

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 784 446**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/785** (2006.01)

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 31/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.02.2017 PCT/SE2017/050126**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.08.2017 WO17138876**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.02.2017 E 17706327 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.01.2020 EP 3413875**

54 Título: **Microgránulos de colestiramina y métodos para la preparación de los mismos**

30 Prioridad:

**09.02.2016 SE 1650155**

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

**25.09.2020**

73 Titular/es:

**ALBIREO AB (100.0%)  
Arvid Wallgrens Backe 20  
413 46 Göteborg, SE**

72 Inventor/es:

**GILLBERG, PER-GÖRAN;  
GUSTAFSSON, NILS OVE;  
LINDBERG, NILS-OLOF y  
ELVERSSON, JESSICA**

74 Agente/Representante:

**DEL VALLE VALIENTE, Sonia**

**ES 2 784 446 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

Microgránulos de colestiramina y métodos para la preparación de los mismos

5 La invención se refiere a pequeños microgránulos de colestiramina que pueden prepararse mediante extrusión. Los microgránulos tienen una alta carga de colestiramina y son lo suficientemente estables como para recubrirse con una o más capas de recubrimiento. La invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de tales microgránulos y a un sistema de administración de fármacos multiparticulados que comprende tales microgránulos.

10 **Antecedentes**

15 La malabsorción de ácidos biliares es un estado caracterizado por un exceso de ácidos biliares en el colon, que conduce a menudo a diarrea crónica. Los ácidos biliares son ácidos esteroideos que se sintetizan y conjugan en el hígado. Desde el hígado, se excretan a través del conducto biliar en el intestino delgado en el que participan en la solubilización y absorción de lípidos alimentarios y vitaminas solubles en grasa. Cuando llegan al íleon, los ácidos biliares se reabsorben en la circulación portal y regresan al hígado. Una pequeña proporción de los ácidos biliares secretados no se reabsorbe en el íleon y llega al colon. Aquí, la acción bacteriana da como resultado la desconjugación y deshidroxilación de los ácidos biliares, produciendo los ácidos biliares secundarios desoxicolato y litocolato.

20 En el colon, los ácidos biliares (en particular los ácidos biliares deshidroxilados quenodesoxicolato y desoxicolato) estimulan la secreción de electrolitos y agua. Esto aumenta la motilidad del colon y acorta el tiempo de tránsito en el colon. Si están presentes en exceso, los ácidos biliares producen diarrea con otros síntomas gastrointestinales tales como distensión abdominal, necesidad imperiosa de orinar e incontinencia fecal. Ha habido varios avances recientes en el entendimiento de este estado de malabsorción de ácidos biliares o sales biliares, o BAM (por sus siglas en inglés) (Pattni y Walters, Br. Med. Bull. 2009, vol 92, pág. 79-93; Islam y Di Baise, Pract. Gastroenterol. 2012, vol. 36(10), pág. 32-44). Dependiendo de la causa de la insuficiencia del íleon distal para absorber ácidos biliares, la malabsorción de ácidos biliares puede dividirse en BAM de tipo 1, tipo 2 y tipo 3.

30 La diarrea también puede ser el resultado de altas concentraciones de ácido biliar en el intestino grueso tras el tratamiento con fármacos que aumentan la producción de ácidos biliares y/o influyen en la reabsorción de ácidos biliares por el intestino delgado, tal como tratamiento con inhibidores de transportadores de ácidos biliares en el íleon (IBAT, por sus siglas en inglés).

35 El tratamiento actual de la malabsorción de ácidos biliares se dirige a la unión de ácidos biliares en exceso en el tracto gastrointestinal, empezando en la parte proximal del intestino delgado, reduciendo de ese modo las acciones secretoras de los ácidos biliares. Para este fin, se usa comúnmente colestiramina como secuestrante de ácidos biliares. La colestiramina (número de CAS 11041-12-6) es una resina de intercambio aniónico fuertemente básica que es prácticamente insoluble en agua y no se absorbe del tracto gastrointestinal. De hecho, se absorbe y combina con los ácidos biliares en el intestino para formar un complejo insoluble. El complejo que se forma tras la unión de los ácidos biliares a la resina se excreta en las heces. Por tanto, la resina previene la reabsorción normal de ácidos biliares a través de la circulación enterohepática, lo que conduce a una conversión aumentada de colesterol en ácidos biliares para reemplazar aquellos eliminados de la reabsorción. Esta conversión reduce las concentraciones de colesterol en plasma, principalmente reduciendo la lipoproteína de baja densidad (LDL)-colesterol.

45 La colestiramina también se usa como agentes hipolipidémicos en el tratamiento de hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia de tipo II y en diabetes mellitus de tipo 2. Además, se usa para el alivio de la diarrea asociada con la resección del íleon, enfermedad de Crohn, vagotomía, neuropatía vagal diabética y radiación, así como para el tratamiento de prurito en pacientes con colestasis.

50 En el tratamiento actual de hiperlipidemias y diarrea, la dosis oral de colestiramina es de 12 a 24 g al día, administrada como una sola dosis o en hasta 4 dosis divididas. En el tratamiento de prurito, normalmente son suficientes dosis de 4 a 8 g. La colestiramina puede introducirse gradualmente a lo largo de 3 a 4 semanas para minimizar los efectos gastrointestinales. El efecto secundario más común es el estreñimiento, mientras que otros efectos secundarios gastrointestinales son distensión abdominal, malestar y dolor abdominal, pirosis, flatulencias y náuseas/vómitos. Existe un riesgo aumentado de cálculos biliares debido a una concentración de colesterol aumentada en la bilis. Las altas dosis pueden provocar esteatorrea por la interferencia con la absorción gastrointestinal de grasas y la absorción disminuida simultánea de vitaminas solubles en grasa. La administración crónica puede dar como resultado una tendencia de sangrado aumentada debido a hipoprotrombinemia asociada con la deficiencia de vitamina K o puede conducir a osteoporosis debido a la absorción alterada de calcio y vitamina D. También existen informes ocasionales de erupción cutánea y prurito de la lengua, la piel y la zona perianal. Debido al mal sabor y la mala textura y los diversos efectos secundarios, >50% de los pacientes interrumpen la terapia en un plazo de 12 meses.

65 Otro inconveniente con el tratamiento actual que usa colestiramina es que este agente reduce la absorción de otros fármacos administrados simultáneamente, tales como estrógenos, diuréticos tiazídicos, digoxina y alcaloides

relacionados, loperamida, fenilbutazona, barbituratos, hormonas tiroideas, warfarina y algunos antibióticos. Por tanto, se recomienda que deben tomarse otros fármacos al menos 1 hora antes o de 4 a 6 horas después de la administración de colestiramina. Todavía puede ser necesario realizar ajustes de dosis de fármacos tomados simultáneamente.

5 En vista de estos efectos secundarios, sería deseable si pudiera formularse la colestiramina como una formulación de liberación en el colon, es decir, para la liberación de la colestiramina en la parte proximal del colon. Una formulación de este tipo puede requerir una dosis menor de colestiramina y debe tener mejores propiedades en cuanto a textura y sabor y, por tanto, puede tolerarse mejor por los pacientes. De manera más importante, la liberación de colestiramina en el colon no debería producir interacciones con otros fármacos y no debería inducir riesgos de malabsorción de grasas y vitaminas solubles en grasa, al tiempo que se unen los ácidos biliares con el fin de reducir la secreción y motilidad en el colon aumentadas. Por motivos de comodidad del paciente, sería deseable además si el número de pastillas que van a tomarse pudiera mantenerse tan bajo como sea posible. Por tanto, cada pastilla debería contener tanta colestiramina como sea posible.

15 El documento EP 1273307 da a conocer preparaciones para prevenir la diarrea por ácidos biliares, que comprenden un adsorbente de ácidos biliares recubierto con un polímero para permitir la liberación del adsorbente de ácidos biliares alrededor de un área desde la parte inferior del intestino delgado hasta el ciego. Se demuestra que los gránulos de colestiramina recubiertos con HPMCAS-HF o etilcelulosa mostraron hinchamiento y estallido importantes en condiciones que simulan el entorno gástrico.

25 Jacobsen *et al.* (Br. Med. J. 1985, vol. 290, pág. 1315-1318) describen un estudio en el que se administró a pacientes que habían experimentado resección del íleon comprimidos de colestiramina de 500 mg recubiertos con acetato-ftalato de celulosa (12 comprimidos al día). En cinco de los 14 pacientes en este estudio, los comprimidos no se disgregaron en el lugar deseado.

El documento EP 0594570 da a conocer productos que contienen agentes de reducción de lípidos, que consisten en microcomprimidos que comprenden del 80 al 99% en peso de colestiramina.

30 A pesar del progreso realizado en este área, todavía existe la necesidad de formulaciones de colestiramina mejoradas adicionales. En particular, existe la necesidad de pequeñas partículas de colestiramina que tengan un alto contenido de colestiramina y sean estables durante el procedimiento de recubrimiento.

### Descripción detallada de la invención

35 Se ha descubierto que pueden obtenerse núcleos pequeños y estables de colestiramina extruyendo microgránulos de una mezcla que comprende colestiramina y un polímero a base de vinilpirrolidona o una combinación de un polímero a base de vinilpirrolidona y un polímero de acrilato. Tales microgránulos tienen un alto contenido de colestiramina y son lo suficientemente estables como para soportar las condiciones usadas convencionalmente para aplicar una o más capas de recubrimiento sobre los núcleos.

En un primer aspecto, la invención se refiere a microgránulos extruidos que comprenden al menos el 70% p/p de colestiramina y

- 45 i. al menos el 7% p/p de un polímero a base de vinilpirrolidona; o
- ii. una combinación de al menos el 6% p/p de un polímero a base de vinilpirrolidona y al menos el 2% p/p de un copolímero de acrilato; o
- 50 iii. una combinación de al menos el 5% p/p de un polímero a base de vinilpirrolidona y al menos el 3% p/p de un copolímero de acrilato; o
- iv. una combinación de al menos el 6% p/p de un polímero a base de vinilpirrolidona, al menos el 1% p/p de un copolímero de acrilato y al menos el 10% p/p de celulosa microcristalina; o
- 55 v. una combinación de al menos el 5% p/p de un polímero a base de vinilpirrolidona, al menos el 2% p/p de un copolímero de acrilato y al menos el 20% p/p de celulosa microcristalina.

60 Tal como se usa en el presente documento, el término "microgránulos" se refiere a microgránulos extruidos, es decir, microgránulos obtenidos a través de extrusión y esferoidización. La preparación de microgránulos extruidos comprende normalmente las etapas de mezclar un polvo con un líquido para obtener una masa húmeda, extruir la masa húmeda, esferoidizar la masa extruida y secar los microgránulos húmedos.

65 Es esencial que los microgránulos sean lo suficientemente estables como para soportar la tensión mecánica durante la manipulación, tal como durante el secado y el recubrimiento de los microgránulos. La estabilidad de los microgránulos puede expresarse en cuanto a friabilidad, que es la capacidad de una sustancia sólida (tal como un

comprimido, un gránulo, una esfera o un microgránulo) que va a reducirse hasta partes más pequeñas, por ejemplo, mediante abrasión, rotura o deformación. Un bajo grado de friabilidad significa que la sustancia sólida se rompe para dar partes más pequeñas sólo hasta cierta medida. Tal como se usa en el presente documento, la friabilidad se define como la reducción en la masa de los microgránulos que se produce cuando los microgránulos se someten a deformación mecánica, tal como tamboreo, vibración, fluidización, etc. Los métodos para medir la friabilidad se conocen en la técnica (por ejemplo, Farmacopea Europea 8.0, pruebas 2.9.7 ó 2.9.41).

Algunos experimentos han demostrado que la inclusión de cantidades de polímero a base de vinilpirrolidona y/o copolímero de acrilato menores que las especificadas anteriormente da como resultado un menor rendimiento y una mayor friabilidad de los microgránulos. Aunque no es posible definir límites de friabilidad aceptables para los microgránulos en general, se han notificado valores de friabilidad de <1,7% p/p de friabilidad como aceptables para soportar tensiones asociadas con recubrimiento en lecho fluidizado, manipulación y otros procedimientos (Vertommen y Kinget, Drug Dev. Ind. Pharm. 1997, vol. 23, pág. 39-46). Para los microgránulos de colestiramina de la presente invención, se ha descubierto que una friabilidad del 2,1% todavía es aceptable. La friabilidad es preferiblemente menor del 2,0%, más preferiblemente menor del 1,5%, e incluso más preferiblemente menor del 1,0%.

El polímero a base de vinilpirrolidona puede ser polivinilpirrolidona (povidona) o un copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo (copovidona). La povidona es un polímero lineal, soluble en agua elaborado a partir de N-vinilpirrolidona. La copovidona (también denominada copolividona) es un copolímero lineal, soluble en agua de 1-vinil-2-pirrolidona (povidona) y acetato de vinilo en una razón de 6:4 en masa. En una realización preferida, el polímero a base de vinilpirrolidona es copovidona.

El copolímero de acrilato puede ser cualquier copolímero farmacéuticamente aceptable que comprende monómeros de acrilato. Los ejemplos de monómeros de acrilato incluyen, pero no se limitan a, acrilato (ácido acrílico), acrilato de metilo, acrilato de etilo, ácido metacrílico (metacrilato), metacrilato de metilo, metacrilato de butilo, metacrilato de trimetilamonioetilo y metacrilato de dimetilaminoetilo. Se conocen varios copolímeros de acrilato con el nombre comercial Eudragit®.

El poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo) es un copolímero de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y un bajo contenido de cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo (un éster del ácido metacrílico con grupos de amonio cuaternario). El copolímero también se denomina copolímero de metacrilato de amonio. Es insoluble, pero la presencia de los grupos de sales de amonio hace que el copolímero sea permeable. El copolímero está disponible como una mezcla 1:2:0,2 (tipo A) o como una mezcla 1:2:0,1 (tipo B). Se comercializan dispersiones acuosas al 30% del tipo A y tipo B con los nombres comerciales Eudragit® RL 30 D y Eudragit® RS 30 D, respectivamente.

El poli(acrilato de metilo-co-metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico) 7:3:1 es un copolímero de acrilato de metilo, metacrilato de metilo y ácido metacrílico. Es insoluble en medios ácidos, pero se disuelve por la formación de sales por encima de pH 7,0. Se comercializa una dispersión acuosa al 30% con el nombre comercial Eudragit® FS 30 D.

El poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1 es un copolímero de acrilato de etilo y ácido metacrílico. Es insoluble en medios ácidos por debajo de un pH de 5,5, pero se disuelve por encima de este pH por la formación de sales. Se comercializa una dispersión acuosa al 30% con el nombre comercial Eudragit® L 30 D-55.

Los copolímeros de acrilatos adecuados adicionales incluyen poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo) 2:1, que es un copolímero insoluble en agua de acrilato de etilo y metacrilato de metilo. Se comercializan dispersiones acuosas al 30% con los nombres comerciales Eudragit® NE 30 D y Eudragit® NM 30 D.

Los copolímeros de acrilato preferidos son copolímero de metacrilato de amonio, poli(acrilato de metilo-co-metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico) 7:3:1 y poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1. Más preferiblemente, el polímero de acrilato es copolímero de metacrilato de amonio, y lo más preferiblemente el polímero de acrilato es poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo) 1:2:0,2.

En una realización, la invención se refiere a microgránulos extruidos que comprenden al menos el 70% p/p de colestiramina y

i. al menos el 7% p/p de un polímero a base de vinilpirrolidona; o

ii. una combinación de al menos el 6% p/p de un polímero a base de vinilpirrolidona y al menos el 2% p/p de un copolímero de acrilato.

En una realización más preferida, la invención se refiere a microgránulos extruidos que comprenden al menos el 70% p/p de colestiramina y

iii. al menos el 7% p/p de copovidona; o

iv. una combinación de al menos el 6% p/p de copovidona y al menos el 2% p/p de copolímero de metacrilato de amonio.

5 Los microgránulos pueden comprender además un excipiente tal como celulosa microcristalina. La celulosa microcristalina, o MCC, es una celulosa purificada, parcialmente despolimerizada con cadenas poliméricas cristalinas más cortas. Su rendimiento de unión hace a la MCC una de las cargas y aglutinantes más comúnmente usados en formulaciones de fármacos.

10 En una realización, los microgránulos comprenden desde el 0 hasta el 20% p/p de celulosa microcristalina, tal como desde el 0 hasta el 10% p/p de celulosa microcristalina. En una realización más preferida, los microgránulos comprenden desde el 0 hasta el 5% p/p de celulosa microcristalina.

15 En otra realización, los microgránulos están libres de celulosa microcristalina.

20 Si los microgránulos de colestiramina van a usarse para unir el exceso de ácidos biliares en el colon, deben formularse para administración dirigida al colon. Esto puede lograrse recubriendo los microgránulos de colestiramina con una o más capas que retrasan la disponibilidad de la colestiramina para el contenido intestinal hasta que los microgránulos han llegado al colon. Los microgránulos recubiertos pueden administrarse entonces por vía oral, por ejemplo, en forma de una cápsula en la que se contienen los microgránulos recubiertos, o como formulación con gránulos dispersables que puede dispersarse en un líquido o alimento blando. Por motivos de comodidad del paciente, es deseable que el volumen total de la formulación se mantenga tan bajo como sea posible. El contenido de colestiramina de los microgránulos, por este motivo, debe ser tan alto como sea posible. Los microgránulos de la invención contienen al menos el 70% p/p de colestiramina, más preferiblemente al menos el 75% p/p de colestiramina, más preferiblemente al menos el 80% p/p de colestiramina, incluso más preferiblemente al menos el 85% p/p de colestiramina y lo más preferiblemente al menos el 90% p/p de colestiramina.

30 En una realización, los microgránulos comprenden desde el 70 hasta el 92% p/p de colestiramina, desde el 6 hasta el 12% p/p de un polímero a base de vinilpirrolidona, desde el 2 hasta el 5% p/p de un copolímero de acrilato y desde el 0 hasta el 20% p/p de celulosa microcristalina. Más preferiblemente, los microgránulos comprenden desde el 80 hasta el 92% p/p de colestiramina, desde el 6 hasta el 12% p/p de un polímero a base de vinilpirrolidona, desde el 2 hasta el 5% p/p de un copolímero de acrilato y desde el 0 hasta el 5% p/p de celulosa microcristalina.

35 En otra realización, los microgránulos comprenden desde el 70 hasta el 92% p/p de colestiramina, desde el 6 hasta el 12% p/p de copovidona, desde el 2 hasta el 5% p/p de copolímero de metacrilato de amonio y desde el 0 hasta el 20% p/p de celulosa microcristalina. Más preferiblemente, los microgránulos comprenden desde el 80 hasta el 92% p/p de colestiramina, desde el 6 hasta el 12% p/p de copovidona, desde el 2 hasta el 5% p/p de copolímero de metacrilato de amonio y desde el 0 hasta el 5% p/p de celulosa microcristalina.

40 En otra realización, los microgránulos comprenden desde el 70 hasta el 93% p/p de colestiramina, desde el 7 hasta el 12% p/p de un polímero a base de vinilpirrolidona y desde el 0 hasta el 20% p/p de celulosa microcristalina. Más preferiblemente, los microgránulos comprenden desde el 70 hasta el 93% p/p de colestiramina, desde el 7 hasta el 12% p/p de copovidona y desde el 0 hasta el 20% p/p de celulosa microcristalina.

45 En aún otra realización, los microgránulos comprenden desde el 80 hasta el 93% p/p de colestiramina, desde el 7 hasta el 12% p/p de un polímero a base de vinilpirrolidona y desde el 0 hasta el 10% p/p de celulosa microcristalina. Más preferiblemente, los microgránulos comprenden desde el 80 hasta el 93% p/p de colestiramina, desde el 7 hasta el 12% p/p de copovidona y desde el 0 hasta el 10% p/p de celulosa microcristalina.

50 El tamaño de los microgránulos se rige inicialmente por el diámetro de la malla usada en la etapa de extrusión. Tras las etapas de extrusión y esferoidización, los microgránulos pueden tamizarse para obtener una fracción de microgránulo con una distribución de tamaño estrecha. El diámetro de los microgránulos de colestiramina es preferiblemente desde 500  $\mu\text{m}$  hasta 3000  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente desde 750  $\mu\text{m}$  hasta 2000  $\mu\text{m}$ , e incluso más preferiblemente desde 1000 hasta 1600  $\mu\text{m}$ . En una realización más preferida, el diámetro de los microgránulos es desde 1000 hasta 1400  $\mu\text{m}$ .

55 En otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de microgránulos que comprenden al menos el 70% p/p de colestiramina tal como se da a conocer en el presente documento, que comprende las etapas de:

60 i) mezclar los componentes secos;

65 ii) añadir agua, y opcionalmente el copolímero de acrilato, para obtener una masa húmeda;

iii) extruir la masa húmeda;

iv) esferoidizar la masa extruida; y

v) secar los microgránulos obtenidos.

5 Los microgránulos secados pueden tamizarse después de eso con el fin de obtener microgránulos de tamaño uniforme.

10 Los componentes secos en la etapa i) comprenden colestiramina y el polímero a base de vinilpirrolidona, y pueden comprender opcionalmente un excipiente adicional, tal como celulosa microcristalina.

15 En una realización preferida, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de microgránulos que comprenden al menos el 70% p/p de colestiramina tal como se da a conocer en el presente documento, que comprende las etapas de:

i) mezclar colestiramina seca y copovidona, y opcionalmente celulosa microcristalina;

ii) añadir agua, y opcionalmente copolímero de metacrilato de amonio, para obtener una masa húmeda;

20 iii) extruir la masa húmeda;

iv) esferoidizar la masa extruida; y

v) secar los microgránulos obtenidos.

25 Debido a su naturaleza física, el polvo de colestiramina puede absorber grandes cantidades de agua, que da como resultado un hinchamiento considerable del material. Por tanto, con el fin de preparar una masa húmeda a partir de colestiramina seca, es necesario añadir más agua que la que se usaría normalmente para preparar una masa húmeda a partir de componentes secos. Preferiblemente, se añade agua a la mezcla de componentes secos en una cantidad de al menos 1,5 veces la cantidad de colestiramina (p/p), más preferiblemente en una cantidad de al menos 1,75 veces la cantidad de colestiramina (p/p), e incluso más preferiblemente en una cantidad de al menos 2 veces la cantidad de colestiramina (p/p).

35 Los microgránulos sin recubrir se disgregan rápidamente en condiciones acuosas. Sin embargo, son lo suficientemente estables como para soportar las condiciones necesarias para aplicar una capa de recubrimiento sobre los microgránulos.

40 Los microgránulos de colestiramina dados a conocer en el presente documento pueden formularse para administración dirigida al colon. Luego se recubren con una o más capas que retrasan la disponibilidad de la colestiramina para el contenido intestinal hasta que los microgránulos han llegado a la parte deseada del colon. Pueden usarse técnicas basadas en cambios en el entorno bacteriano (es decir, liberación controlada por enzimas) o en el pH (liberación controlada por pH), basadas en la erosión gradual del recubrimiento (liberación controlada por el tiempo) o basadas en la difusión a través de una película permeable (liberación controlada por difusión), o una combinación de dos o más de las técnicas anteriores para controlar la posición de liberación y la tasa de liberación de los microgránulos.

50 Para la liberación controlada por enzimas, los microgránulos pueden recubrirse con polímeros que se degradan por las bacterias presentes en el colon, tales como determinados polímeros azoicos y polisacáridos. Los ejemplos de polisacáridos que se degradan por bacterias incluyen quitosano, pectina, goma guar, dextrano, inulina, almidón y amilosa, así como derivados de los mismos (Sinha y Kumria, Eur. J. Pharm. Sci. 2003, vol. 18, págs. 3-18).

55 Para la liberación controlada por pH, los microgránulos pueden recubrirse con un polímero sensible al pH. Tales polímeros son normalmente insolubles por debajo, pero solubles por encima de un determinado valor de pH. Por tanto, el recubrimiento desaparecerá de los microgránulos una vez que los microgránulos recubiertos lleguen a un área del tracto gastrointestinal que tenga un pH al que el polímero se vuelva soluble. Los ejemplos de tales polímeros sensibles al pH incluyen, pero no se limitan a, acetato-succinato de celulosa, acetato-ftalato de celulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:1, poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:2, poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1, poli(acrilato de metilo-co-metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico) 7:3:1, poli(acetato-ftalato de vinilo), goma laca, alginato de sodio y zeína, así como mezclas de los mismos.

60 Para la liberación controlada por difusión, los microgránulos pueden recubrirse con un polímero que no es soluble en agua a ningún pH, pero que es permeable al agua y se disuelven pequeñas moléculas en el mismo. Los ejemplos de tales polímeros incluyen, pero no se limitan a, etilcelulosa (por ejemplo, Surelease<sup>®</sup>); poli(acetato de vinilo) (por ejemplo, Kollicoat<sup>®</sup> SR 30 D); copolímeros de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y éster del ácido aminoalquilmetacrílico tal como poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-cloruro de metacrilato de

trimetilamonioetilo) 1:2:0,2 (Eudragit® RL 30 D) y poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo) 1:2:0,1 (Eudragit® RS 30 D); y copolímeros de acrilato de etilo y metacrilato de metilo, tal como poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo) 2:1 (Eudragit® NE 30 D o Eudragit® NM 30 D).

5 Con el fin de mejorar la adherencia de la capa de recubrimiento sobre los microgránulos de colestiramina, o con el fin de minimizar la interacción entre las capas de recubrimiento y la colestiramina en los microgránulos, puede estar presente opcionalmente un recubrimiento de barrera adicional entre el microgránulo y la capa de recubrimiento. También puede estar presente un recubrimiento de barrera cuando deben mantenerse dos capas de recubrimiento diferentes físicamente separadas entre sí. Un material particularmente adecuado para el recubrimiento de barrera es  
10 hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

El/los recubrimiento(s) de liberación controlada y el recubrimiento de barrera opcional pueden comprender uno o más aditivos, tales como ácidos y bases, plastificantes, deslizantes y tensioactivos. Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido pamoico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido fenilacético, ácido glutámico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido mesílico, ácido esílico, ácido besílico, ácido sulfanílico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido fumárico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanodisulfónico y ácido oxálico, y ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico y ácido nítrico. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen bases inorgánicas tales como bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio e hidróxido de amonio. Los ejemplos de plastificantes adecuados incluyen citrato de trietilo, triacetato de glicerilo, citrato de tributilo, ftalato de dietilo, citrato de acetiltributilo, ftalato de dibutilo y sebacato de dibutilo. Los ejemplos de deslizantes adecuados incluyen talco, monoestearato de glicerilo, ácido oleico, triglicéridos de cadena media y dióxido de silicio coloidal. Los ejemplos de tensioactivos adecuados incluyen dodecilsulfato de sodio, polisorbato 80 y monooleato de sorbitano.

25 Los recubrimientos pueden aplicarse sobre los núcleos de colestiramina mediante métodos conocidos en la técnica, tales como mediante recubrimiento de película que implica bandejas perforadas y lechos fluidizados.

En otro aspecto, la invención se refiere a un sistema de administración de fármacos multiparticulados que comprende una pluralidad de microgránulos de colestiramina recubiertos. En una realización preferida, los microgránulos de colestiramina se formulan para administración dirigida al colon. En una realización de este tipo, los microgránulos se recubren con una o más capas que retrasan la liberación del microgránulo de colestiramina hasta que el microgránulo recubierto haya llegado al colon. En una realización, la administración dirigida al colon se basa en una liberación controlada por enzimas del microgránulo. En otra realización, la administración dirigida al colon se basa en una liberación controlada por difusión y pH del microgránulo.

Debido a su muy baja solubilidad, la colestiramina no se "libera" de una formulación que comprende microgránulos de colestiramina recubiertos, ya que se disuelve de la formulación y difunde hacia el intestino. En cambio, la colestiramina permanece probablemente dentro de la estructura que se degrada gradualmente del microgránulo recubierto. Por tanto, tal como se usa en el presente documento, el término "liberación" de la colestiramina se refiere a la disponibilidad de la colestiramina para el contenido intestinal con el fin de unir los componentes (es decir, ácidos biliares) en el mismo.

La baja solubilidad de la colestiramina en entorno acuoso previene la liberación de colestiramina de una formulación que comprende microgránulos de colestiramina recubiertos que van a medirse directamente. La disponibilidad de la colestiramina para el contenido intestinal a lo largo del tiempo y a diferentes valores de pH puede determinarse a su vez *in vitro*, tal como midiendo la capacidad de secuestro de la formulación en condiciones simuladas para el tracto gastrointestinal. Un método de este tipo implica medir la cantidad decreciente de ácido biliar libre (es decir, el compuesto que va a secuestrarse) en un medio líquido representativo del tracto gastrointestinal. Véase también la monografía oficial para la resina de colestiramina (USP 40, página 3404).

La invención se ilustra adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos, que no limitan la invención en ningún aspecto.

## 55 Ejemplos

### Ejemplo 1

#### 60 Experimentos de extrusión

Todos los experimentos se realizaron en una escala de 100-200 g. Se mezclaron los componentes secos (colestiramina, el polímero a base de vinilpirrolidona y/o celulosa microcristalina) en las cantidades indicadas a continuación. Se añadió agua en porciones de 50-100 gramos con 3 minutos de mezclado entre cada adición. Cuando se incluyó un copolímero de acrilato en el experimento, se añadió como una dispersión al 2% p/p en agua (20 g de copolímero de acrilato (dispersión acuosa al 30%) añadidos hasta 300 g de agua). Se añadió una porción final de agua pura, si era necesario. En cada experimento, la cantidad total de líquido añadido fue de entre 1,7 y

## ES 2 784 446 T3

2,3 veces la cantidad de material sólido (p/p).

Se transfirió la masa húmeda a una extrusora equipada con una malla de 1,5 mm, que operaba a 25 rpm (revoluciones por minuto), y se recogió la masa extruida en una bandeja de acero inoxidable. Se procesaron aproximadamente 100 g de la masa extruida en el esferoidizador durante 1 minuto a una velocidad de 730 rpm. Luego se transfirió el material esferoidizado a bandejas de acero inoxidable, se colocaron en un horno de secado y se secaron durante 16 horas a 50°C. El rendimiento se calculó como la fracción de microgránulos que pasan a través de un tamiz de 1,6 mm pero se retienen en un tamiz de 1,0 mm.

Se realizó una prueba de friabilidad usando el equipo y el procedimiento descritos en la Farmacopea Europea 8.0, prueba 2.9.7. Los microgránulos se tamizaron en un tamiz de 500 µm para retirar cualquier polvo suelto antes de pesar.

Los resultados usando copovidona y Eudragit® RL 30 D se muestran en la tabla 1, y los resultados usando povidona y otros copolímeros de Eudragit® se muestran en la tabla 2.

Tabla 1

Entrada	Cantidad (% p/p)				Rendimiento (%)	Friabilidad (%)
	Colestiramina	Copovidona	MCC	Eudragit® RL 30 D		
1	100	0	0	0	*	*
2	90	0	10	0	*	*
3	70	0	30	0	39	1,6
4	70	6	24	0	*	*
5	70	0	26	4	*	*
6	70	6	20	4	85	0,1
7	80	3	15	2	*	*
8	85	7,5	4,5	3	92	0,6
9	90	6	4	0	*	*
10	90	0	6	4	*	*
11	90	0	0	10	*	*
12	90	6	0	4	85	1,4
13	90	10	0	0	87	1,2
14	91	9	0	0	82	0,5
15	92	8	0	0	83	1,5
16	93	7	0	0	78	1,0
17	94	6	0	0	*	*
18	91	6	0	3	84	0,3
19	92	6	0	2	82	1,6
20	93	6	0	1	*	*
21	85	6	8	1	81	3,5
22	80	6	13	1	85	0,8
23	92	5	0	3	70	2,0
24	93	5	0	2	*	*
25	85	5	8	2	54	7,1
26	80	5	13	2	73	9,1

\* = la extrusión seguida por esferoidización no condujo a microgránulos.

Tabla 2

Entrada	Cantidad (% p/p)				Rendimiento (%)	Friabilidad (%)
	Colestiramina	Povidona	MCC	Eudragit®		
1	85	7,5	4,5	3% p/p de FS 30 D	79	0,2
2	85	7,5	4,5	3% p/p de L 30 D-55	24	0,8
3	85	7,5	4,5	3% p/p de NE 30 D	88	0,5
4	85	7,5	4,5	3% p/p de NM 30 D	96	0,9
5	85	7,5	4,5	3% p/p de RS 30 D	82	0,8

### 25 Ejemplo 2

Preparación de microgránulos

Se fabricaron microgránulos con una composición según la tabla 1, entrada 8, a un tamaño de lote de 200 g en la

5 etapa de extrusión y 100 g en la etapa de esferoidización. Se cargaron 170 g de colestiramina, 15 g de copovidona y 9 g de celulosa microcristalina en una mezcladora planetaria. Se hizo funcionar la mezcladora a velocidad intermedia y se añadió lentamente líquido en porciones con mezclado entre cada adición. En primer lugar, se añadieron 300 g de agua con 20 g de Eudragit® RL 30 D (30% en peso seco) en tres porciones iguales, con mezclado durante 3 minutos entre cada adición. Finalmente, se añadieron 40 g de agua pura y se realizó mezclado durante 30 segundos adicionales. Luego se transfirió la masa húmeda a la extrusora. La extrusora estaba equipada con una malla de 1,5 mm, que operaba a 25 rpm, y se recogió la masa extruida en una bandeja de acero inoxidable. Se procesaron aproximadamente 100 g de la masa extruida en el esferoidizador durante 1 minuto a una velocidad de 730 rpm. 10 Luego se transfirió el material esferoidizado a bandejas de acero inoxidable, se colocaron en un horno de secado y se secaron durante 16 horas a 50°C. Se tamizaron los microgránulos secados y se recogió la fracción entre 1 mm y 1,6 mm.

### Ejemplo 3

15 Prueba de estabilidad de microgránulos de colestiramina

Se añadieron microgránulos del ejemplo 1 (10 g) a 400 ml de un tampón fosfato (50 mM, pH 6,8) con agitación a 300 rpm usando un agitador de hélice. Los microgránulos de la tabla 1, entrada 8, se habían disgregado por completo en un plazo de 1 min y 25 s, y los microgránulos de la tabla 2, entrada 1, se habían disgregado por 20 completo en un plazo de 1 min y 50 s.

**REIVINDICACIONES**

1. Microgránulos extruidos que comprenden al menos el 70% p/p de colestiramina y
  - 5 i. al menos el 7% p/p de un polímero a base de vinilpirrolidona; o
  - ii. una combinación de al menos el 6% p/p de un polímero a base de vinilpirrolidona y al menos el 2% p/p de un copolímero de acrilato; o
  - 10 iii. una combinación de al menos el 5% p/p de un polímero a base de vinilpirrolidona y al menos el 3% p/p de un copolímero de acrilato; o
  - iv. una combinación de al menos el 6% p/p de un polímero a base de vinilpirrolidona, al menos el 1% p/p de un copolímero de acrilato y al menos el 10% p/p de celulosa microcristalina; o
  - v. una combinación de al menos el 5% p/p de un polímero a base de vinilpirrolidona, al menos el 2% p/p de un copolímero de acrilato y al menos el 20% p/p de celulosa microcristalina.
- 15 2. Microgránulos según la reivindicación 1, en los que los microgránulos comprenden también celulosa microcristalina.
3. Microgránulos según la reivindicación 1, en los que los microgránulos están libres de celulosa microcristalina.
- 20 4. Microgránulos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que los microgránulos comprenden al menos el 80% p/p de colestiramina.
5. Microgránulos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en los que los microgránulos comprenden al menos el 85% p/p de colestiramina.
- 25 6. Microgránulos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en los que el polímero a base de vinilpirrolidona es copovidona.
- 30 7. Microgránulos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en los que el copolímero de acrilato es un copolímero de metacrilato de amonio.
8. Microgránulos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en los que los microgránulos comprenden desde el 80 hasta el 92% p/p de colestiramina, desde el 6 hasta el 12% p/p de copovidona, desde el 2 hasta el 5% p/p de copolímero de metacrilato de amonio y desde el 0 hasta el 5% p/p de celulosa microcristalina.
- 35 9. Microgránulos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en los que los microgránulos comprenden desde el 80 hasta el 93% p/p de colestiramina, desde el 7 hasta el 12% p/p de copovidona y desde el 0 hasta el 10% p/p de celulosa microcristalina.
- 40 10. Microgránulos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en los que el diámetro de los microgránulos es de desde 1000  $\mu\text{m}$  hasta 1400  $\mu\text{m}$ .
- 45 11. Microgránulos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, formulados para administración dirigida al colon.
12. Procedimiento para la preparación de los microgránulos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende las etapas de:
  - 50 i) mezclar los componentes secos;
  - ii) añadir agua, y opcionalmente el copolímero de acrilato, para obtener una masa húmeda;
  - iii) extruir la masa húmeda;
  - iv) esferoidizar la masa extruida; y
  - 55 v) secar los microgránulos obtenidos.
13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que se añade agua a la mezcla de componentes secos en una cantidad de al menos 1,75 veces la cantidad de colestiramina (p/p).
- 60 14. Sistema de administración de fármacos multiparticulados que comprende una pluralidad de microgránulos de colestiramina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
15. Sistema de administración de fármacos según la reivindicación 14, en el que los microgránulos de colestiramina se formulan para administración dirigida al colon.
- 65 16. Sistema de administración de fármacos según la reivindicación 15, en el que la administración dirigida al

colon se basa en una liberación controlada por enzimas.

17. Sistema de administración de fármacos según la reivindicación 15, en el que la administración dirigida al colon se basa en una liberación controlada por difusión y pH.