

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 960 427**

51 Int. Cl.:

**C07D 209/60** (2006.01)

**A61K 31/405** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2019 E 19382163 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.08.2023 EP 3705475**

54 Título: **L-triptófano de alta densidad, su preparación y usos del mismo**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**04.03.2024**

73 Titular/es:

**TRADICHEM INDUSTRIAL SERVICES, S.L.**  
(100.0%)  
Edificio Net-Pharma, Ctra. de Fuencarral, 22  
28108 Alcobendas, Madrid, ES

72 Inventor/es:

**MARAÑÓN MAROTO, JOSÉ ÁNGEL;**  
**MORENO PUENTE, PATRICIA;**  
**LOZANO MARTÍN, CRISTINA y**  
**MANCHA AVELLÁN, MARÍA**

74 Agente/Representante:

**SUGRAÑES, S.L.P.**

ES 2 960 427 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**

L-triptófano de alta densidad, su preparación y usos del mismo

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a L-triptófano de alta densidad que es particularmente adecuado para la fabricación de formas de dosificación farmacéuticas.

10 Antecedentes técnicos

El L-triptófano es un aminoácido esencial que debe suministrarse a través de la dieta, mediante las proteínas ingeridas. El L-triptófano es el aminoácido menos abundante en la mayoría de las proteínas, responsable, en el promedio, del 1 al 1,5 % del total de aminoácidos en proteínas típicas vegetales (1 %) y animales (1,5 %).

15 El triptófano ingerido se usa no solo para la biosíntesis de proteínas, sino que también es el precursor de la serotonina, la melatonina y la niacina (o vitamina B3).

20 Debido al contenido relativamente bajo de triptófano en la dieta y a la diversidad de funciones fisiológicas en las que está implicado, en algunos casos se recomienda la ingesta de triptófano suplementario ya que aporta unos beneficios terapéuticos notables.

25 Por lo tanto, el triptófano se ha usado como agente terapéutico durante más de 30 años para tratar afecciones tales como dolor, insomnio, síndrome premenstrual, esquizofrenia, trastornos afectivos y trastornos del comportamiento, como se desvela, por ejemplo, en *Tryptophan. Biochemical and Health Implications*, H. Sidransky, CRC Series en Modern Nutrition, CRC Press, 2002, ISBN 0-8493-8568-7, Capítulo 8: Pharmacology and selected therapeutic uses, 189-207. La justificación media de su uso terapéutico se debe a que la ingestión de triptófano aumenta las concentraciones de triptófano en el cerebro, lo que estimula la síntesis y liberación del neurotransmisor serotonina, del cual deriva. Un aumento tal en la función de la serotonina está relacionado con la mejora del estado de ánimo y el sueño, por ejemplo.

30 Por tanto, los suplementos de triptófano están ampliamente disponibles en el mercado, principalmente en forma de comprimidos o cápsulas. Las dosis recomendadas dependen de la indicación, pero generalmente varían de aproximadamente 500 mg a varios gramos por día.

35 Las dosis relativamente altas de triptófano requeridas en la terapéutica hacen necesaria la formulación de formas farmacéuticas de alta dosificación. Por lo tanto, la mayoría de las formas farmacéuticas disponibles contienen dosis de al menos 300 mg, o preferentemente más altas, por ejemplo, 400 mg, 500 mg o incluso 1000 mg por dosis.

40 Adicionalmente, se ha desvelado que determinadas formas de dosificación proporcionan una biodisponibilidad aumentada de L-triptófano. Por lo tanto, por ejemplo, en la solicitud de patente DE2824362-A1 se desvela que las formulaciones en forma de cápsulas de gelatina blanda, en donde el L-triptófano se mezcla con aceites vegetales, proporciona una mejor biodisponibilidad y una mayor duración de la acción que las formulaciones comparativas que contienen la misma cantidad de L-triptófano, pero en forma de comprimidos o cápsulas de gelatina dura. Sin embargo, 45 la formulación de L-triptófano en forma de cápsulas de gelatina blanda requiere el uso de cantidades relativamente altas de excipientes y, en consecuencia, se obtienen formas de dosificación relativamente grandes.

50 La patente de EE.UU. 4.675.339 desvela un proceso para la cristalización de L-aminoácidos, incluyendo L-triptófano, para obtener gránulos de volumen específico más pequeño y fluidez mejorada en comparación con los cristales de aminoácidos convencionales, comprendiendo dicho proceso añadir una pequeña cantidad de un polímero a una solución acuosa del aminoácido y posteriormente precipitar los cristales.

55 Por tanto, existe la necesidad de alternativas adicionales para proporcionar formulaciones farmacéuticas adecuadas que comprendan L-triptófano. En particular, sería deseable una reducción en la cantidad de excipiente que se requiere para la formulación y también la disminución del volumen de la forma de dosificación final.

Objeto de la invención

60 El objeto de la presente invención es un proceso para obtener L-triptófano compactado.

Otro aspecto de la invención es L-triptófano compactado obtenible con dicho proceso.

Otro aspecto de la invención es el uso de L-triptófano compactado para la preparación de composiciones farmacéuticas.

65 Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende L-triptófano compactado.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende L-triptófano compactado para su uso en terapia.

5 Descripción de los dibujos

10 La Figura I representa los resultados de varios ensayos de compactación de L-triptófano, como se desvela en el Ejemplo 1 (ensayo A), realizado con un aparato compactador de rodillos, usando un espacio entre cilindros de 0,5 mm y una fuerza de cilindro de 14000-15000 kgf. El eje x representa la velocidad de suministro (en r.p.m.) y el eje y representa los valores de densidad aparente (en g/ml).

15 La Figura II representa los resultados de varios ensayos de compactación de L-triptófano, como se desvela en el Ejemplo 1 (ensayo B), realizado con un aparato compactador de rodillos, usando un espacio entre cilindros de 0,5 mm y una fuerza de cilindro de 6000-7000 kgf. El eje x representa la velocidad de suministro (en r.p.m.) y el eje y representa los valores de densidad aparente (en g/ml).

20 La Figura III representa los resultados de varios ensayos de compactación de L-triptófano, como se desvela en el Ejemplo 1 (ensayo C), realizado con un aparato compactador de rodillos, usando un espacio entre rodillos de 0,5 mm y una velocidad de suministro de 1,15 rad/s (11 r.p.m.). El eje x representa la fuerza de rodillo (en kgf) y el eje y representa los valores de densidad aparente (en g/ml).

25 La Figura IV representa los resultados de varios ensayos de compactación de L-triptófano, como se desvela en el Ejemplo 1 (ensayo D), realizado con un aparato compactador de rodillos, usando un espacio entre rodillos de 0,5 mm y una velocidad de suministro de 6,28 rad/s (60 r.p.m.). El eje x representa la fuerza de rodillo (en kgf) y el eje y representa los valores de densidad aparente (en g/ml).

30 La Figura V representa los resultados de varios ensayos de compactación de L-triptófano, como se desvela en el Ejemplo 1 (ensayo E), realizado con un aparato compactador de rodillos, usando una velocidad de suministro de 6,28 rad/s (60 r.p.m.) y una fuerza de rodillo de 137209,31-147009,97 N (14000-15000 kgf). El eje x representa el espacio de rodillo (en mm) y el eje y representa los valores de densidad aparente (en g/ml).

35 La figura VI muestra dos cápsulas blandas preparadas como se desvela en el Ejemplo de Referencia y en el Ejemplo 2, usando L-triptófano de baja densidad y L-triptófano de alta densidad, respectivamente.

Descripción detallada de la invención

40 El objeto de la presente invención es un proceso para preparar L-triptófano compactado sustancialmente puro que comprende la compactación con rodillos de L-triptófano, en donde sustancialmente puro significa una pureza de al menos el 98 % y preferentemente de al menos el 98,5 %, y en donde el L-triptófano se compacta solo sin añadir ningún excipiente auxiliar.

45 Los autores de la presente invención han descubierto sorprendentemente que, en primer lugar, el L-triptófano puede compactarse exitosamente usando un método de compactación con rodillos y, en segundo lugar, que el L-triptófano compactado obtenido de esta manera puede usarse exitosamente para preparar formas farmacéuticas que son menos voluminosas y que requieren el uso de menos excipientes para una dosis dada de L-triptófano.

50 A lo largo de la presente descripción, así como en las reivindicaciones, los términos "un/uno", "una", o "el/la" no solo incluye aspectos con un miembro (singular), sino que también incluye aspectos con más de un miembro (plural).

Los términos "aproximadamente" o "de forma aproximada" referidos a cantidades, como se usa en el presente documento, pretenden incluir una cierta desviación de la cantidad calificada, es decir, de  $\pm 5$  %.

55 Los intervalos numéricos desvelados en el presente documento pretenden incluir cualquier número que se encuentre dentro de los intervalos y también de los límites inferior y superior.

L-Triptófano

60 El L-triptófano, también conocido simplemente como triptófano, o por su nombre IUPAC ácido (2S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propanoico (número CAS 73-22-3) es un alfa-aminoácido no polar que contiene un anillo de indol en la cadena lateral.

65 El L-triptófano está disponible en el mercado de varias fuentes. Para la producción de L-triptófano, muchas clases de productos químicos, métodos enzimáticos y de fermentación se conocen en la técnica y el L-triptófano obtenido por cualquiera de ellos es adecuado para usarse en la presente invención.

En la actualidad, la producción comercial de L-triptófano se realiza principalmente a través de dos procesos microbianos diferentes: producción a partir de fuentes baratas de carbono y nitrógeno mediante fermentación y conversión a partir de precursores sintetizados químicamente mediante reacciones enzimáticas, como es bien sabido en la técnica, como se desvela, por ejemplo, en Ikeda M, *L-Tryptophan production*, en: *Handbook of Corynebacterium glutamicum*, Editores L. Eggling & M. Bott, Taylor & Francis, CRC Press, 2005, Capítulo 21, 489-509. Para el proceso de fermentación directa, normalmente, una serie de cepas bacterianas mutantes derivadas de especies tales como *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* y *Corynebacterium glutamicum* y sus subespecies pueden usarse. Puede usarse cualquier medio de fermentación adecuado, siempre que contenga fuentes de carbono y fuentes de nitrógeno. Como fuentes de carbono, pueden usarse diferentes clases de carbohidratos, tales como glucosa, glicerol, fructosa, sacarosa, maltosa, manosa, almidón, hidrolizado de almidón, melazas o polialcoholes. Normalmente, los procesos incluyen etapas posteriores de purificación y/o cristalización.

La densidad aparente, como se usa en la presente descripción, se define como la relación entre la masa y el volumen de una muestra de polvo sin compactar, según se "vierte". La densidad aparente se da en gramos por mililitro (g/ml) y generalmente se calcula "vertiendo" una masa conocida de polvo en un cilindro graduado. La densidad aparente puede medirse de acuerdo con el método descrito en la sección 2.9.34 de la Farmacopea Europea (*Bulk density and tapped density of powders*), por ejemplo, usando el Volúmetro Scott PT-SV100 (Pharma Test Apparatebau AG, Alemania).

El L-triptófano convencional, disponible en el mercado, como se ha desvelado hasta ahora en la técnica, y obtenido mediante los métodos desvelados anteriormente, tiene una densidad aparente normalmente inferior a 0,20 g/ml, habitualmente comprendida entre 0,12 y 0,19 g/ml. Dicho L-triptófano se designa en el presente documento como triptófano de baja densidad.

El L-triptófano de baja densidad tiene una serie de inconvenientes para su uso para la preparación de formas farmacéuticas, concretamente, tiene poca fluidez y requiere una cantidad relativamente alta de excipientes para preparar formas farmacéuticas de dosificación.

El L-triptófano de baja densidad como se describe en el presente documento se usa como material de partida para preparar L-triptófano compactado o de alta densidad.

El L-triptófano de baja densidad está disponible en forma de polvo o gránulos, con un tamaño de partícula normalmente de menos de 1,5 mm o de menos de 1 mm. Normalmente, las partículas del tamaño deseado pueden obtenerse tamizando, es decir, pasando por un tamiz de la malla deseada. El L-triptófano de baja densidad de cualquier tamaño de partícula es adecuado para su uso en la presente invención.

El L-triptófano de baja densidad usado como materia prima para la presente invención tiene normalmente una pureza de al menos el 95 %, preferentemente de al menos el 96 %, más preferentemente de al menos el 97 %, aún más preferentemente de al menos el 98 % y aún más preferentemente de al menos el 98,5 %. En consecuencia, la expresión "sustancialmente puro" como se usa en el presente documento con referencia a L-triptófano, ya sea L-triptófano de baja densidad o L-triptófano de alta densidad, significa un grado de pureza de al menos el 98 % y aún más preferentemente de al menos el 98,5 %.

El grado de pureza del L-triptófano puede determinarse usando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante HPLC.

#### Proceso de compactación

El triptófano de baja densidad disponible en el mercado, como se ha desvelado anteriormente, se usa como material de partida para preparar L-triptófano de alta densidad de acuerdo con la presente invención.

El proceso de compactación o densificación se realiza mediante la tecnología de compactación con rodillos, que es bien conocida en el campo de la tecnología farmacéutica, concretamente, para la granulación en seco de mezclas farmacéuticas en polvo. Dicha tecnología está ampliamente descrita en diferentes manuales de referencia en la técnica, por ejemplo, en R.W. Miller, *Roller Compaction Technology*, en: *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, Editor D.M. Parikh, Tercera edición, Informa Healthcare USA, 2010, Capítulo 8, 163-182. Brevemente, en el proceso de compactación con rodillos, el polvo que se compacta se aprieta entre dos rodillos que giran en sentido contrario para formar una lámina comprimida, que posteriormente se muele en gránulos.

Hay varios parámetros que pueden ajustarse para optimizar el proceso de compactación, concretamente, velocidad de suministro, velocidad de rodillo, presión de rodillo, espacio entre rodillos y velocidad del molino.

Como es bien conocido en la técnica, el sistema de suministro en el compactador de rodillos tiene la función de suministrar el polvo a compactar a los rodillos y debe garantizar un flujo uniforme de material para llenar continuamente el hueco entre los rodillos a medida que giran. Puede ser un suministrador de gravedad, en donde el polvo se suministra verticalmente por gravedad, o un suministrador de fuerza, en donde el polvo se empuja hacia los rodillos mediante uno o varios tornillos. Preferentemente, en la presente invención se usa suministrador por tornillo y el

suministrador puede ser vertical, horizontal o inclinado. En una realización preferida, el suministrador de tornillo es vertical y está situado en la parte superior del equipo, sobre los rodillos. El suministrador de tornillo puede ser una tolva o un recipiente análogo que contiene un tornillo sin fin.

5 La velocidad de suministro puede afectar a las propiedades del producto compactado y, por lo tanto, puede controlarse ajustando las r.p.m. del tornillo de suministro. La velocidad de suministro es preferentemente constante y normalmente está comprendida entre aproximadamente 1,04 y aproximadamente 7,33 rad/s (entre aproximadamente 10 y aproximadamente 70 r.p.m.). En una realización preferida de la invención, la velocidad de suministro está comprendida entre 3,14 y 7,33 rad/s (entre aproximadamente 30 y 70 r.p.m.). En una realización, la velocidad de suministro se  
10 selecciona de aproximadamente 3,14 rad/s (30 r.p.m.), de aproximadamente 4,18 rad/s (40 r.p.m.), de aproximadamente 5,23 rad/s (50 r.p.m.), de aproximadamente 6,28 rad/s (60 r.p.m.) y de aproximadamente 7,33 rad/s (70 r.p.m.).

15 Preferentemente, la materia prima de L-triptófano de baja densidad se envía para su compactación al suministrador de tornillo desde otra tolva o depósito que contiene el producto, por ejemplo, usando vacío para aspirar el polvo y enviarlo al tornillo suministrador de forma controlada. La succión de la materia prima y su suministro en el suministrador de tornillo puede controlarse de forma automática, por ejemplo, colocando una sonda en el interior del suministrador que activa la suministro de materia prima cuando es necesario.

20 La unidad de rodillos consiste en dos rodillos contrarrotatorios de igual diámetro a través de los cuales pasa el polvo para compactarlo. Los dos rodillos pueden montarse en posición horizontal, vertical o inclinada.

La velocidad del rodillo también puede ajustarse y puede afectar las características del producto compactado. La velocidad del rodillo está normalmente comprendida entre aproximadamente 0,52 y aproximadamente 3,66 rad/s (entre aproximadamente 5 y aproximadamente 35 r.p.m.). En una realización preferida de la invención la velocidad del rodillo está comprendida entre 0,52 y 2,09 rad/s (5 y 20 r.p.m.), más preferentemente comprendida entre 0,52 y 1,57 rad/s (entre 5 y 15 r.p.m.) y aún más preferentemente es de aproximadamente 0,73 rad/s (7 r.p.m.).

30 Otro parámetro ajustable es el espacio entre rodillos, es decir, la distancia entre los dos rodillos. Varía normalmente de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 1,5 mm, preferentemente de 0,3 mm a 0,9 mm, más preferentemente de 0,4 a 0,7 mm y aún más preferentemente de aproximadamente 0,5 mm.

35 Generalmente, un rodillo es fijo, mientras que el otro es móvil y ejerce presión sobre el rodillo fijo mediante un sistema de control de presión hidráulica. La presión/fuerza horizontal entre los rodillos también puede ajustarse y también puede influir en las propiedades del producto final. La presión/fuerza de rodillo varía normalmente de aproximadamente 39202,66 a aproximadamente 176411,97 N (de aproximadamente 4000 a aproximadamente 18000 kgf), preferentemente de aproximadamente 49003,32 a aproximadamente 156810,64 N (de aproximadamente 5000 a aproximadamente 16000 kgf). En una realización de la invención, la presión/fuerza entre rodillos varía de 117607,98 a 166611,30 N (de 12000 a 17000 kgf), preferentemente de 127408,64 a 156810,64 N (de 13000 a 16000 kgf), más  
40 preferentemente de 137209,31 a 147009,97 N (de 14000 a 15000 kgf).

La superficie del rodillo puede ser lisa o no lisa, es decir, puede tener una superficie con un patrón rugoso, por ejemplo, una superficie estriada, ranurada o nudosa. La superficie de rodillo de los dos rodillos puede ser idéntica o diferente.

45 En una realización de la invención, ambos rodillos tienen una superficie lisa. En otra realización de la invención, un rodillo tiene una superficie lisa y el otro tiene una superficie no lisa, por ejemplo, una superficie estriada, ranurada o nudosa.

50 Una vez que el L-triptófano de baja densidad se ha compactado pasando por los dos rodillos, se transforma en una lámina o cinta comprimida, que posteriormente se envía al módulo de granulación. Dicho módulo de granulación comprende uno o más molinos que rompen la cinta compactada en gránulos compactados que se tamizan a través del tamaño de malla deseado para obtener gránulos del tamaño de partícula deseado. En esta etapa del proceso de compactación, la velocidad del molino de granulación también puede ajustarse, que normalmente está comprendida en el intervalo de aproximadamente 5,23 a aproximadamente 52,35 rad/s (de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 r.p.m.), preferentemente de 6,28 a 20,94 rad/s (60 a 200 r.p.m.).

60 Normalmente, la tecnología de compactación con rodillos se usa en el campo farmacéutico como una etapa en la preparación de formas de dosificación farmacéuticas sólidas, como alternativa a la tecnología de granulación en húmedo para preparar gránulos que contienen el principio activo junto con excipientes. Por tanto, las formulaciones típicas de compactación con rodillos incluyen el principio activo junto con excipientes farmacéuticos habitualmente seleccionados de cargas, diluyentes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, tensioactivos y mezclas de los mismos, como se desvela en R.W. Miller *op. cit.* Por el contrario, la compactación de los principios activos solos, sin la ayuda de excipientes adecuados, se considera problemática y generalmente se considera inadecuada para preparar formulaciones farmacéuticas finales. En consecuencia, este enfoque rara vez se describe en la técnica.  
65 Adicionalmente, se reconoce generalmente que la compactación de polvos usando la metodología de compactación con rodillos implica una mezcla de mecanismos de unión, a través de procesos consecutivos de reordenamiento,

deformación, fragmentación y unión de las partículas. Dicho proceso depende en gran medida de la naturaleza de las partículas de polvo que se comprimen y, por lo tanto, es altamente impredecible.

- 5 Los autores de la presente invención han descubierto sorprendentemente que las partículas de L-triptófano pueden compactarse exitosamente por sí solas, usando la metodología de compactación con rodillos, sin la necesidad de añadir excipientes auxiliares. Usando este método, el L-triptófano puede compactarse para obtener aumentos en la densidad aparente generalmente más altos que el 20 % con respecto a la densidad aparente del L-triptófano antes de la compactación; preferentemente el aumento de la densidad aparente es superior al 25 %, más preferentemente superior al 35 %, aún más preferentemente superior al 45 %, aún más preferentemente superior al 55 %, aún más preferentemente superior al 65 %, aún más preferentemente superior al 75 %, aún más preferentemente superior al 85 % y aún más preferentemente superior al 100 %; es posible obtener aumentos en la densidad aparente de incluso más del 110 %, el 120 %, el 130 % o el 140 %, por ejemplo. El L-triptófano después del proceso de compactación se designa en el presente documento L-triptófano de alta densidad o L-triptófano compactado de manera intercambiable.
- 10
- 15 De forma notable, después del proceso de densificación, el L-triptófano mantiene su integridad química, por lo que no hay pérdida de pureza ni aumento de la aparición de impurezas. Por tanto, el proceso de densificación de acuerdo con la presente invención permite la preparación de L-triptófano compactado sustancialmente puro, que tiene sustancialmente el mismo grado de pureza que el material de partida.
- 20 Otro aspecto de la invención es L-triptófano compactado que puede obtenerse mediante un proceso de compactación con rodillos, como se ha desvelado anteriormente.

25 El triptófano compactado de acuerdo con la presente invención tiene una densidad aparente igual a o superior a 0,32 g/ml, aún más preferentemente superior a 0,34 g/ml, aún más preferentemente 0,36 g/ml, aún más preferentemente superior a 0,38 g/ml, aún más preferentemente superior a 0,40 g/ml, aún más preferentemente superior a 0,42 g/ml, aún más preferentemente superior a 0,44 g/ml y aún más preferentemente superior a 0,46 g/ml. Normalmente, la densidad aparente más alta de L-triptófano lograda con el presente método es de aproximadamente 0,65 g/ml.

30 El tamaño de las partículas de L-triptófano de alta densidad obtenido puede ajustarse usando un tamiz de tamaño de malla adecuado para obtener partículas del tamaño deseado, concretamente, bajo un tamaño específico determinado por la apertura del tamiz. Normalmente, el tamaño de malla del tamiz se ajusta para obtener partículas de menos de 1,5 mm, preferentemente menos de 1,4 mm, más preferentemente menos de 1,3 mm, aún más preferentemente menos de 1,2 mm, aún más preferentemente menos de 1,1 mm y aún más preferentemente menos de 1 mm. Otros tamaños de malla también son adecuados, por ejemplo, menos de 900 micrómetros, menos de 800 micrómetros, menos de 700 micrómetros, menos de 600 micrómetros o menos de 500 micrómetros, entre otros.

35

40 El tamaño seleccionado de las partículas de L-triptófano de alta densidad no tiene ninguna influencia sustancial en la densidad aparente del producto. Se observó que el aumento en la densidad aparente del L-triptófano se logró con el proceso de la invención mientras se mantenía sustancialmente el mismo tamaño de partícula que en el L-triptófano de baja densidad empleado como material de partida.

45 El proceso de compactación puede repetirse opcionalmente más de una vez, es decir, el L-triptófano una vez compactado puede enviarse de nuevo para su compactación con el fin de aumentar su densidad. Sin embargo, se descubrió que, con el presente método, se logró una compactación sobresaliente con solo una etapa de compactación a través del compactador de rodillos. Por lo tanto, es preferible compactar el L-triptófano una sola vez, en términos de eficiencia y economía del proceso, y también para minimizar el riesgo de pérdida de pureza química del producto.

#### 50 Composiciones farmacéuticas

Los autores de la presente invención descubrieron sorprendentemente que al usar el L-triptófano de alta densidad de la presente invención como principio activo, en lugar de L-triptófano común de baja densidad, fue posible preparar composiciones farmacéuticas reduciendo considerablemente la cantidad de excipientes necesarios para la formulación. Se lograron reducciones de más del 20 %, más del 30 %, más del 40 % o incluso más del 50 % en la cantidad de excipientes usados para una dosis determinada de L-triptófano.

55

60 El Ejemplo 2 muestra la preparación de cápsulas de gelatina blanda que contienen una dosis de 300 mg de L-triptófano como principio activo usando L-triptófano de alta densidad (densidad aparente de 0,44 g/ml) como principio activo, mientras que el Ejemplo de Referencia muestra la preparación de una formulación análoga usando triptófano de baja densidad (densidad aparente de 0,18 g/ml). El fin al preparar ambas formulaciones fue usar la cantidad mínima necesaria de excipientes para obtener una formulación adecuada. Sorprendentemente se observó que, cuando se usa la forma de baja densidad del principio activo, el peso total de la forma de dosificación ascendió a 1,5 g, mientras que cuando se usó L-triptófano de alta densidad de acuerdo con la presente invención, el peso de la forma farmacéutica final fue de 0,87 g. Eso significa una reducción en la cantidad de excipientes del 54 %. Adicionalmente, se descubrió que ambas formas tenían propiedades equivalentes en términos de uniformidad y solubilidad y ambas se desintegraron en menos de 30 minutos.

65

- La posibilidad de reducir tan drásticamente la cantidad de excipientes necesarios en la formulación de las formas farmacéuticas conlleva ventajas tanto económicas como terapéuticas. Por lo tanto, por un lado, se requieren menos excipientes y también se acortan los tiempos de producción. Por otro lado, la reducción del volumen facilita la ingestión de la forma farmacéutica por parte del paciente y posibilita un mejor cumplimiento del régimen terapéutico. La figura VI muestra las cápsulas de gelatina blanda obtenidas en el Ejemplo de Referencia y en el Ejemplo 2, conteniendo ambos 300 mg de L-triptófano, pero usando triptófano de baja y alta densidad, respectivamente, en donde puede observarse claramente la destacada reducción de volumen.
- Por tanto, otro aspecto de la invención es el uso de L-triptófano compactado para la preparación de una composición farmacéutica.
- Otro aspecto adicional de la invención es una composición farmacéutica que comprende L-triptófano compactado y al menos un excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- Otro aspecto de la invención es un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende L-triptófano y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable que comprende una etapa de compactar previamente el L-triptófano mediante compactación con rodillos.
- Se entiende que el L-triptófano es el principio activo de la composición farmacéutica. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede contener uno o más principios activos adicionales para reforzar la actividad terapéutica deseada de la composición.
- La composición farmacéutica que comprende L-triptófano de alta densidad compactado como principio activo, de acuerdo con la presente invención, puede ser cualquier formulación convencional que pueda prepararse usando métodos que son bien conocidos por el experto en formulación farmacéutica, tales como aquellos desvelados en los manuales de tecnología farmacéutica, por ejemplo, en el libro J.P. Remington y A.R. Genaro, *Remington The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª edición, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000 [ISBN: 0-683-306472] o en el libro M.E. Aulton y K.M.G. Taylor, *Aulton's Pharmaceutics, the design and manufacture of medicines*, 4ª edición, Churchill Livingstone Elsevier, 2013 [ISBN: 978-0-7020-4290-4] o en el libro A.K. Dash, S. Singh y J. Tolman, *Pharmaceutics. Basic principles and application to pharmacy practice*, Academic Press, Elsevier, 2014 [ISBN: 978-0-12-386890-9].
- Los excipientes adecuados para usarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención también son bien conocidos por los expertos en tecnología farmacéutica y se describen, por ejemplo, en el libro R.C. Rowe, P.J. Sheskey y P.J. Weller, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Sexta Edición, Pharmaceutical Press, 2009.
- Las composiciones farmacéuticas adecuadas para prepararse de acuerdo con la presente invención son todas las composiciones farmacéuticas sólidas para uso oral. Normalmente, la composición farmacéutica se selecciona de comprimidos, cápsulas de gelatina blanda y cápsulas de gelatina dura.
- Los comprimidos que comprenden L-triptófano de alta densidad pueden formularse usando procedimientos convencionales, bien conocidos en la técnica. Preferentemente, los comprimidos se preparan por compresión directa, es decir, el L-triptófano de alta densidad se mezcla con los excipientes adecuados y se comprime sin ningún proceso de granulación previo. Como alternativa, el L-triptófano de alta densidad puede granularse previamente con excipientes adicionales, ya sea por granulación en húmedo, granulación en lecho fluido o granulación en seco, y después, opcionalmente, mezclarse con excipientes extragranulares y comprimirse en comprimidos. Los excipientes normalmente usados en la formulación de comprimidos son diluyentes, agentes aglutinantes, deslizantes, lubricantes, agentes disgregantes y mezclas de los mismos. Otros excipientes adicionales incluyen agentes edulcorantes, agentes aromatizantes y agentes colorantes, por ejemplo.
- Los diluyentes adecuados incluyen carbonato cálcico, fosfato cálcico, sulfato cálcico, acetato de celulosa, dextratos, dextrinas, dextrosa, etilcelulosa, fructosa, palmitoestearato de glicerilo, isomalt, caolín, lactitol, lactosa, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltodextrinas, maltosa, manitol, celulosa microcristalina o en polvo, almidón pregelatinizado, almidón, carbonato sódico, cloruro sódico, sorbitol y sacarosa, entre otros, y mezclas de los mismos.
- Los agentes aglutinantes adecuados incluyen goma arábiga, agar, acetato ftalato de celulosa, copovidona, dextratos, dextrina, dextrosa, etilcelulosa, gelatina, behenato de glicerilo, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, maltodextrina, celulosa microcristalina, povidona, almidón pregelatinizado, carboximetilcelulosa sódica, almidón, ácido esteárico y sacarosa, entre otros, y mezclas de los mismos.
- Los deslizantes adecuados incluyen celulosa en polvo, dióxido de silicio coloidal, óxido de magnesio, silicato de magnesio, trisilicato de magnesio, dióxido de silicio y talco, entre otros, y mezclas de los mismos.
- Los lubricantes adecuados incluyen estearato de calcio, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite de

ricino hidrogenado, estearato de magnesio, ácido mirístico, ácido palmítico, polietilenglicol, benzoato sódico, laurilsulfato sódico, estearilfumarato sódico, ácido esteárico y talco, entre otros, y mezclas de los mismos.

5 Los disgregantes adecuados incluyen ácido algínico, crospovidona, croscarmelosa sódica, almidón glicolato sódico, almidón e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, entre otros, y mezclas de los mismos.

Adicionalmente, los comprimidos pueden formularse como comprimidos comprimidos convencionales o en otras formas, por ejemplo, comprimidos bucales, sublinguales, masticables, de liberación sostenida o de desintegración oral, seleccionando excipientes y procesos de fabricación adecuados, como son bien conocidos en la técnica.

10 Las cápsulas, como es bien conocido en el campo farmacéutico, son formas de dosificación sólidas en las cuales la sustancia farmacológica está encerrada en un recipiente soluble o cubierta duros o blandos. Las materias primas usadas en la fabricación de la cubierta son similares tanto para las cápsulas de gelatina dura como para blanda, aunque las proporciones varían. El componente principal de la cubierta de una cápsula es la gelatina; otros  
15 componentes incluyen agua, plastificantes, tales como glicerina, sorbitol o propilenglicol, colorantes, opacificantes, tales como dióxido de titanio y conservantes. La hipromelosa puede usarse alternativamente como material de cubierta de cápsula para cápsulas duras.

20 Las cápsulas duras consisten en dos secciones, una que se desliza sobre la otra y encerrando de esta manera la formulación de fármaco, que generalmente está en forma sólida, como polvo o granulado, u ocasionalmente en forma líquida o semilíquida, mientras que en cápsulas de gelatina blanda, también conocidas como cápsulas blandas, una cubierta de gelatina continua, de una pieza, herméticamente sellada rodea la formulación de fármaco, que está generalmente en forma líquida, suspensión o semisólida.

25 Los polvos o gránulos incluidos dentro de las cápsulas duras comprenden el principio activo y normalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, generalmente seleccionado de diluyentes, lubricantes y deslizantes y mezclas de los mismos, que son bien conocidos en la técnica, por ejemplo, aquellos desvelados anteriormente para la formulación de comprimidos.

30 El término "polvos" normalmente se refiere a mezclas íntimas de principio activo finamente dividido, opcionalmente con uno o más excipientes. El principio activo y el excipiente o excipientes se mezclan para obtener una mezcla homogénea, por ejemplo, usando procedimientos de trituración, espátula, tamizado o volteo, que son bien conocidos en la técnica.

35 El término "gránulos" generalmente se refiere a partículas más grandes, ya sea que contengan el principio activo solo o, más frecuentemente, agregaciones de partículas de principio activo con excipientes adicionales, normalmente preparados por procedimientos de granulación en seco, granulación en húmedo o granulación en lecho fluidizado, que también son bien conocidos en la técnica.

40 Las composiciones de relleno para cápsulas de gelatina blanda generalmente comprenden el principio activo, es decir, L-triptófano, disuelto o disperso en un vehículo líquido, generalmente, el L-triptófano se dispersa en el vehículo. El vehículo es normalmente un líquido oleaginoso, por ejemplo, un aceite vegetal, tales como aceite de cacahuete, aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de colza, aceite de maíz, aceite de sésamo, aceite de girasol o aceite de soja, entre  
45 otros, o triglicéridos de cadena media (MCT), o mezclas de los mismos. También pueden usarse otros vehículos líquidos no oleaginosos, por ejemplo, polietilenglicoles, alcohol isopropílico, propilenglicol, glicerol, poligliceroles, triacetina, ésteres de glicerilo, ésteres de sorbitán, ésteres de azúcar y ésteres de poliglicerilo, entre otros, o mezclas de los mismos. La composición generalmente comprende adicionalmente otros excipientes, actuando como agentes de suspensión y/o agentes modificadores de la viscosidad, por ejemplo, aceites vegetales hidrogenados, ceras o etilcelulosa para vehículos oleaginosos y ésteres de glicol sólidos para vehículos no oleaginosos. También pueden  
50 añadirse tensioactivos como lecitina o polisorbato 80 para mejorar la dispersión de las partículas de fármaco suspendidas. Como alternativa, la composición de carga puede estar en forma de sistemas lipófilos autoemulsionantes o preconcentrados en microemulsión, que normalmente comprenden un disolvente lipófilo, tales como un aceite vegetal o un triglicérido de cadena media, y un tensioactivo y, opcionalmente, un codisolvente, tales como etanol o propilenglicol.

55 El L-triptófano de alta densidad también puede formularse como polvos o gránulos para administración oral. Pueden administrarse directamente en la cavidad oral o bien disolverse o dispersarse previamente en agua o en otros líquidos antes de ser ingeridos. También pueden ser polvos o gránulos efervescentes.

60 En una realización, la composición farmacéutica que comprende L-triptófano de alta densidad y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en comprimidos, cápsulas duras, cápsulas blandas, polvos y gránulos y preferentemente se selecciona de comprimidos, cápsulas duras y cápsulas blandas.

65 En una realización particularmente preferida de la invención, la composición está en forma de cápsula de gelatina blanda. Preferentemente, la composición de carga comprende un vehículo oleaginoso seleccionado del grupo que consiste en aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de colza, aceite de sésamo, aceite de girasol, aceite de soja y

mezclas de los mismos y opcionalmente otros excipientes auxiliares seleccionados de lecitina, polisorbato 80, cera, aceites vegetales hidrogenados y mezclas de los mismos.

5 En una realización, cada unidad de forma farmacéutica, ya sea en forma de comprimido, cápsula dura o cápsula blanda, comprende una dosis de L-triptófano comprendida en el intervalo de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 mg, preferentemente de aproximadamente 200 a aproximadamente 800 mg, y más preferentemente de aproximadamente 300 a aproximadamente 700 mg, por ejemplo, la dosis puede seleccionarse de las siguientes: aproximadamente 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 y 1000 mg. Las dosis preferidas son aproximadamente 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650 o 700 mg de L-triptófano en cada unidad de forma de dosificación.

#### Uso

15 Las formas de dosificación farmacéuticas preparadas con L-triptófano compactado tienen la ventaja para el paciente de ser más pequeñas que las preparadas con L-triptófano convencionales de baja densidad. Este hecho contribuye a un mejor cumplimiento del paciente y, en consecuencia, a una efectividad terapéutica mejorada del tratamiento farmacológico.

20 Por tanto, otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende L-triptófano compactado para su uso en terapia.

25 Cualquier referencia en esta descripción a métodos de tratamiento se refiere a compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

Otro aspecto de la invención es un método para tratar una enfermedad o afección susceptible de tratamiento con L-triptófano en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende L-triptófano compactado.

30 En particular, el L-triptófano puede usarse para el tratamiento de diferentes enfermedades o afecciones, incluyendo dolor, insomnio, síndrome premenstrual, depresión, fibromialgia y obesidad.

35 La dosis diaria recomendada de L-triptófano varía ampliamente, dependiendo de la enfermedad o afección particular a tratar, como es bien conocido por el experto en la materia. Por ejemplo, la dosificación diaria recomendada de L-triptófano puede variar de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 10 g, preferentemente de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 5 g.

40 Los términos "tratamiento" o "tratar" como se usan en el presente documento tienen su significado convencional y normalmente se refieren a la administración de la composición farmacéutica con el fin de atenuar, aliviar, minimizar o suprimir los síntomas de la enfermedad o afección tratada.

Las realizaciones particulares y preferidas de la composición farmacéutica con respecto a su uso en terapia son las mismas descritas anteriormente en la sección anterior.

#### 45 Ejemplos

##### Ejemplo 1.- Preparación de L-triptófano de alta densidad

50 Para la preparación de L-triptófano de alta densidad, se usó un L-triptófano preparado por fermentación con una cepa de *Corynebacterium glutamicum* (*C. glutamicum* FC22) y empleando almidón de yuca en el medio de fermentación. Era un polvo granular cremoso y tenía una densidad aparente de 0,18 g/ml y un tamaño de partícula de menos de 1 mm.

55 La pureza del L-triptófano antes y después del proceso de compactación se evaluó mediante HPLC. Las especificaciones de HPLC usadas son las siguientes:

Equipo:	1220 Infinity LC (Agilent Technologies).
Columna:	ACE3 C18 PFP (150 x 4,6 mm)
Caudal:	1 ml/min
Volumen de inyección:	5 µl
Detector:	222 nm

## ES 2 960 427 T3

Tiempo de ejecución: 15 minutos

Disolvente: agua con ácido fórmico al 0,05 % (v/v)  
metanol

Gradiente:

tiempo [min]	disolvente A [%]	disolvente B [min]
0,0	55	45
15	55	45

5 Tanto el L-triptófano de baja densidad original como el L-triptófano de alta densidad obtenidos tras el proceso de compactación cumplían los requisitos de la Farmacopea Europea (Ph. Eur.) y tenía una pureza química mayor que el 98,5 %, determinada por HPLC.

10 Para el proceso de densificación, se usó un equipo compactador de rodillos (Bonals BC-150/75V), provisto con sistema de vacío para el suministro de la materia prima al sistema de suministro de tornillo. El compactador de rodillos tenía un rodillo con superficie lisa y un rodillo con superficie anudada. Las dimensiones de ambos rodillos eran 10,5 cm de diámetro y 7,4 cm de ancho.

15 El compactador se conectó con un granulador de rotor para moler la placa compactada saliente y el granulado obtenido se pasó a través de un tamiz de malla de 1 mm. La velocidad de granulación (GS) se fijó en 7,33 rad/s (70 r.p.m.).

20 La velocidad del rodillo (RS) en el compactador de rodillos se fijó en 0,73 rad/s (7 r.p.m.). Se realizaron diferentes ensayos de compactación variando los parámetros de compactación, a saber: Velocidad de suministro del tornillo (FS), fuerza de rodillo alanceo (RF) y hueco de rodillo (RG). Los resultados se muestran a continuación, dispuestos en los ensayos A a E.

*Ensayo A:*

25 Se prepararon varias muestras de L-triptófano de alta densidad, fijando el hueco entre rodillos a 0,5 mm y la fuerza de los rodillos a 137209,31-147009,97 N (14000-15000 kgf). Después, se ensayaron varios valores de velocidad de suministro, para evaluar su influencia sobre la densidad aparente de la sustancia compactada. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla I.

TABLA I

Muestra	FS (r.p.m.)	Densidad aparente (g/ml)	Aumento de la densidad aparente (%)
PRUEBA-04	11	0,30	67
PRUEBA-05	20	0,33	83
PRUEBA-06	30	0,35	94
PRUEBA-07	40	0,37	106
PRUEBA-08	50	0,39	117
PRUEBA-09	60	0,42	133

30 Puede observarse que se obtuvieron densidades más altas con valores de velocidad de suministro (FS) más altos.

Los resultados de la Tabla I se representan gráficamente en la Figura I, donde el eje x representa los valores de FS (en r.p.m.) y el eje y representa los valores de densidad aparente (en g/ml).

35 *Ensayo B*

Se prepararon varias muestras de L-triptófano de alta densidad, fijando el hueco entre rodillos a 0,5 mm y la fuerza de los rodillos a 58803,99-68604,65 N (6000-7000 kgf). Después, se ensayaron varios de los valores de velocidad de suministro, para evaluar su influencia sobre la densidad aparente de la sustancia compactada. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla II.

5

TABLA II

Muestra	FS (r.p.m.)	Densidad aparente (g/ml)	Aumento de la densidad aparente (%)
PRUEBA-18	11	0,22	22
PRUEBA-17	20	0,24	33
PRUEBA-16	30	0,26	44
PRUEBA-15	40	0,28	56
PRUEBA-14	50	0,33	83
PRUEBA-13	60	0,37	106

De nuevo, como en el Ensayo A, puede observarse que se obtuvieron densidades más altas con valores de velocidad de suministro (FS) más altos. El aumento de las densidades es menor que en el Ensayo A, por lo que se deduce que con mayor fuerza de laminación se obtiene una mayor densidad aparente del producto final.

10

Los resultados de la Tabla II se representan gráficamente en la Figura II, donde el eje x representa los valores de FS (en r.p.m.) y el eje y representa los valores de densidad aparente (en g/ml).

15 *Ensayo C*

En las siguientes pruebas, la velocidad del tornillo de suministro se mantuvo constante en 1,15 rad/s (11 r.p.m.) y el hueco entre rodillos también se fijó en 0,5 mm en todas las pruebas.

20 La fuerza de laminación se varió de 58803,99-68604,65 N (6000-7000 kgf) a 137209,31-147009,97 N (14000-15000 kgf), para examinar su influencia en la densidad del producto final. Los resultados se muestran en la Tabla III:

TABLA III

Muestra	RF (Kgf)	Densidad aparente (g/ml)	Aumento de la densidad aparente (%)
PRUEBA-18	6000-7000	0,22	22
PRUEBA-01	8000-9000	0,25	39
PRUEBA-02	10000-11000	0,29	61
PRUEBA-03	12000-13000	0,30	67
PRUEBA-04	14000-15000	0,30	67

25 Es evidente a partir de los resultados que son preferibles fuerzas de laminación más altas para obtener aumentos de densidad aparente más altos. Los resultados de la Tabla III se representan gráficamente en la Figura III, donde el eje x representa los valores de RF (en kgf) y el eje y representa los valores de densidad aparente (en g/ml).

30 *Ensayo D*

En las siguientes pruebas, la velocidad del tornillo de suministro se mantuvo constante en 6,28 rad/s (60 r.p.m.) y el hueco entre rodillos también se fijó en 0,5 mm en todas las pruebas. La fuerza de laminación se varió de 58803,99-68604,65 N (6000-7000 kgf) a 137209,31-147009,97 N (14000-15000 kgf), para evaluar su influencia en la densidad del producto final. Los resultados se muestran en la Tabla IV:

35

TABLA IV

Muestra	RF (Kgf)	Densidad aparente (g/ml)	Aumento de la densidad aparente (%)
PRUEBA-13	6000-7000	0,37	106
PRUEBA-12	8000-9000	0,39	117
PRUEBA-11	10000-11000	0,40	122
PRUEBA-10	12000-13000	0,41	128
PRUEBA-09	14000-15000	0,42	133

De nuevo, como en el Ensayo C, puede observarse que se obtuvieron densidades más altas con valores de fuerzas de rodillo (RF) más altos. El aumento de las densidades es más alto que en el Ensayo C, por lo que se deduce que los valores más altos de suministro de alimentos (FS) son preferibles para obtener mayores aumentos de densidad.

Los resultados de la Tabla IV se representan gráficamente en la Figura IV, donde el eje x representa los valores de RF (en kgf) y el eje y representa los valores de densidad aparente (en g/ml).

#### 10 Ensayo E

En las siguientes pruebas, el suministro suministrado se mantuvo constante a 6,28 rad/s (60 r.p.m.) y la fuerza de laminación también se mantuvo constante a 137209,31-147009,97 N (14000-15000 kgf), mientras que el hueco de rodillos (RG) varió de 0,3 a 0,9 mm, para examinar su influencia en la densidad del producto final. Los resultados se muestran en la Tabla V:

TABLA V

Muestra	RG	Densidad aparente (g/ml)	Aumento de la densidad aparente (%)
PRUEBA-19	0,3	0,27	50
PRUEBA-20	0,4	0,33	83
PRUEBA-21	0,5	0,44	144
PRUEBA-22	0,6	0,41	128
PRUEBA-23	0,7	0,36	100
PRUEBA-24	0,8	0,34	89
PRUEBA-25	0,9	0,31	72

Puede observarse que la densidad máxima se obtuvo cuando el hueco entre rodillos era de 0,5 mm.

Los resultados de la Tabla V se representan gráficamente en la Figura V, donde el eje x representa los valores de RG (en mm) y el eje y representa los valores de densidad aparente (en g/ml).

#### Ejemplo 2.- Preparación de cápsulas de gelatina blanda usando L-triptófano de alta densidad

Se prepararon cápsulas de gelatina blanda que contenían L-triptófano de alta densidad. El L-triptófano de alta densidad usado para preparar esta formulación fue el obtenido en el Ejemplo 1 (Ensayo 21), que tenía una densidad aparente de 0,44 g/ml y un tamaño de partícula inferior a 1 mm.

La composición de carga a encerrar dentro de las cápsulas comprende aceite de girasol refinado, lecitina de girasol, aceite de palma hidrogenado (Softisan® 154) y cera amarilla. La cubierta contenía gelatina, glicerina y colorantes.

Cada cápsula contenía 300 mg de principio activo, es decir, L-triptófano de alta densidad. La formulación se diseñó

con el fin de preparar cápsulas usando la mínima cantidad posible de excipientes, pero sin menoscabar la calidad deseable de la formulación, concretamente, buena uniformidad, estabilidad, aspecto y solubilidad, así como buena disolución/dispersión del principio activo en la matriz oleaginosa.

- 5 La formulación cuantitativa de cada cápsula terminada se muestra en la Tabla VI a continuación:

TABLA VI

Ingrediente	mg/cápsula
L-triptófano de alta densidad	300
Aceite de girasol refinado	280
Lecitina de girasol	35
Softisan® 154	10
Cera amarilla	5
<u>Contenido de carga total</u>	<u>630</u>
<u>Cubierta circundante</u>	<u>245</u>
<b><u>Cápsula total</u></b>	<b><u>875</u></b>

- 10 La composición de la cubierta circundante era aproximadamente como sigue: gelatina (64,9 %), glicerina (28,4 %), agua (6,0 %), dióxido de titanio E-171 (0,6 %) y azul brillante E-133 (0,1 %).

- 15 La preparación de las cápsulas de gelatina blanda se realizó empleando métodos convencionales, que son bien conocidos en la técnica. Por lo tanto, la composición de la carga se preparó mezclando todos los excipientes (aceite, lecitina, Softisan y cera), en un aparato mezclador/homogeneizador, hasta obtener una mezcla homogénea. Posteriormente se añadió el L-triptófano de alta densidad y se mezcló exhaustivamente hasta obtener una suspensión homogénea.

- 20 La gelatina, el agua y la glicerina se mezclaron y se calentaron a 80 °C, después se añadieron los colorantes y la masa de gel se suministró a la máquina de encapsulación, de tal manera que dos cintas continuas de gel se transportaron a través de rodillos contrarrotatorios hasta la herramienta de encapsulación de troquel giratorio y un sistema de inyección en forma de cuña entre los rodillos con una boquilla de precisión permitió inyectar volúmenes medidos de la composición de carga líquida dentro de las cápsulas. Las cápsulas acabadas se enfriaron y se secaron.

- 25 Se obtuvieron 12 cápsulas de gelatina blanda ovaladas de color azul. La cantidad de material de carga en cada cápsula fue de 630 mg, con una variación de  $\pm 5\%$  (598,5-281,4 mg). La cantidad de material de cubierta en cada cápsula fue de 244,669 mg, con una variación de  $\pm 15\%$  (208,0-281,4 mg). El peso total de la cápsula fue de 874,669 mg, con una variación de  $\pm 7,5\%$  (90 %) o  $\pm 15\%$  (100 %).

- 30 El tiempo de disgregación fue de 30 minutos o menos, la prueba de disgregación descrita en la Farmacopea Europea 9ª Edición, sección 2.9.1, Disintegration of tablets and capsules, 299-366.

Ejemplo de referencia.- Preparación de cápsulas de gelatina blanda usando L-triptófano de baja densidad

- 35 Se preparó una formulación comparativa que comprende 300 mg de L-triptófano, análogamente a lo desvelado en el Ejemplo 2, pero usando L-triptófano de baja densidad, con una densidad aparente de 0,18 g/ml, en lugar de L-triptófano de alta densidad.

- 40 Cualitativamente, los excipientes usados fueron los mismos que los desvelados anteriormente para el Ejemplo 2. Análogamente al Ejemplo 2, el fin de la formulación fue usar la mínima cantidad posible de excipientes necesarios para obtener cápsulas de gelatina blanda con propiedades de formulación adecuadas.

La formulación cuantitativa de cada cápsula terminada se muestra en la Tabla VII a continuación:

TABLA VII

<b>Ingrediente</b>	<b>mg/cápsula</b>
L-triptófano de baja densidad	300
Aceite de girasol refinado	735
Lecitina de girasol	50
Softisan® 154	10
Cera amarilla	5
<u>Contenido de carga total</u>	<u>1100</u>
<u>Cubierta circundante</u>	<u>438</u>
<b><u>Cápsula total</u></b>	<b><u>1538</u></b>

- 5 La composición de la cubierta era análoga a la desvelada anteriormente en el Ejemplo 2. Las cápsulas también se prepararon siguiendo un método análogo al desvelado en el Ejemplo 2.

- 10 Se obtuvieron 20 cápsulas de gelatina blanda oblongas de color azul. La cantidad de material de carga en cada cápsula fue de 1100 mg, con una variación de  $\pm 5\%$  (1045 -1155 mg). La cantidad de material de cubierta en cada cápsula fue de 437,790 mg, con una variación de  $\pm 15\%$  (372,1-503,5 mg). El peso total de la cápsula fue de 1537,790 mg, con una variación de  $\pm 7,5\%$  (90 %) o  $\pm 15\%$  (100 %).

- 15 El tiempo de disgregación fue de 30 minutos o menos, la prueba de disgregación descrita en la Farmacopea Europea 9ª Edición, sección 2.9.1, Disintegration of tablets and capsules, 299-366.

Es destacable la diferencia de peso y volumen entre las cápsulas obtenidas usando L-triptófano común de baja densidad frente a las cápsulas preparadas con L-triptófano de alta densidad de acuerdo con la presente invención.

- 20 Por lo tanto, mediante el uso de L-triptófano de alta densidad en lugar de L-triptófano de baja densidad, la reducción total de excipientes fue aproximadamente del 54 %. Concretamente, la reducción de excipientes en la composición del relleno fue de aproximadamente el 59 % y la cantidad de glicerina y gelatina en la cubierta se redujo en aproximadamente el 44 %.

- 25 En consecuencia, el tamaño de la cápsula también se redujo notablemente, como se muestra en la Figura VI en la que se muestran las cápsulas preparadas en el Ejemplo 2 y en el Ejemplo de Referencia, conteniendo ambos la misma cantidad de principio activo.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un proceso para preparar L-triptófano compactado sustancialmente puro que comprende la compactación con rodillos de L-triptófano, en donde sustancialmente puro significa una pureza de al menos el 98 % y preferentemente de al menos el 98,5 % y en donde el L-triptófano se compacta solo, sin añadir ningún excipiente auxiliar.
- 10 2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** se usa un compactador de rodillos provisto de un suministrador de tornillo y se ajusta la velocidad de avance a un valor comprendido entre 3,14 rad/s y 7,33 rad/s (30 y 70 r.p.m.).
- 15 3. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizado por que** se emplea un sistema de vacío para suministrar la materia prima de L-triptófano al suministrador de tornillo.
- 20 4. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por que** la velocidad de rodillo se ajusta a un valor comprendido entre 0,52 rad/s y 1,57 rad/s (5 y 15 r.p.m.).
- 25 5. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por que** el hueco entre rodillos se ajusta a un valor comprendido entre 0,3 y 0,9 mm.
- 30 6. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado por que** la fuerza de rodillo se ajusta a un valor comprendido entre 49003,32 N y 156810,64 N (5000 y 16000 kgf).
- 35 7. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado por que** uno de los rodillos tiene una superficie lisa y el otro tiene una superficie no lisa.
- 40 8. L-triptófano compactado que es obtenible mediante un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y que tiene una densidad aparente igual a o superior a 0,32 g/ml.
9. L-triptófano compactado de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado por que** tiene una densidad aparente superior a 0,40 g/ml.
10. L-triptófano compactado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 9, **caracterizado por que** tiene un tamaño de partícula de menos de 1 mm.
11. Uso de L-triptófano compactado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10 para la preparación de una composición farmacéutica.
12. Composición farmacéutica que comprende L-triptófano compactado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10 y al menos un excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.
13. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 para su uso en terapia.

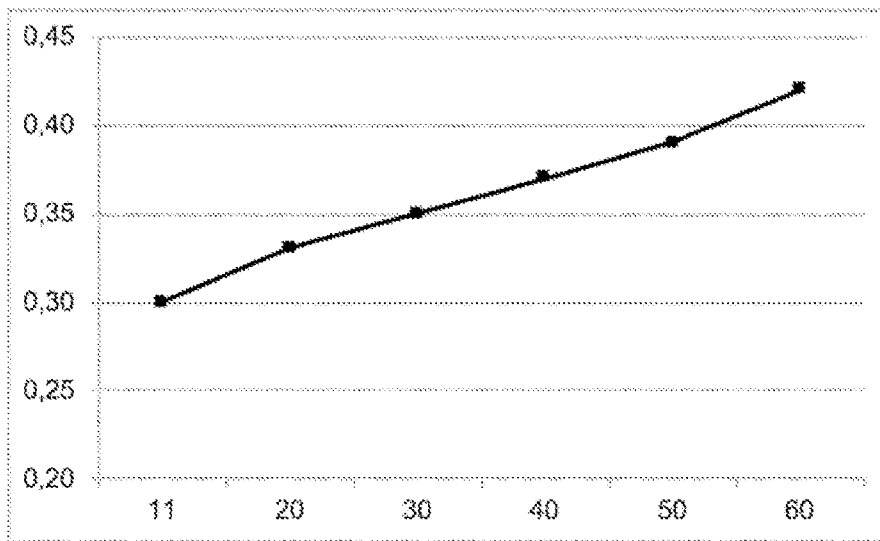


FIGURA I

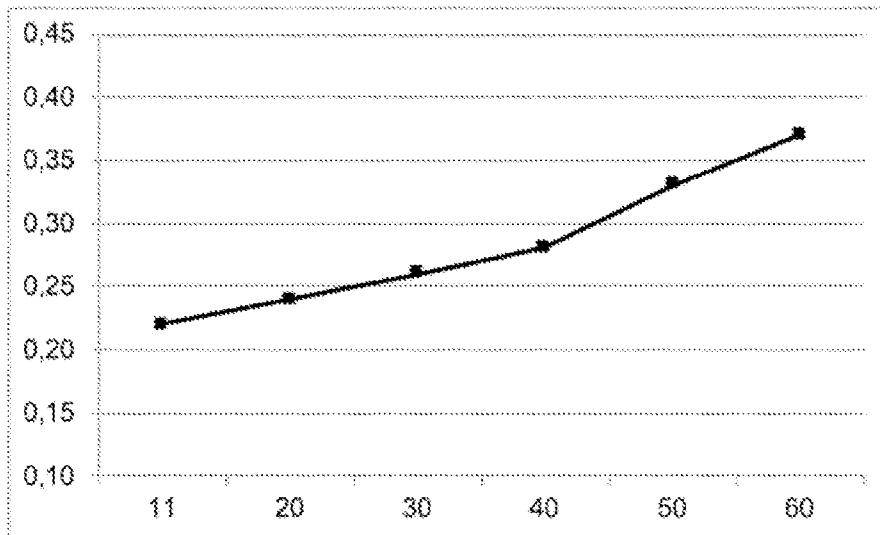


FIGURA II

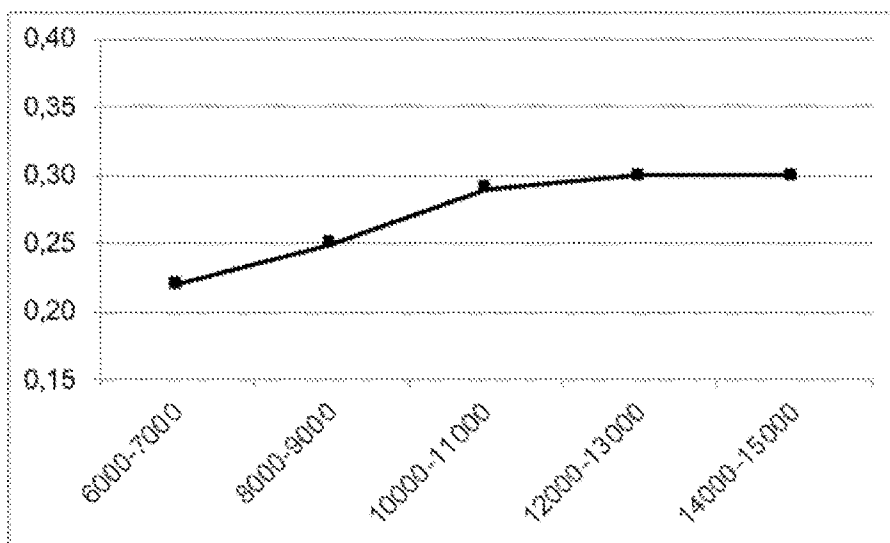


FIGURA III

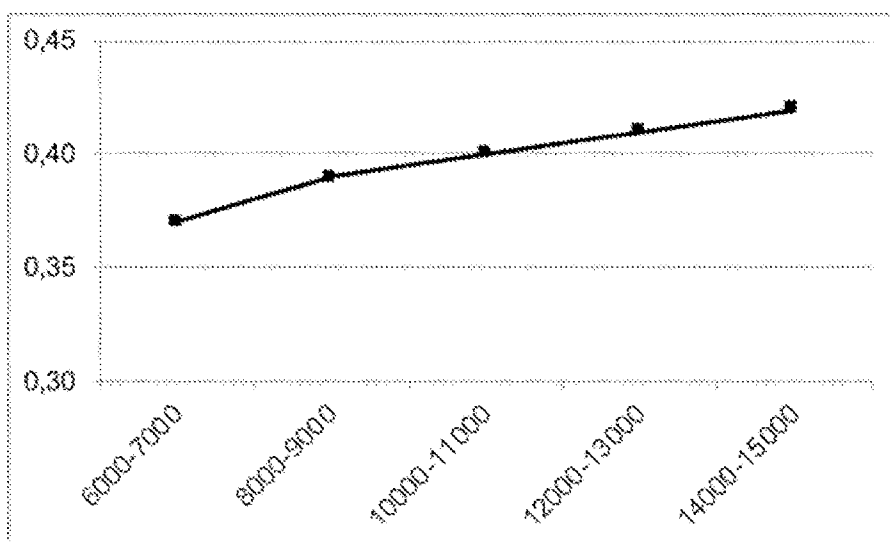


FIGURA IV

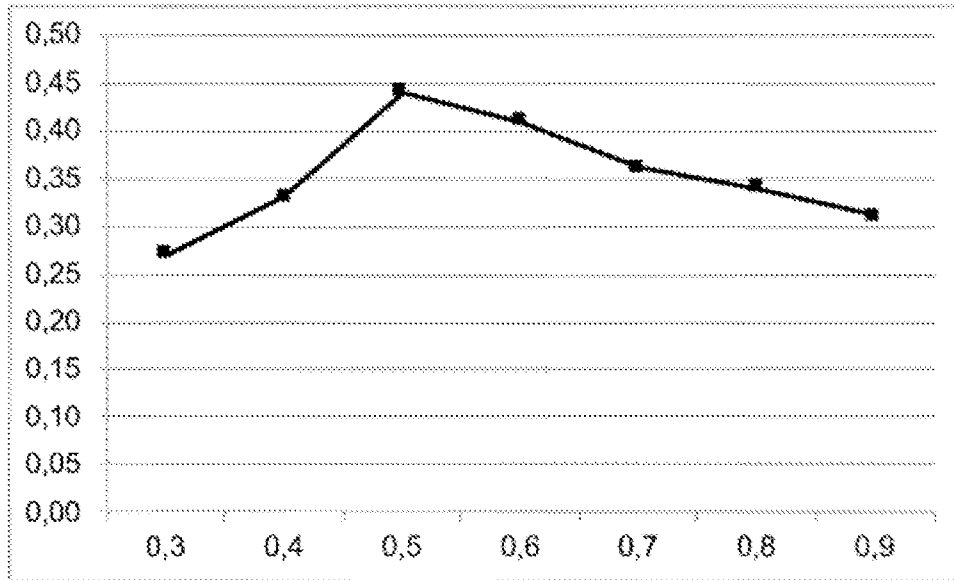


FIGURA V

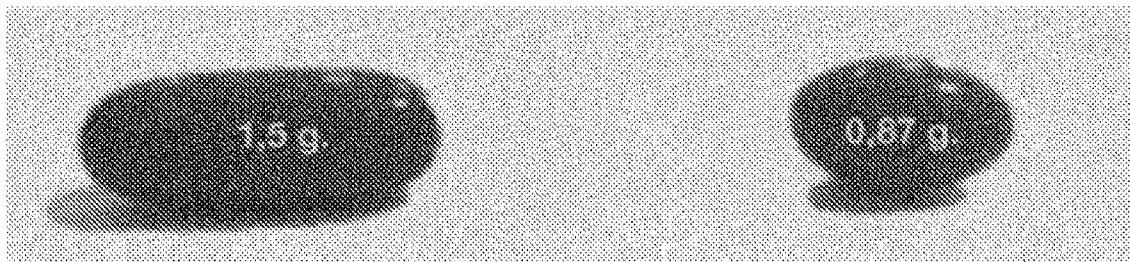


FIGURA VI