



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 337 451**

51 Int. Cl.:
A61J 3/07 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02747374 .3**

96 Fecha de presentación : **12.06.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1399105**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.03.2004**

54 Título: **Procedimiento para la limpieza de cápsulas de gelatina dura.**

30 Prioridad: **13.06.2001 DE 101 28 779**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.04.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.04.2010

73 Titular/es:
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE

72 Inventor/es: **Wachtel, Herbert;**
Freudenberger, Volker y
Schmidt-Joerg, Petra

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Procedimiento para la limpieza de cápsulas de gelatina dura.

5 La invención se refiere a un procedimiento para la limpieza de la pared interna de cápsulas de gelatina dura.

Antecedentes de la invención

10 Condicionado por la producción de cápsulas de gelatina dura, la pared interna de estas cápsulas está cubierta de agentes lubricantes y/o de separación. Esto conduce a una adherencia incrementada de polvo en sus paredes internas el cual, en el caso de cápsulas para inhalación, no puede ser aportado al paciente. Adicionalmente, los parámetros “masa expulsada” y “proporción inhalable” se ven sometidos a una elevada gama de oscilación. El documento WO 96/01105 describe un procedimiento que comprende el revestimiento de la pared interna de la cápsula con polvo para la formación de una capa de adherencia sobre la capa de agentes lubricantes y de separación y la subsiguiente retirada del polvo en exceso. El uso de las cápsulas, así preparadas, en el inhalador de polvos conduce a una expulsión incrementada de la dosis de sustancia activa.

A partir del estado conocido de la técnica se sabe asimismo que cápsulas especiales, por ejemplo cápsulas CONI-SNAP® (razón social Capsugel), que presentan un revestimiento reducido de agentes lubricantes o de separación, son empleadas para fines de inhalación. Sin embargo, a escala técnica, la limpieza con disolventes es muy compleja y, por lo tanto, es adecuada sólo con condiciones. Además, se requiere un subsiguiente control del contenido en disolventes residuales. Es misión de la presente invención poner a disposición un procedimiento que posibilite la limpieza sencilla de la pared interna de cápsulas de gelatina dura para empleo en la terapia de inhalación.

Descripción detallada de la invención

Sorprendentemente, se encontró que en el caso de utilizar polvos adecuados como agentes de limpieza sin aditivos disolventes se puede eliminar de manera sencilla la capa de agente lubricante o de separación de las paredes internas de las cápsulas.

30 Por lo tanto, la invención se refiere a un procedimiento, aplicable a escala de laboratorio y asimismo técnicamente, para la limpieza de la pared interna de cápsulas de gelatina dura para empleo en la terapia de inhalación, siendo limpiadas las cápsulas mediante sacudimiento con una formulación en polvo.

35 Cápsulas adecuadas para el procedimiento de acuerdo con la invención son, por lo general, cápsulas de gelatina dura divisibles, consistentes en una parte superior y en una parte inferior, en las que, después de rellenar la parte inferior, se coloca la parte superior y la cápsula queda cerrada de esta manera. Cápsulas preferiblemente adecuadas son cápsulas enchufables de gelatina dura con cierre, preferiblemente cápsulas de gelatina dura exentas de polietilenglicol, de manera particularmente preferida cápsulas CONI-SNAP® del tamaño 3 (fabricante: Capsugel, Division of Warner Lambert N.V., Bélgica).

45 Se prefiere un procedimiento en el que la formulación en polvo sea farmacéuticamente compatible. La formulación en polvo puede contener uno o varios componentes. Componentes farmacéuticamente compatibles son, por ejemplo, lactosa, lactosa monohidrato, glucosa, sacarosa, manita y sorbita. Se prefiere particularmente un procedimiento en el que la formulación en polvo represente un componente de la formulación de sustancia activa. Componentes adecuados para la formulación en polvo de la formulación de sustancia activa son, por ejemplo, lactosa, lactosa monohidrato, glucosa, sacarosa, manita y sorbita, preferiblemente lactosa o lactosa monohidrato, en particular lactosa monohidrato.

50 Se prefiere asimismo un procedimiento, en el que la formulación en polvo sea la formulación de sustancia activa para inhalación. Polvos para inhalación pueden contener, por ejemplo, las sustancias activas seleccionadas del grupo consistente en tiotropio, ácido cromoglicínico, reproterol, beclometasona, terbutalina, salbutamol, salmeterol, quetotifeno, orciprenalina, fluticasona, insulina, ipratropio, dexametasona, bambuterol, budesonida, fenoterol, clenbuterol, prednisolona, prednisona, prednilideno, metilprednisolona, formoterol, nedrocromil, así como una de sus sales o mezclas farmacéuticamente compatibles y otro preparado de cortisona o derivado de atropina adecuado para fines de inhalación, preferiblemente bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio y bromuro de tiotropio monohidrato, de manera particularmente preferida bromuro de tiotropio monohidrato.

60 Componentes típicos de polvos para inhalación son, junto a la sustancia activa, entre otros, lactosa, lactosa monohidrato o glucosa.

En particular, se prefiere un procedimiento en el que la limpieza se efectúe en cápsulas cerradas.

Es de particular importancia un procedimiento en el que la limpieza se efectúe sin empleo de disolventes.

65 Además, es de particular importancia un procedimiento, en el que la limpieza se efectúe en un mezclador de caída libre o en una mesa vibradora. Mezcladores de caída libre adecuados para el procedimiento de acuerdo con la invención son, por ejemplo, Rhönrاد ELTE 560 o Rhönrاد SA 1200 (razón social Engelsmann AG, Frankenthaler Straße

ES 2 337 451 T3

137-141, D 6700 Ludwigshafen/Rh), Turbula T2 C (razón social Bachofen AG, Basilea, Suiza) o Turbula T 10 B (razón social Bachofen AG, Basilea, Suiza), siendo particularmente adecuados Turbula T2 C o Turbula T 10B.

Además, es de particular importancia un procedimiento en el que la limpieza se efectúe a una temperatura de 15 a 50°C, preferiblemente 17 a 40°C, de preferencia 19 a 28°C, de manera particularmente preferida a aproximadamente 22°C.

Además, se prefiere particularmente un procedimiento, en el que una parte o todos los granos de la formulación en polvo acumulan impurezas.

Se prefiere, además, un procedimiento en el que una parte o todos los granos de la formulación en polvo acumulan agentes lubricantes y de separación. Agentes lubricantes y de separación de este tipo pueden contener, por ejemplo, ácido esteárico, estearato de magnesio, grasas, ceras, aceites o emulsionantes tales como lecitina de soja.

Además, se prefiere particularmente un procedimiento, en el que la cantidad de llenado de la formulación en polvo asciende a 6% (v/v) hasta 50% (v/v), preferiblemente a 10% (v/v) hasta 30% (v/v), preferiblemente a 15% (v/v) hasta 25% (v/v), de manera particularmente preferida a aproximadamente 20% (v/v) de la cantidad máxima de llenado de la cápsula.

Además, se prefiere particularmente un procedimiento, en el que la formulación en polvo contiene lactosa y/o lactosa monohidrato, preferiblemente lactosa monohidrato para fines de inhalación, preferiblemente lactosa monohidrato para fines de inhalación 200M. La lactosa monohidrato se puede adquirir, por ejemplo, de la razón social DMV International (Veghel/Holanda).

De acuerdo con la invención, se prefiere un procedimiento en el que la formulación en polvo contenga un coadyuvante con tamaños de partículas de un diámetro aerodinámico de 10 a 50 μm , (medido con un API Aerosizer LD mediante un método del tiempo de vuelo), por ejemplo lactosa monohidrato molida.

De acuerdo con la invención se prefiere particularmente un procedimiento, el cual abarca las etapas a) a e) consecutivas, en el que

- a) una formulación en polvo se somete a uno o varios tamizados y mezclas,
- b) la formulación en polvo se envasa en cápsulas de gelatina para inhalación,
- c) las cápsulas de gelatina son movidas en un recipiente de mezcla,
- d) se examina visualmente la finalización del proceso de limpieza, eventualmente mediante la apertura de cápsulas, y
- e) las cápsulas de gelatina se introducen directamente en el inhalador o, eventualmente, se vacían y se rellenan de nuevo.

La ventaja del procedimiento de acuerdo con la invención radica en la limpieza sencilla y económica de la pared interna de las cápsulas que, además, no requiere ningún control adicional del contenido en agente de limpieza, por ejemplo disolvente. En el caso de impurezas farmacológicamente compatibles de la pared interna de la cápsula, la limpieza puede efectuarse mediante la formulación de sustancia activa, de manera que la cápsula, después de la limpieza, no ha de ser abierta de nuevo, vaciada y llenada de nuevo con la formulación de sustancia activa. El proceso de limpieza garantiza también en este caso una liberación de la sustancia activa que no se ve perjudicada por la adherencia de la formulación a la pared interna de las cápsulas.

El procedimiento de acuerdo con la invención puede llevarse a cabo según el modo de proceder general representado en el diagrama de flujo de la figura 1 y de la forma de realización preferida descrita en lo que sigue. Han de entenderse como explicación de la invención, sin limitar la misma a su objeto.

Para la limpieza de las cápsulas de gelatina con una formulación en polvo según el procedimiento de acuerdo con la invención se adecuan, en particular, formulaciones en polvo que contienen lactosa monohidrato (A1), el cual fue previamente mezclado y tamizado. Para ello, lactosa monohidrato se tamiza a través de un tamiz adecuado (B1), por ejemplo un tamiz manual con una anchura de malla de 0,2 mm a 1 mm, de preferencia de aproximadamente 0,5 mm, o un granulador-tamizador con una anchura de malla de 0,2 mm a 1 mm, de preferencia de aproximadamente 0,5 mm a 0,6 mm, en un recipiente colector o recipiente mezclador. El material de tamizado se mezcla en un mezclador adecuado, por ejemplo en Rhönräd ELTE 650 o Rhönräd SA 1200 (razón social Engelsmann AG, Frankenthaler Straße 137-141, D 6700 Ludwigshafen/Rh), Turbula T2 C (razón social Bachofen AG, Basilea, Suiza) o Turbula 10 B (razón social Bachofen AG, Basilea, Suiza), homogéneamente a lo largo de un espacio de tiempo de 20 a 150 minutos, preferiblemente de 50 a 100 minutos, de preferencia 60 a 90 minutos, de manera particularmente preferida de aproximadamente 30 a 75 minutos, de preferencia con 5 a 35, preferiblemente 10 a 30, de manera particularmente preferida aproximadamente 20 revoluciones/minuto. Como granulador-tamizador adecuado se puede emplear, por

ES 2 337 451 T3

ejemplo, QUADRO Comil, tipo: 197 S, 0,5 mm (Intertechnik Elze GmbH & Co KG, Lessingweg 1+2, D 31008 Elze) o Glatt Schnellsieb, tipo TR 80, 0,6 mm (razón social Glatt GmbH, D 7851 Binzen/Lörrach).

5 Durante el tamizado y la mezcladura debería estar presente un clima ambiente con una temperatura de 19°C a 28°C, preferiblemente 22°C, y una humedad relativa del aire de 35% h.r. a 65% h.r., preferiblemente 50% h.r.

10 La lactosa monohidrato tamizada se envasa, de manera separada o como componente de una formulación en polvo, con una máquina de envasado y cerrado de cápsulas adecuada (B2), por ejemplo del tipo MG2-G100 (razón social MG2, Bolonia, Italia) en cápsulas enchufables de gelatina (A2), de preferencia cápsulas enchufables de gelatina exentas de polietilenglicol. La cantidad de llenado de la formulación en polvo debería ascender a 6% (v/v) hasta 50% (v/v), de preferencia a 10% (v/v) hasta 30% (v/v), de preferencia a 15% (v/v) hasta 25% (v/v), de manera particularmente preferida a aproximadamente 20% (v/v) de la cantidad de llenado máxima de las cápsulas. Durante el llenado debería estar presente asimismo el clima ambiente preferido durante el tamizado y la mezcladura.

15 Las cápsulas rellenas y cerradas se añaden a un recipiente de mezcladura adecuado bajo las condiciones climáticas antes descritas. La altura de llenado asciende a 50% hasta 80%, preferiblemente a 60% hasta 70%, de manera particularmente preferida a aproximadamente 65% de la altura del recipiente.

20 El recipiente de mezcladura se hace girar a continuación en un mezclador adecuado (B3), preferiblemente Rhönräd ELTE 650 o Rhönräd SA 1200 (Engelsmann AG, Frankenthaler Straße 137-141, D 6700 Ludwigshafen/Rh), Turbula T2 C o Turbula 10 B (razón social Bachofen AG, Basilea, Suiza), con 10 a 30 rpm, de preferencia con aproximadamente 20 rpm. El tiempo de mezcladura debería ascender a 20 hasta 150 minutos, preferiblemente a 50 hasta 100 minutos, de preferencia a 60 hasta 90 minutos, de manera particularmente preferida a aproximadamente 30 a 75 minutos. El resultado del proceso de mezcladura o de limpieza puede verificarse a través de un control visual, eventualmente mediante la apertura de las cápsulas (B4). El proceso de limpieza ha finalizado tan pronto como ya no se pueda observar ninguna capa de polvo en la pared interna de las cápsulas. Para la finalización del proceso de limpieza es también suficiente una capa de polvo únicamente escasa de la pared interna de la cápsula. Las cápsulas se pueden vaciar y, a continuación, llenar con una formulación de sustancia activa. Si como formulación en polvo se empleó la propia formulación de sustancia activa, entonces no es necesario ningún vaciado ni relleno nuevo de las cápsulas. Éstas pueden utilizarse directamente para la inhalación.

El siguiente Ejemplo sirve para la explicación más detallada del procedimiento de acuerdo con la invención. Se ha de entender únicamente como un modo de proceder a título de ejemplo, sin limitar la invención a su contenido.

35 Ejemplo

En cada caso aproximadamente 70 cápsulas de gelatina dura de calidad A (contenido reducido en agente lubricante y de separación), tipo CONI-SNAP® (razón social Capsugel) tamaño 3 y de calidad B (estándar) tipo CONI-SNAP® (razón social Capsugel) tamaño 3 se llenaron con una mezcla de tiotropio-lactosa a base de aproximadamente 11 mg/cápsula de lactosa monohidrato (Pharmatose 200M de la razón social Veghel/NL) y 26 µg/cápsula de bromuro de tiotropio. La mitad de las cápsulas se sacudió con una mezcladora Turbula tipo 2C (razón social Bachofen AG, Basilea, Suiza) durante aproximadamente dos horas a una temperatura de 22°C. A continuación, se determinó el parámetro "dosis expulsada", es decir proporción expulsada de sustancia activa en % en las cápsulas sacudidas y no sacudidas. Los valores de la Tabla 1 muestran un claro aumento de la dosis expulsada (determinada según TEST uniformidad de dosis, a. uniformidad de dosis suministrada, Farmacopea Europea, tercera edición (1997), página 1770, publicada por el Consejo de Europa, 67075 Strasbourg Cedex, ISBN: 92-871-2991-6) después del proceso de limpieza mediante sacudimiento de las cápsulas.

50 TABLA 1

55 {PRIVATE }Cápsula	Dosis expulsada [%]
Calidad A no sacudida	74
60 Calidad A sacudida	82
Calidad B no sacudida	79
65 Calidad B sacudida	83

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para la limpieza de la pared interna de cápsulas de gelatina dura para su uso en la terapia de inhalación, **caracterizado** porque las cápsulas se limpian mediante sacudimiento con una formulación en polvo.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la formulación en polvo es farmacéuticamente compatible.
- 10 3. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizado** porque la formulación en polvo representa un componente de la formulación de sustancia activa.
4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizado** porque la formulación en polvo es la formulación de sustancia activa para inhalación.
- 15 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque la limpieza se efectúa en cápsulas cerradas.
- 20 6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque la limpieza se efectúa sin empleo de disolventes.
7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque la limpieza se efectúa en un mezclador de caída libre o sobre una mesa vibratoria.
- 25 8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque la limpieza se efectúa a una temperatura de 15 a 50°C.
9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado** porque una parte o todos los granos de la formulación en polvo acumulan impurezas.
- 30 10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado** porque una parte o todos los granos de la formulación en polvo acumulan agentes lubricantes y/o de separación.
11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizado** porque la cantidad de carga de la formulación en polvo asciende a 6% hasta 50% de la cantidad teórica total de llenado de las cápsulas.
- 35 12. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado** porque la formulación en polvo contiene al menos un coadyuvante con tamaños de partículas con un diámetro aerodinámico de 10 a 50 μm .
- 40 13. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado** porque la formulación en polvo contiene lactosa y/o lactosa monohidrato.
14. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 13, que abarca las etapas a) a e) consecutivas, en el que
- 45 a) una formulación en polvo se somete a uno o varios tamizados y mezclas,
- b) la formulación en polvo se envasa en cápsulas de gelatina para inhalación,
- c) las cápsulas de gelatina son movidas en un recipiente de mezcla,
- 50 d) se examina visualmente la finalización del proceso de limpieza, y
- e) las cápsulas de gelatina se introducen directamente en el inhalador o, eventualmente, se vacían y se rellenan de nuevo.
- 55

60

65

Fig. 1

