



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 318 295**

51 Int. Cl.:
B01J 2/16 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04735882 .5**
96 Fecha de presentación : **03.06.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1631373**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.03.2006**

54 Título: **Microgránulos, procedimiento para su producción así como su utilización.**

30 Prioridad: **07.06.2003 DE 103 25 989**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2009

73 Titular/es: **GLATT GmbH**
Werner-Glatt-Strasse 1
79589 Binzen, DE

72 Inventor/es: **Prasch, Armin;**
Luy, Bernhard;
Pöllinger, Norbert;
Struschka, Manfred y
Schwarz, Franz, X.

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 318 295 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Microgránulos, procedimiento para su producción así como su utilización.

5 Resumen del invento

El invento se refiere a un procedimiento para la producción de microgránulos, que comprenden unas sustancias activas difícilmente solubles en agua en forma de una dispersión sólida, a los microgránulos obtenibles con él, a procedimientos para la preparación de dispersiones de sustancias activas difícilmente solubles, siendo utilizadas las dispersiones en particular para la producción de los microgránulos, a formulaciones farmacéuticas, que contienen los mencionados microgránulos, así como a la utilización de los microgránulos para la producción de microgránulos revestidos y/o de tales formulaciones, en cada caso tal como se describe en las reivindicaciones. Los microgránulos (que en estado no revestido se han de designar también como núcleos de microgránulos) contienen en particular sustancias activas farmacéuticas.

15 Antecedentes del invento

Las formas de presentación farmacéuticas, administrables por vía enteral, deben de ser formuladas para la respectiva utilización de un manera adecuada, para dar lugar a una liberación de las sustancias activas farmacéuticas en el momento correcto y sin efectos secundarios perturbadores. Así, por ejemplo, las sustancias activas administrables por vía oral, deben de ser liberadas a ser posible de una manera tal que no resulte ningún sabor desagradable (p.ej. amargo) en la boca, el cual podría conducir, en particular en el caso de los niños, a reacciones de rechazo, y de esta manera perjudicar a la capacidad de distensión (compliance). Por otra parte, las sustancias activas deben de ser puestas en libertad sin embargo en el estómago o en el intestino de una manera lo más completa que sea posible y en una forma que sea rápidamente resorbible, cuando se debe de efectuar un tratamiento sistémico.

Así, existe una necesidad de producir unos granulados, tales como microesférulas, que contengan sustancias activas farmacéuticas, los cuales permitan un revestimiento de este tipo (una microencapsulación).

En los casos de los procedimientos clásicos para la microencapsulación de sustancias activas difícilmente solubles, esto se puede conseguir solamente con grandes dificultades. Esto es válido en particular en el caso de la producción de granulados a base de varios componentes (sustancias activas, sustancias coadyuvantes), en particular en el caso de sustancias activas difícilmente solubles.

En el caso de los procedimientos de emulsión W/O/W' (W representa a una fase acuosa, y O a una fase lipófila), se emulsiona una solución acuosa de una sustancia activa con una solución de un polímero en un disolvente orgánico no miscible con agua. Esta emulsión W/O es dispersada entonces en un gran volumen de una fase W' que contiene, por ejemplo, un poli(alcohol vinílico). El disolvente polimérico apolar se distribuye en la fase acuosa y el polímero se precipita como un material coacervado. En el caso de la técnica de separación de fases, por el contrario, a una dispersión o emulsión de la sustancia activa se le añade un agente de separación de fases (p.ej. un aceite de silicona), que da lugar a una coacervación como polímero del disolvente sobre la sustancia activa. Después de la formación de las micropartículas mediante una emulsión W/O/W' o una separación de fases, éstas se endurecen, filtran y lavan de una manera usual. Estos procedimientos son gravosos mecánica y químicamente para las formulaciones. En el caso del procedimiento de extrusión, una mezcla pulverulenta calentada, a base de una sustancia activa, un polímero y otras sustancias coadyuvantes adicionales, se comprime a través de una boquilla. En este caso, se forma un cuerpo cilíndrico, que se puede elaborar ulteriormente. A causa de las altas temperaturas necesarias, las sustancias activas pueden interactuar con el polímero, y se puede llegar a procesos de degradación. Aquí, igual a como también en el caso de los métodos de granulación en húmedo, se consigue sólo con muchas dificultades evitar heterogeneidades en el núcleo que contiene sustancias activas, de las partículas que se han formado. La causa de esto son, en primer término, unos fenómenos de desmezcladura de los componentes participantes, pero también otros fenómenos desempeñan un cometido negativo, hasta llegar a la formación de conglomeraciones de los componentes, que obstaculizan una liberación de las sustancias activas.

Una micronización es ventajosa en particular para sustancias activas (en particular farmacéuticas) difícilmente solubles (en particular en agua), puesto que la superficie específica de las partículas es tanto más grande, cuanto más pequeña es la dimensión individual de una partícula. Puesto que todos los procesos de intercambio (intercambio de material y/o transmisión de calor) tienen lugar en el caso de partículas de una manera directamente proporcional a la superficie de estas partículas, se influye de esta manera también sobre el comportamiento de solubilidad y, por consiguiente, en última instancia también sobre la biodisponibilidad. Si unas sustancias activas, en particular sólo difícilmente solubles, se presentan en una forma micronizada, entonces se puede mejorar manifiestamente la solubilidad mediante una superficie de intercambio de material (= superficie de las partículas) lo más grande que sea posible, lo cual demuestra las ventajas de los materiales micronizados.

Con procedimientos clásicos para la preparación de formulaciones farmacéuticas sólidas, en particular las partículas más pequeñas de sustancias activas se pueden elaborar solamente con grandes dificultades, entre otras cosas debido a su pequeña densidad aparente, a su carga electrostática etc. Así, una sustancia micronizada normalmente no se puede tratar ulteriormente o sólo se puede tratar de una manera muy limitada, puesto que, debido al pequeño tamaño de granos, resulta una fuerte tendencia a la formación de polvo fino, falta la capacidad de corrimiento, y la mezcladura con

otras sustancias sólidas, que son necesarias como componentes de formulación de un producto farmacéutico, sólo es posible de una manera muy difícil. La densidad aparente de un material micronizado se sitúa típicamente en $< 0,2$ kg/l, frecuentemente tan sólo en el entorno de $0,1$ kg/l. Una mezcla de una sustancia activa micronizada, que sólo es difícilmente soluble en agua, con un disolvente (p.ej. agua) por medio de un agitador convencional (p.ej. un agitador de paletas) conduce además, por regla general, a una fuerte formación de espuma y, debido a la gran diferencia de densidades, también a la separación entre el líquido y el material sólido. Una mezcla o dispersión lo más homogénea que sea posible no se puede producir de esta manera. Por lo tanto, resultan problemas, por ejemplo al realizar la manipulación de los productos (dosificación, envasado y similares), al mezclarlos con otras sustancias coadyuvantes o al revestirlos, a fin de garantizar una hermetización (un enmascaramiento) del sabor (en inglés "Taste Masking") y una liberación controlada, dependiente del valor del pH.

También en el caso de estos métodos clásicos es difícil obtener unos núcleos de granulados que tengan un tamaño uniforme y una forma redonda lo más ideal que sea posible, los cuales hagan posible, por ejemplo, llevar a cabo un revestimiento óptimo con otros componentes, tales como, por ejemplo, unos revestimientos hermetizadores (enmascaradores) del sabor (en inglés "Taste-masking Coatings") y/o unos revestimientos protectores (por ejemplo, unos revestimientos resistentes frente a los jugos gástricos) (en inglés "Protection Coatings"). A partir del documento de patente europea EP 0.163.836 se conocen unos procedimientos para la producción de unos granulados empleados sobre todo para agentes agroquímicos, con unas estrechas distribuciones de tamaños de granos, los cuales se producen según un procedimiento de capa fluidizada. Éstos se producen de acuerdo con los Ejemplos o bien mediando utilización de las sustancias activas puras o mediando utilización de unas soluciones, masas fundidas o suspensiones, que pueden contener opcionalmente unos materiales de carga, agentes dispersivos y/o agentes aglutinantes inertes, así como materiales aditivos. El documento EP 1.027.887 y el documento de patente internacional WO 02/089.773 describen unos granulos con antibióticos difícilmente solubles, que son relativamente complejos y que, en el caso de los citados en último lugar, no se pueden producir mediante una capa fluidizada.

Una misión del presente invento es, por lo tanto, producir unos microgranulos, que tengan una forma, un tamaño y una homogeneidad óptimo/a de la matriz, a fin de hacer posible la producción de microgranulos revestidos, que comprendan sustancias activas difícilmente solubles en agua y que eviten los problemas y las desventajas que se han mencionado, y que tengan ventajas adicionales.

Descripción general del invento

El problema planteado por esta misión es resuelto mediante un método o un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para la producción de microgranulos, que contienen una o varias sustancias activas difícilmente solubles, en el que, a partir de dispersiones de partículas micronizadas, en presencia de un agente coadyuvante funcional para la formación de una dispersión sólida de tales partículas, presentándose estos agentes coadyuvantes funcionales y los demás componentes para la formación de los microgranulos en una forma disuelta o asimismo dispersa, se producen los microgranulos mediante una granulación por atomización según el procedimiento de capa fluidizada.

Esto tiene, entre otras cosas, las siguientes ventajas frente al estado de la técnica que se ha mencionado al comienzo: Por una parte, no se requiere ningún material inerte, que se deba de disponer previamente como germen de granulación. Además de esto, los microgranulos resultantes tienen una enorme cantidad de ventajas adicionales, cuya combinación sorprende, por ejemplo una estructura muy homogénea de la matriz, una alta resistencia a la abrasión y una pequeña formación de polvo fino al realizar su producción (de tal manera que no resulte ninguna partícula de polvo fino apenas enmascarable por ejemplo en lo que respecta al sabor). Además de esto, el procedimiento conforme al invento ofrece la ventaja de que es posible un alto contenido de sustancias activas o respectivamente un alto contenido de los necesarios agentes coadyuvantes funcionales para la formación de una dispersión sólida. Además, resultan unos microgranulos esféricos, que tienen la forma de esferas prácticamente ideales, los cuales son especialmente adecuados para un posterior revestimiento (en inglés "Coating"). Resultan unos microgranulos homogéneos con una alta densidad y con una porosidad correspondientemente pequeña. Los microgranulos son muy estables frente a la abrasión - de acuerdo con el principio del procedimiento, las partículas desgastadas por la abrasión son fijadas inmediatamente de nuevo en el núcleo de un microgranulo. Entre otras cosas, la alta resistencia frente a la abrasión y la pequeña formación de polvo fino resultante hacen posible una distribución muy estrecha de tamaños de las partículas sin ningún tamizado adicional de los microgranulos después de la granulación (p.ej. entre 200 y $400 \mu\text{M}$), lo que, por su parte, da lugar a una idoneidad especialmente grande para el posterior revestimiento. Por ejemplo, es posible, sin problemas, conseguir que solamente como máximo un 25% en peso de los microgranulos tengan un diámetro, que se desvíe en más de un 25% (\pm) del diámetro medio de todos los microgranulos. El producto final, puesto que no ha sido clasificado externamente, está exento de polvo fino, lo que constituye, por su parte, una premisa ideal para el posterior revestimiento. El rendimiento total es muy alto, por ejemplo medido por la distribución de tamaños de partículas es de 85% o más, por ejemplo es mayor que 95%.

La ventaja principal consiste en que los microgranulos tienen una homogeneidad máxima y una idoneidad ideal para la aplicación de (incluso varios) revestimientos. La dispersión sólida de la o las sustancia(s) activa(s) como característica especialmente importante de los microgranulos obtenibles de acuerdo con el procedimiento conforme al invento, da lugar a una biodisponibilidad aumentada de manera importante.

Por consiguiente, unas características totalmente nuevas de los productos son el resultado de este procedimiento sorprendentemente sencillo. También es posible sin problemas la elaboración de unas partículas micronizadas de

ES 2 318 295 T3

sustancias activas, que en caso contrario son muy especialmente difíciles de tratar, tal como se ha mencionado al comienzo para partículas más pequeñas de sustancias activas.

5 Los microgránulos propiamente dichos, obtenibles mediante el procedimiento mencionado, forman un objeto adicional del invento -ellos contienen una o varias sustancias activas difícilmente solubles en una forma micronizada así como uno o varios agentes coadyuvantes funcionales para la formación de una dispersión sólida de tales sustancias activas.

10 Los microgránulos se adecuan en particular para la preparación de unas formulaciones farmacéuticas administrables por vía enteral, en particular por vía oral, por una parte mediante una elaboración para dar tabletas, por ejemplo grageas o cápsulas secas, y por otra parte, después de un revestimiento, en forma de suspensiones acuosas o de sus etapas precursoras en una forma seca, que se pueden suspender mediante una adición de soluciones acuosas o de agua, de tal manera que tales formulaciones son asimismo un objeto del invento.

15 Descripción del dibujo

La Fig. 1 muestra esquemáticamente un ejemplo de los aparatos utilizados para la preparación de una dispersión de una sustancia activa micronizada, que es difícilmente soluble en agua.

20 (1) Disposición para la aportación de polvo, en este caso estructurada como un embudo para polvo; (2) aparato mezclador de chorros dirigidos; (3) recipiente para formular; (4) máquina para humedecer el polvo; (5), (6), (7), (8), (9), (10) y (11) = válvulas: (5) una válvula, por ejemplo, una válvula esférica, para introducir por aspiración el polvo en la instalación; (6) = válvula opcional de regulación, por ejemplo, estructurada en forma de una válvula esférica, para la aportación de un líquido adicional o de una sustancia sólida adicional durante el proceso de dispersamiento, que, de manera preferida, se pueda abrir y cerrar rápidamente, siendo también posibles unos estados intermedios; (7) = una válvula opcional, en particular una válvula de chapaleta, para sacar por bombeo el medio de limpieza después de una limpieza de la instalación, de manera preferida conectada con un sistema de manguera o de tubo para la evacuación del líquido de limpieza, los estados posibles son de manera preferida abierto o cerrado; (8) una válvula opcional (por ejemplo de chapaleta), que se ha de cerrar al realizar la limpieza, los estados posibles son de manera preferida abierto o cerrado; (9) y (10) en cada caso unas válvulas opcionales de puesta a punto, que en caso necesario se han de cerrar, con el fin de impedir que el producto, que ya se encuentra en el recipiente 3, tenga que ser descargado previamente en el caso de trabajos de puesta a punto realizados en la máquina para humedecer el polvo, que, de manera preferida, está estructurada como una válvula de chapaleta, y de manera preferida con las posiciones abierta o cerrada; (11) una válvula opcional, por ejemplo, una válvula de chapaleta, para el vaciado de restos desde la cabeza de la bomba y desde el sistema después de la fase de trasiego, las posiciones son, de manera preferida, o bien abierta o cerrada.

Descripción detallada del invento

40 Unas formas de realización detalladas y preferidas del invento se establecen especialmente a partir de los Ejemplos y, en general, a partir de las reivindicaciones, las citadas en último lugar se recogen aquí como referencia, así como a partir de las explicaciones subsiguientes:

45 En los microgránulos conformes al invento se presenta(n) una o varias sustancia(s) activa(s) farmacológicamente en forma micronizada en una proporción de 10 a 99% en peso, de manera preferida de 20 a 90% en peso; los agentes coadyuvantes funcionales para la formación de la dispersión sólida se presentan en una proporción de 1 a 90% en peso, de manera preferida de 1 a 50% en peso, y en caso deseado un agente aglutinante se presenta en una proporción de 0 a 20% en peso, por ejemplo de 5 a 15% en peso, estableciéndose como de 100% en peso la suma de estos componentes.

50 Como sustancia activa difícilmente soluble o insoluble en agua se adecuan, por ejemplo, sin que esta enumeración deba de ser exhaustiva, una o varias de las sustancias activas mencionadas en la Rote Liste 2003 für Arzneimittel (Lista Roja del 2003 para medicamentos); editorial Editio Cantor, Aulendorf 2003 (recogida aquí como referencia), y/o en particular una o varias de las siguientes sustancias activas, que son difícilmente solubles en el disolvente utilizado (en particular en una solución acuosa):

- antibióticos, en particular antibióticos macrólidos, tales como claritromicina, eritromicina, azitromicina, roxitromicina, espiramicina o josamicina, además cetolidas, tales como telitromicina, además
- 60 - agentes terapéuticos antivíricos difícilmente solubles en agua, p.ej. agentes inhibidores de proteasas anti-retrovirales, tales como indinavir, saquinavir, ritonavir o nelfinavir;
- agentes analgésicos, tales como paracetamol;
- 65 - agentes para el sistema cardio-circulatorio, p.ej. agentes antagonistas de Ca, tales como nifedipina;
- agentes antiflogísticos, tales como glucocorticoides, p.ej. cortisona, prednisolona o acetato de prednisolona,

ES 2 318 295 T3

- agentes terapéuticos contra el cáncer, tales como sustancias inhibitoras de la mitosis, por ejemplo, sustancias inhibitoras de la desagregación de los microtúbulos, tales como taxanos, p.ej. paclitaxel o docetaxel,

o similares.

5

Unos agentes coadyuvantes funcionales para la formación de la dispersión sólida de las citadas sustancias activas son de manera preferida agentes solubilizantes, en particular unos condensados o copolímeros de bloques de poli (oxipropileno) y poli(oxietileno), tales como poloxámeros, p.ej. Pluronic[®] (marca de la BASF), poli(éteres de glicoles) de ácidos grasos, tales como el agente solubilizante K 2[®] (de General Mills, EE.UU.), poli(etilenglicol)-éteres de alquil-fenoles, tales como el agente solubilizante S-12 (de Givaudan), triglicéridos, tales como “Labrafil M 2375[®]” (poli(oxietileno)-trioleato de glicerol de la entidad Gattefossé, Paris, Francia), “Miglyol 812[®]” (un triglicérido de ácidos grasos saturados con una longitud de cadena de C₈ a C₁₂, de la entidad Hüls AG, Alemania), o agentes tensioactivos, tales como agentes tensioactivos aniónicos que, por regla general, tienen ácidos grasos de cadena larga como porción hidrófoba, tales como en particular sulfatos de alcoholes de cadena larga (sobre todo de C₈-C₁₈), p.ej. (alcanoíl de C₈-C₁₈)-sulfatos de metales alcalinos, tales como en particular dodecil-sulfato de sodio o tridecil-sulfato de sodio; los sulfatos o sulfonatos de monoglicéridos de ácidos grasos, tales como un gliceril-sulfato de un metal alcalino (en particular de sodio) o un monoglicérido de aceite de nuez de coco-sulfonato de sodio; los sulfonatos de ésteres de ácido succínico, tales como dioctil-sulfosuccinato de sodio; los alquil-sulfoacetatos tales lauroíl-sulfoacetato de sodio o (aceite de nuez de coco)-sulfoacetato de sodio; sales del ácido sulfoacético, modificadas con aminoetil-ésteres de ácidos grasos de cadena larga, tales como el sulfocolaurato de sodio; las amidas de ácidos grasos de orden superior con aminoácidos alifáticos de cadena corta, tales como lauroíl-sarcosinato de sodio o metil-lauroíl-taurida de sodio; y jabones tales como las sales de sodio, potasio o trietanolamina de ácidos grasos, por ejemplo de ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico o mezclas de éstos; o ácidos grasos de aceite de nuez de coco o ácidos grasos de sebo; agentes tensioactivos catiónicos, los cuales tienen, junto a radicales alifáticos, aromáticos o de alquilo, hidrófobos, un grupo hidrófilo cargado positivamente (en la mayoría de los casos un amonio cuaternario), p.ej. los agentes tensioactivos (que son eficaces adicionalmente como antibacterianos) cloruro de bencil-dimetil-estearil-amonio o cloruro de cetil-piridinio; detergentes anfóteros, tales como imidazolininas mono- o dicarboxiladas de ácidos grasos, tales como lauril-dicarboxi-imidazolina de sodio o (aceite de nuez de coco)-dicarboxi-imidazolina de sodio, o ácido triaza-eicosanoico; o agentes tensioactivos no iónicos, tales como ésteres de azúcares etoxilados de ácidos grasos de orden superior, por ejemplo, un poli(oxietileno)-monolaurato, -palmitato, -estearato, -triestearato, -monooleato o -trioleato de sorbitán, o alternativamente o de una manera complementaria, otros agentes solubilizantes, p.ej. tales como los que se mencionan en la obra de Fiedler, “Lexikon der Hilfsstoffe für die Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete” (Diccionario de las sustancias coadyuvantes para la farmacia, la cosmética y sectores colindantes), editorial Editio Cantor, 5ª edición, Aulendorf 2002, páginas 1.060-1.061, los cuales se recogen aquí como referencia; o (de una manera menos preferida) unas mezclas de dos o más de éstos, siempre y cuando que ellos/as sean miscibles (por ejemplo, los agentes tensioactivos aniónicos no son bien miscibles con agentes tensioactivos catiónicos).

Los agentes aglutinantes son en particular unos agentes aglutinantes (“pegamentos”) naturales o sintéticos, que son usuales en granulados, p.ej. hidroxialquil-celulosas, tales como una hidroximetil-celulosa y una hidroxietil-celulosa; una metil-celulosa; gomas de plantas tales como tragacanto, goma arábica, goma de karaya, goma de guar, goma de xantano y el Irish Moss (musgo irlandés); una poli(vinil-pirrolidona), un poli(alcohol vinílico), un poli(acetato de vinilo), gelatinas, almidones, carboximetil-almidones; ésteres de colofonia hidrogenados especialmente; poliuretanos; polielectrólitos sintéticos, tales como sales de metales alcalinos de poli(ácidos acrílicos); poli(etilenglicoles) con un peso molecular situado en torno a 900 o mayor, p.ej. Carbowax[®] 900, 1000, 1450, 3350, 4600 o 8000), agentes espesantes inorgánicos, por ejemplo un dióxido de silicio inorgánico amorfo, tales como hidrogeles (p.ej. Syldent[®] 15 o Syldent[®] 2 de W.R. Grace and Co.), un dióxido de silicio pirógeno, sublimado o en forma de partículas en suspensión (tal como Aerosil[®] 200 de Degussa o Cabosil[®] de Cabot), un silicato de magnesio y aluminio coloidal, un óxido de silicio disperso, un óxido de silicio coloidal o mezclas de dos o más de estos agentes aglutinantes, de manera preferida sólo uno de estos agentes aglutinantes.

50

El adjetivo micronizado significa que la o las sustancia(s) activa(s) se emplea(n) en una forma grandemente desmenuzada. Se prefieren unos tamaños de partículas situados por debajo de 30 µm, por ejemplo entre 0,1 y 30 µm. La micronización de la sustancia activa se efectúa, por ejemplo, mediante molienda con molinos adecuados. Se adecuan especialmente, por ejemplo, unos molinos de chorros de aire (el material a moler pulverulento, ya desmenuzado previamente, se introduce por insuflación tangencialmente, en común con un gas (aire, eventualmente un gas inerte para evitar explosiones de polvos, tal como nitrógeno o argón) bajo una presión elevada (por ejemplo, de 10 bar), en la cámara de molienda esférica; las partículas de polvo son aceleradas fuertemente (por ejemplo, a 300 m/s) por el gas que se expande, y giran dentro de la cámara de molienda mediante la fuerza centrífuga, en dependencia de su masa, más o menos junto al borde de la cámara de molienda; por medio de procesos de fricción y de choque desde lados opuestos (molienda con chorros), las partículas son desmenuzadas adicionalmente, hasta que ellas sean tan finas (estén micronizadas tan finamente), (de 10 a 0,1 µm, micropolvos), que sean descargadas desde el recinto de molienda en el centro junto con el gas y sean depositadas en unos sacos de filtración; el efecto de refrigeración, que aparece por medio de la expansión del gas, hace posible también la micronización de unos compuestos inestables térmicamente), o unos molinos de coloides (en este caso se mueve un rotor cónico con una gran velocidad a una distancia regulable (de fracciones de un milímetro) con respecto al alojamiento del molino. El material molido se aporta, suspendido en agua, atraviesa la fina rendija y es desmenuzado por las fuerzas de cizalladura entre el rotor, que está mojado con agua, y el estator (la pared del alojamiento). Los tamaños de partículas que se pueden producir, se sitúan en casos favorables por debajo de 0,1 µm.

65

ES 2 318 295 T3

El procedimiento para la producción de un microgránulo está caracterizado en particular porque una dispersión líquida, de manera preferida acuosa, de una o varias sustancias activas micronizadas, difícilmente solubles, que contiene adicionalmente uno o varios agentes coadyuvantes funcionales para la formación de una dispersión sólida (de manera preferida en forma disuelta) y en caso deseado uno o varios agentes aglutinantes (de manera preferida en forma disuelta), se introduce por atomización desde abajo en una instalación de capa fluidizada, que al comienzo del proceso está vacía; mediante la granulación por atomización de la dispersión se forman espontáneamente unos núcleos iniciales para la granulación sin la puesta a disposición de un material inerte;

y los gránulos producidos durante el proceso son clasificados por medio de una disposición de clasificación, en particular un clasificador neumático, en primer término un clasificador en zigzag de acuerdo con el documento de patente europea EP 0.332.031 B1 (esta patente se recoge aquí como referencia a este respecto), y al alcanzar ellos un tamaño de gránulos definido previamente, son sacados desde el clasificador.

La dispersión líquida, preferiblemente acuosa, se prepara preferiblemente de la siguiente manera, representando este procedimiento de preparación para la dispersión un invento propio, especialmente preferido:

En una primera etapa separada, se prepara una suspensión homogénea de la sustancia activa micronizada en agua, suspendiendo en agua la sustancia activa micronizada, difícilmente soluble, en particular insoluble en agua, varias sustancias activas correspondientes o una correspondiente mezcla de sustancias activas, mediante una máquina para humedecer o dispersar los polvos, por ejemplo la Ystral CONTI TDS-2 (de Ystral GmbH Maschinenbau und Process-technik, Ballrechten-Dottingen, Alemania) y mediante un mezclador para la homogeneización o respectivamente la desaireación de la dispersión, p.ej. mediante un mezclador de chorros dirigidos de la entidad Ystral o un Ultra-Turrax de la entidad Jahnke & Kunkel (Staufen, Alemania). En este caso, se ha de prestar atención a que la mezcla sea al mismo tiempo desaireada y homogeneizada, y que las partículas micronizadas del material sólido no se aglomeren, sino que, en el tamaño micronizado de las partículas de partida, se presenten uniformemente distribuidas en la dispersión. Esto se consigue en particular, recogiendo una pequeña proporción de la sustancia activa en mucha cantidad de líquido para la desaireación en una cámara de mezcladura relativamente pequeña (por ejemplo, con un volumen de 10 a 500 ml, p.ej. de aproximadamente 200 ml). En conjunto, en la tanda total es importante, por una parte, la introducción de energía mecánica para una homogeneización uniforme, que es tanto mejor cuanto más alta sea la concentración del material sólido. Por otra parte, un contenido de material sólido demasiado alto conduce a una menor seguridad del proceso. Después de una aportación de la cantidad total de la sustancia activa, en la tanda total se debe de preferir, por ejemplo, una relación ponderal situada en el intervalo de desde 1:1 (1 parte de la sustancia activa con 1 parte de líquido) hasta 1:3, estando situada esta relación, en una forma de realización especial del invento, en el intervalo de desde 1:1,5 hasta 1:2,5, por ejemplo, en 1:2 hasta 1:2,2. Después de la aportación de la sustancia activa, se efectúa la transferencia a un recipiente de mayor tamaño, y a esto le sigue preferiblemente una desaireación adicional con un mezclador de chorros dirigidos, debiéndose de prestar atención a que no se introduzca más aire por impactos.

En una etapa separada adicional, se prepara una solución de los agentes coadyuvantes funcionales solubles (en particular solubles en agua) y de los demás componentes, para la formación de un microgránulo, tal como en particular se ha definido en cada caso previamente y se definirá a continuación de una manera más detallada, en un disolvente (en particular acuoso), hasta que la solución sea transparente. Esto se puede realizar por una vía convencional, por ejemplo mediante un agitador de rueda de alabes o mediante un agitador con un disco disolvedor. Tan pronto como se presenta una solución transparente, los agentes coadyuvantes funcionales y los demás componentes están distribuidos homogéneamente en la solución.

La dispersión procedente de la primera etapa y la solución homogénea procedente de la etapa adicional (eventualmente mediante aportación de más cantidad de un disolvente, tal como agua) se mezclan entonces una con otra en una etapa final y se desairean de tal manera que resulte una dispersión líquida homogénea. Esto se efectúa ventajosamente mediante la máquina para humedecer o dispersar los polvos, introduciendo por aspiración la mencionada solución homogénea a través de ésta y mezclándola con la dispersión que contiene la sustancia activa, y apoyando la mezcladura y la desaireación al mismo tiempo con un mezclador de chorros dirigidos (p.ej. de la entidad Ystral). La Fig. 1 muestra un ejemplo del equipo que se debe de utilizar (véase más abajo en los Ejemplos, en donde se describen más detalladamente unos componentes preferidos, que también se pueden utilizar en el procedimiento descrito aquí de una manera general).

De esta manera se consigue que las partículas micronizadas y distribuidas de las sustancias activas se distribuyan idealmente en la solución y de esta manera sean rodeadas en la solución prácticamente también de una manera ideal por el agente coadyuvante funcional y por otros componentes adicionales, tales como en particular agentes aglutinantes. Este estado no se puede conseguir mediante una mezcladura de los materiales sólidos puros, en particular también porque primeramente se tiene que eliminar a partir de la sustancia activa micronizada la muy alta proporción de aire (en la carga a granel es posible una proporción situada en torno al 90%), antes de que tenga lugar el contacto con el agente coadyuvante funcional y con los demás componentes, puesto que, en otro caso, se produciría una fuerte e indeseada formación de espuma.

Preferiblemente, para la producción de los microgránulos se procede de la siguiente manera: La sustancia activa micronizada, difícilmente soluble o insoluble en agua, o una mezcla de dos o más de tales sustancias activas, se suspende en agua y a continuación se homogeneiza, de tal manera que el agua y la o las sustancias activas se presentan en una dispersión distribuida homogéneamente, prácticamente ideal, efectuándose esto de manera preferida tal como

ES 2 318 295 T3

se ha descrito más arriba como “una primera etapa separada”, en particular mediando disposición previa del material sólido en un embudo para polvo, una introducción por aspiración del material sólido en el disolvente dispuesto previamente, p.ej. agua, por ejemplo por medio de una CONTI TDS-2 de la entidad Ystral, con un número de revoluciones de 4.000 a 6.000 rpm, hasta que se haya introducido por aspiración la totalidad del polvo, y una homogeneización mediando desaireación simultánea, por ejemplo con la CONTI TDS 2 y con un mezclador de chorros dirigidos durante un período de tiempo determinado previamente y preestablecido, p.ej. de 1 a 60 min, tal como 10 ± 2 min. La dispersión obtenible se mezcla con una solución (preparada en particular tal como se ha descrito más arriba dentro de “la primera etapa separada”) de los agentes coadyuvantes funcionales solubles (en particular solubles en agua), y de los demás componentes y/o del agua adicional (esta última, por ejemplo, antes de, a continuación de o paralelamente a la solución mencionada) para la formación de un microgránulo, tal como en cada caso se ha definido en particular antes y se definirá más detalladamente a continuación, (de manera preferida, la sustancia activa, el agente coadyuvante funcional y eventualmente el agente aglutinante se presentan en las cantidades que se han indicado más arriba como preferidas), en particular tal como se ha descrito antes, en una posible forma de realización preferida, por ejemplo, mediante la CONTI TDS-2 que ya se ha mencionado antes. La dispersión que ha resultado en este caso (con una concentración de materiales sólidos situada en un intervalo tal que la dispersión pueda ser bombeada todavía o sino también ser atomizada, por ejemplo, de 5 a 40% en peso, en particular por ejemplo de 15 a 25% en peso), se atomiza (de manera preferida después de una renovada desaireación a continuación de su adición) en un aparato secador de capa fluidizada (por ejemplo, en un procedimiento y mediando utilización de una instalación de acuerdo con el documento EP 0.163.835, cuyo contenido se recoge aquí por su referencia en lo que respecta a los procedimientos y equipos utilizados), de manera preferida mediando utilización de una boquilla para 2 materiales, y se elabora para dar microgránulos. El disolvente (agua) se elimina por evaporación durante el proceso de desecación.

Por ejemplo, la relación de la sustancia activa al agente solubilizante se sitúa entre 20:1 y 1:1, por ejemplo, para una posible forma de realización preferida entre 10:1 y 3:1, p.ej. en aproximadamente 4:1. Esto hace posible producir unos microgránulos con un contenido relativamente alto de las sustancias activas.

Se forman (sin la adición de unas sustancias formadoras de núcleos como gérmenes) unos microgránulos con una distribución homogénea, que es comparable a una “dispersión sólida”, es decir que las porciones de las sustancias activas no se presentan distribuidas molecularmente, sino en una distribución sobre la base de las partículas micronizadas. La distribución de las sustancias activas y de los agentes coadyuvantes funcionales para la formación de la dispersión sólida, y eventualmente de uno o varios agentes aglutinantes corresponde a una distribución homogénea de la dispersión líquida (= sistema de matriz). Los fenómenos de desmezcladura se pueden evitar eficazmente de esta manera.

Tan pronto como una “dispersión sólida” de este tipo es puesta en contacto de nuevo con un disolvente (agua, líquidos del lumen del tracto gastrointestinal), el microgránulo se desintegra inmediatamente en las partículas individuales micronizadas de materiales sólidos de la sustancia activa micronizada. Cada partícula sólida micronizada individual de la sustancia activa está rodeada homogéneamente por un agente coadyuvante funcional para la formación de la dispersión sólida, y de esta manera puede rápidamente pasar al estado de dispersión, e incluso de disolución. De esta manera, la sustancia activa es óptimamente resorbible y la biodisponibilidad aumenta de manera decisiva y manifiesta.

Las propiedades, en particular el perfil de liberación de la sustancia activa, del núcleo del microgránulo no revestido, se pueden ajustar dentro del marco del procedimiento en capa fluidizada, sin grandes dificultades experimentales, mediante una elección de los componentes y parámetros, por ejemplo mediante variación de los componentes de la composición del núcleo y mediante ajuste del tamaño de los microgránulos, pudiendo las relaciones adecuadas para el objetivo que se desee en cada caso, ser fáciles de determinar por parte de un experto en la especialidad.

El concepto de “perfil de liberación” se refiere al modelo de la liberación de la respectiva sustancia activa, por ejemplo en los intestinos, en el transcurso del tiempo. Éste, como medida de la biodisponibilidad, se puede determinar o bien *in vivo*, por ejemplo mediante determinación del nivel en sangre de la sustancia activa, o de manera preferida *ex vivo*, por ejemplo mediante el método de “USP paddle”, que hace posible determinar el régimen de disolución de la sustancia activa.

Mediante una variación adecuada de los parámetros (de la composición, del procedimiento en capa fluidizada) se pueden producir en cada caso unos microgránulos adecuados especialmente para la elaboración ulterior (p.ej. por tamizado, mezcladura, dosificación y revestimiento). Al contrario que en procedimientos de extrusión, se consiguen partículas esféricas de pequeño tamaño, con una estructura concéntrica y homogénea de la matriz. Ni con un mezclador de un sólo recipiente, con una subsiguiente desecación, ni tampoco con la usual granulación en capa fluidizada se consiguen unos resultados similares.

Por ejemplo, se utiliza un aparato para “USP paddle” a 37°C y a 30 hasta 100 rpm (revoluciones/min), por ejemplo a 75 rpm, y los microgránulos conformes al invento (no revestidos o revestidos) se investigan en (por ejemplo 900 ml) de un líquido gastrointestinal artificial, p.ej. un tampón de fosfato a un pH de 6,8, un jugo gástrico artificial, tal como HCl 0,1 N, o agua. Después de unos momentos previamente determinados (p.ej. de 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30 y 60 minutos) se retiran unas muestras y se averigua la cantidad de la sustancia activa liberada, mediante una determinación con métodos clásicos, tal como una HPLC (cromatografía de fase líquida de alto rendimiento) o una espectrofotometría.

ES 2 318 295 T3

Por ejemplo, en una posible forma de realización preferida del invento, las partículas se desintegran a 37°C en las citadas condiciones de tal manera que, después de 15 min, se libera un 75% o más de la sustancia activa (en una forma disuelta y/o micronizada), después de 30 min, se libera un 85% o más y, después de 45 min, se libera un 95% o más.

De manera preferida, los microgránulos producibles conforme al invento tienen un diámetro de partículas situado por debajo de 600 μm , por ejemplo entre 10 y 500 μm , adicionalmente por ejemplo entre 200 y 400 μm .

Los microgránulos de acuerdo con el invento se pueden elaborar directamente, o después de una operación de revestimiento, para dar formulaciones farmacéuticas.

Así, los microgránulos se pueden envasar directamente en cápsulas secas, o se pueden elaborar en común con otras sustancias coadyuvantes para dar tabletas, en particular grageas.

Para cápsulas secas encuentran utilización, por ejemplo, unas cápsulas duras a base de gelatina, o también cápsulas blandas selladas, a base de gelatina y de un agente plastificante, tal como glicerol o sorbita. A los microgránulos se les pueden añadir en las cápsulas otras sustancias coadyuvantes, por ejemplo, materiales de carga y relleno, tales como almidón de maíz, agentes aglutinantes o agentes de deslizamiento, tales como talco o estearato de magnesio, y en caso deseado agentes estabilizadores, tales como agentes conservantes.

Como sustancias coadyuvantes para tabletas encuentran utilización sustancias coadyuvantes usuales, por ejemplo materiales de soporte, tales como materiales de carga y relleno, p.ej. azúcares, tales como lactosa, sacarosa, manita o sorbita, formulaciones celulósicas y/o fosfatos de calcio, tales como fosfato de tricalcio o hidrógeno-fosfato de calcio, y también agentes aglutinantes, tales como almidones, p.ej. almidón de maíz, trigo, arroz o patata, una metilcelulosa, una hidroximetil-celulosa, una carboxi-metil-celulosa de sodio, y/o una poli(vinilpirrolidona); y en caso deseado agentes disgregantes, tales como los almidones que se han mencionado más arriba, también un carboxi-metilalmidón, una poli(vinilpirrolidona) reticulada, ácido alginico o una sal de éste, p.ej. alginato de sodio. Otras sustancias coadyuvantes son en particular agentes reguladores de la fluidez y agentes de deslizamiento, p.ej. ácido silícico, talco, ácido esteárico o sales de éste, tales como estearato de magnesio o calcio y/o un poli(etilenglicol) o derivados de éste.

Los núcleos de tabletas pueden ser provistos de revestimientos adecuados, en caso deseado resistentes frente a los jugos gástricos, por ejemplo mediando utilización de soluciones concentradas de azúcares, que pueden comprender goma arábica, talco, una poli(vinilpirrolidona), un poli(etilenglicol) y/o dióxido de titanio, o barnices en el seno de disolventes orgánicos o de mezclas de disolventes, que se adecuen, o, para la producción de revestimientos resistentes frente a los jugos gástricos, de soluciones de formulaciones celulósicas adecuadas, tales como un ftalato de acetilcelulosa o un ftalato de hidroxipropil-metil-celulosa. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a las tabletas o a los revestimientos de las tabletas, por ejemplo, para finalidades de identificación o con el fin de indicar diferentes dosificaciones de la sustancia activa.

Los microgránulos descritos se adecuan, por otra parte, tal como se ha mencionado, en especial para el revestimiento con unos revestimientos, que enmascaran el sabor y/o son resistentes frente a los jugos gástricos. La operación de revestimiento se realiza de manera preferida una sola vez o múltiples (tal como dos) veces.

De manera preferida, directamente sobre el núcleo del microgránulo (con la sustancia activa) se encuentra un *revestimiento protector*, a fin de asegurar una separación del núcleo de microgránulo, que contiene la sustancia activa, con respecto de un *revestimiento exterior adicional*, que es resistente frente a los jugos gástricos y enmascara el sabor (en inglés "Tastemasking Coating"). Puesto que, en el caso de un revestimiento directo, resistente frente a los jugos gástricos, se puede llegar a una "disolución incipiente" parcial de la sustancia activa y, condicionado por ello, a una difusión parcial de la sustancia activa hasta junto a la superficie del microgránulo revestido, con lo que, en el caso de unas sustancias activas que tienen un sabor muy amargo, no se puede conseguir ninguna hermetización segura del sabor.

Como revestimiento protector sobre el núcleo se puede prever, por ejemplo, un revestimiento con un agente formador de películas (que se ha aplicado desde una solución acuosa u orgánica), p.ej. derivados de celulosa, tales como una hidroxietil-celulosa, una hidroxipropil-metil-celulosa, un acetato de celulosa-dibutil-amino-hidroxipropil-éter o un acetato de celulosa-diciclohexil-amino-hidroxipropil-éter o un acetato-ftalato de celulosa, polímeros de acrilato o metacrilato, copolímeros mixtos a base de un metacrilato de alquilo, tal como metacrilato de butilo, y metacrilato de dimetilamina, goma laca, una poli(vinilpirrolidona), prolamina, un poli(acetato de vinilo), copolímeros de acrilato de estireno y de ácido metacrílico-morfolino-N- β -acrilato de etilo o de ácido acrílico y morfolino-N- β -metacrilato de etilo, copolímeros mixtos a base de ésteres 2-hidroxi-etílicos-, 2-hidroxi-propílicos, 2-hidroxi-butílicos o 4-hidroxi-butílicos de ácido acrílico o metacrílico, un poli(vinil-acetal)-dialquil-amino-acetato o mezclas de un azúcar en bruto y montmorillonita; o mezclas de éstos. Para ello, se pueden disponer previamente materiales de carga, tales como dióxido de titanio, silicatos, talco, greda, derivados de urea, almidones, alginatos, harinas de cereales o similares, y en caso deseado un agente plastificante, por ejemplo un poli(etilenglicol), tal como PEG 6000.

De manera preferida, en el revestimiento protector, el agente de revestimiento o la mezcla de agentes de revestimiento se presenta en una proporción (referida a la cantidad total del revestimiento protector) de 30 a 90% en peso,

ES 2 318 295 T3

un material de carga se presenta en una proporción de 0 a 40, de manera preferida de 10 a 30% en peso, y el agente plastificante se presenta en una proporción de 0 a 30, de manera preferida de 5 a 12% en peso.

Como revestimiento exterior (que también se puede presentar a solas, es decir sin el revestimiento interior que se ha mencionado antes), se escoge por ejemplo una capa lipófila, en particular resistente frente a los jugos gástricos, que hace posible un suficiente enmascaramiento del sabor y al mismo tiempo una liberación muy rápida de la sustancia activa a unos valores del pH más altos, en particular a un pH de 6,8, o más alto, cuya composición está caracterizada en particular por una combinación de un agente de separación lipófilo con una sustancia activa superficialmente como agente solubilizante, en presencia de un componente formador de películas.

Como componente formador de películas en el revestimiento exterior encuentra utilización en particular uno de los agentes de revestimiento mencionados más arriba como agentes formadores de películas, siempre y cuando que éste sea resistente frente a los jugos gástricos, o de manera preferida un polímero de un acrilato de alquilo, tal como Eudragit L 30 D-55® (de Röhm) (copolímero a base de ácido metacrílico y acrilato de etilo en la relación 1:1).

Como agente de separación lipófilo se puede emplear por ejemplo un éster, por ejemplo, un citrato de tri(alquilo de C₁-C₇), tal como citrato de trietilo, por ejemplo en la relación ponderal de 1:50 a 5:1, o también otras sustancias que forman emulsiones acuosas homogéneas, o mezclas de dos o más de éstos/as.

El agente de separación lipófilo en el revestimiento exterior se presenta, referido a las proporciones en peso de los componentes de la capa exterior, de manera preferida en una proporción de 0,05 a 50% en peso, y el componente formador de películas se presenta en una proporción de 40 a 99,05% en peso, proporcionando estos componentes en común un 100%.

La operación de revestimiento (en inglés "coating") como etapa subsiguiente después de la producción de los microgránulos, tal como se ha descrito más arriba, tiene lugar de manera preferida asimismo según el procedimiento de corriente turbulenta (según el procedimiento de Wurster, por ejemplo en una posible forma de realización preferida del invento en una instalación de capa fluidizada tal como se describe en los documentos de patentes de los EE.UU. US 5.236.503 y US 5.437.889, los cuales se recogen aquí por su referencia a este respecto): en este caso, con unas boquillas de atomización situadas en el fondo, se atomiza el líquido de revestimiento, en el que están disueltos o emulsionados los agentes de revestimiento, en isocorriente con los microgránulos que se han de revestir. Es especialmente ventajoso que la boquilla esté estructurada de tal manera que se impida una deposición de partículas pequeñas junto a la punta de una boquilla. Esto se consigue, por ejemplo, rodeando a la boquilla de atomización por un tubo cilíndrico, que está abierto por abajo, el cual tiene el efecto de que el aire del proceso, que además es también acelerado todavía en este tubo, forma un cojín de aire alrededor de las puntas de las boquillas, con lo que se impide, en particular a las partículas pequeñas, depositarse junto a la punta de una boquilla.

Aquí, se aplica, por ejemplo, en primer lugar un revestimiento protector (interior) con los componentes que se han designado arriba como preferidos, a continuación (en la misma tanda o después de un aislamiento intermedio del producto = unos microgránulos revestidos una sola vez) uno o varios revestimientos adicionales, de manera preferida un revestimiento exterior adicional, de manera preferida tal como se ha descrito más arriba. Alternativamente se aplica una o múltiples veces solamente uno de los revestimientos designados arriba como revestimientos exteriores.

Mediante los mencionados procedimientos de revestimiento, es posible realizar un revestimiento uniforme de los microgránulos. Una o también dos o múltiples capas se aplica(n) como una película muy delgada, cubriendo de una manera uniforme y completa a la superficie de los gránulos. Puesto que, tal como se ha descrito más arriba, los microgránulos producidos conforme al invento tienen unas propiedades muy favorables para realizar el revestimiento, se puede minimizar la cantidad del material de revestimiento, lo cual es ventajoso en particular para el revestimiento de pequeñas partículas o microgránulos, De esto resultan las siguientes ventajas del producto:

- un pequeño consumo de material para revestimiento
- unos breves períodos de tiempo de los procesos
- unos pequeños espesores de las películas proporcionan a fin de cuentas también unos pequeños tamaños de gránulos para los microgránulos revestidos. Esto es importante en vinculación con los deseados pequeños tamaños de partículas, tal como es necesario p.ej. en el caso de suspensiones para beber.
- Una aplicación deliberada y sencilla de revestimientos de múltiples capas (p.ej. un revestimiento doble).

Se prefiere un procedimiento, que comprende tanto la producción descrita más arriba del microgránulo así como también su revestimiento, en particular con dos revestimientos, una capa protectora y una capa exterior.

Son especialmente preferidos también los microgránulos revestidos, obtenibles según este procedimiento. Una forma de realización adicional preferida del invento se refiere a una formulaciones farmacéuticas, que contienen los microgránulos no revestidos o en particular revestidos, conformes al invento, que se han producido tal como se ha descrito. En este contexto están en primer plano en particular unas formulaciones farmacéuticas administrables por vía enteral, sobre todo por vía oral, bien sea en forma de suspensiones para beber o introducibles directamente en

ES 2 318 295 T3

el tracto gástrico o intestinal mediante una manguera, o unas suspensiones (para la aplicación por vía rectal) para lavativas o similares, o en forma de suspensiones para cápsulas utilizables por vía oral, o también para tabletas, así como en cada caso para la preparación de tales formulaciones farmacéuticas. Estas formulaciones se preparan según procedimientos usuales.

Mediante la elección de los componentes participantes se puede conseguir una liberación lo más rápida que sea posible en dependencia del pH, a unos valores de pH más altos (tales como los que se presentan, por ejemplo, en los intestinos), por ejemplo a unos valores del pH de 6,8 o más, mientras que, a unos valores del pH más pequeños, por ejemplo, a un pH de 5,5 o más bajo, no tiene lugar ninguna liberación.

El invento puede referirse también, en una forma de realización adicional, a un equipo tal como se muestra en la Fig.1 y/o como se ha descrito de una manera general en la descripción anterior de la Fig. 1, así como a su utilización para el dispersamiento de sustancias activas micronizadas, tal como se ha descrito arriba y se describirá más abajo, en particular dentro del marco de la producción conforme al invento de microgránulos.

Las definiciones precedentes de determinados conceptos se pueden utilizar también individualmente, o en un conjunto de varias de ellas, para la definición más exacta de conceptos generales en las reivindicaciones o en otras formas de realización del invento, lo que conduce a unas formas de realización especialmente preferidas del invento.

Muy especialmente preferidas son las formas de realización del invento que se mencionan en los Ejemplos.

Los siguientes Ejemplos sirven para la ilustración del invento y no limitan su extensión (todos los datos de % están en % en peso):

Ejemplo 1

Microgránulos con un antibiótico macrólido (p.ej. azitromicina o en particular claritromicina)

Según el procedimiento en capa fluidizada se producen microgránulos de la siguiente manera:

1. Preparación de una dispersión líquida que contiene una sustancia activa difícilmente soluble en agua

Las referencias se efectúan con respecto a la Fig. 1.

Un antibiótico macrólido micronizado (p.ej. azitromicina o en particular claritromicina) (tamaño de granos < 30 μm) se introduce por aspiración con ayuda de una máquina CONTI TDS-2 (= máquina para humedecer los polvos de la entidad Ystral) (4) (véase la Fig. 1) en forma pulverulenta desde un embudo para polvo en un agua dispuesta previamente (una cantidad de agua 2 veces mayor, es decir para una cantidad de la sustancia activa de 12 kg, 24 kg de agua), debiéndose prestar atención a que no se introduzca nada de aire por aspiración, y a continuación se mezcla en común con un mezclador de chorros dirigidos (un mezclador de corrientes de chorros (jetstream) de la entidad Ystral) (2), se homogeneiza (durante un período de tiempo de 10 min) y se desairea.

Esto se realiza en particular con la instalación mostrada en la Fig. 1. En el momento de la puesta en funcionamiento, la válvula (9) está abierta, y están cerradas todas las otras válvulas. Se conecta un sistema de abastecimiento con un agente refrigerante para una junta de estanqueidad de anillo deslizante (ambos elementos no se muestran). Si un aparato vigilante de la presión (no mostrado) registra una presión suficientemente alta en la conducción de abastecimiento del agente refrigerante, se desbloquea la bomba. Se abre la válvula (8) y se ajusta un número de revoluciones de la bomba comprendido entre 4.000 y 6.000 rpm (revoluciones por minuto). Al mismo tiempo, se conecta el mezclador de chorros dirigidos con 1.500 hasta 5.000 rpm. Para introducir por aspiración la sustancia activa se abre la válvula (5), hasta que se haya aspirado la sustancia activa desde el embudo para polvo (1). Durante la introducción por aspiración del polvo, junto al embudo para polvo se pone en funcionamiento un dispositivo golpeador a intervalos (no mostrado). Para la homogeneización se cierra la válvula (5) y se ajusta la CONTI TDS-2 con un número de revoluciones comprendido entre 4.000 y 6.000. Se vigila la temperatura de la suspensión, a fin de no sobrepasar un determinado valor que es dependiente de la viscosidad (p.ej. 60°C). La válvula (5), que está estructurada como una válvula esférica, se puede abrir y cerrar ventajosamente como tal válvula esférica y con mucha rapidez (para poder interrumpir rápidamente el proceso de introducción por aspiración, por ejemplo, en el caso de una formación de canales en el embudo, con el peligro de la aspiración de aire) y se abre para la introducción por aspiración en la instalación.

En un segundo recipiente para formular se formula una suspensión acuosa de un agente tensioactivo con agentes aglutinantes adicionales, y se lleva a disolución: El agua dispuesta previamente (61,225 kg) se mezcla con el agente tensioactivo (3 kg del Poloxamer 188 = Pluronic®) y 2,045 kg de un agente aglutinante (una poli(vinilpirrolidona)).

La solución transparente se aporta a la dispersión de la sustancia activa por medio de la CONTI TDS-2 y se mezcla, homogeneiza y desairea mediando empleo del mezclador de chorros dirigidos. En este caso, la CONTI TDS-2 se hace funcionar con un número de revoluciones comprendido entre 2.000 y 6.000 rpm. Se abre la válvula (6), hasta que se haya introducido por aspiración la cantidad deseada de la solución del agente tensioactivo con agentes aglutinantes. Luego se cierra la válvula. El mezclador de chorros dirigidos trabaja en este caso con un número de revoluciones de 300 a 1.500 rpm.

ES 2 318 295 T3

A esto le sigue un recorrido repetido de la siguiente secuencia de mezcladura y desaireación: La mezcladura se lleva a cabo primeramente con la CONTI TDS-2 a 4.000 hasta 6.000 rpm. El mezclador de chorros dirigidos, que actúa a continuación, trabaja con un número de revoluciones de 3.000 a 5.000 rpm.

- 5 Mediando apertura de las válvulas (8), (9) y (10) se bombea el producto dentro del recipiente para formular (3). Para el vaciado de los restos desde la CONTI TDS-2, se abre la válvula (11) y un recipiente adecuado de recogida se mantiene por debajo de la salida. La CONTI TDS-2 y el mezclador de chorros dirigidos están desconectados.

10 A continuación, para la producción de los gránulos se puede aplicar por atomización directamente la dispersión líquida obtenida de este modo.

2. Producción de los gránulos

15 La producción de los gránulos se efectúa mediante granulación por atomización, introduciendo por atomización la dispersión líquida de la sustancia activa desde abajo en una instalación vacía de capa fluidizada. Tan pronto como las partículas han alcanzado el deseado tamaño de partículas, éstas son retiradas de la instalación por medio de un clasificador en zigzag (compárense los documentos EP 0.163.836, EP 332.031). Como instalación se emplea de manera preferida un GPCG 30 con un módulo WSA (de aglomeración por atomización en capa fluidizada) (ambos de la entidad Glatt, Binzen, Alemania) (GPCG = "Glatt Partikel Coater Granulator", granulador-revestidor de partículas de Glatt).

temperatura del aire de entrada: 120°C

25 volumen del aire de entrada: 550 m³/h

temperatura del producto: 72°C

El tamaño diana de los gránulos se sitúa entre 200 y 400 µm.

- 30 La composición de los gránulos no revestidos con suposición de 100% de un antibiótico macrólido en la carga de partida): 70% de un antibiótico macrólido, 18% de Pluronic®, 12% de una poli(vinilpirrolidona) K30.

3. Revestimiento (enmascaramiento del sabor)

- 35 La aplicación de una capa de revestimiento se efectúa en un GPCG 30 con 18 "HS Wurster" (HS = High Speed Wurster (de alta velocidad), compárense los documentos US 5.236.503 y/o US 5.437.889; entidad Glatt, Binzen, Alemania).

40 Cantidad de gránulos dispuesta previamente: 25 kg

Cantidad aplicada de revestimiento: 12,5 kg (corresponde a un aumento del peso de 50%, referido a los gránulos)

Composición del material de revestimiento

45	Eudragit®L30 D 55 (de la entidad Degussa)	83,89 %
	citrato de trietilo (de la entidad Morflex)	12,58 %
50	monoestearato de glicerol (de la entidad Cognis)	2,52 %
	Tween 80 (de la entidad Uniquema)	1,01 %

55 Parámetros del proceso

temperatura del aire de entrada: 70°C

60 volumen del aire de entrada: 1.000 m³/h

temperatura del producto: 42°C

- 65 Resultados de la liberación *in-vitro*: Según el método de US-paddle, que se ha descrito más arriba, se pone en libertad a 37°C y 75 rpm, después de 15 min más de un 75% de la sustancia activa. Los gránulos revestidos resultantes muestran sólo un ligero carácter amargo y, por consiguiente, un apantallamiento tolerable del sabor.

ES 2 318 295 T3

Ejemplo 2

Revestimiento de dos capas

5 1° Revestimiento: orgánico con una poli(vinilpirrolidona)

2° Revestimiento: Eudragit L30 D-55 + 10% de citrato de trietilo

10 Unos microgránulos obtenidos según el procedimiento descrito el Ejemplo 1 son provistos, según el procedimiento de Wurster, primeramente del 1° revestimiento (interno) y luego del 2° revestimiento (externo).

Resultado: un enmascaramiento del sabor mejorado con respecto al Ejemplo 1; perfil de liberación dentro del marco del ensayo US-paddle a 75 rpm y un pH de 6,8: más de un 75% después de 15 min.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 318 295 T3

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la producción de microgránulos que contienen una o varias sustancia(s) activa(s) difícilmente soluble(s), los cuales se componen de los siguientes componentes:

- (i) la sustancia activa farmacológica en una forma micronizada, en una proporción de 10 a 99% en peso;
- (ii) unos agentes coadyuvantes funcionales para la formación de la dispersión sólida en una proporción de 1 a 90% en peso, con o sin
- (iii) un agente aglutinante en una proporción de 0 a 20% en peso,

en el que, a partir de unas dispersiones de partículas micronizadas, en presencia del agente coadyuvante funcional para la formación de una dispersión sólida de tales partículas, presentándose estos agentes coadyuvantes funcionales y los demás componentes mencionados para la formación de microgránulos, en una forma disuelta o asimismo dispersada, se producen los microgránulos mediante granulación por atomización en el procedimiento de capa fluidizada.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, estando situada la relación ponderal del agente coadyuvante funcional para la formación de la dispersión sólida y de la sustancia activa entre 20:1 y 1:100, por ejemplo entre 5:1 y 1:10.

3. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 ó 2, presentándose la sustancia activa en una forma micronizada con un tamaño de granos de 30 μm o menos, en particular entre 0,1 y 30 μm .

4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, presentándose como agente coadyuvante para la formación de la dispersión sólida uno o varios agentes solubilizantes, en particular uno o varios condensados o copolímeros de bloques de poli(oxipropileno) y poli(oxietileno), ácido graso-poli(glicol-éteres), alquilfenol-poli(etilenglicol-éteres), triglicéridos, agentes tensioactivos aniónicos, agentes tensioactivos catiónicos, detergentes anfóteros o agentes tensioactivos no iónicos, o de manera preferida un polímero (de bloques) de poli(oxipropileno) y poli(oxietileno).

5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que como sustancia activa difícilmente soluble se presenta(n) una o varias sustancias activas seleccionadas entre antibióticos macrólidos, en particular azitromicina, agentes terapéuticos antivíricos difícilmente solubles en agua, agentes analgésicos difícilmente solubles en agua, agentes para el sistema cardio-circulatorio difícilmente solubles en agua, agentes antiflogísticos difícilmente solubles en agua y agentes terapéuticos contra el cáncer difícilmente solubles en agua.

6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que como sustancia activa difícilmente soluble se presenta claritromicina.

7. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5 ó 6, **caracterizado** porque las sustancias sólidas que se han de granular, se introducen por atomización como una dispersión líquida, que contiene la sustancia activa micronizada y eventualmente unos agentes coadyuvantes funcionales para la formación de una dispersión sólida y, en caso deseado, un agente aglutinante, desde abajo en una instalación de capa fluidizada, que al comienzo del proceso está vacía;

mediante la granulación por atomización de la dispersión se forman unos gérmenes o núcleos iniciales para la granulación sin poner a disposición previamente ningún material inerte adicional;

y los microgránulos producidos se clasifican durante el proceso a través de una disposición de clasificación, en particular un clasificador neumático, en primer término en un clasificador en zigzag, y al alcanzarse un tamaño definido previamente de los gránulos, se retiran desde el clasificador.

8. Procedimiento para la preparación de una dispersión de una sustancia activa micronizada, verificándose que

en una primera etapa separada se prepara una suspensión homogénea de la sustancia activa micronizada en agua, suspendiendo la sustancia activa micronizada, que es difícilmente soluble, en particular insoluble en agua, varias sustancias activas correspondientes o una correspondiente mezcla de sustancias activas, mediante una máquina para humedecer o dispersar polvos, y mediante un mezclador para homogeneizar o respectivamente desairear la dispersión en agua mediando desaireación y homogeneización;

en una etapa separada adicional se prepara una solución de los agentes coadyuvantes funcionales, solubles, en particular solubles en agua, y de los demás componentes para la formación de un microgránulo, tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 6, en el seno de un disolvente, hasta que la solución sea transparente;

y la dispersión procedente de la primera etapa y la solución homogénea procedente de la etapa adicional se mezclan entre sí y se desairean en una etapa final de tal manera que resulta una dispersión líquida homogénea, ventajosamente

ES 2 318 295 T3

mediante la máquina para humedecer o dispersar polvos, introduciendo por aspiración la mencionada solución homogénea a través de ésta, y mezclándola con la dispersión que contiene las sustancias activas y apoyando a la mezcladura y a la desaireación al mismo tiempo con un mezclador de chorros dirigidos.

5 9. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, 7 ó 6, **caracterizado** porque se atomiza una dispersión obtenible de acuerdo con la reivindicación 8 en un aparato secador de capa fluidizada, siendo eliminado el disolvente por evaporación durante el proceso de desecación.

10 10. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, 7, 6 ó 9, conteniendo los microgránulos los siguientes componentes:

(i) la sustancia activa farmacéutica en una forma micronizada, en una proporción de 20 a 90% en peso;

15 (ii) unos agentes coadyuvantes funcionales para la formación de la dispersión sólida en una proporción de 1 a 50% en peso, y

(iii) en caso deseado, un agente aglutinante en una proporción de 5 a 15% en peso.

20 11. Microgránulo, obtenible según un procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, 7, 6 ó 9.

12. Microgránulo, obtenible según el procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10.

25 13. Microgránulo de acuerdo con una de las reivindicaciones 11 ó 12, con un diámetro de 0,1 a 500 μm , de manera preferida en forma esférica.

14. Microgránulos de acuerdo con una de las reivindicaciones 11 a 13, en los que como máximo un 25% en peso de los gránulos tienen un diámetro, que se desvía en más de un 25% (\pm) con respecto del diámetro medio de todos los gránulos.

30 15. Formulación farmacéutica, que incluye unos microgránulos de acuerdo con una de las reivindicaciones 11 a 14.

35 16. Procedimiento para la producción de microgránulos revestidos, que comprende la producción de un microgránulo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, 6, 7 ó 9, **caracterizado** porque, después de la producción del gránulo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, 6, 7 ó 9, en una subsiguiente etapa se lleva a cabo la operación de revestimiento, de manera preferida asimismo según el procedimiento de corriente turbulenta, atomizándose con unas boquillas de atomización situadas en el fondo el líquido de revestimiento, en el que están disueltos o emulsionados los agentes de revestimiento, en isocorriente con los microgránulos que se han de revestir.

40 17. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16, verificándose que primeramente se aplica un revestimiento interno de protección, y a continuación, en la misma tanda o después de un aislamiento intermedio del producto intermedio, es decir de unos microgránulos revestidos una sola vez, se aplica(n) uno o varios revestimientos adicionales.

45 18. Microgránulos revestidos, obtenibles según el procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 16 ó 17.

19. Microgránulos revestidos de acuerdo con la reivindicación 18, que tienen dos revestimientos, en particular un revestimiento interno de protección y un revestimiento externo, que es resistente frente a los jugos gástricos.

50 20. Microgránulos revestidos de acuerdo con una de las reivindicaciones 18 ó 19, que en el ensayo US paddle a 75 rpm, en solución, a un pH de 6,8 o mayor, en 15 minutos, muestran una liberación de la sustancia activa de un 75% o más.

55 21. Formulación farmacéutica, que comprende un microgránulo revestido de acuerdo con una de las reivindicaciones 18 ó 19.

60

65

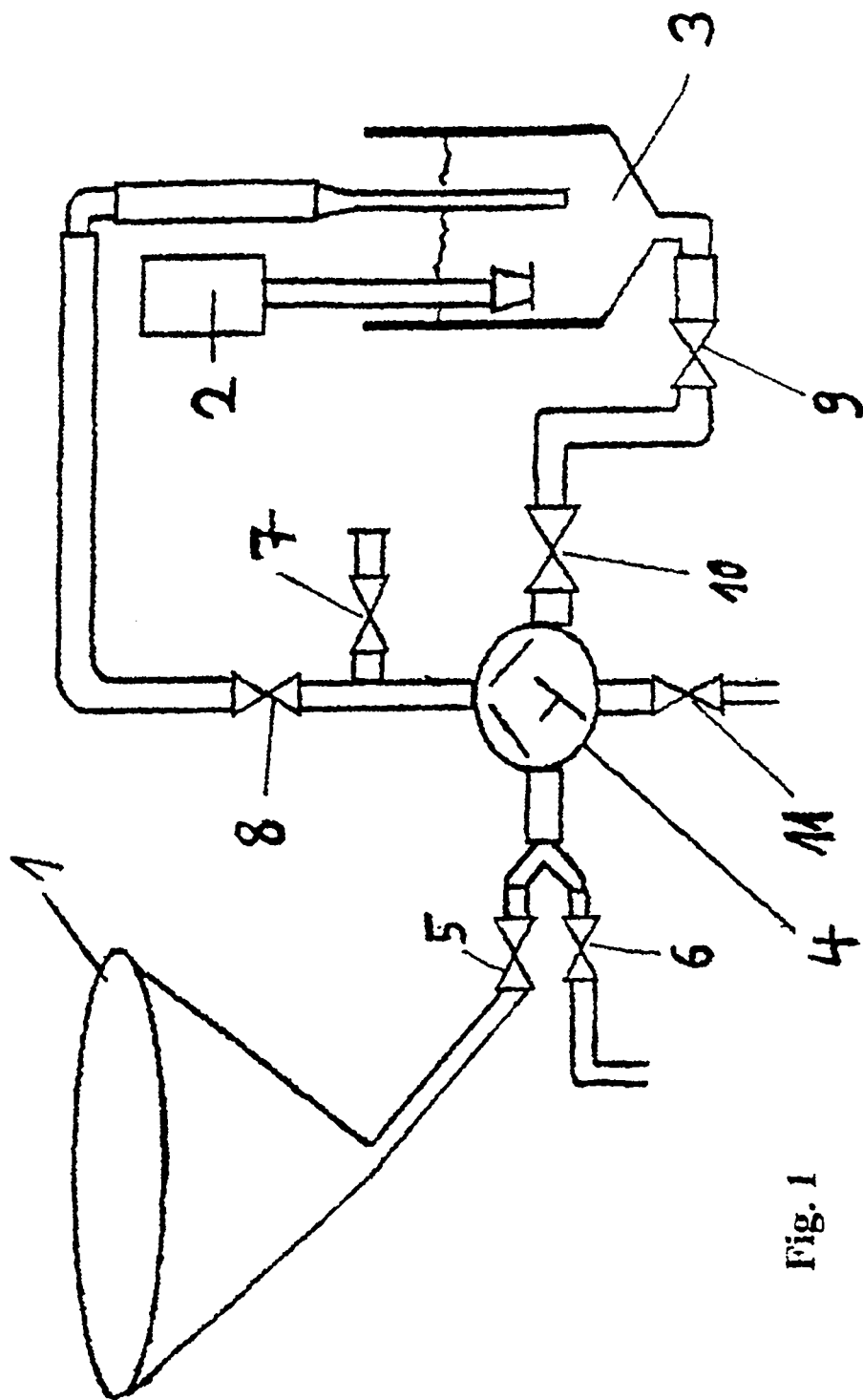


Fig. 1