



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 300 384**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/16** (2006.01)  
**A61K 9/50** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01996363 .6**  
86 Fecha de presentación : **15.11.2001**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1333812**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **13.08.2003**

54 Título: **Microgránulos a base de principio activo y su procedimiento de preparación.**

30 Prioridad: **16.11.2000 FR 00 14803**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.06.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.06.2008**

73 Titular/es: **ETHYPHARM**  
**21, rue Saint-Mathieu**  
**78550 Houdan, FR**

72 Inventor/es: **Bruna, Etienne;**  
**Gendrot, Edouard y**  
**Cousin, Gérard**

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

**ES 2 300 384 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).

# ES 2 300 384 T3

## DESCRIPCIÓN

Microgránulos a base de principio activo y su procedimiento de preparación.

5 La invención se refiere a un microgránulo constituido por un núcleo recubierto que comprende al menos un principio activo. La misma se refiere asimismo al procedimiento de preparación de dicho microgránulo, así como a las composiciones farmacéuticas que integran una pluralidad de dichos microgránulos.

10 El documento WO 95/22319 describe un procedimiento de preparación mediante extrusión/esferonización de partículas finas a base de principio activo. Las partículas finas obtenidas tienen un tamaño comprendido entre  $50\ \mu\text{m}$  y  $1\text{mm}$ . En particular, los ejemplos describen unas partículas de tamaño igual a  $300\ \mu\text{m}$  que comprenden hasta 72% de principio activo en presencia de al menos tres excipientes incluyendo en particular un agente de extrusión. Además, estos mismos ejemplos y en particular la formulación 1c muestran que este procedimiento no permite obtener unas partículas finas de este orden de tamaño con una concentración en principio activo elevado, igual a 95%. Por último, 15 las partículas finas obtenidas al final del procedimiento presentan una superficie demasiado irregular para permitir un tratamiento posterior satisfactorio, necesitando el recubrimiento que tiene por objetivo enmascarar el sabor del principio activo, por ejemplo, un porcentaje elevado de recubrimiento.

20 El documento EP-A-443572 describe una composición de recubrimiento susceptible de ser aplicada sobre diferentes formas, y en particular de los microgránulos designados en la presente memoria mediante la expresión "gránulos finos". Se indica que al menos 75% de la población de microgránulos presenta un tamaño comprendido entre 1 y  $500\ \mu\text{m}$ . No se proporciona ninguna información en lo que se refiere a la concentración en principio activo en el seno del microgránulo.

25 El documento FR-A-2 419 722 describe unos microgránulos de principio activo y en particular de ferritina así como su procedimiento de preparación. Estos microgránulos están constituidos por un núcleo que comprende un primer recubrimiento obtenido mediante pulverización de una suspensión acuosa de principio activo, estando asegurada la cohesión de dicho primer recubrimiento con el núcleo mediante dispersión uniforme, entre cada etapa de pulverización, de pequeñas cantidades de talco (véase en particular página 7, ejemplo 3). El núcleo así recubierto presenta además un segundo recubrimiento, cuya naturaleza es función de las características de liberación del principio activo deseadas. 30 En la práctica, el núcleo propiamente dicho puede presentar dos formas diferentes. Así, en una primera forma de realización, el núcleo está exclusivamente constituido por materia inerte, por ejemplo de tipo sacarosa. En una segunda forma de realización (ejemplo 3), el núcleo se presente en forma de un gránulo a base de agente ligante (por ejemplo almidón) y de principio activo en unas proporciones de 50/50.

35 El procedimiento de preparación y el microgránulo así obtenido adolecen de un cierto número de inconvenientes. Haciendo referencia en primer lugar al procedimiento de preparación, éste necesita el menos cuatro etapas, que son la preparación del núcleo, y después, alternativamente, la aplicación del primer recubrimiento, y de la dispersión de talco y por último la aplicación del segundo recubrimiento. Dicho procedimiento es particularmente largo y no se puede realizar en continuo. Además, la cohesión del primer recubrimiento sobre el núcleo no siempre es homogénea lo que conduce a unos núcleos recubiertos que presentan una superficie irregular y aumentando así la cantidad de materia necesaria para el segundo recubrimiento. Haciendo referencia al microgránulo como tal, se indica que el núcleo antes del recubrimiento presenta un tamaño comprendido entre 0,3 y 0,5 milímetros (véanse los ejemplos) para una concentración en principio activo que representa solamente 50% de la masa del núcleo. 40

45 Por lo tanto, el primer problema que se propone resolver la invención es suministrar unos microgránulos cuyo núcleo, antes del recubrimiento de la o de las capa(s) funcional(es) que confiere(n) al microgránulo las características de liberación del principio activo y/o de enmascarado del sabor deseadas, esté lo más concentrado posible en principio activo.

50 El segundo problema que se propone resolver la invención es proporcionar un microgránulo, cuyo núcleo, antes del recubrimiento de la o de las capa(s) funcional(es), sea sustancialmente esférico de manera que se disminuye su superficie y se reduce así la cantidad de materia necesaria para el recubrimiento posterior.

55 El tercer problema que se propone resolver la invención es proporcionar un microgránulo, cuyo núcleo, antes del recubrimiento de la o de las capa(s) funcional(es), presente un tamaño lo más pequeño posible, ventajosamente un tamaño mediano inferior a  $500\ \mu\text{m}$ .

60 El documento US-A-5.476.667 describe un procedimiento de preparación de píldoras que contienen más de 80% en peso de principio activo. El procedimiento usado que consiste en granular el principio activo con un agente ligante y después en adsorber sobre la mezcla fundida, obtenida de nuevo del principio activo, permite obtener unos microgránulos de tamaño superior a  $300\ \mu\text{m}$ , en la práctica del orden de  $500\ \mu\text{m}$ .

65 La invención tiene por lo tanto por objeto un microgránulo constituido por un núcleo recubierto de al menos una capa de recubrimiento, comprendiendo dicho núcleo recubierto al menos un principio activo.

Este microgránulo se caracteriza porque el núcleo y dicha capa de recubrimiento contienen cada uno entre 80 y 95% en peso de principio activo, estando constituido el complemento hasta 100% por al menos un agente ligante, y porque el núcleo recubierto presenta una forma sustancialmente esférica.

## ES 2 300 384 T3

Por debajo de una concentración de 80% en principio activo, la titulación del microgránulo no es suficiente, y la proporción de agente ligante es demasiado importante, lo que lleva al aumentar el tamaño del microgránulo. Para una concentración superior al 95%, la cohesión entre las partículas de principio activo no resulta satisfactoria debido a la proporción demasiado baja de agente ligante.

5

En un modo de realización preferido, el núcleo y la capa de recubrimiento contienen cada uno entre 85 y 93%, ventajosamente 90% en peso de principio activo.

En una forma de realización ventajosa, el complemento hasta 100% en peso del núcleo y de la capa de recubrimiento está constituido exclusivamente por un agente ligante.

10

La elección del agente "ligante" se determinará en función no sólo de su capacidad para ligar las partículas de principio activo entre sí en el seno del núcleo recubierto sino también de las características funcionales del núcleo recubierto deseadas, ya sea en presencia o en ausencia de recubrimiento funcional posterior. Mediante la expresión "características funcionales", se designan en particular pero de manera no limitativa, las propiedades de enmascarado del sabor y/o de liberación (modificada o no) del principio activo.

15

Estas características dependen:

20

- por una parte de las características físico-químicas del agente ligante usado (solubilidad, permeabilidad, temperatura de transición vítrea, etc.) y
- por otra parte, de la naturaleza del principio activo (solubilidad, amargor, etc.).

25

En otros términos, antes de cualquier recubrimiento posterior funcional, el microgránulo de la invención presenta ya unas características específicas que permiten así reducir el espesor del recubrimiento posterior y por lo tanto el tamaño del microgránulo final.

30

En la práctica, el agente ligante se selecciona de entre el grupo que comprende la etilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa (HPC), la carboximetilcelulosa (CMC), la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), los polímeros acrílicos, los polímeros metacrílicos, el copolímero amonio-metacrilato, el poliácido, el copolímero de ácido metacrílico y la polivinilpirrolidona.

35

Según otra característica, el agente ligante contenido en la capa de recubrimiento y el contenido en el núcleo pueden ser idénticos o diferentes.

40

Como ya se ha mencionado anteriormente, otro objetivo de la invención es reducir el tamaño del microgránulo recubierto antes del recubrimiento de la capa funcional posterior eventual. La titulación elevada de los microgránulos de la invención permite cumplir parcialmente este objetivo. Para reducir todavía más el tamaño de los microgránulos, el tamaño de las partículas de principio activo está comprendido entre 10 y 30  $\mu\text{m}$ .

45

En la práctica, el tamaño de los microgránulos recubiertos de la invención antes del recubrimiento posterior eventual es inferior a 500  $\mu\text{m}$ , ventajosamente está comprendido entre 200 y 300  $\mu\text{m}$ .

50

Evidentemente, y como ya se ha mencionado, el núcleo recubierto constitutivo del microgránulo de la invención puede comprender un recubrimiento funcional suplementario, en general de origen polimérico, cuya naturaleza será función de las características deseadas de la formulación final y en particular de enmascarado del sabor y/o de liberación modificada o no de principio activo.

55

Debido al procedimiento específico de obtención que se describirá a continuación, los microgránulos de la invención tienen además la ventaja de ser sustancialmente esféricos, presentando así una superficie específica reducida que permite recubrir una capa posterior de materia prima en unas cantidades reducidas con relación a los microgránulos conocidos de la técnica anterior. Esta capa posterior comprende preferentemente un polímero cuya aplicación sobre los microgránulos permitirá alcanzar las características finales deseadas.

60

Por otra parte, los microgránulos de la invención se pueden usar en diferentes formas galénicas, tales como en particular bolsitas, cápsulas blandas, suspensiones líquidas, suspensiones secas destinadas a una reconstitución extemporánea. Asimismo, pueden entrar en la composición de comprimidos orodispersables o no. Para ello, el tamaño reducido de los microgránulos de la invención permite disminuir la proporción de excipientes de compresión (por ejemplo los diluyentes) necesaria para la obtención de una mezcla homogénea antes de la compresión, lo que permite obtener una forma final de tamaño y de peso más bajos frente a unos comprimidos conocidos del mismo tipo, y disminuir asimismo las fuerzas de compresión.

65

Para ello, la invención se refiere más particularmente a unos comprimidos de tipo multiparticulares de disgregación rápida tales como aquel descritos por el solicitante en el documento FR-A-2.679.451, y del tipo de hidrodispersibilidad rápida (fast dispersible) que comprenden los microgránulos descritos anteriormente.

## ES 2 300 384 T3

La invención tiene asimismo por objeto el procedimiento de preparación de los microgránulos descritos anteriormente, según el cual:

- en una primera etapa, se pulveriza sobre las partículas individualizadas de principio activo mantenidas en suspensión en un lecho de aire fluidizado, una disolución de granulación que comprende al menos un agente ligante en un disolvente hasta la obtención de un núcleo; y
- a continuación, en una segunda etapa, se recubre el núcleo formado mediante pulverización de una suspensión o disolución de recubrimiento a base de partículas de principio activo y de agente ligante, presentando entonces el núcleo recubierto obtenido una forma sustancialmente esférica.

En una forma de realización ventajosa, se intercala entre la primera y la segunda etapa una etapa de secado de los núcleos obtenidos.

Según otra característica, el procedimiento se puede efectuar en continuo o en discontinuo.

Evidentemente, el disolvente en el que se disuelve el agente ligante se determinará en función de la propia naturaleza del agente ligante y se seleccionará de entre los disolventes acuosos u orgánicos, solos o en combinación.

Para resolver el problema planteado de obtener unos núcleos recubiertos cuyo tamaño es el más pequeño posible en cualquier caso inferior a 500 micrómetros, preferentemente inferior a 350 micrómetros, el tamaño de las partículas de principio activo usadas en la primera etapa está comprendido entre 10 y 30 micrómetros, ventajosamente 25 micrómetros, mientras que el tamaño de las partículas de principio activo usadas en la segunda etapa está comprendido entre 10 y 20 micrómetros, ventajosamente inferior a 15 micrómetros.

Evidentemente, dichos tamaños de partículas de principio activo se pueden obtener mediante cualquier procedimiento conocido por el experto en la materia, en particular micronización o trituración.

En una forma de realización ventajosa, el tamaño de las partículas de principio activo usado en la primera etapa es idéntico al tamaño del usado en la segunda etapa.

Para controlar durante el procedimiento de preparación el tamaño de los microgránulos en función de la titulación en principio activo, la relación principio activo/agente ligante es constante durante las primera y segunda etapas, ventajosamente igual a 90/10. Por consiguiente, la segunda etapa se podrá detener directamente en cuanto se alcance el tamaño deseado del microgránulo, inferior a 500  $\mu\text{m}$ .

Según otra característica, en una tercera etapa, se pulveriza al menos una disolución de recubrimiento suplementaria, cuya composición se selecciona en función de las características de enmascarado del sabor y/o de la liberación de principio activo deseadas.

Como ya se ha mencionado, el procedimiento de la invención se realiza sobre un lecho de aire fluidizado, ventajosamente mediante la técnica de "bottom spray". Los parámetros del lecho fluidizado (presión, caudal de pulverización, etc.) no presentan ninguna característica particular y se ajustarán de manera usual por el experto en la materia.

La invención y las ventajas que de ella se desprenden, se pondrán más claramente de manifiesto a partir de los ejemplos de realización siguientes dados a título ilustrativo.

### Ejemplo 1

#### Preparación de microgránulos de ibuprofeno

##### a) Composición del núcleo recubierto

- Ibuprofeno 1.600 g

- HPMC 606\* 160 g

\* fabricado por SHIN-ETSU.

##### b) Preparación de las disoluciones de granulación y suspensión de recubrimiento

###### - Disolución de granulación

Se introducen 40 g de HPMC 606 en 360 g de agua purificada agitando hasta la disolución completa de la hidroximetilpropilcelulosa.

## ES 2 300 384 T3

### - *Suspensión de recubrimiento*

Se mezclan juntos 1.200 g de ibuprofeno micronizado (25  $\mu\text{m}$ ) y 120 g de HPMC 606 en 3.080 g de agua purificada agitando siempre hasta la disolución completa de la hidroxipropilmetilcelulosa.

5

### c) *Preparación del núcleo recubierto*

Se introducen 400 g de ibuprofeno de granulometría igual a 25 micrómetros en un aparato con lecho fluidizado de tipo GLATT GPCG 1 equipado con una cuba Bottom spray manteniendo el principio activo a una temperatura suficiente para evitar el pegado manteniendo al mismo tiempo la masa húmeda.

10

Se pulveriza a continuación la disolución de granulación preparada anteriormente hasta la obtención de un núcleo que presenta una granulometría mediana de aproximadamente 100 micrómetros.

15

Después del secado del núcleo así formado, se pulveriza la suspensión de recubrimiento a base de principio activo en continuo hasta la obtención de un granulado que presenta una granulometría mediana comprendida entre 250 y 300 micrómetros.

### d) *Revestimiento funcional*

20

Se aplica una dispersión polimérica de etilcelulosa y HPMC y syloid sobre el núcleo revestido a fin de enmascarar el sabor del principio activo.

### Ejemplo 2

25

#### *Preparación de microgránulos de tinidazol*

##### a) *Composición del núcleo revestido*

30

- Tinidazol                    1.600 g

- Eudragit® E 100        160 g

35

##### b) *Preparación del núcleo revestido*

Se repite el ejemplo 1 sustituyendo HPMC por Eudragit® E 100 y agua purificada mediante etanol.

40

El Eudragit® se selecciona como agente ligante, pero también por su función de agente que enmascara el sabor del principio activo, permitiendo al mismo tiempo una liberación inmediata de éste. Esto permite entonces mejorar el enmascarado del sabor directamente desde la etapa de granulación, antes de la etapa eventual de revestimiento funcional.

### Ejemplo 3

45

#### *Preparación de microgránulos de doxiciclina*

##### a) *Composición del núcleo revestido*

50

- doxiciclina                    15 kg

- PVP K90                        1,5 kg

55

##### b) *Preparación de las disoluciones de granulación y suspensión de revestimiento*

###### *- Disolución de granulación*

Se prepara una disolución de granulación de PVP K90 al 5% (p/p) en etanol.

60

###### *- Suspensión de revestimiento*

Se extraen 25 kg de la disolución de PVP K90 al 5% en etanol obtenida anteriormente a la que se añaden 10 kg de doxiciclina (10  $\mu\text{m}$ ) en 23,75 kg de etanol.

65

## ES 2 300 384 T3

### c) *Preparación del núcleo revestido*

Se introducen 5 kg de doxiciclina (10  $\mu\text{m}$ ) en un aparato con lecho de aire fluidizado del tipo GLATT GPCG5 equipado con una cuba Bottom spray y con una boquilla de 12".

5

Se pulveriza a continuación la disolución de granulación obtenida anteriormente. Después del secado del núcleo así formado, se pulveriza la suspensión de revestimiento a base de principio activo en continuo hasta la obtención de un gránulo que presenta una granulometría mediana de aproximadamente 257  $\mu\text{m}$ .

10

### d) *Revestimiento funcional*

Se pulveriza sobre los núcleos revestidos una disolución polimérica de Eudragit® E100 (fabricada por Röhm) al 12,5% (p/p) en etanol. Se aplica el equivalente de 10% (p/p calculado en polímero seco) de la masa de los núcleos revestidos para enmascarar el sabor.

15

La invención y las ventajas que de ella se desprenden se pondrán de manifiesto a partir de la descripción.

Se observará en particular la posibilidad de preparar unos microgránulos revestidos cuyo núcleo revestido presenta un tamaño muy pequeño, inferior a 300 micrómetros, facilitando el revestimiento funcional y la conformación posteriores.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

## ES 2 300 384 T3

### REIVINDICACIONES

- 5 1. Microgránulo constituido por un núcleo revestido de al menos una capa de revestimiento, comprendiendo dicho núcleo revestido al menos un principio activo, **caracterizado** porque el núcleo y dicha capa de revestimiento contienen cada uno entre 80 y 95% en peso de principio activo, estando el complemento hasta el 100% constituido por al menos un agente ligante, y porque el núcleo revestido presenta una forma sustancialmente esférica, cuyo tamaño es inferior a 300  $\mu\text{m}$ .
- 10 2. Microgránulo según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el complemento hasta el 100% en peso del núcleo y de la capa de revestimiento está constituido exclusivamente por un agente ligante.
3. Microgránulo según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el agente ligante contenido en el núcleo y el agente ligante contenido en dicha capa de revestimiento son idénticos.
- 15 4. Microgránulo según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el agente ligante contenido en el núcleo y el agente ligante contenido en dicha capa de revestimiento son diferentes.
- 20 5. Microgránulo según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el agente ligante se selecciona de entre el grupo que comprende la etilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa (HPC), la carboximetilcelulosa (CMC), la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), los polímeros acrílicos, los polímeros metacrílicos, el copolímero amonio-metacrilato, el poliacrilato, el copolímero de ácido metacrílico y la polivinilpirrolidona.
- 25 6. Microgránulo según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el tamaño de las partículas de principio activo está comprendido entre 10 y 30  $\mu\text{m}$ .
7. Microgránulo según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el núcleo revestido comprende una capa funcional suplementaria, cuya composición se selecciona en función de las características de enmascarado del sabor y/o de liberación de principio activo deseadas.
- 30 8. Comprimido multiparticular a disgregación rápida que comprende unos microgránulos según la reivindicación 1.
9. Comprimido de hidrodispersibilidad rápida que comprende unos microgránulos según la reivindicación 1.
- 35 10. Suspensión en forma seca o líquida que comprende los microgránulos según la reivindicación 1.
11. Cápsula blanda que comprende los microgránulos según la reivindicación 1.
- 40 12. Procedimiento de preparación del microgránulo según la reivindicación 1, según el cual:
- en una primera etapa, se pulveriza sobre las partículas individualizadas de principio activo mantenidas en suspensión en un lecho de aire fluidizado, una disolución de granulación que comprende al menos un agente ligante en un disolvente hasta la obtención de un núcleo; y
  - a continuación, en una segunda etapa, se recubre el núcleo formado mediante pulverización de una suspensión o disolución de recubrimiento a base de partículas de principio activo y de agente ligante, presentando entonces el núcleo recubierto obtenido una forma sustancialmente esférica.
- 45
- 50 13. Procedimiento según la reivindicación 12, **caracterizado** porque se intercala entre la primera etapa y la segunda etapa, una etapa de secado de los núcleos obtenidos.
- 55 14. Procedimiento según la reivindicación 13, **caracterizado** porque el tamaño de las partículas de principio activo usadas en la primera etapa está comprendido entre 10 y 30 micrómetros, ventajosamente 25 micrómetros, mientras que el tamaño de las partículas de principio activo usadas en la segunda etapa está comprendido entre 10 y 20 micrómetros, ventajosamente inferior a 15 micrómetros.
- 60 15. Procedimiento según la reivindicación 13, **caracterizado** porque el tamaño de las partículas de principio activo usadas en la primera etapa es idéntico al de las partículas usadas en la segunda etapa.
16. Procedimiento según la reivindicación 13, **caracterizado** porque la relación principio activo/agente ligante es constante a lo largo de las primera y segunda etapas.
- 65 17. Procedimiento según la reivindicación 13, **caracterizado** porque la segunda etapa se efectúa hasta la obtención del tamaño deseado del microgránulo revestido.
18. Procedimiento según la reivindicación 13, **caracterizado** porque en una tercera etapa, se pulveriza al menos una disolución de revestimiento suplementaria, cuya composición se selecciona en función de las características de enmascarado del sabor y/o de la liberación de principio activo deseadas.