

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 753 148**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/138 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.02.2008 PCT/US2008/001639**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.08.2008 WO08103245**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.02.2008 E 08725289 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2019 EP 2120881**

54 Título: **Método para determinar el peso del recubrimiento que va a ser aplicado para formar una forma de dosificación de liberación controlada**

30 Prioridad:

23.02.2007 US 903224 P

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

07.04.2020

73 Titular/es:

**GLATT AIR TECHNIQUES, INC. (100.0%)
20 Spear Road
Ramsey, NJ 07446-1288 , US**

72 Inventor/es:

**RUBINO, ORPAPIN, P.;
JONES, DAVID;
FEMIA, ROBERT, A.;
MUELLER, OLIVER, W.;
RANGUNATHAN, NARAYAN;
POLLINGER, NORBERT;
PRASCH, ARMIN y
ETTNER, ANNE**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 753 148 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

Método para determinar el peso del recubrimiento que va a ser aplicado para formar una forma de dosificación de liberación controlada.

Antecedentes de la invención

- 5 La formulación de membranas de liberación controlada mediante el uso de sistemas de recubrimiento líquido es bien conocida. En la técnica anterior se conoce que es difícil fabricar consistentemente lotes de productos recubiertos con membrana que tengan los mismos perfiles de liberación tanto in vitro como in vivo. Este es un problema particular con fármacos tales como betabloqueadores que tienen un índice terapéutico estrecho el cual hace que sea esencial que los perfiles de liberación in vivo e in vitro sean consistentes de lote a lote. Por esta razón, la técnica ha desarrollado sofisticados controles de aparatos y procesos para la tasa, temperatura, humedad y tiempos que se emplean para formar membranas semipermeables en partículas sólidas que contienen productos químicos activos tales como productos farmacéuticos, semillas, fertilizantes y similares. Incluso con controles de procesos cuidadosos, a veces es necesario reprocesar o descartar productos de liberación controlada en forma de multipartículas debido a una falta de conformidad con los perfiles de tasa de liberación establecidos.
- 10
- 15 La cantidad de un agente de recubrimiento para proporcionar un efecto terapéutico deseado puede determinarse usando técnicas experimentales convencionales que miden la tasa de liberación de un producto farmacéutico de un sistema de membrana particular por ensayo y error usando procedimientos in vitro e in vivo. Estos métodos se basan en el uso de controles de procesos preestablecidos que no tienen en cuenta ninguna variación en el tamaño o curva de distribución de tamaño para las partículas en forma de multipartículas que se van a recubrir.
- 20 En Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms, J.W. McGinity Ed., Marcel Dekker, Inc., NY (1989), páginas 350-355, se divulgó que la rugosidad de superficie podría tener un posible efecto sobre la tasa de liberación de un fármaco contenido en partículas recubiertas con membrana. El concepto que se divulgó fue que las partículas de diámetros de esfera equivalentes tendrían diferentes áreas superficiales dependiendo de la suavidad de la superficie de las esferas. No se dio información en cuanto a cómo preparar de manera reproducible lotes de partículas esféricas recubiertas que liberarán ingredientes activos a tasas reproducibles. En Pharmaceutical Pelletization Technology, Isaac Ghebre-Sellassie Ed., Marcel Dekker, Inc., NY (1989), páginas 246-252, se divulgó que las pellas rugosas tienen un área superficial mayor que las pellas lisas y cuando se aplica el mismo peso de un recubrimiento al lote separado de pellas lisas y a un lote separado de pellas rugosas, las pellas lisas exhibirán una tasa más rápida de liberación que las pellas rugosas.
- 25
- 30 El documento US 5,527,545 describe una suspensión líquida de pellas con recubrimiento entérico de naproxeno, el cual es un fármaco que tiene una baja solubilidad en agua. En el curso de hacer las pellas de naproxeno con recubrimiento múltiple, el área superficial de un lote de pellas se usa como base para aplicar una cantidad constante de recubrimiento de tal manera que el recubrimiento sea directamente proporcional al área superficial. Ningún fármaco aparte de naproxeno se menciona por el documento U.S. 5,527,545 y las pellas de naproxeno oscilan en tamaño de 50 a 500 μm y cada pella está provista con cuatro recubrimientos separados al menos uno de los cuales es un recubrimiento entérico. El documento US 4,138,475 divulga una formulación específica de liberación controlada de propranolol.
- 35
- La presente invención proporciona un método reproducible para hacer pellas de liberación controlada que contienen un compuesto betabloqueador en el que se aplica una única membrana a una formulación en pellas, donde el peso del recubrimiento se basa en el área superficial de la pella y el peso del recubrimiento se determina al seleccionar un peso de recubrimiento que sea proporcional al área superficial de las pellas betabloqueadoras, con base en un peso por área superficial de las pellas betabloqueadoras, determinado previamente en el perfil de liberación in vivo o in vitro. La presente invención es particularmente aplicable a betabloqueadores tal como propranolol el cual tiene una alta solubilidad en agua.
- 40
- 45 Resumen de la invención
- La invención proporciona un método para recubrir partículas sustancialmente esféricas que comprende un compuesto betabloqueador donde las pellas están sustancialmente libres de defectos superficiales, con un recubrimiento formador de membrana para proporcionar una membrana sobre dichas partículas sustancialmente esféricas que controla la liberación de un compuesto activo de dicha partícula sustancialmente esférica a un nivel predeterminado. El método comprende las siguientes etapas:
- 50
- (a) determinar el área superficial de una muestra pesada de dichas partículas sustancialmente esféricas en un primer lote de partículas sustancialmente esféricas con base en la distribución y densidad de tamaño de partícula;
- (b) determinar el peso de material de recubrimiento por unidad de área superficial de dichas partículas sustancialmente esféricas que proporcionará un nivel de recubrimiento de una composición para dichas partículas sustancialmente esféricas de la etapa (a) que proporcionará un perfil de liberación deseado in vivo;
- 55

(c) determinar el área superficial de un nuevo lote de partículas sustancialmente esféricas que contiene el mismo compuesto activo que estaba contenido en las partículas sustancialmente esféricas que se recubrieron en la etapa (b);

5 (d) recubrir dicho nuevo lote de partículas sustancialmente esféricas con el recubrimiento aplicado en la etapa (b) para proporcionar un recubrimiento sobre dicho nuevo lote de partículas sustancialmente esféricas, en donde dicho recubrimiento sobre dicho nuevo lote de partículas esféricas tiene sustancialmente el mismo peso de material de recubrimiento por unidad de área superficial de partículas sustancialmente esféricas como se determina en la etapa (b).

10 Por consiguiente, es un objetivo principal de la invención proporcionar un método para producir partículas sustancialmente esféricas de liberación controlada de un betabloqueador que tengan unos perfiles de liberación in vitro e in vivo consistentes.

También es un objetivo de la invención proporcionar un método para fabricar partículas en forma de multipartículas de liberación controlada de un betabloqueador lo que evite la necesidad de reprocesar o descartar las partículas recubiertas debido a que no cumplen con los perfiles de tasa de liberación establecidos.

Estos y otros objetivos de la invención serán evidentes a partir de la especificación anexa.

15 El término betabloqueador se usa para describir aquellos compuestos farmacéuticos que se clasifican como agentes bloqueantes de receptores beta-adrenérgicos tales como como propranolol, metoprolol, +timolol, oxpremolol, alpremolol, pindolol, sotalol, alebutolol, atenolol, y similares. Las tasas de liberación se expresan en términos de porcentaje en peso del compuesto activo total en la forma de dosificación que se libera después de un lapso medido de tiempo de acuerdo con procedimientos estándar que son bien conocidos en la técnica.

20 Descripción detallada de la invención

25 En la práctica de la presente invención, se contempla que una formulación de liberación controlada en forma de multipartículas de un betabloqueador se haya hecho y probado ya sea para un efecto farmacológico deseado o para el propósito de proporcionar una formulación del mismo betabloqueador que es bioequivalente a una formulación de liberación controlada previamente aprobada. Una vez que se ha aprobado un betabloqueador particular para la fabricación a escala real, la presente invención se puede utilizar para proporcionar un parámetro de recubrimiento que dará como resultado un método para fabricar una formulación en forma de multipartículas del betabloqueador que tenga un perfil de liberación consistente.

30 La relación del peso de recubrimiento por unidad de área superficial para un betabloqueador particular y un sistema de control de liberación basado en membrana particular será único para ese producto con respecto al perfil de tasa de liberación particular para ese producto ya sea in vivo o in vitro. La invención es particularmente útil con recubrimientos delgados de membranas de liberación controlada.

35 Una vez que se ha identificado un sistema operable para hacer una formulación de liberación controlada en forma de multipartículas, la presente invención puede utilizarse para proporcionar un método de fabricación que proporcionará suficiente uniformidad de lote a lote que evitará la necesidad de destruir lotes particulares los cuales están fuera de especificación debido a las pruebas de tasa de liberación fallidas.

40 De este modo, cuando se elige un sistema de control de liberación para un betabloqueador particular, se puede determinar experimentalmente cual tipo de un sistema formador de membrana y adyuvantes proporcionarán el sistema de liberación controlada deseado para el betabloqueador particular. La relación de recubrimiento que se determina para ese sistema particular será única para ese sistema y será necesario determinar una relación de recubrimiento para cada sistema de liberación de betabloqueador. La invención es particularmente útil cuando se hacen partículas sustancialmente esféricas que están sustancialmente libres de defectos superficiales. Estas partículas esféricas pueden hacerse usando técnicas tales como técnicas de recubrimiento de semillas usando semillas de azúcar u otros materiales formadores de perlas sólidas (es decir pellas de celulosa microcristalina tales como Cellets), esferonización, formación de microtabletas, o mediante el uso de las técnicas CPS divulgadas en los documentos US 6,449,869; US 45 6,354,728; y U.S. 2004/0185111. El término "sustancialmente esférico" se usa para describir partículas esféricas útiles en la presente invención. Estas partículas tendrán una relación de aspecto, que es la relación del eje más corto de la partícula con el eje más largo de la partícula, de desde 0.2-1. Debe entenderse que una esfera perfecta tendrá una relación de aspecto de 1.

50 Después de que se ha hecho una formulación operable usando técnicas de recubrimiento convencionales con base en el uso de polímeros formadores de membrana que se aplican a las partículas esféricas usando técnicas de estratificación convencionales y se ha decidido producir cantidades a gran escala de una formulación tal, la primera etapa es determinar el área superficial de las partículas sustancialmente esféricas las cuales comprenden el betabloqueador, después de que hayan sido recubiertas o coloca en capas con el betabloqueador. El área superficial específica puede determinarse mediante métodos tales como medición de la pella junto con una determinación de la distribución de tamaño de partícula promedio, o mediante adsorción de gas o permeabilidad al aire. Pharmaceutical Pelletization Technology, Isaac Ghebre-Sellassie Ed., Marcel Dekker, Inc., NY (1989), páginas 246-252, divulga 55 diversas técnicas para determinar el área superficial de pellas.

5 El área superficial se mide para proporcionar una línea base de área superficial total de las micropartículas sustancialmente esféricas no recubiertas que contienen un betabloqueador, las cuales deben recubrirse para dar un perfil de liberación particular, cuando la composición en forma de multipartículas se recubre y se prueba subsecuentemente para establecer un perfil de liberación. La siguiente etapa comprende determinar la cantidad de material de recubrimiento, que es necesario para proporcionar una formulación de betabloqueador en forma de multipartículas de liberación controlada que tenga el perfil de liberación deseado, y luego usar el área superficial y peso total (sólidos) que proporcionarán el perfil de liberación deseado para calcular la relación de área superficial con el peso (sólidos) de composición formadora de liberación controlada. El peso del recubrimiento de liberación controlada por unidad de área superficial se usa para determinar cuánta formulación de liberación controlada va a ser aplicada a la formulación en forma de multipartículas del betabloqueador.

Una fórmula que puede usarse para calcular el área superficial específica es

$$\text{Área Superficial Específica} = \frac{6}{\text{densidad real} \times \text{diámetro superficial de volumen medio de las esferas.}}$$

15 El peso de recubrimiento preferido está entre aproximadamente 0.05 a 3 mg/cm² y el peso de recubrimiento especialmente preferido está entre 0.1 a 1 mg/cm² de área superficial de partículas en forma de multipartículas. Las condiciones de recubrimiento variarán dependiendo de los materiales que se empleen y estas condiciones pueden determinarse usando técnicas convencionales.

El peso total de recubrimiento aplicado es preferiblemente de 1 a 30g/100g de material de partida. Y de manera especialmente preferible de 1 a 10g/100g de material de partida.

20 Los tamaños de partícula deben ser entre 100 y 1400 micras de diámetro, preferiblemente de 600 a 1200 micras de diámetro; y de manera especialmente preferible de 700 a 1100 micras de diámetro.

25 Los recubrimientos de liberación controlada particulares pueden seleccionarse de aquellos que están disponibles comercialmente como materiales aprobados por FDA para uso en productos farmacéuticos al formular unas composiciones farmacéuticas u otras. Se describen ejemplos de materiales útiles en Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms, J.W. McGinity Ed., Marcel Dekker, Inc., NY (1989), ppl-153. En general, en el proceso de la invención, se ha encontrado que se prefieren recubrimientos no plastificados que no son recubrimientos entéricos. La etilcelulosa es un material de recubrimiento preferido para usar en la invención.

Ejemplo I

30 Se produjo un lote de 70kg de pellas de núcleo de HCl propranolol (60% de propranolol - 40% de celulosa microcristalina) usando un proceso de peletización directa (documentos US 6,449,869; US 6,354,728; y US 2004/0185111). El propranolol y la celulosa microcristalina se prehumedecieron y se cargaron en un aparato como se describe en los documentos U.S. 6.449.869 y U.S. 6.354.728. Se aplicó agua hasta que se formaron pellas del tamaño deseado de aproximadamente 600 a 1000 micras. Las pellas se secaron en un secador de lecho fluido a una temperatura de aire de entrada de 60°C. Las pellas se recubrieron en el GPCG-30 (Procesador de Lecho Fluido Glatt, equipado con un inserto Wurster HS SRS (aspersión inferior) de 18". Se determinó que el nivel de recubrimiento objetivo para las pellas de núcleo de propranolol era 0.41 mg/cm² para obtener el perfil de liberación deseable. Los polímeros de recubrimiento fueron etilcelulosa e hipromelosa en disolventes orgánicos.

40 Los datos de recubrimiento de cinco diferentes lotes de pellas de núcleo de HCl Propranolol se resumieron en la tabla 1. El uso de concepto de recubrimiento de área superficial específica para ajustar la cantidad de material de recubrimiento para cada lote de pellas de núcleo, dio como resultado perfiles de disolución reproducibles de las pellas recubiertas. En todos los cinco lotes de recubrimiento, el rendimiento fue mayor que 97%.

Tabla 1:

1. Materiales de Partida					
1.1 Pellas de Núcleo de HCl Propranolol					
Lote # Pellas de Núcleo de Propranolol GAT	A	B	C	D	E
Densidad real [g/cm ³]	1.322	1.3362	1.3379	1.3359	1.3348
Diámetro Sauter	765.53	778.79	771.29	747.39	782.08
Área Superficial Específica [cm ² /g]	59.3	57.7	58.1	58	57.5

ES 2 753 148 T3

Revestimiento Teórico por kg de pellas de Núcleo [g/kg]	486.26	473.14	476.42	475.6	471.5
Cantidad de líquido que va a ser procesado [kg]	33.72	33.14	33.4	33.32	33.03
2. Parámetros de proceso					
Tiempo de Aspersión	n.a.	157	160	156	167
Tiempo de Secado	5 + 5	10	10	10	10
Presión de aspersión	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Volumen de aire [cm ³ /h]	736-767	750	746-767	744-780	745-775
Temperatura de Producto durante aspersión (Min / Max)	37.6-39.2	38.5-39.2	38.3-39.7	38.6-40.0	38.2-39.4
3. Rendimiento de Pellas de HCl Propranolol Recubiertas [%]					
Resultados de Disolución de Números de Lotes Recubiertos	AC	BC	CC	DC	EC
HCl de Propranolol en Disolución después de 90 min [%]	23.6	23.6	24.9	26.2	28.2
HCl de Propranolol en Disolución después de 240 min [%]	53.1	51.7	55.7	56.8	58.8
HCl de Propranolol en Disolución después de 480 min [%]	73.8	72.5	77.8	78.3	79.7

El diámetro Sauter se determina mediante un método de dispersión de luz láser usando un Analizador de Partícula Malvern.

- 5 Una formulación preferida de hidroclicuro de propranolol tendrá el siguiente perfil de liberación cuando se pruebe en el Aparato 1, de acuerdo con U.S.P.30, Método B para una forma de dosificación de liberación retardada usando 900 ml de solución reguladora de pH 1.2 durante 1.5 horas durante la etapa de ácido usando los criterios de aceptación dados en la Tabla de Aceptación 3. Para la etapa reguladora, se usan 900 ml de solución reguladora de pH 6.8 para el resto de la prueba. Las muestras se analizan usando absorción UV a 320nm con respecto a una línea base extraída de 355nm hasta 340 nm con un estándar de referencia de propranolol.

Horas	Cantidad disuelta
1.5	15-30%
4	40-60%
8	65-80%

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método para recubrir partículas sustancialmente esféricas que comprende un compuesto betabloqueador en el que las pellas están sustancialmente libres de defectos superficiales, con un recubrimiento formador de membrana para proporcionar una membrana sobre dichas partículas sustancialmente esféricas que controla la liberación del compuesto activo de dicha partícula sustancialmente esférica, comprendiendo dicho método las siguientes etapas:
- (a) determinar el área superficial de una muestra pesada de dichas partículas sustancialmente esféricas que comprenden un compuesto betabloqueador en un primer lote de partículas sustancialmente esféricas con base en la distribución y densidad de tamaño de partícula;
- 10 (b) determinar el peso de material de recubrimiento por unidad de área superficial de dichas partículas sustancialmente esféricas que proporcionará un nivel de recubrimiento de una composición para dichas partículas sustancialmente esféricas de la etapa (a) que proporcionará un perfil de liberación deseado in vivo;
- (c) determinar el área superficial de un nuevo lote de partículas sustancialmente esféricas que contiene el mismo compuesto activo que estaba contenido en las partículas sustancialmente esféricas que se recubrieron en la etapa (b);
- 15 (d) recubrir dicho nuevo lote de partículas sustancialmente esféricas con el recubrimiento aplicado en la etapa (b) para proporcionar un recubrimiento sobre dicho nuevo lote de partículas sustancialmente esféricas, en donde dicho recubrimiento sobre dicho nuevo lote de partículas esféricas tiene sustancialmente el mismo peso de material de recubrimiento por unidad de área superficial de partículas sustancialmente esféricas como se determina en la etapa (b).
- 20 2. El método como se define en la reivindicación 1, en donde el peso total de recubrimiento aplicado está entre 0.05 a 3 mg/cm².
3. El método como se define en la reivindicación 2, en donde el peso total de recubrimiento aplicado está entre 0.1 y 1 mg/cm².
4. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde los tamaños de partícula están entre 100 y 1400 micras de diámetro.
- 25 5. El método como se define en la reivindicación 4, en donde los tamaños de partícula están entre 600 y 1200 micras de diámetro.
6. El método como se define en la reivindicación 5, en donde los tamaños de partícula están entre 700 y 1100 micras de diámetro.
- 30 7. El método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde el betabloqueador se selecciona del grupo que consiste en propranolol, metoprolol, timolol, oxpremolol, alpamolol, pindolol, sotalol, alebutolol y atenolol.
8. El método como se define en la reivindicación 7, en donde el betabloqueador es clorhidrato de propranolol.