ácido cólico (CA)	25.00	81.94%
PVP	2.17	7.13%
Eudragit® E PO	3.33	10.93%
Total	30.50	100.0%

Procedimiento de fabricación de la formulación pediátrica

10 El ácido cólico se mezcló con polivinilpirrolidona K30 granulado por granulación en húmedo usando un granulador secador de lecho fluidizado Top Spray (Glatt GPCG1). Se usó agua como líquido de granulación. Se aplicó una tasa de pulverización de 10-12 g/min y los parámetros se ajustaron para garantizar que la temperatura del producto estuviera comprendida entre 25 y 35 °C. Luego se secaron los gránulos de ácido cólico recubiertos y se ajustaron los parámetros para asegurar que la temperatura del producto no fuera superior a 40 °C.

15 Los gránulos de ácido cólico se recubrieron luego con un compuesto que enmascara el sabor en un granulador secador de lecho fluidizado Wurster. Se aplicó una tasa de pulverización de 6-7 g/min y los parámetros se ajustaron para garantizar que la temperatura del producto estuviera comprendida entre 25 y 45 °C. Luego se secaron los gránulos de ácido cólico recubiertos y se ajustaron los parámetros para asegurar que la temperatura del producto no fuera superior a 45 °C.

Resultados

20 Luego las formulaciones 1-2-3-4-5-6 fueron tragadas tal como son, y/o en suspensión en agua para evaluar su amargura. Un panel de 5 personas evaluó la velocidad de aparición de la amargura y su intensidad para cada formulación. Se asignó un puntaje entre 0 y ++. ++ significa que la formulación es muy amarga y 0 significa que no hay amargura.

ES 2 731 598 T3

Formulación	Intensidad	Velocidad de aparición de la amargura	
		Secado	Suspensión en agua
Formulación 1	0	-	Sin sabor amargo
Formulación 2a	0	-	Sin sabor amargo
Formulación 2b	0	-	Sin sabor amargo
Formulación 3a	0	-	Sin sabor amargo
Formulación 3b	0	-	Sin sabor amargo
Formulación 4	++	0-10 segundos	~ 10 segundos
Formulación 5	++	0-10 segundos	~ 10 segundos
Formulación 6	+	0-10 segundos	~ 10 segundos

REIVINDICACIONES

- 5 1. Gránulo que comprende un núcleo, dicho núcleo que comprende al menos un ácido biliar primario no regulado; al menos un aglutinante; al menos un excipiente, denominado excipiente A, preferiblemente seleccionado entre azúcares, polioles y polímeros; y un recubrimiento que rodea el núcleo, comprendiendo dicho recubrimiento al menos un compuesto que enmascara el sabor y soluble en fluido gástrico.
2. Gránulo según la reivindicación 1, en el que el ácido biliar primario no regulado es ácido cólico no regulado.
- 10 3. Gránulo según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el al menos un compuesto que enmascara el sabor y soluble en fluido gástrico se selecciona de almidones, polivinilpirrolidonas, gelatina, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina y copolímero de ácido metacrílico y combinaciones de los mismos.
4. Gránulo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la cantidad de dicho compuesto que enmascara el sabor varía desde 1% p/p a 90% p/p, preferiblemente desde 5% p/p a 50% p/p, más preferiblemente desde 10% p/p a 40% p/p, en peso respecto al peso total de dicho gránulo.
- 15 5. Gránulo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la cantidad de dicho excipiente A varía desde 0% p/p a 70% p/p, preferiblemente desde 0% p/p a 60% p/p, más preferiblemente desde 0% p/p a 40% p/p, en peso respecto al peso total de dicho gránulo.
6. Gránulo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende:
- desde 30% a 50% en peso con respecto al peso total del gránulo de ácido cólico;
 - desde 10% a 20% en peso con respecto al peso total de la formulación de manitol;
 - 20 - desde 10% a 20% en peso con respecto al peso total de la formulación de celulosa microcristalina;
 - desde 0.5% a 5% en peso con respecto al peso total de la formulación de polivinilpirrolidona;
 - desde 20% a 40% en peso con respecto al peso total de la formulación de Poli (metacrilato de butilo-co-(2-dimetilaminoetil) metacrilato-co-metil metacrilato) (1:2:1).
- 25 7. Formulación que comprende al menos un gránulo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la formulación comprende además al menos un excipiente B, seleccionado de al menos un diluyente, al menos un disgregante o una combinación de los mismos; preferiblemente, el al menos un excipiente B se selecciona de azúcares, polioles, polímeros naturales, polímeros sintéticos, lubricantes hidrófobos o hidrófilos.
- 30 8. Formulación según la reivindicación 7, en la que la distribución del tamaño de partícula de dicho recubrimiento de al menos un gránulo de ácido biliar primario no regulado en la formulación varía desde 30 μm a 1 000 μm , preferiblemente desde 30 μm a 710 μm , más preferiblemente desde 90 μm a 500 μm , incluso más preferiblemente desde 125 μm a 500 μm .
9. Formulación según la reivindicación 7 o la reivindicación 8, que comprende:
- desde 10% a 20% en peso con respecto al peso total de la formulación de ácido cólico;
 - desde 1% a 12% en peso con respecto al peso total de la formulación de manitol;
 - 35 - desde 1% a 12% en peso con respecto al peso total de la formulación de celulosa microcristalina;
 - desde 0.01% a 1.5% en peso con respecto al peso total de la formulación de hidroxilpropilcelulosa;
 - desde 8% a 18% en peso con respecto al peso total de la formulación de Poli (metacrilato de butilo-co-(2-dimetilaminoetil) metacrilato-co-metil metacrilato) (1:2:1);
 - desde 43% a 53% en peso con respecto al peso total de la formulación de celulosa microcristalina;
 - 40 - desde 0% a 10% en peso con respecto al peso total de la formulación de croscarmelosa de sodio;
 - desde 0% a 10% en peso con respecto al peso total de la formulación de estearato de magnesio.
10. Procedimiento para la fabricación de una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que el procedimiento consiste en:
- 45 a) Mezcla de al menos un ácido biliar primario no regulado, especialmente ácido cólico no regulado con al menos un excipiente A;

- b) Granulación de dicho gránulo que contiene al menos un ácido biliar primario no regulado, especialmente ácido cólico no regulado con al menos un excipiente A usando una granulación en húmedo en presencia de al menos un aglutinante;
- 5 c) Secado de dicho recubrimiento de al menos un gránulo de ácido biliar primario no regulado, especialmente los gránulos de ácido cólico no regulado;
- d) Calibración de dicho al menos uno de los gránulos primarios de ácido biliar no regulado, especialmente los gránulos de ácido cólico no regulado;
- 10 e) Recubrimiento de dicho al menos uno de los gránulos de ácido biliar primario no regulado, especialmente los gránulos de ácido cólico no regulado con al menos un compuesto que enmascara el sabor y soluble en fluido gástrico;
- f) Secado de dicho recubrimiento de al menos uno de los gránulos de ácido biliar primario no regulado, especialmente gránulos de ácido cólico no regulado recubiertos;
- g) Calibración de dicho recubrimiento de al menos uno de los gránulos de ácido biliar primario no regulado, especialmente gránulos de ácido cólico no regulado recubiertos;
- 15 h) Mezcla de al menos un gránulo de ácido biliar primario no regulado recubierto, especialmente al menos un gránulo de ácido cólico no regulado recubierto, con al menos un excipiente B; y
- i) Formación de comprimidos de la mezcla final para obtener comprimidos dispersables u orodispersables o llenado de la mezcla final en cápsulas para espolvorear o bolsitas.
- 20 11. Composición farmacéutica que comprende al menos un gránulo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9.
12. Medicamento que comprende al menos un gránulo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9 o una composición farmacéutica según la reivindicación 11.
- 25 13. Forma de dosificación unitaria que comprende al menos un gránulo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9 o una composición farmacéutica según la reivindicación 11.
14. Formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, o composición farmacéutica según la reivindicación 11, para uso en el tratamiento de un paciente que padece una deficiencia en la síntesis de ácidos biliares primarios.
- 30 15. La formulación o la composición farmacéutica para uso según la reivindicación 14, en la que el paciente tiene una edad de 1 mes a 6 años.