

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 936 718**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/64 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.02.2009** **PCT/EP2009/051182**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.08.2009** **WO09098195**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.02.2009** **E 09707868 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2022** **EP 2249812**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas orales que contienen gliclazida**

30 Prioridad:

05.02.2008 IT FI20080016

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

21.03.2023

73 Titular/es:

VALPHARMA S.P.A. (100.0%)

Via Ranco, 112

47899 Serravalle, SM

72 Inventor/es:

VALDUCCI, ROBERTO;

ALIGHIERI, TIZIANO y

AVANESSIAN, SEROZH

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 936 718 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

Formulaciones farmacéuticas orales que contienen gliclazida

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas para administración oral, y en particular a las que contienen gliclazida.

Estado de la técnica

Las formulaciones farmacéuticas para administración oral que contienen gliclazida como ingrediente activo son bien conocidas.

10 La patente WO 0018373 describe la producción de comprimidos con núcleo mezclando varios tipos de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y añadiendo maltodextrina y otros diluyentes.

El método de producción implica las siguientes etapas:

- mezclar todos los componentes excepto la HPMC
- granular en húmedo con agua
- secar y clasificar los gránulos
- 15 • mezclar primero con los diversos tipos de HPMC para formar la matriz de liberación retardada y luego con lubricantes
- comprimir.

Se obtiene así un comprimido con núcleo hidrófilo con un mecanismo de liberación mediante gelificación.

Este tipo de formulación tiene inconvenientes considerables, es decir,

- 20 • tiempos de proceso largos y costosos;
- la necesidad de amplias zonas de producción;
- el riesgo de segregar el ingrediente activo de los gránulos;
- contaminación y toxicidad de los ambientes de producción y para los operarios involucrados, debido a la formación de polvo en las distintas etapas de producción y a la considerable manipulación necesaria durante el
- 25 proceso de producción.

Por otro lado, las patentes EP 1064935 y US 6319520 describen la formación de gránulos mediante un proceso de termoformado utilizando derivados del metacrilato, como Eudragit RS, RL, E.

Después de la granulación, que tiene lugar a una temperatura que oscila entre 60 y 150 °C, los gránulos resultantes se comprimen para producir comprimidos con núcleo.

30 El mecanismo de liberación de estos comprimidos es por difusión y es independiente del pH, en particular, en el caso de que se utilice Eudragit RS + Eudragit RL.

Este tipo de formulación tiene el inconveniente de exigir un proceso de extrusión a alta temperatura con el consiguiente riesgo de dañar el ingrediente activo y hacer que las condiciones de trabajo sean especialmente peligrosas.

35 Zhang et al. (Acceso a la base de datos STN n.º 2006:1098308; ZHONGGUO YAOYE, 15(10), 27-29) describe una composición granular que comprende gliclazida, celulosa microcristalina, etilcelulosa, ácido esteárico. Los pelet se fabrican por extrusión y esferonización.

40 El documento WO2006/061697A1 describe gránulos de liberación sostenida una vez al día obtenidos por granulación en húmedo que comprenden: a) gliclazida, b) el polímero hidrófilo HPMC K4M y c) HPMC K100VL. Los gránulos se mezclan además con talco, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio antes de comprimirlos en forma de comprimidos.

Sumario de la invención

Sorprendentemente, ahora se ha establecido que la gliclazida se puede mezclar con ingredientes hidrófilos en combinación con una hidroxipropilmetilcelulosa e ingredientes lipófilos con un punto de fusión bajo para obtener

gránulos sin polvo adecuados, sin manipulación adicional, para comprimirlos y formar comprimidos.

Dichos comprimidos se caracterizan porque liberan los ingredientes activos que contienen en un periodo de 24 horas.

Descripción detallada del invento

- 5 Son objeto de la presente invención comprimidos según la reivindicación 1 y un proceso para preparar comprimidos según la reivindicación 8. Las formulaciones orales que comprenden gliclazida se pueden mezclar con ingredientes hidrófilos en combinación con una hidroxipropilmetilcelulosa e ingredientes lipófilos de bajo punto de fusión.

El término ingredientes hidrófilos se utiliza para referirse a polímeros hidrófilos (p. ej., hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polióxido de etileno, carbómero o mezclas de los mismos), manitol, fosfato de sodio dibásico, sorbitol, isomaltitol o mezclas de los mismos.

- 10 Según la invención, la HPMC es la hidroxipropilmetilcelulosa preferida, en una solución al 2 % p/p, con una viscosidad correspondiente a aproximadamente 4.0 Pa s (4000 cP). El término elementos lipófilos con un punto de fusión bajo se usa aquí para referirse, por ejemplo, al ácido esteárico, cera de carnauba, alcohol cetílico o alcohol cetilesteárico.

Según la invención, los componentes antes mencionados están contenidos en las siguientes proporciones (peso / peso calculado con respecto al peso total de la mezcla):

Gliclazida:	10-30 %
Ácido esteárico	5-20 %
Cera de carnauba	5-20 %
HPMC (viscosidad 2 % p/p aprox. 4.0 Pa s (4000 cP))	5-25 %
Manitol	10-50 %
Fosfato de sodio dibásico	10-30 %
Estearato de magnesio	0.1-5 %
Sílice coloidal anhidra	0.1-5 %
HPMC 5×10^{-3} Pa s (5 cP)	1 - 5 %
PEG 4000	0.1 - 5 %
Talco	0.1-5 %
Dióxido de titanio	0.1 - 5 %

- 15 Más preferiblemente:

Gliclazida:	15-20 %
Ácido esteárico	10-20 %
Cera de carnauba	5-15 %
HPMC (viscosidad 2 % p/p aprox. 4.0 Pa s (4000 cP))	10-20 %
Manitol	15-40 %
Fosfato de sodio dibásico	10-20 %
Estearato de magnesio	1-3 %
Sílice coloidal anhidra	1-3 %
HPMC 5×10^{-3} Pa s (5 cP)	1-4 %
PEG 4000	0.1-3 %
Talco	0.5-3 %
Dióxido de titanio	0.5-4 %

- 20 Los gránulos descritos anteriormente se pueden preparar en una sola etapa de producción mediante granulación-extrusión a una temperatura inferior a 50 °C, utilizando métodos estándar de producción de gránulos.

Luego, los gránulos se mezclan con los aditivos típicos utilizados en la preparación de comprimidos para administración oral, tales como:

lubricantes	0.5-2 %
agentes de separación	0.1-3 %
agentes antiaglomerantes	0.1-10 %

y finalmente se comprimen.

- 5 Si es necesario, los comprimidos se recubren posteriormente con una película soluble (que generalmente contiene una hidroxipropilmetilcelulosa de baja viscosidad o polímeros acrílicos, o colorantes, etc.) para facilitar su deglución, hacer fácilmente identificables los comprimidos y facilitar los procedimientos posteriores.

En aras de la exhaustividad y una mejor comprensión de la presente invención, a continuación se proporcionan varios ejemplos de formulaciones según la invención y su preparación.

10 Ejemplo 1

Los componentes enumerados a continuación se mezclan en un mezclador de tambor automático durante 20 minutos a una velocidad de giro de 4 rpm.

Gliclazida	3000 g (19.5 %)
Manitol	4481 g (29.1 %)
Ácido esteárico	1539 g (10.0 %)
Cera de carnauba	1539 g (10.0 %)
Fosfato de sodio dibásico	2923 g (19.0 %)
HPMC (viscosidad 2 % p/p aproximadamente 4.0 Pa s(4000 cP))	1904 g (12.4 %)

La mezcla resultante se extruye utilizando la extrusora Leistritz HP18 en las siguientes condiciones de trabajo:

temperatura del refrigerante:	15 °C
temperatura de la extrusora:	50 °C
temperatura de los productos extruidos:	53 °C

- 15 Los gránulos así obtenidos se mezclan con los lubricantes (estearato de magnesio y sílice coloidal anhidra) y se comprimen en forma de comprimidos que contienen dosis de 30 y 60 mg de ingrediente activo.

Estearato de magnesio:	2 mg/comprimido (30 mg)	4 mg/cpr (60 mg)
Sílice coloidal anhidra:	1 mg/comprimido (30 mg)	2 mg/comprimido (60 mg)

Características de los comprimidos:

peso medio del comprimido:	157 miligramos
forma del comprimido:	ovalada
tamaño del comprimido:	11x5.6mm

- 20 Los comprimidos así obtenidos se recubren con una película en una mezcladora de tambor GS 25 utilizando un agente colorante blanco a base de dióxido de titanio, se obtiene un aumento de 10 mg en el peso del comprimido, en las siguientes condiciones de trabajo:

temperatura del aire en la entrada:	55 °C
velocidad de giro del tambor:	12 rpm
presión de nebulización:	1 bar

Los comprimidos resultantes tienen un perfil de liberación de 24 horas.

Ejemplo 2

Los componentes enumerados a continuación se mezclan en un mezclador adecuado:

Gliclazida	733 g	(19.5 %)
Manitol	1095 g	(29.1 %)
Ácido esteárico	376 g	(10.0 %)
Cera de carnauba	376 g	(10.0 %)
Fosfato de sodio dibásico	714 g	(19.0 %)
HPMC (viscosidad 2 % p/p aproximadamente 4.0 Pa s (4000 cP))	465 g	(12.4 %)

- 5 La mezcla resultante se extruye usando la extrusora Leistritz HP18; los gránulos obtenidos se mezclan con los lubricantes y luego se comprimen en forma de comprimidos que contienen 30 y 60 mg de ingrediente activo, como se describió anteriormente en el ejemplo 1.

Los comprimidos tienen un perfil de liberación de 24 horas.

Ejemplo 3

- 10 Los componentes enumerados a continuación se mezclan en un mezclador adecuado.

Gliclazida	733 g	(19.5 %)
Isomaltitol	950 g	(25.3 %)
Ácido esteárico	448 g	(11.9 %)
Cera de carnauba	449 g	(11.9 %)
Fosfato de sodio dibásico	700 g	(18.6 %)
HPMC (viscosidad 2 % p/p aproximadamente 4.0 Pa s (4000 cP))	479 g	(12.8 %)

La mezcla así obtenida se extruye utilizando la extrusora Leistritz HP18; los gránulos resultantes se mezclan con los lubricantes y posteriormente se comprimen en forma de comprimidos que contienen dosis de 30 y 60 mg de ingrediente activo, como se describió anteriormente en el ejemplo 1.

- 15 Los comprimidos tienen un perfil de liberación de 24 horas.

A modo de ejemplo, a continuación se dan los resultados analíticos obtenidos en un lote de 30 mg de gliclazida.

Tiempo	Liberación
1 h	16 %
4 h	55 %
8 h	86 %
12 h	100 %

REIVINDICACIONES

1. Comprimidos que comprenden gránulos que consisten en:

5	Gliclazida:	10-30 %
	Ácido esteárico	5-20 %
	Cera de carnauba	5-20 %
	HPMC (viscosidad 2 % p/p aprox. 4.0 Pa s(4000 cP))	5-25 %
	Manitol	10-50 %
10	Fosfato de sodio dibásico	10-30 %
	Estearato de magnesio	0.1-5 %
	Sílice coloidal anhidra	0.1-5 %
	HPMC 5×10^{-3} Pa s (5 cP)	1 - 5 %
	PEG 4000	0.1 - 5 %
	Talco	0.1 - 5 %

donde los gránulos se extruyen granulados en una única etapa de producción a una temperatura por debajo de 50°C, utilizando métodos estándar de producción de gránulos.

2. Comprimidos según la reivindicación 1, en los que los gránulos consisten en:

15	Gliclazida:	15-20 %
	Ácido esteárico	10-20 %
	Cera de carnauba	5-15 %
	HPMC (viscosidad 2 % p/p aprox. 4.0 Pa s(4000 cP))	10-20 %
	Manitol	15-40 %
	Fosfato de sodio dibásico	10-20 %
	Estearato de magnesio	1-3 %
	Sílice coloidal anhidra	1-3 %
	HPMC 5×10^{-3} Pa s (5 cP)	1-4 %
	PEG 4000	0.1-3 %
	Talco	0.5-3 %
	Dióxido de titanio	0.5-4 %

3. Comprimidos según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en los que los gránulos consisten en:

20	Gliclazida	19.5 %
	Manitol	29.1 %
	Ácido esteárico	10.0 %
	Cera de carnauba	10.0 %
	Fosfato de sodio dibásico	19.0 %
25	HPMC (viscosidad 2 % p/p aproximadamente 4.0 Pa s(4000 cP))	12.4 %; o
	Gliclazida	19.5 %
	Isomaltitol	25.3 %
	Ácido esteárico	11.9 %

Cera de carnauba	11.9 %
Fosfato de sodio dibásico	18.6 %
HPMC (viscosidad 2 % p/p aproximadamente 4.0 Pa s(4000 cP))	12.8 %

- 5 4. Comprimidos según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprenden los gránulos en combinación con aditivos elegidos entre los siguientes:

lubricantes	0.5-2 %
agentes de separación	0.1-3 %
agentes antiaglomerantes	0.1-10 %

10

5. Comprimidos según la reivindicación 4, recubiertos con una película soluble.

6. Comprimidos según la reivindicación 4 que comprenden gránulos según la reivindicación 3, en combinación con estearato de magnesio y sílice coloidal anhidra.

15

7. Comprimidos según la reivindicación 6, recubiertos de una película soluble y/o coloreada.

8. Un proceso para preparar comprimidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, dicho proceso comprende

20

preparar gránulos como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-5 mediante una única etapa de producción de granulación-extrusión a una temperatura inferior a 50 °C, usando métodos estándar para la producción de gránulos,

mezclar después los gránulos con los aditivos típicos usados en la preparación de comprimidos para administración oral y finalmente comprimirlos.