

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 793 527**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/48** (2006.01)

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 31/435** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.11.2013 PCT/IB2013/060230**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2014 WO14076680**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.11.2013 E 13826599 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2020 EP 2919761**

54 Título: **Forma de dosificación sólida que comprende citisina micronizada**

30 Prioridad:

**19.11.2012 PL 40167612**

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

**16.11.2020**

73 Titular/es:

**AFLOFARM FARMACJA POLSKA SP. Z O.O.  
(100.0%)**

**Ul. Partyzancka 133/151  
95-200 Pabianice, PL**

72 Inventor/es:

**WAHL, HANNA;  
DABROWA, MAREK y  
KULAZINSKI, PIOTR**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 793 527 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

5 Forma de dosificación sólida que comprende citisina micronizada

El objeto de la presente invención es una forma de dosificación sólida que contiene citisina micronizada, así como un método para producirla. La presente invención es útil tanto en farmacia como en medicina.

10 Existe una preparación medicinal para facilitar el abandono del hábito de fumar en forma de comprimido recubierto con el nombre comercial Tabex, que contiene 1,5 mg de citisina por comprimido y sustancias auxiliares: bicarbonato de calcio, lactosa, almidón de trigo, Avicel PH 101, talco en polvo, estearato de magnesio y un recubrimiento. La composición del núcleo del comprimido no garantiza la estabilidad del comprimido recubierto, ni le da suficiente resistencia mecánica ni la separación necesaria del ingrediente activo. Los comprimidos resultantes tienen una baja resistencia mecánica y resistencia a la abrasión, y no cumplen los requisitos establecidos en la farmacopeia europea en relación con la dispersión uniforme y la solubilidad de la citisina. La patente polaca PL1586320 divulga un comprimido que contiene citisina, cuya composición facilita la dispersión homogénea del ingrediente activo en todo el comprimido, asegurando la alta solubilidad de la citisina. Además de citisina, este producto contiene las siguientes sustancias auxiliares: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, talco, estearato de magnesio, así como un recubrimiento Opadry II, en forma de un comprimido. A través de la presencia de lactosa, la composición del núcleo impide su uso en pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa (tipo Lapp) ni el síndrome de malabsorción de galactosa-lactosa, y puede causar inestabilidad del comprimido debido a la presencia de un grupo carboxilo en la molécula de lactosa, que no es completamente inerte químicamente y puede provocar una reacción de Maillard. Esto da como resultado una decoloración marrón del comprimido. El método de producción del comprimido también implica muchos procesos/fenómenos físicos complejos que pueden tener un efecto nocivo sobre el medicamento. Uno de estos fenómenos es una temperatura alta durante el proceso de formación de comprimidos, que tiene un efecto negativo sobre la estabilidad de la citisina durante el proceso, lo que se evidencia por los resultados iniciales del contenido de contaminantes en el producto incluido en la patente anterior (PL1586320). El documento EP 1586320 divulga un comprimido que comprende 1,5 % de citisina, 63 % de celulosa microcristalina y 32 % de lactosa. El tamaño medio de partícula de citisina y celulosa es de 90 micrómetros.

Por lo tanto, todavía existe la necesidad de obtener una composición farmacéutica que contenga citisina que elimine el riesgo de los efectos nocivos de la reacción de Maillard, encerrada en una forma de fármaco que anule el efecto negativo de las fuerzas de trituración sobre la estabilidad mecánica del comprimido, que además asegure un alto grado de solubilidad de la citisina, así como su estabilidad y dispersión homogénea, que estará disponible para intolerancia hereditaria a galactosa. Inesperadamente, estos problemas han sido resueltos por la presente invención.

El primer objeto de la presente invención es una forma de dosificación sólida que contiene citisina y sustancias auxiliares, caracterizada porque contiene de 0,1 % a 5 % de citisina micronizada, en donde todas las moléculas tienen un diámetro inferior a 10  $\mu\text{m}$ , almidón de maíz de 40 % a 60 %, en donde el 99,9 % de las moléculas tienen un tamaño de 5  $\mu\text{m}$  a 25  $\mu\text{m}$ , celulosa microcristalina en una cantidad de 40 % a 60 %, en donde el tamaño molecular es: 99 % por debajo de 38  $\mu\text{m}$ , en donde la relación en masa de sustancias auxiliares a activas es de 1:19 a 1:999 y está en forma de una cápsula dura. Preferentemente, una forma de dosificación sólida de acuerdo con la presente invención contiene sílice coloidal en una cantidad de 0,4 %, así como estearato de magnesio y la cápsula contiene gelatina, dióxido de titanio e indigotina.

El segundo objeto de la presente invención es un método para obtener una cápsula dura que contiene citisina definida en el primer objeto de la presente invención, caracterizado porque comprende a) mezclar citisina micronizada con una porción, preferentemente de 0,70 % a 0,90 %, de la celulosa microcristalina necesaria para todo el proceso,  
b) mezclar la mezcla formada de la etapa a) con una porción, preferentemente de 12 % a 16 % de la cantidad restante de celulosa microcristalina necesaria para todo el proceso  
c) mezclar la mezcla formada de la etapa b) con la cantidad restante de celulosa microcristalina necesaria para todo el proceso, así como las sustancias auxiliares restantes hasta la homogeneidad  
55 d) encapsulación.

Es igualmente preferente, un método de acuerdo con la presente invención se caracteriza porque en la etapa a) se mezclan 0,79 % y, en la etapa b), 14,4 % de la celulosa microcristalina micronizada.

La naturaleza de la presente invención se basa en la formación de una masa homogénea de sustancias en polvo (masa de la cápsula), dosificada en cápsulas de gelatina dura que contienen un ingrediente activo dispersado homogéneamente, preparado sin el uso de mayor humedad y temperatura que garantiza la estabilidad de la citisina en todo el proceso tecnológico. Además, la formulación sin el uso de lactosa asegura el acceso terapéutico a un grupo más amplio de receptores y disminuye el riesgo de decoloración del producto debido a la reacción de Maillard. Se produjo una masa de cápsula de acuerdo con la presente invención, dosificada en cápsulas de gelatina dura con

el siguiente contenido del ingrediente activo (Tabla 1).

**Ejemplo n.º 1 Un método para obtener cápsulas de acuerdo con la presente invención**

5 Un producto que es el objeto de la presente invención, cuya realización preferible se muestra en la Tabla 1, se preparó de acuerdo con la siguiente tecnología de producción:

10 Se mezcló una masa apropiada de citisina micronizada con 0,79 % de la cantidad necesaria de celulosa microcristalina (del tamaño de grano apropiado), luego se añadió a un recipiente que contenía 14,4 % de la cantidad necesaria de celulosa microcristalina del tamaño de grano apropiado, y se mezcló la totalidad.

15 El recipiente se complementó con la cantidad restante de celulosa microcristalina (del tamaño de grano apropiado), así como una mezcla de citisina con celulosa microcristalina, se mezcló y luego se añadió al almidón de maíz (del tamaño de grano apropiado), sílice coloidal y estearato de magnesio. El recipiente se colocó en una columna de mezcla y los contenidos se mezclaron. La masa de la cápsula se dosificó en cápsulas de gelatina dura.

Los requisitos relacionados con la dispersión de ingredientes fueron los siguientes:

- citisina: 100 % por debajo de 10 µm,
- celulosa microcristalina: 99 % por debajo de 38 µm
- 20 - almidón de maíz: 99,9 % de moléculas en el rango de 5 µm a 25 µm

Tabla 1 - Composición del producto objeto de la presente invención:

Punto	Material inicial	Cantidad [mg]
1.	Citisina	1,50
2.	Celulosa microcristalina	187,75
3.	Almidón de maíz	187,75
4.	Sílice coloidal anhidra	1,50
5.	Estearato de magnesio	1,50

25 Se obtuvo una masa de cápsula homogénea para dosificar en cápsulas de gelatina dura, en donde el contenido de contaminante del ingrediente activo está por debajo del nivel de detección debido a la composición farmacéutica seleccionada experimentalmente, la dispersión adecuada de los componentes de la composición y la tecnología de producción utilizada.

30 La selección de la composición apropiada en proporciones derivadas experimentalmente y el uso de la sustancia medicinal, celulosa microcristalina y almidón de maíz con un tamaño de grano apropiado obtenido experimentalmente, así como la tecnología descrita anteriormente para formar la masa de la cápsula, permitió que la cápsula dura lograra una distribución homogénea del ingrediente activo en forma de un fármaco, sin el uso de etapas de producción relacionadas con el aumento de la temperatura y la humedad.

35 Además, el uso de almidón de maíz, celulosa microcristalina así como de sílice coloidal, aseguran la protección del ingrediente activo contra los efectos nocivos del ambiente externo durante el proceso tecnológico (Ejemplo n.º 2) y la formulación que no utiliza lactosa aumenta la aplicabilidad de la preparación y evita la decoloración a través de la reacción de Maillard.

40 Los criterios de aceptación de la presente invención fueron: un nivel bajo (por debajo del umbral de detección) de contaminantes del ingrediente activo de la forma final del fármaco al final del proceso tecnológico (descripción experimental ilustrada en el Ejemplo n.º 3), homogeneidad de la dispersión del ingrediente activo en la masa de la cápsula (descripción experimental dada en el Ejemplo n.º 4.) así como una alta solubilidad de la citisina de la forma de fármaco completa (biodisponibilidad) de la citisina (descripción experimental dada en el Ejemplo n.º 5.)

**45 Ejemplo n.º 2**

La estabilidad de la citisina depende de las sustancias auxiliares utilizadas durante los ensayos de estrés de estabilidad.

50 La composición divulgada de la presente invención asegura la mejor estabilidad del ingrediente activo durante los ensayos de estrés. Se determinaron los criterios de aceptación: el grado más bajo de contaminación del ingrediente activo durante el almacenamiento del ingrediente activo en condiciones de estrés: temp. 60 °C y tiempo: dos semanas.

- 55 Se prepararon mezclas de sustancias de las siguientes composiciones:
- 2a: composición de acuerdo con la composición de la presente invención (Ejemplo n.º 1)
  - 2b: composición análoga a 2a excepto que en lugar de almidón de maíz se usó almidón de patata

2c: composición análoga a 2a excepto que en lugar de almidón de maíz se usó almidón de patata, y la celulosa microcristalina se reemplazó con lactosa monohidrato;

2d: composición análoga a 2a excepto que en lugar de celulosa microcristalina se usó lactosa monohidrato.

5 2e: composición análoga a 2a, excepto que en lugar de almidón de maíz se usó lactosa monohidrato, y la relación en masa de lactosa a celulosa microcristalina fue 1:2 (de forma análoga al Ejemplo 1 de la patente PL1586320).

Inesperadamente, resultó que existen diferencias significativas en los niveles de contaminantes del ingrediente activo al final del ensayo, Estos resultados se muestran en la Tabla 2a.

Tabla 2a: Contenido contaminante del ingrediente activo al final del ensayo de estrés de estabilidad.

Punto	Muestra	Contenido de contaminante (porcentaje) con respecto a citisina	
		Cada una	Conjunto
1.	2a	0,16	0,16
2.	2b	0,18	0,50
3.	2c	0,21	0,33
4.	2d	0,16	0,27
5.	2e	0,14	0,35

10 La mejor protección para el ingrediente activo durante el ensayo de esfuerzo (crecimiento de contaminantes más bajo) se obtiene mediante la composición objeto de la presente invención (Tabla 1; muestra 1a). Inesperadamente, resultó que, además del nivel más bajo del conjunto de contaminante en comparación con las otras combinaciones, solo en este caso, se observó la presencia de un solo contaminante.

15 **Ejemplo n.º 3**

Estabilidad de citisina en todo el proceso tecnológico

20 El proceso técnico divulgado asegura el nivel más bajo (por debajo del umbral de detección) de contaminante del ingrediente activo en el fármaco completo.

Se estableció un criterio de aceptación: nivel de contaminante por debajo del límite de detección (LOD)

25 La masa de la cápsula (composición de acuerdo con la Tabla 1, Ejemplo n.º 1) se preparó usando dos métodos alternativos; el primero (P3a) abarcaba granulación y secado a 50 °C. El segundo método de preparación de la masa de la cápsula (P3b) descrito en la naturaleza de esta patente no requería el uso de disolventes, ni de altas temperaturas.

30 Se obtuvieron los siguientes resultados de los niveles de contaminantes del ingrediente activo Tabla 3a.

Tabla 3a. Contenido de contaminante del ingrediente activo en la forma farmacológica completa durante los procedimientos experimentales

Punto	Muestra	Resultado	
		N-formil-citisina (porcentaje) con respecto a citisina	Conjunto de contaminantes (porcentaje) con respecto a citisina
1.	P3a	0,29	0,36
2.	P3b	LOD*	LOD*

\* - por debajo del límite de detección

35 El uso de la tecnología de preparación en masa de cápsulas descrita en la naturaleza de la presente invención afecta significativamente a la disminución de la contaminación del ingrediente activo en comparación con la granulación en húmedo.

**Ejemplo n.º 4**

40 Homogeneidad de la dispersión de citisina en la masa de la cápsula.

La composición y el proceso tecnológico divulgados facilitan la producción de una masa de cápsula homogénea en términos de contenido de ingrediente activo, dosificado en cápsulas de gelatina a través de una cápsula dura a un nivel inferior al 3 %

45 Esta parte de la presente invención implicaba la necesidad de realizar los siguientes experimentos:

4a) Determinación de la cantidad y del tamaño de los granos del ingrediente activo.

La masa de la cápsula (composición de acuerdo con la Tabla 1, Ejemplo n.º 1) se preparó usando dos tamaños de grano de ingrediente activo alternativo, así como diferentes cantidades de citisina. La muestra P4a1 se preparó usando un tamaño de grano de ingrediente activo de 100 % < malla 80 (180 µm), mientras que la muestra P4a2 se preparó usando ingrediente activo micronizado (100 % de partículas por debajo de 10 µm); de acuerdo con la presente invención. La muestra P4a3 se preparó de acuerdo con la composición y tecnología descritas en la Tabla 1, Ejemplo n.º 1, con la excepción de que la cantidad de ingrediente activo fue de 0,38 mg/380 mg y, análogamente en la muestra P4a4, excepto que la cantidad de ingrediente activo fue de 19 mg/380 mg de masa de cápsula; las sustancias restantes así como el método de preparación fueron de acuerdo con la presente invención. El contenido del ingrediente activo en muestras de masa de cápsulas recogidas de diferentes partes del mezclador (tres muestras, cada una de tres niveles de la masa de cápsulas, se prepararon tres pesadas de 380 mg de cada muestra) se ilustra en la Tabla 4a1.

Tabla 4a1 Contenido de citisina en muestras recogidas después de mezclar la masa de la cápsula.

Punto	P4a1	P4a2	P4a3	P4a4
1.	1,47	1,54	1,53	1,49
2.	1,50	1,48	1,52	1,46
3.	1,37	1,52	1,47	1,48
4.	1,38	1,50	1,43	1,51
5.	1,39	1,57	1,52	1,49
6.	1,50	1,46	1,57	1,45
7.	1,54	1,53	1,52	1,53
8.	1,57	1,51	1,50	1,48
9.	1,52	1,46	1,44	1,48
10.	1,44	1,56	1,47	1,45
11.	1,37	1,51	1,56	1,43
12.	1,47	1,50	1,51	1,52
13.	1,52	1,47	1,49	1,50
14.	1,32	1,52	1,53	1,51
15.	1,42	1,47	1,46	1,48
16.	1,49	1,55	1,57	1,53
17.	1,45	1,52	1,47	1,52
18.	1,51	1,48	1,57	1,45
19.	1,46	1,49	1,47	1,46
20.	1,44	1,54	1,53	1,48
21.	1,49	1,56	1,57	1,49
22.	1,45	1,46	1,48	1,52
23.	1,55	1,48	1,46	1,49
24.	1,45	1,52	1,49	1,46
25.	1,47	1,51	1,53	1,50
26.	1,44	1,46	1,54	1,45
27.	1,55	1,53	1,42	1,40
X <sup>1</sup>	1,46407	1,50741	1,50444	1,48185
S <sup>2</sup>	0,06185	0,03369	0,04449	0,03187
RSD <sup>3</sup>	4,22432	2,23527	2,95733	2,15066

X<sup>1</sup> - promedio

S<sup>2</sup> - desviación típica

RSD<sup>3</sup> - desviación típica relativa

15 La muestra preparada usando citisina micronizada se caracteriza por una alta homogeneidad del ingrediente activo en la misma, en contraste con la muestra preparada usando granos de citisina de tamaño convencional.

4b) Determinación de las proporciones apropiadas de sustancias auxiliares

20 La composición determinada facilita las proporciones apropiadas de sustancias auxiliares, así como su dispersión suficiente en el caso de sustancias auxiliares presentes en grandes cantidades.

Durante el experimento se ensayaron formulaciones de masas de cápsulas que contienen diferentes proporciones y tamaños de grano de celulosa microcristalina, así como almidón de maíz:

25 4b1: composición de acuerdo con la composición de la presente invención (Ejemplo n.º 1) excepto que se usó

celulosa microcristalina de tamaño de grano convencional (granos promedio de 100 µm),  
4b2: composición de acuerdo con la composición de la presente invención (Ejemplo n.º 1) excepto que se usó almidón de maíz con un tamaño de grano convencional (de 25 µm a 32 µm)

5 composición 4b3 de acuerdo con la composición de la presente invención (Ejemplo n.º 1) excepto que se usó la siguiente cantidad de celulosa microcristalina - 152 mg/380 mg y almidón de maíz 228 mg/380 mg  
composición 4b4 de acuerdo con la composición de la presente invención (Ejemplo n.º 1) excepto que se usó la siguiente cantidad de celulosa microcristalina - 228 mg/380 mg y almidón de maíz 152 mg/380 mg.

10 Resultó que las muestras (4b1 y 4b2) preparadas usando granos de tamaños diferentes a los de la presente invención no dieron resultados satisfactorios, mientras que los resultados de la muestra restante como en la presente invención (4b3 y 4b4) dieron resultados dentro de los criterios de aceptación aprobados. Esto se muestra por los resultados que se muestran en la Tabla 4b:

Tabla 4b Contenido de citisina en la forma final del fármaco.

Punto	P4b1	P4b2	P4b3	P4b4
1.	1,44	1,47	1,49	1,48
2.	1,49	1,49	1,44	1,59
3.	1,37	1,38	1,50	1,52
4.	1,39	1,54	1,51	1,44
5.	1,39	1,42	1,41	1,54
6.	1,50	1,48	1,44	1,46
7.	1,54	1,51	1,46	1,54
8.	1,57	1,50	1,44	1,53
9.	1,52	1,52	1,44	1,47
10.	1,44	1,49	1,45	1,46
11.	1,58	1,58	1,42	1,43
12.	1,47	1,46	1,44	1,51
13.	1,52	1,38	1,43	1,52
14.	1,38	1,58	1,44	1,48
15.	1,46	1,48	1,42	1,48
16.	1,48	1,47	1,52	1,52
17.	1,51	1,52	1,52	1,52
18.	1,51	1,58	1,50	1,46
19.	1,46	1,56	1,50	1,44
20.	1,47	1,46	1,52	1,49
21.	1,49	1,48	1,48	1,48
22.	1,48	1,52	1,49	1,53
23.	1,51	1,52	1,55	1,48
24.	1,45	1,45	1,54	1,43
25.	1,47	1,49	1,55	1,51
26.	1,37	1,43	1,41	1,47
27.	1,54	1,39	1,49	1,53
X <sup>1</sup>	1,47407	1,48704	1,47407	1,49296
S <sup>2</sup>	0,05766	0,05642	0,04388	0,03930
RSD <sup>3</sup>	3,91184	3,79411	2,97649	2,63255

donde:

X<sup>1</sup> - promedio

S<sup>2</sup> - desviación típica

RSD<sup>3</sup> - desviación típica relativa

**Ejemplo n.º 5**

15

Solubilidad en citisina de la forma final del fármaco.

La composición divulgada en la presente invención, así como el proceso tecnológico, aseguran la velocidad de disolución rápida de la citisina de la forma final del fármaco. El producto de comparación utilizado fue Tabex s: 4041011.

20

El criterio de aceptación designado fue el tiempo de disolución del ingrediente activo desde la forma final del fármaco en un fluido aceptor, que era 0,1 mol/l de ácido clorhídrico imitando las condiciones encontradas en el estómago humano.

25

Se cargó el fondo de un vaso de precipitados que contenía 0,1 mol/l de ácido clorhídrico con un comprimido único de Tabex y, en otro, una cápsula de gelatina única preparada de acuerdo con la composición y tecnología descritas en el Ejemplo n.º 1 (P5). Durante la mezcla, se recogieron muestras de la solución aceptora en los siguientes puntos de tiempo: después de 5 min, 7,5 min, 10,0 min así como 12,5 min. El contenido de citisina en las muestras adquiridas se ilustra en la Tabla 5a.

5

Tabla 5a Contenido de citisina en la solución aceptora dependiendo del tiempo.

Tiempo experimental	Solubilidad en % en peso 0,1 mol/l HCl	
	Tabex	P5
5 min,	23,8	39,4
7,5 min,	46,0	62,5
10,0 min,	62,9	74,4
15,0 min	74,7	81,1

Inesperadamente, resultó que la citisina de la forma de fármaco final descrita en la presente invención se disuelve más rápido que desde un comprimido definido en el documento PL1586320 y presente en el mercado.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una forma de dosificación sólida que contiene citisina y sustancias auxiliares, caracterizada por que contiene de 0,1 % a 5 % de citisina micronizada, en donde todas las moléculas tienen un diámetro inferior a 10 µm, almidón de maíz de 40 % a 60 %, en donde el 99,9 % de las partículas tienen un tamaño de 5 µm a 25 µm, celulosa microcristalina en una cantidad de 40 % a 60 %, en donde el tamaño de partícula es: 99 % por debajo de 38 µm y en donde la relación en masa del ingrediente activo a las sustancias auxiliares es de 1:19 a 1:999 y está en forma de una cápsula dura.
- 10 2. Una forma de dosificación sólida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que contiene sílice coloidal en una cantidad de 0,4 %, así como estearato de magnesio y la cápsula contiene gelatina, dióxido de titanio e indigotina.
- 15 3. Un método para obtener una cápsula dura que contiene citisina, definida en la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que abarca:
- a) mezclar citisina micronizada con una porción, preferentemente de 0,70 % a 0,90 %, de la celulosa microcristalina necesaria para todo el proceso,
  - b) mezclar la mezcla formada de la etapa a) con una porción, preferentemente de 12 % a 16 % de la cantidad restante de celulosa microcristalina necesaria para todo el proceso,
  - 20 c) mezclar la mezcla de la etapa b) con la cantidad restante de celulosa microcristalina necesaria para todo el proceso, así como las sustancias auxiliares restantes hasta la homogeneidad;
  - d) encapsulación.
- 25 4. Un método de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado por que se mezcla, en la etapa a) 0,79 %, y en la etapa b) 14,4 %, de la celulosa microcristalina micronizada.