

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 809 254**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/50** (2006.01)

**A61K 31/496** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.03.2014 PCT/EP2014/055747**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014 WO14147242**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.03.2014 E 14718922 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2020 EP 2976069**

54 Título: **Microcápsulas de piperacuina y composiciones que las contienen**

30 Prioridad:

**22.03.2013 US 201361804448 P**

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

**03.03.2021**

73 Titular/es:

**ADARE PHARMACEUTICALS S.R.L. (100.0%)**

**Vía Martin Luther King, 13**

**20060 Pessano Con Bornago, IT**

72 Inventor/es:

**STOLLBERG, CHRISTIAN;**

**BIANCHI, GIANCARLA;**

**FABIANI, FLAVIO y**

**BOLTRI, LUIGI**

74 Agente/Representante:

**RUO, Alessandro**

ES 2 809 254 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

Microcápsulas de piperquina y composiciones que las contienen

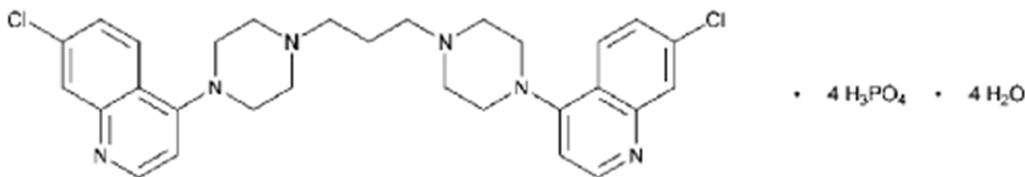
## ANTECEDENTES

5 **[0001]** Las formas galénicas más ampliamente usadas para administración por vía oral incluyen comprimidos y cápsulas. Sin embargo, tales formas galénicas tienen varias desventajas. Por ejemplo, se estima que el 50 % de la población tiene problemas para tragar comprimidos. En particular, resulta difícil para algunas personas ancianas el hecho de tragar comprimidos o cápsulas o medicar a niños que son incapaces o reticentes a tragar comprimidos o cápsulas. Esto conduce al mal cumplimiento o al no cumplimiento del tratamiento y, por lo tanto, tiene un impacto negativo en la eficacia del tratamiento. El sabor amargo de muchos activos impide que la medicación sea fácilmente rociada sobre la comida, un método comúnmente usado de administración de medicaciones a ancianos y niños.

10 **[0002]** Se conoce un gran número de métodos para enmascarar el sabor de fármacos; las técnicas de enmascaramiento del sabor se pueden dividir en métodos físicos, químicos, bioquímicos y organolépticos. La técnica que se adopte dependerá de diversos factores, pero principalmente del grado de amargor del fármaco que se va a incorporar en una formulación farmacéutica oral. Los métodos organolépticos de enmascaramiento del sabor implican la adición de un agente saborizante y/o edulcorante y, como tal, son relativamente simples. No obstante, la simple adición de un agente de enmascaramiento del sabor, tal como un agente saborizante o edulcorante, no suele ser útil en sí misma, a no ser que el fármaco cuyo sabor se quiere enmascarar sea especialmente amargo. Sin embargo, los métodos de enmascaramiento más habituales se basan en medios físicos, incluyendo la aglomeración, el recubrimiento y la microencapsulación. La microencapsulación es básicamente un proceso mediante el cual se aplican recubrimientos en pequeñas partículas de sólidos, gotitas de líquidos o dispersiones, para formar microcápsulas.

15 **[0003]** La formulación de sabor enmascarado de núcleos que contienen fármacos amargos debería permitir la liberación completa de los fármacos en el tracto gastrointestinal en un período de tiempo adecuado. Por ejemplo, los núcleos que contienen fármacos amargos incorporados en comprimidos masticables suelen presentar recubrimientos gruesos de principalmente polímeros insolubles en agua para resistir la fractura durante la compresión del comprimido y/o durante el masticado y la consiguiente fuga del activo amargo; no obstante, en este caso, se puede lograr una liberación sustancialmente completa del fármaco a partir de dichos comprimidos masticables en el tracto gastrointestinal únicamente varias horas después de su administración.

20 **[0004]** Entre los fármacos que presentan un sabor amargo se encuentran los fármacos de bisquinolina. Los derivados de bisquinolina son compuestos con dos grupos quinolina unidos mediante un enlace covalente alifático o aromático. Varios de estos compuestos se han identificado como medicamentos antipalúdicos e incluyen hidroxipiperquina, dicloroquinazina, 1,4-bis (7-cloro-4-quinolilamino) piperazina, piperquina. Las bisquinolinas incluyen formas libres del compuesto y sus distintas formas farmacéuticamente aceptables, como sales, solvatos, ésteres, formas racémicas, enantiómeros, diastereómeros, metabolitos, profármacos, análogos, polimorfos, hidratos, hiperhidratos. La piperquina (PQ) y el fosfato de piperquina tetrafosfato tetrahidrato (PQP) resultan especialmente interesantes. PQP es la bisquinolina, 4,4'-(1,3-propanodiidil-4,1-piperazinadiil) bis(7-cloroquinolina) fosfato hidrato (1:4:4) o ácido 7-cloro-4-[4-[3-[4-(7-cloroquinolina-4-il)piperazina-1-il]propil]piperazina-1-il]quinolina fosfórico, hidrato. Su fórmula molecular es:  $C_{29}H_{32}Cl_2N_6 \cdot 4(H_3PO_4) \cdot 4(H_2O)$ , MW: 999,56. La estructura molecular es:



30 **[0005]** Cualquier hidrato y polimorfo cristalino de PQ y PQP que represente distintas formas moleculares en estado sólido del mismo compuesto se puede utilizar en la presente invención.

35 **[0006]** La formulación de piperquina o fosfato de piperquina en sus diferentes formas resulta complicado debido a su sabor amargo. Además, la PQP puede inducir reacciones químicas en agentes químicamente reactivos; la inestabilidad y descomposición o degradación del agente activo químicamente sensible, como dihidroartemisinina, puede producirse cuando este agente se utilice en combinación con PQP (Chem. Med. Chem., 2007, 1448-1463). Además, la formulación preparada con el fármaco de bisquinolina se debería controlar y personalizar tanto cuando se utiliza PQP sola como en combinación con otro(s) agente(s) activo(s).

## SUMARIO DE LA INVENCION

40 **[0007]** La presente invención da a conocer una composición en microcápsula de sabor enmascarado de un fármaco de bisquinolina, donde la microcápsula comprende un núcleo de fármaco y un recubrimiento (capa) de un material polimérico sobre el núcleo y que presenta el peso medio de recubrimiento de dicha microcápsula de aproximadamente un 2 a aproximadamente un 40 % en peso del peso total de la composición en microcápsula.

5 [0008] Es especialmente interesante la composición en microcápsula coacervada que comprende piperacuina o fosfato de piperacuina y sus distintas formas farmacéuticamente aceptables, como sus sales, solvatos o profármacos. La invención proporciona las composiciones farmacéuticas que comprenden estas composiciones en microcápsula con un contenido de fármaco adecuado combinado con un efecto de enmascaramiento del sabor. Las composiciones farmacéuticas también se pueden utilizar para formar un producto de combinación estable (producto combinado) de microcápsulas de PQP con al menos un agente activo inestable o químicamente sensible. El agente reactivo o químicamente sensible posee una alta reactividad química, contiene fracción(es) reactivas, como, por ejemplo, grupos acetales y experimenta fácilmente reacciones de degradación, como hidrólisis o deshidrogenación, para formar, por ejemplo, aldehído/cetona y productos de degradación de apertura de anillo.

10 [0009] La presente invención también proporciona un proceso para preparar una composición en microcápsula de fármaco de bisquinolina y el proceso para preparar composiciones farmacéuticas comprendiendo microcápsula de sabor enmascarado sola o combinada con otro fármaco. El proceso de preparación de microcápsula incluye las etapas de: (a) formación de una mezcla que comprende un fármaco de bisquinolina, un material polimérico y un disolvente orgánico, (b) inducción de la separación de fase del material polimérico del disolvente al fármaco, y (c) separación de la composición de fármaco en microcápsula del disolvente orgánico.

15 [0010] La microencapsulación del fármaco de bisquinolina (PQ o PQP) en las distintas formas se lleva a cabo para enmascarar el mal sabor, con el fin de minimizar la decoloración tras la exposición a la luz. La microencapsulación divulgada en la presente invención también es eficaz para prevenir y minimizar la degradación de otro agente altamente reactivo inducido por PQP, cuando tanto el agente activo como el fármaco se formulan en una forma galénica combinada.

## 20 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

### [0011]

Figura 1: XRPD tanto de PQP (arriba) como de microcápsulas de PQP de la Muestra 2 (abajo)

Figura 2: Perfiles de disolución *in vitro* de microcápsulas con un nivel de recubrimiento del 10, 15, 20 % peso/peso; □: Muestra 1; ◇: Muestra 2; ▲: Muestra 3; x: Muestra 4; \*: Muestra 5; ○: Muestra 6

25 Figura 3: Perfiles de disolución *in vitro* de microcápsulas con un nivel de recubrimiento del 15 % peso/peso; ◇: Muestra 2; □: Muestra 7; ▲: Muestra 8

Figura 4: Perfiles de disolución *in vitro* de microcápsulas con un nivel de recubrimiento del 20 % peso/peso; ▲: Muestra 3; □: Muestra 11; ■: Muestra 12; x: Muestra 13

30 Figura 5: Perfiles de disolución *in vitro* de microcápsulas con un nivel de recubrimiento del 20 % peso/peso; x: Muestra 13; ○: Muestra 14; -: Muestra 15; ▲: Muestra 16; +: Muestra 17; ◇: Muestra 18; □: Muestra 19; \*: Muestra 21

Figura 6: Perfiles de disolución *in vitro* de microcápsulas con un nivel de recubrimiento del 15 % peso/peso; ◇: Muestra 9; □: Muestra 10; ▲: Muestra 22; x: Muestra 20

[0012] En todas las figuras, el «%» representa la fracción de bisquinolina liberada con respecto a la cantidad total.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

35 [0013] Todos los documentos citados en el presente documento se incorporan por referencia para todos los fines.

[0014] Según se utiliza en el presente documento, el término «microcápsulas» se refiere a un núcleo de fármaco recubierto con material polimérico, esto es, el material polimérico forma una capa alrededor del núcleo de fármaco.

[0015] El término «microcápsulas coacervadas» se refiere a un núcleo de fármaco recubierto con material polimérico utilizando el método de coacervación.

40 [0016] La «microencapsulación realizada mediante separación de fase» y «coacervación» implican un proceso de encapsulación en el que el fármaco se dispersa en una solución que contiene un material polimérico de recubrimiento, al que siguen a continuación procesos que dan como resultado la deposición del recubrimiento en el núcleo de fármaco, preparando así «microcápsulas coacervadas».

45 [0017] Según se utiliza en el presente documento, el término «peso de recubrimiento» o «nivel de recubrimiento» se refiere al peso en seco del material polimérico dividido por el peso de la microcápsula entera, multiplicado por 100. Por ejemplo, un peso de recubrimiento del 15 % peso/peso implica que, para la microcápsula dada, el recubrimiento constituye el 15 % del peso de la microcápsula. Según se usa en el presente documento, el término «peso medio de recubrimiento» se refiere al valor medio del peso de recubrimiento para una población de microcápsulas. Por ejemplo, si la mitad de las microcápsulas en una población determinada tienen un peso de recubrimiento del 10 % peso/peso y la otra mitad tiene un peso de recubrimiento del 20 % peso/peso, el peso medio de recubrimiento para la población de microcápsulas dada es del 15 % peso/peso. Todos los valores de «peso de recubrimiento» o «nivel de recubrimiento» dados en el presente texto son de «peso medio de recubrimiento».

55 [0018] El término «formulación farmacéutica», según se utiliza en el presente documento, se refiere a formulaciones que contienen las microcápsulas de la invención en combinación con vehículos o excipientes adecuados para una forma galénica de administración de fármacos seleccionada.

**[0019]** Según se utiliza en el presente documento, y a no ser que se indique lo contrario, las referencias al fármaco de bisquinolina o piperacuina (PQ) o fosfato de piperacuina (PQP) también abarcan una sal, solvato o profármaco de este; también se destinan a sus ésteres, formas racémicas, enantiómeros, diastereómeros, polimorfos, hidratos o hiperhidratos.

5 **[0020]** La presente invención proporciona una composición en microcápsulas de sabor enmascarado de fármaco de bisquinolina, donde la microcápsula consiste en un núcleo de fármaco y un recubrimiento (también denominado capa de recubrimiento) de un material polimérico y donde el peso medio de recubrimiento de dicha microcápsula es de aproximadamente un 2 a aproximadamente un 40 % en peso del peso total de la composición en microcápsula. El fármaco de bisquinolina se selecciona del grupo que consiste, por ejemplo, en hidroxipiperacuina, dicloroquinazina, 1,4-bis (7-cloro-4-quinolilamino) piperacuina, piperacuina, fosfato de piperacuina o distintas formas farmacéuticamente aceptables, como sus sales, solvatos, hidratos, hiperhidratos, ésteres, metabolitos, profármacos, análogos, formas racémicas, enantiómeros, diastereómeros, polimorfos.

**[0021]** En una forma de realización de la presente invención, el fármaco de bisquinolina es fosfato de piperacuina en cualquier forma distinta farmacéuticamente aceptable.

**[0022]** En una forma de realización de la invención, la bisquinolina es piperacuina tetrafosfato en forma hidratada.

15 **[0023]** El recubrimiento de material polimérico de la presente invención se deposita sobre el núcleo de fármaco, formando así una capa uniforme sobre el núcleo. El material polimérico puede ser cualquier polímero adecuado y farmacéuticamente aceptable que forma un recubrimiento alrededor de las partículas del fármaco, y que produce de este modo microcápsulas de fármaco que presentan propiedades de enmascaramiento del sabor. Los ejemplos de polímeros que se pueden utilizar en la presente invención se seleccionan del grupo que consiste en etilcelulosa, acetato de polivinilo, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, copolímeros de amonio-metacrilato, ftalato de acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, polimetacrilatos, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, ácido poliláctico y mezclas de estos. En la presente invención, el material polimérico de recubrimiento es preferiblemente insoluble en agua.

**[0024]** En una forma de realización, el material polimérico insoluble en agua de la invención es etilcelulosa.

25 **[0025]** La cantidad y el tipo de material polimérico en el recubrimiento contribuyen a regular la liberación del fármaco y a modular el grado de enmascaramiento del sabor. El peso medio de recubrimiento de las microcápsulas de la presente invención (también denominado nivel de recubrimiento) es de aproximadamente un 2 a aproximadamente un 40 % en peso del peso total de la microcápsula, o de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 30 % en peso del peso total de la microcápsula, o de aproximadamente un 10 a aproximadamente un 20 % en peso del peso total de la composición en microcápsula, incluidos aproximadamente un 5 % peso/peso, aproximadamente un 10 % peso/peso, aproximadamente un 15 % peso/peso, aproximadamente un 20 % peso/peso, aproximadamente un 25 % peso/peso, aproximadamente un 30 % peso/peso, aproximadamente un 35 % peso/peso, o aproximadamente un 40 % peso/peso. El peso medio de recubrimiento de las microcápsulas de la presente invención es preferiblemente de aproximadamente un 10 % peso/peso a aproximadamente un 20 % peso/peso. Las microcápsulas presentan un peso medio de recubrimiento de preferiblemente aproximadamente un 10 % peso/peso, o aproximadamente un 15 % peso/peso, o aproximadamente un 20 % peso/peso.

35 **[0026]** La humectabilidad del recubrimiento polimérico insoluble en agua de las microcápsulas puede mejorarse mediante el tratamiento de las microcápsulas con tensioactivos.

**[0027]** El enmascaramiento del sabor del recubrimiento es efectivo tanto en la forma seca como tras la suspensión en agua (60 segundos).

40 **[0028]** Las microcápsulas presentan una distribución de tamaños de partículas (PSD) en el rango comprendido entre 180 y 440 micras, preferiblemente entre 200 y 300  $\mu\text{m}$ .

**[0029]** En una forma de realización de la invención, la composición en microcápsula de sabor enmascarado consiste en un núcleo de fármaco y un recubrimiento (capa) de un material polimérico coacervado.

**[0030]** En una forma de realización de la invención, la composición en microcápsula de sabor enmascarado consiste en núcleo de piperacuina tetrafosfato tetrahidrato ( $\text{PQP}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ) y un recubrimiento (capa) de etilcelulosa coacervada.

45 **[0031]** En una forma de realización de la invención, las microcápsulas de una bisquinolina (tal como piperacuina tetrafosfato tetrahidrato) se pueden combinar con agente activo adicional. El agente adicional puede ser un fármaco que no es adecuado para utilizarse en una formulación farmacéutica debido a su inestabilidad química intrínseca (como agente sensible a la hidrólisis o que puede experimentar diversas vías de degradación) y/o también incompatible con muchas sustancias, incluidos fármacos de bisquinolina (como PQP).

50 **[0032]** La microcápsula de fármaco de bisquinolina (como PQ o PQP) o cualquiera de sus formas es efectiva para:

- enmascarar el sabor desagradable del fármaco;
- prevenir/minimizar la decoloración del fármaco inducida por exposición a la luz;
- preparar una combinación estable con otros agentes activos inestables o químicamente reactivos previniendo y minimizando la degradación inducida por PQP.

55 **[0033]** Las características de las microcápsulas producidas se pueden resumir en:

- perfil de disolución óptimo *in vitro*;
- nivel de recubrimiento uniforme alrededor del núcleo de fármaco y constante entre lote y lote;
- estabilidad del fármaco durante su almacenamiento;
- 5 – mantenimiento de propiedades físicas del fármaco (PQ o PQP), como estructura cristalina, tras el proceso de microencapsulación;
- ligera decoloración del fármaco microencapsulado equivalente a la del fármaco de partida;
- distribución de tamaños de partícula (PSD) en el rango comprendido entre 180 y 400 micras, preferiblemente entre 200 y 300  $\mu\text{m}$ ;
- 10 – valores de ingredientes residuales utilizados en el proceso de preparación (como ciclohexano y agente inductor de fase, PSI) siempre bajos y acordes con rangos farmacéuticamente permitidos.

**[0034]** Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender composición en microcápsula de sabor enmascarado de un fármaco de bisquinolina y otros excipientes inactivos.

**[0035]** En otra forma de realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de microcápsulas.

15 **[00036]** Las microcápsulas de la presente invención pueden prepararse proporcionando una solución homogénea de un material polimérico en un disolvente adecuado en el que el núcleo de fármaco y, opcionalmente, aditivos de recubrimiento se dispersan en suspensión. La separación de fase puede aplicarse entonces para producir la insolubilización del material polimérico, que gelifica (coacerva) alrededor de los cristales del fármaco para formar las microcápsulas. La separación de fase puede realizarse, por ejemplo, mediante variación en la temperatura o en el pH o añadiendo al disolvente orgánico un material que favorece la separación de fase (agente inductor de fase) que provoca la coacervación del material polimérico. Finalmente, las microcápsulas obtenidas se someten a endurecimiento, si se requiere, y se recuperan.

20

**[0037]** Más en concreto, el proceso de microencapsulación utilizado para la preparación de microcápsulas de sabor enmascarado de la presente invención comprende las siguientes etapas: (a) formación de una mezcla que comprende un fármaco de bisquinolina, un material polimérico y un disolvente orgánico, (b) inducción de la separación de fase del material polimérico del disolvente al fármaco, y (c) separación de la composición de fármaco en microcápsula del disolvente orgánico.

25

**[0038]** En una forma de realización, el proceso de microencapsulación comprende: (a) formación de una mezcla que comprende un fármaco de bisquinolina, un material polimérico, un material para favorecer la separación de fase del material polimérico, y un disolvente orgánico, (b) inducción de la separación de fase del material polimérico del disolvente al fármaco, y (c) separación de las microcápsulas del fármaco de dicho disolvente orgánico.

30

**[0039]** Por lo tanto, las microcápsulas del fármaco de bisquinolina de la invención se preparan formando primero una mezcla del fármaco de bisquinolina, un material polimérico (que sirve como recubrimiento) y un material para favorecer la separación de fase del material polimérico (agente inductor de fase) y, opcionalmente, ingredientes adicionales en un disolvente orgánico. El mezclado se realiza preferiblemente junto con agitación o agitación mecánica utilizando cualquier cantidad de medios convencionales. El disolvente debería ser uno en el que los materiales poliméricos sean solubles a temperaturas más altas, esto es, temperaturas generalmente del orden de 70 °C o superiores, pero insolubles a temperatura ambiente; además, el fármaco debería ser sustancialmente insoluble en el disolvente a todas las temperaturas utilizadas en el proceso de fabricación. Tras mezclar estos componentes iniciales, la suspensión formada de este modo se calienta durante un período de tiempo y hasta una temperatura suficiente como para disolver el primer y el segundo material polimérico en el disolvente. Además, la agitación mecánica continúa preferiblemente a una velocidad de agitación predeterminada; una velocidad de agitación adecuada puede ser determinada fácilmente por un experto en la materia. La temperatura es igual o inferior al punto de ebullición del disolvente; generalmente, los componentes se calentarán hasta una temperatura de 70 °C o superior y, preferiblemente, hasta una temperatura de al menos aproximadamente 75 °C. No obstante, hay que tener cuidado de no calentar hasta una temperatura que pueda degradar el fármaco. La separación de fase del material polimérico del disolvente al núcleo de fármaco se induce mediante enfriamiento a una velocidad apropiada y a una temperatura adecuada, produciendo así una dispersión de la microcápsula de fármaco (fármaco microencapsulado). Los expertos en la materia podrán apreciar que la velocidad de enfriamiento puede variar para optimizar propiedades de las microcápsulas, p. ej., con respecto a la agregación, fluidez y perfil de liberación. A continuación, el disolvente y el agente inductor de fase se extraen mediante decantación, filtrado o similar, seguido de lavado con disolvente para eliminar cualquier traza del agente inductor de fase, después secado, de nuevo a una temperatura adecuada, de manera que el fármaco o el material de recubrimiento pueda verse negativamente afectado. Habitualmente, aunque no necesariamente, el secado se realiza durante al menos aproximadamente 6 horas o más.

35

40

45

50

55 **[0040]** Entre los agentes inductores de fase adecuados que pueden usarse en la presente invención se incluyen polietileno, poliisobutileno, caucho de butilo, polibutadieno, polímeros metacrílicos de isopreno, polímeros de organosilicio tales como polidimetilsiloxano, parafina, etc. En una forma de realización, el agente inductor de fase es polietileno (epoleno).

- 5 **[0041]** El disolvente orgánico puede ser un único disolvente orgánico o puede incluir una mezcla de disolventes orgánicos. De acuerdo con el proceso de coacervación, el disolvente orgánico se escoge con el fin de disolver el material polimérico de recubrimiento, pero no el fármaco ni el/los posible(s) aditivo(s) de recubrimiento que permanece(n) disperso(s) en forma de partículas sólidas en suspensión. Disolventes orgánicos adecuados incluyen ciclohexano u otros disolventes de hidrocarburos. En una forma de realización, el disolvente orgánico es ciclohexano.
- [0042]** Entre el material polimérico adecuado se incluye etilcelulosa, acetato de polivinilo, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, copolímeros de amonio-metacrilato, ftalato de acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, polimetacrilatos, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, ácido poliláctico y mezclas de los mismos.
- 10 **[0043]** Los ingredientes opcionalmente adicionales pueden ser un formador de poros gastrosoluble; este ingrediente puede ser un formador de poros gastrosoluble orgánico o inorgánico, y se puede seleccionar del grupo que consiste en carbonato de calcio, fosfato de calcio, sacárido de calcio, succinato de calcio, tartrato de calcio, acetato de hierro, hidróxido de hierro, fosfato de hierro, carbonato de magnesio, citrato de magnesio, hidróxido de magnesio, fosfato de magnesio y mezclas de los mismos.
- 15 **[0044]** En una forma de realización del proceso para preparar partículas de sabor enmascarado de acuerdo con la presente invención, el fármaco es piperacuina tetrafosfato tetrahidrato, el polímero insoluble en agua es etilcelulosa, el agente inductor de fase es polietileno, el disolvente es ciclohexano.
- 20 **[0045]** En una forma de realización de la invención, el fármaco es piperacuina tetrafosfato tetrahidrato, el polímero insoluble en agua es etilcelulosa en una cantidad entre aproximadamente un 1,2 y un 2 % peso/peso, el agente inductor de fase es polietileno en una cantidad entre aproximadamente un 0,5 y aproximadamente un 2 % peso/peso, el disolvente es ciclohexano.
- [0046]** En una forma de realización de la invención, el fármaco es piperacuina tetrafosfato tetrahidrato, el polímero insoluble en agua es etilcelulosa en una cantidad de aproximadamente un 1,2 % peso/peso, el agente inductor de fase es polietileno en una cantidad de aproximadamente un 2 % peso/peso, el disolvente es ciclohexano.
- 25 **[0047]** En una forma de realización de la invención, el fármaco es piperacuina tetrafosfato tetrahidrato, el polímero insoluble en agua es etilcelulosa en una cantidad de aproximadamente un 1,2 % peso/peso, el agente inductor de fase es polietileno en una cantidad de aproximadamente un 0,5 % peso/peso, el disolvente es ciclohexano.
- [0048]** En una forma de realización de la invención, el fármaco es piperacuina tetrafosfato tetrahidrato, el polímero insoluble en agua es etilcelulosa en una cantidad de aproximadamente un 2 % peso/peso, el agente inductor de fase es polietileno en una cantidad de aproximadamente un 2 % peso/peso, el disolvente es ciclohexano.
- 30 **[0049]** La composición de sabor enmascarado de la invención también se puede preparar mediante otros métodos. Las partículas del núcleo que comprenden un fármaco de bisquinolina se pueden preparar seguidas de recubrimiento de dichas partículas del núcleo aplicando un polímero formador de película opcionalmente en presencia de otros aditivos de recubrimiento; esto se puede lograr, por ejemplo, por medio de un lecho fluido. Dicho polímero formador de película puede ser un único polímero o puede ser un polímero insoluble en agua mezclado con otros ingredientes, como un formador de poros gastrosoluble orgánico o inorgánico. El polímero insoluble en agua se puede seleccionar del grupo que consiste en etilcelulosa, acetato de polivinilo, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, copolímeros de metacrilato y combinaciones de los mismos. El formador de poros gastrosoluble se puede seleccionar del grupo que consiste en carbonato de calcio, fosfato de calcio, sacárido de calcio, succinato de calcio, tartrato de calcio, acetato de hierro, hidróxido de hierro, fosfato de hierro, carbonato de magnesio, citrato de magnesio, hidróxido de magnesio, fosfato de magnesio y mezclas de los mismos.
- 35 **[0050]** En otra forma de realización, la microcápsula de fármaco de sabor enmascarado, opcionalmente combinada con un fármaco adicional, se puede combinar con excipientes o vehículos inactivos. Excipientes para su uso en las composiciones o formas galénicas de la presente invención incluyen cargas, diluyentes, deslizantes, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, etc. Otros excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen agentes acidificantes, agentes alcalinizantes, conservantes, antioxidantes, agentes de tamponamiento, agentes quelantes, agentes colorantes, agentes complejantes, agentes emulsionantes y/o solubilizantes, aromas y perfumes, humectantes, edulcorantes, agentes humectantes, etc.
- 40 **[0051]** Ejemplos de cargas, diluyentes y/o aglutinantes adecuados incluyen, aunque sin carácter limitativo, lactosa (por ejemplo, lactosa secada por pulverización,  $\alpha$ -lactosa,  $\beta$ -lactosa, Tabletose®, diversos grados de Pharmatose®, Microtose® o Fast-Floc®), celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel PH101, Avicel PH102, Ceolus KG-802, Ceolus KG-1000, Prosovlv SMCC 50 o SMCC90, diversos grados de Elcema®, Vivacel®, Ming Tai® o Solka-Floc®), hidroxipropilcelulosa, L-hidroxipropilcelulosa (baja sustitución), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (por ejemplo, Methocel E, F y K, Metolose SH de Shin-Etsu, Ltd., tales como, por ejemplo, los grados de 4.000 cps de Methocel E y Metolose 60 SH, los grados de 4.000 cps de Methocel F y Metolose 65 SH, los grados de 4.000, 15.000 y 100.000 cps de Methocel K; y los grados de 4.000, 15.000, 39.000 y 100.000 de Metolose 90 SH), polímeros de metilcelulosa (tales como, por ejemplo, Methocel A, Methocel A4C, Methocel A15C, Methocel A4M), hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilhidroxietilcelulosa y otros derivados de la celulosa, sacarosa, goma xantana, ciclodextrina (p. ej., gamma-ciclodextrina), agarosa, sorbitol, manitol, dextrinas, maltodextrinas, almidones o almidones modificados (incluyendo almidón de patata, almidón de maíz y almidón de arroz), fosfato de calcio (por ejemplo, fosfato de calcio básico,
- 55

hidrogenofosfato de calcio, fosfato de dicalcio hidratado), sulfato de calcio, carbonato de calcio, alginato de sodio, colágeno, etc., o combinaciones de los mismos.

**[0052]** Ejemplos específicos de diluyentes incluyen, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextranos, dextrina, dextrosa, fructosa, caolín, lactosa, manitol, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa, goma xantana, gamma-ciclodextrina, etc., y combinaciones de los mismos.

**[0053]** Ejemplos específicos de deslizantes y lubricantes incluyen, por ejemplo, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio u otros estearatos metálicos, talco, ceras y glicéridos, aceite mineral ligero, PEG, behenato de glicerilo, sílice coloidal, aceites vegetales hidrogenados, almidón de maíz, estearilfumarato de sodio, polietilenglicoles, sulfatos de alquilo, benzoato de sodio, acetato de sodio, etc.

**[0054]** Otros excipientes incluyen, p. ej., agentes aromatizantes, agentes colorantes, agentes enmascaradores del sabor, agentes de ajuste del pH, agentes de tamponamiento, conservantes, agentes estabilizantes, antioxidantes, agentes humectantes, agentes de ajuste de humedad, agentes tensioactivos, agentes de suspensión, agentes potenciadores de la absorción, agentes para la liberación modificada, etc.

**[0055]** Ejemplos no limitantes de aromatizantes incluyen, por ejemplo, cereza, naranja, plátano u otros aromas de fruta aceptables, o mezclas de cereza, naranja y otros aromas de fruta aceptables, hasta, por ejemplo, aproximadamente el 3 % en función del peso del comprimido. Además, las composiciones de la presente invención también pueden incluir uno o más edulcorantes, tales como aspartamo, sucralosa u otros edulcorantes farmacéuticamente aceptables, o mezclas de tales edulcorantes, hasta aproximadamente el 2 % en peso en función del peso del comprimido. Además, las composiciones de la presente invención pueden incluir uno o más colorantes FD&C hasta, por ejemplo, el 0,5 % en peso, en función del peso del comprimido.

**[0056]** Los antioxidantes incluyen, por ejemplo, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, metabisulfito de potasio, galato de propilo, sulfoxilato formaldehído de sodio, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, dióxido de azufre, tocoferol, acetato de tocoferol, hemisuccinato de tocoferol, TPGS u otros derivados de tocoferol, etc.

**[0057]** En otra forma de realización, la composición en microcápsulas de sabor enmascarado de la invención se puede formular en varias formas galénicas finales, incluidos material que fluye libremente, polvo, gránulo, comprimido, cápsula o sobre.

**[0058]** Cualquier otra manipulación de la microcápsula PQP para la preparación de una forma galénica se puede llevar a cabo en condiciones de temperatura controlada y baja humedad. Este enfoque se puede utilizar cuando la formulación incluya algunos agentes activos inestables o químicamente reactivos. Las condiciones controladas que se pueden aplicar pueden incluir una temperatura por debajo de aproximadamente 27 °C y una humedad relativa inferior a aproximadamente un 50 % de RH.

**[0059]** Los comprimidos pueden adoptar la forma de un comprimido masticable o un comprimido dispersable. Los comprimidos masticables son formas galénicas sólidas que contienen el fármaco que se pretende que se mastique, produciendo un residuo en la cavidad oral que se puede tragar fácilmente; por lo tanto, resultan adecuados también para su administración a un paciente (tanto adulto como niño) que pueda tener dificultades para tragar. Los comprimidos dispersables son formas galénicas sólidas que se pueden dispersar en una pequeña cantidad de líquido antes de su administración, obteniendo una dispersión homogénea, o que se pueden dispersar directamente en la boca fácilmente (comprimidos oralmente dispersables). Se pueden preparar sobres para suspensiones permanentes o extemporáneas y para su administración directa en la boca. El polvo puede ser un polvo de rápida disolución que está formulado en un jarabe seco para que sea fácil de tragar; puede administrarse directamente en forma de polvo, o primero hidratarse con un líquido; por ejemplo, con 3-5 ml de agua en una cucharada o 15-50 ml de agua en un vaso.

**[0060]** La presente invención da a conocer un proceso para preparar un comprimido que comprende: (a) formar una mezcla que comprende un fármaco de bisquinolina, un material polimérico de recubrimiento, un material para favorecer la separación de fase del polímero, y un disolvente orgánico, (b) inducir la separación de fase del material polimérico del disolvente al fármaco, (c) separar las microcápsulas de fármaco de dicho disolvente orgánico, (d) mezclar las microcápsulas de fármaco y otros excipientes para preparar una mezcla compresible, y (e) comprimir dicha mezcla compresible en comprimidos. El proceso puede comprender, además, la adición de al menos un agente activo adicional en la etapa (d).

**[0061]** Las microcápsulas se pueden granular antes de mezclarlas con otros excipientes o antes de mezclarse con otro fármaco (etapa d); o bien la microcápsula se puede mezclar con el otro agente activo y, a continuación, esta mezcla se puede granular y después mezclarse con otros excipientes. Esta etapa de granulación también se puede aplicar en la preparación de formas galénicas distintas al comprimido.

**[0062]** Las microcápsulas de la invención o la composición farmacéutica final que comprende las microcápsulas de fármaco pueden recibir, además, una o varias capas protectoras adicionales de recubrimiento, como HPMC, HPC, PVA y otros polímeros solubles en agua.

**[0063]** En otra forma de realización, la presente invención proporciona un método para tratar la malaria. El método comprende la administración, a un individuo que lo necesite, de una composición farmacéutica que comprende

microcápsulas de sabor enmascarado, donde las microcápsulas comprenden el fármaco y un recubrimiento de polímero insoluble en agua; la composición puede comprender, además, un agente farmacéuticamente eficaz adicional; por ejemplo, dihidroartemisinina. La dosis del fármaco microencapsulado solo o combinado con un agente farmacéuticamente eficaz adicional que va a administrarse a un individuo puede variar dependiendo de la edad del individuo que está tratándose, así como de la indicación. Los siguientes ejemplos se proporcionan para fines ilustrativos, y de ningún modo deberían interpretarse como limitativos de la presente invención.

EXPERIMENTACIÓN

1. Métodos de caracterización

[0064]

- 10 – Distribución de tamaños de partícula (PSD): una cantidad de microcápsulas en el rango de 25-50 g de microcápsulas se vierte en una botella de HDPE de 100 ml, 0,2 % (peso/peso) de Syloid 244 (dióxido de silicio coloidal, WR Grace, Columbia, Maryland, EE. UU.) y se mezcla manualmente durante 2 minutos; la mezcla de microcápsulas y Syloid 244 se tamiza a continuación con un aparato digital Octagon durante 10 minutos a amplitud 7.
- La densidad aparente y la densidad compactada de los polvos se mide de acuerdo con el método USP 34 <616>.
- 15 – Perfil de disolución: Ph Eur [2.9.3]; aparato n.º 2; medio de disolución: fluido gástrico simulado, pH 1,2, 0,5 % de Tween 80 sin pepsina; volumen del medio de disolución: 900 ml; temperatura del medio de disolución: 37 ± 0,5 °C; retirada a: 5, 15, 30, 60 y 120 min.
- Contenido de agua: valoración de Karl Fischer: método Ph. Eur. 2.5.12; tras aplicar las condiciones de valoración de la muestra: disolvente de la muestra: metanol: formamida 1:1; peso de la muestra: 50 mg; el valor del contenido de agua en una muestra se expresa como % de peso/peso.
- 20 – Ciclohexano residual: cromatografía de gases (análisis de espacio libre).
- Análisis de fotoestabilidad: condiciones de ICH «Q1B: Fotoestabilidad (opción 1)».
- Las mediciones de difracción de rayos X en polvo (XRPD) se realizan en un difractómetro Philips X'Pert PRO (geometría Bragg-Brentano).
- 25 – Identidad IR.

2. Microcápsulas de piperquina preparadas a escala de laboratorio

2.1. Método de preparación

[0065] Se vierte ciclohexano en el reactor de microencapsulación. A continuación, con agitación continua, se añade piperquina tetrafosfato tetrahidrato (PQP•4H<sub>2</sub>O), etilcelulosa y polietileno (epoleno). La mezcla se calienta y se enfría, se recuperan las microcápsulas y después se lavan (una o más veces), se filtran y se secan durante la noche en condición estática en un horno a aproximadamente 40 °C. El polvo se tamiza a través de un tamiz de acero inoxidable con aberturas de 500 µm.

Tabla 1 Diagrama de flujo del proceso

COMPONENTES	ETAPAS	EQUIPO
Piperquina Etilcelulosa Epoleno <sup>1</sup> Ciclohexano <sup>2</sup>	COACERVACIÓN/SEPARACIÓN DE FASE	Reactor Agitador con termocriostato
	LAVADO	Sistema de filtración
	FILTRADO	Sistema de filtración
	SECADO	Campana, horno
	TAMIZADO	Tamiz
<sup>1</sup> eliminado durante la etapa de lavado; <sup>2</sup> eliminado durante la etapa de secado		

[0066] Se preparan diferentes muestras utilizando distintas cantidades de polímero que oscilan entre 1,2 y 2 % peso/peso (donde el 2 % peso/peso significa 20 g de etilcelulosa para 1 kg de ciclohexano); distintas cantidades de epoleno que oscilan entre 0,5 y 2 % peso/peso (donde el 2 % peso/peso significa 20 g de epoleno para 1 kg de ciclohexano); se preparan distintas muestras de microcápsulas con distintas cantidades del recubrimiento de etilcelulosa (% peso/peso del nivel de recubrimiento, donde el % peso/peso es el porcentaje del polímero en el peso total de la microcápsula). Las

muestras preparadas se resumen en la Tabla 2. El reactor a escala de laboratorio (1 kg de disolvente) y el reactor a escala industrial (3 kg de disolvente) se utilizan para las distintas preparaciones.

Tabla 2 Muestras de microcápsulas de piperquina

Muestra	Etilcelulosa % peso/peso	Epoleno % peso/peso	Ciclohexano kg	Rpm	Nivel de recubrimiento % peso/peso
1	1,2	2	1	300	10
2	1,2	2	1	300	15
3	1,2	2	1	300	20
4	1,2	0,5	1	300	10
5	1,2	0,5	1	300	15
6	1,2	0,5	1	300	20
7	1,2	2	3	200	15
8, 9, 10	2	2	3	200	15
11	2	2	3	200	20
12	2	2	3	220	20
13, 14, 15, 16, 17, 18, 19	2	2	3	150	20
20	2	2	3	160	15

5 **[0067]** Las microcápsulas se caracterizan por su aspecto, distribución del tamaño de partículas, contenido de disolvente residual y velocidad de disolución. La evaluación microscópica al final del proceso de microencapsulación de las muestras presentó una apropiada deposición de recubrimiento de polímero uniforme alrededor de las partículas de piperquina en consonancia con la cantidad utilizada del polímero.

**[0068]** La cantidad de disolvente residual (ciclohexano) es siempre inferior a 100 ppm para la preparación de todas las microcápsulas que se preparan.

10 **2.2. Compatibilidad de piperquina con las condiciones del proceso de coacervación**

**[0069]** Se lleva a cabo un estudio de compatibilidad en la piperquina para evaluar la compatibilidad del fármaco con el proceso de coacervación. En concreto, la piperquina se somete a ciclos de calentamiento/enfriamiento que imitan las excursiones térmicas del proceso. Posteriormente, se realizan las siguientes pruebas tanto antes como después de los ciclos térmicos para determinar la estabilidad de la piperquina: análisis del contenido de agua (prueba de Karl Fisher); efecto en la tensión mecánica; estructura cristalina mediante XRPD. Los resultados se resumen en la siguiente Tabla 3.

Prueba	PQP•4H <sub>2</sub> O antes del ciclo térmico	PQP•4H <sub>2</sub> O después del ciclo térmico
Ensayo (%) (PQP•4H <sub>2</sub> O)	99,9	99,9
Contenido de agua (%)	8,9	8,5

**[0070]** La estructura cristalina de la piperquina y la de las microcápsulas de la Muestra 2 se miden mediante XRPD y se comparan (Figura 1): el proceso no afecta a la estructura cristalina de la PQP•4H<sub>2</sub>O, ya que no se registran cambios en la estructura cristalina.

**[0071]** El análisis confirma que la PQP•4H<sub>2</sub>O no se ve afectada por el ciclo de calentamiento/enfriamiento.

20 **2.3. Distribución de tamaños de partícula**

**[0072]** Se mide la PSD para las distintas muestras y se indica en la Tabla 4; todas las muestras coinciden con el rango de 180-400  $\mu\text{m}$ . Es evidente que el cambio en el nivel de recubrimiento y la aplicación de diferentes condiciones de proceso no afectan significativamente a la PSD de las microcápsulas.

Tabla 4 Distribución de tamaños de partícula de microcápsulas con nivel de recubrimiento (C.L.) 10, 15, 20 % peso/peso

Tamiz ( $\mu\text{m}$ )	Etilcelulosa 1,2 % / Epoleno 2 %			Etilcelulosa 1,2 % / Epoleno 0,5 %		
	C.L. 10 % Muestra 1	C.L. 15 % Muestra 2	C.L. 20 % Muestra 3	C.L. 10 % Muestra 4	C.L. 15 % Muestra 5	C.L. 20 % Muestra 6
>500	0,4	1,5	0,5	0,6	1,0	1,5
>425	-	3,5	2,9	-	4,0	4,0
>355	9,9	9,7	9,6	10,7	8,0	10,4
>250	34,8	37,0	41,1	18,0	39,8	33,7
>180	39,3	39,3	37,8	27,3	38,8	37,1
>125	14,8	8,2	6,7	34,1	8,5	10,9
<125	0,8	0,8	1,4	9,3	0,0	2,5
125-425	-	94,2	95,2	-	95,1	92,1
125-355	98,8	-	-	90,1	-	-

5 **[0073]** La PSD se mide en microcápsulas con un 15 % peso/peso de nivel de recubrimiento producidas a distinta escala y con condiciones de procesamiento diferentes (Tabla 5); la Muestra 8 se mide en 3 réplicas, mostrando así que la reproducibilidad del proceso es alta.

Tabla 5 PSD de microcápsulas con nivel de recubrimiento del 15 % peso/peso

PSD (tamices)	% de fracción (peso/peso)			
Tamiz $\mu\text{m}$	Muestra 2	Muestra 7	Muestra 8 (n=3)	SD
>500	1,5	1,5	0,5	0,12
>425	3,5	2,5	4,1	0,46
>355	9,7	10,5	13,9	1,10
>250	37,0	56,0	43,9	0,58
>180	39,3	27,5	26,4	0,72
>125	8,2	2,0	9,3	0,46
<125	0,8	0,0	1,9	0,42

10 **[0074]** Como se muestra en la Tabla 6, la PSD se encuentra dentro del rango de 180-400  $\mu\text{m}$  para todos los lotes fabricados a gran escala y que presentan un nivel de recubrimiento del 20 % peso/peso.

Tabla 6 PSD de microcápsulas con nivel de recubrimiento del 20 % peso/peso

PSD (tamices)	% de fracción (peso/peso)			
	Muestra 3	Muestra 11	Muestra 12	Muestra 13
>500	0,5	0,8	0,0	0,0
>425	2,9	1,6	0,8	3,2
>355	9,6	6,5	5,2	23,2
>250	41,1	20,1	26,4	52,4
>180	37,8	26,6	42,8	18,8
>125	6,7	25,8	21,6	2,0
<125	1,4	18,4	3,2	0,4

2.4. Prueba de fotoestabilidad

[0075] Se analiza la fotoestabilidad de las microcápsulas de piperacuina; las muestras analizadas presentan un nivel de recubrimiento del 10 % y 20 % peso/peso y se preparan tanto con etilcelulosa 1,2 % peso/peso como con epoleno 2,0 % peso/peso y con etilcelulosa 1,2 % peso/peso y epoleno 0,5 % peso/peso. La prueba se realiza comparando las microcápsulas y la piperacuina sola. Las muestras no presentan diferencias de decoloración tras su exposición a la luz.

2.5. Disolución, ensayo y contenido de agua de microcápsulas

[0076] Los resultados de la prueba de disolución *in vitro* (DRT) de las microcápsulas se resumen en la Tabla 7 y se presentan como un gráfico en la Figura 2.

Tabla 7 Análisis de microcápsulas con nivel de recubrimiento del 10, 15, 20 % peso/peso

DRT (min)	Etilcelulosa 1,2 % / Epoleno 2 %, 1 kg de ciclohexano, HC 300 rpm						Etilcelulosa 1,2 % / Epoleno 0,5 %, 1 kg de ciclohexano, HC 300 rpm					
	C.L. 10 % Muestra 1		C.L. 15 % Muestra 2		C.L. 20 % Muestra 3		C.L. 10 % Muestra 4		C.L. 15 % Muestra 5		C.L. 20 % Muestra 6	
	%	SD	%	SD	%	SD	%	SD	%	SD	%	SD
5	47	4	30	1	15	1	31	3	20	1	14	0
15	93	2	77	3	39	1	75	3	53	1	37	0
30	100	1	97	2	66	1	93	2	82	1	58	1
60	100	1	100	1	91	3	96	2	96	2	79	1
120	-	-	-	-	96	3	-	-	-	-	89	1
Ensayo (%) (PQP•4H <sub>2</sub> O)	100,2		100,4		100,7		100,6		100,4		101,3	
Contenido de agua (%)	7,6		7,3		7,2		7,7		7,2		7,1	

[0077] Al analizar los datos, se muestra una clara evidencia de la alta eficacia de recubrimiento del sistema de coacervación aplicado. Con respecto a los datos de Karl Fischer, se observa que la pérdida de agua es muy limitada (por encima del 7 % en referencia únicamente al fármaco y no a las microcápsulas); este comportamiento es importante debido a que muestra que no se produjeron cambios en la estructura cristalina durante el procesamiento. De hecho, cuando se produce una excesiva pérdida de agua, esto puede inducir un cambio de la estructura cristalina del fármaco, esto es, de cristalina a amorfa.

## ES 2 809 254 T3

**[0078]** La Tabla 8 y la Figura 3 muestran que las microcápsulas con un nivel de recubrimiento del 15 % producidas a distinta escala y con diferentes condiciones de procesamiento se comportan de manera similar en lo que respecta a su DRT, PSD y eficacia de recubrimiento. El nivel de reproducibilidad es alto.

Tabla 8 Análisis de microcápsulas con nivel de recubrimiento del 15 % peso/peso

DRT (min) (n=3)	Nivel de recubrimiento del 15 %					
	EC 1,2 % EP 2 %				EC 2 % EP 2 %	
	Muestra 2 1 kg		Muestra 7 3 kg		Muestra 8 3kg	
	%	SD	%	SD	%	SD
5	30	1	31	1	33	1
15	77	3	76	1	75	2
30	97	2	96	1	94	3
60	100	1	98	1	97	3
Ensayo (%) (PQP•4H <sub>2</sub> O)	100,4		100,2		100,3	
Contenido de agua (%)	7,3		7,0		7,4	
Ciclohexano (ppm)	NA		NA		18	

5 **[0079]** El perfil y los datos de disolución mostrados en la Tabla 9 y la Figura 4 hacen referencia a las microcápsulas con un nivel de recubrimiento del 20 % peso/peso producidas ampliando el proceso.

Tabla 9 Análisis de microcápsulas con nivel de recubrimiento del 20 % peso/peso

DRT (min) (n=3)	Nivel de recubrimiento 20 % peso/peso							
	EC 1,2 % EP 2 %		EC 2 % / EP 2 %					
	Muestra 3 1 kg 300 rpm		Muestra 11 3 kg 200 rpm		Muestra 12 3 kg 200 rpm		Muestra 13 3 kg 150 rpm	
	%	SD	%	SD	%	SD	%	SD
5	15	1	21	1	20	1	19	1
15	39	1	53	1	51	3	46	0
30	66	1	79	1	79	2	75	1
60	91	3	93	2	94	1	94	2
120	96	3	94	2	95	1	96	2
Ensayo (%) (PQP•4H <sub>2</sub> O)	100,7		101,1		101,0		100,4	
Contenido de agua (%)	7,2		6,4		6,4		6,4	

## ES 2 809 254 T3

**[0080]** La Tabla 10 y la Figura 5 muestran los resultados de la caracterización de sublotos con un nivel de recubrimiento del 20 % peso/peso en relación con el perfil de disolución, la PSD y el ensayo y los resultados del perfil de disolución *in vitro*, ensayo, análisis de KF de la PSD, ciclohexano residual y epoleno residual para la mezcla final (Muestra 21 = Muestra 13 + Muestra 14 + Muestra 15 + Muestra 16 + Muestra 17 + Muestra 18 + Muestra 19).

5

Tabla 10 Análisis de microcápsulas con nivel de recubrimiento del 20 % peso/peso

DRT (min) (n=3)	EC 2 % / EP 2 % - 150 rpm - 3 kg Reactor															
	Muestra 13		Muestra 14		Muestra 15		Muestra 16		Muestra 17		Muestra 18		Muestra 19		Muestra 21 n=6	
	%	SD	%	SD	%	SD	%	SD	%	SD	%	SD	%	SD	%	SD
5	19	1	17	1	19	1	16	1	19	1	18	1	20	1	19	1
15	46	0	40	1	45	2	41	2	47	1	44	2	49	1	47	2
30	75	1	66	1	74	2	69	1	75	1	72	3	77	2	75	2
60	94	2	89	1	93	2	92	0	93	1	93	3	95	1	94	2
120	96	2	95	1	95	2	94	1	94	2	95	2	96	2	96	1
Ensayo (%) (PQP•4H <sub>2</sub> O)	100,4		NA		100,0											
Contenido de agua (%)	6,4		NA		6,2											
Epoleno (% peso/peso)	NA		NA		NA		NA		NA		NA		NA		0,3	
Ciclohexano (ppm)	NA		NA		NA		NA		NA		NA		NA		45	
Tamiz µm	Fracción PSD (% peso/peso)															
>500	0,0		0,0		0,0		0,0		0,0		0,0		0,0		0,2	
>425	3,2		2,5		4,8		4,4		3,3		3,5		2,1		4,4	
>355	23,2		19,2		17,0		25,6		22,3		21,1		19,5		18,4	
>250	52,4		48,1		52,2		46,8		50,5		44,8		46,4		52,0	
>180	18,8		24,1		19,5		17,8		16,3		20,1		21,9		20,0	
>125	2,0		5,1		4,7		4,5		6,0		8,6		9,3		4,0	
<125	0,4		1		1,8		0,9		1,6		2		0,8		1,0	
125-425	96,4		96,5		93,4		94,7		95,1		94,6		97,1		94,4	
Densidad aparente - Densidad compactada (g/ml)	NA		NA		NA		NA		NA		NA		NA		0,58 – 0,63	

## ES 2 809 254 T3

**[0081]** La Tabla 11 y la Figura 6 muestran los resultados de disolución *in vitro* de los sublotes fabricados con un nivel de recubrimiento de 15 % peso/peso.

Tabla 11 Análisis de microcápsulas con nivel de recubrimiento de 15 % peso/peso (Muestra 22 = Muestra 9 + Muestra 10)

DRT (min) (n=3)	Nivel de recubrimiento del 15 %							
	EC 2 % EP 2 % 3 kg en disolvente						EC 2 % EP 2 % 2 kg en disolvente	
	Muestra 9		Muestra 10		Muestra 22 n=6		Muestra 20	
	%	SD	%	SD	%	SD	%	SD
5	39	2	36	2	38	1	30	1
15	79	2	77	0	80	1	65	2
30	94	1	95	1	95	1	88	1
60	97	1	97	1	96	1	97	1
Ensayo teórico (PQP•4H <sub>2</sub> O)	850,0 mg/g							
Ensayo (%) (PQP•4H <sub>2</sub> O)	NA		NA		100,6		100,4	
Contenido de agua (%)	NA		NA		7,0		6,3	
Epoleno (% peso/peso)	NA		NA		0,3		NA	
Ciclohexano (ppm)	NA		NA		50		40	
PSD (tamiz)	Fracción de PSD (% peso/peso)							
>500 µm	0,3		0,6		0,7		0,9	
>425 µm	3,7		3,9		3,9		4,6	
>355 µm	13,1		13,5		13,4		14,5	
>250 µm	45,3		45,9		44,8		47,7	
>180 µm	27,7		26,9		26,7		25,7	
>125 µm	8,5		8,0		8,8		6,3	
<125 µm	1,4		1,2		1,7		0,3	
125 - 425 µm	94,6		94,3		93,7		94,2	

5

### 3. Microcápsulas de piperquina preparadas a escala industrial

#### 3.1. Método de preparación

**[0082]** Se coloca piperquina tetrafosfato tetrahidrato, excipientes y ciclohexano en el reactor de 80 galones (aprox. 300 litros). Se configura la velocidad de las palas del reactor y comienza el ciclo térmico de microencapsulación; se ajustan los parámetros de temperatura del ciclo (temperatura máxima de calentamiento 80 °C). Los fármacos, el material polimérico, el agente inductor de separación de fase y el disolvente se cargan en la cantidad que se indica en la Tabla 12.

10

Tabla 12 Componentes de microcápsulas

Componentes	Cantidad (kg)	Concentración del material (% peso/peso)
PQP•4H <sub>2</sub> O	20,0	7,2
Etilcelulosa	5,0	1,8
Polietileno	5,0	1,8
Ciclohexano	248,0	89,2
Total	278,0	100,0

5 [0083] Al final del ciclo térmico, se detiene la rotación de las palas y el producto se asienta. El sobrenadante (disolvente y excipiente de polietileno) se extrae utilizando una bomba y se añade disolvente nuevo (aproximadamente 120 kg). La agitación se restablece durante un corto período de tiempo y después las microcápsulas se filtran al vacío en un lecho fluido equipado en el fondo con un tamiz de 70 µm de acero inoxidable. El proceso completo y la filtración también se llevan a cabo en una atmósfera inerte de nitrógeno. Tras la extracción del disolvente mediante filtración, las microcápsulas se secan hasta el nivel del ciclohexano residual situado por debajo de 3880 ppm. El producto obtenido se descarga y se tamiza a través de un tamiz de acero inoxidable de 600 µm.

10 [0084] Se realiza un conjunto de procesos de coacervación (Tabla 13), donde se aplica una velocidad de agitador distinta: aproximadamente 100 rpm (Muestra 23, Muestra 24, Muestra 25) y/o aproximadamente 65-70 rpm (Muestra 26, Muestra 27, Muestra 28, Muestra 29).

Tabla 13 Condiciones del proceso de coacervación

Lote de microcápsulas	Muestra 23	Muestra 24	Muestra 25	Muestra 26	Muestra 27	Muestra 28	Muestra 29
Ciclohexano nuevo/destilado (kg)	248,0	NA	248,0	248,0	248,0	248,0	NA
Medios de ciclohexano (kg)	NA	128,8	NA	NA	NA	NA	136,0
Ciclohexano filtrado (kg)	NA	119,2	NA	NA	NA	NA	112,0
PQP•4H <sub>2</sub> O (kg)	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Etilcelulosa (kg)	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Epoleno (kg)	5,00	1,50	5,00	5,00	5,00	5,00	1,20

15 [0085] La Tabla 14 indica las composiciones y los parámetros de proceso utilizados para la preparación de los lotes a gran escala. Todos los lotes se producen aplicando un nivel de recubrimiento de etilcelulosa equivalente al 20 % peso/peso.

Tabla 14 Lotes de microcápsulas a gran escala: composición y parámetros del proceso

Lote de microcápsulas	Muestra 30	Muestra 31	Muestra 32	Muestra 33	Muestra 34	Muestra 35
Ciclohexano nuevo/destilado (kg)	248,0	NA	248,0	NA	NA	NA
Medios de ciclohexano (kg)	NA	142	NA	248	248	248
Ciclohexano filtrado (kg)	NA	106	NA			
PQP•4H <sub>2</sub> O (kg)	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Etilcelulosa (kg)	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00

## ES 2 809 254 T3

Lote de microcápsulas	Muestra 30	Muestra 31	Muestra 32	Muestra 33	Muestra 34	Muestra 35
Epoleno (kg)	5,00	1,20	5,00	1,20	1,20	1,20
Tiempo de sedimentación (min)	5	5	5	5	5	5
Sobrenadante extraído (kg)	136,0	136,0	136,0	136,0	136,0	136,0
Nuevo ciclohexano para filtración (kg)	120	120	120	120	120	120
Tiempo de filtración (min)	7	7	7	7	7	7
Palas (rpm)	65-70	65-70	65-70	65-70	65-70	65-70

**[0086]** A continuación, los lotes se mezclan en un contenedor de 120 l durante 15 minutos a 10 rpm. La Tabla 15 indica la composición de las mezclas de microcápsulas.

Tabla 15 Composición de mezclas de microcápsulas

Lote de mezcla final	Muestra 30 (kg)	Muestra 31 (kg)	Muestra 32 (kg)	Muestra 33 (kg)	Muestra 34 (kg)	Muestra 35 (kg)	Total (kg)
Muestra 36 (kg)	23,1	23,3	-	-	-	-	46,4
Muestra 37 (kg)	-	-	23,7	23,3	-	-	47,0
Muestra 38 (kg)	-	-	-	-	23,2	23,2	46,4

5

### 3.2. Distribución de tamaños de partícula de microcápsulas preparadas a escala industrial

**[0087]** El análisis se realiza en de 25 g a 50 g en tamices de acero inoxidable. Las Tabla 16 y 17 indican los resultados de los distintos lotes.

Tabla 16 Distribución de tamaños de partícula

PSD	Muestra 23	Muestra 24	Muestra 25	Muestra 26	Muestra 27	Muestra 28	Muestra 29
>500 $\mu\text{m}$	0,4	2,2	1,3	1,2	5,3	3,4	1,2
>425 $\mu\text{m}$	4,2	1,6	2,3	1,6	4,8	1,5	1,4
>355 $\mu\text{m}$	16,9	4,4	5,0	7,4	8,5	5,4	4,4
>250 $\mu\text{m}$	50,4	19,0	17,2	22,6	28,7	25,2	39,7
>180 $\mu\text{m}$	19,4	38,3	30,6	36,0	34,1	39	36,7
>125 $\mu\text{m}$	5,4	27,2	32,3	25,6	15,7	20,9	14,6
<125 $\mu\text{m}$	3,3	7,3	11,3	5,6	2,9	4,6	2
125 - 425 $\mu\text{m}$	92,1	88,9	85,1	91,6	91,8	90,5	95,4

10

Tabla 17 Distribución de tamaños de partícula

PSD	Muestra 30	Muestra 31	Muestra 32	Muestra 33	Muestra 34	Muestra 35
>500 µm	3	3	1	1	1	1
>425 µm	3	3	1	1	1	1
>355 µm	7	7	17	18	11	13
>250 µm	36	31	27	25	24	21
>180 µm	35	37	41	44	50	47
>125 µm	13	16	12	7	11	13
<125 µm	2	3	1	4	2	3
125 - 425 µm	94	94	98	95	97	95

3.3. Caracterización de microcápsulas preparadas a escala industrial

5 [0088] Se han llevado a cabo diferentes pruebas con el fin de caracterizar microcápsulas. Las Tablas 18 y 19 indican los resultados.

Tabla 18 Análisis de microcápsulas de piperquina (a escala industrial)

Lote de microcápsulas		Muestra 23		Muestra 24		Muestra 25		Muestra 26		Muestra 27		Muestra 28		Muestra 29	
DRT en tampón: pH tampón: pH 1,2 GF + 0,5 % de Tween 80, 900 ml; palas: 50 rpm; 37,0 ± 0,5 °C	Tiempo (min)	%	SD												
	5	19	0,9	37	0,5	31	0,5	23	0,5	26	0,5	23	1,0	22	1,5
	15	49	0,8	81	2,1	71	4,2	56	0,8	64	0,8	57	1,2	54	2,6
	30	77	1,2	98	1,4	91	1,5	83	0,8	90	0,5	85	1,6	84	1,2
	60	94	1,6	99	1,3	98	1,6	96	0,8	97	0,5	96	1,3	96	0,6
	120	97	1,5	99	1,2	98	1,6	98	1,0	97	0,4	97	1,6	97	0,6
Ensayo teórico (PQP•4H <sub>2</sub> O)		800 mg/g													
Ensayo (%) (PQP•4H <sub>2</sub> O)		100,8		100,5		100,5		100,2		99,8		99,9		99,4	
Contenido de agua (%)		5,1		5,5		5,7		5,6		5,0		5,6		5,7	
Ciclohexano residual (ppm) (espec. ≤3880 ppm)		1498		1946		1095		598		1297		1107		1656	
Epoleno residual (% peso/peso) (espec. ≤1,5 %)		0,3		0,1		0,4		0,9		0,7		0,3		0,6	
Densidad aparente (g/ml)		0,56		nd											
Densidad compactada (g/ml)		0,60		nd											

ES 2 809 254 T3

Lote de microcápsulas		Muestra 23		Muestra 24		Muestra 25		Muestra 26		Muestra 27		Muestra 28		Muestra 29	
DRT en tampón: pH tampón: pH 1,2 GF + 0,5 % de Tween 80, 900 ml; palas: 50 rpm; 37,0 ± 0,5 °C	Tiempo (min)	%	SD												
	5	19	0,9	37	0,5	31	0,5	23	0,5	26	0,5	23	1,0	22	1,5
	15	49	0,8	81	2,1	71	4,2	56	0,8	64	0,8	57	1,2	54	2,6
	30	77	1,2	98	1,4	91	1,5	83	0,8	90	0,5	85	1,6	84	1,2
	60	94	1,6	99	1,3	98	1,6	96	0,8	97	0,5	96	1,3	96	0,6
	120	97	1,5	99	1,2	98	1,6	98	1,0	97	0,4	97	1,6	97	0,6
Rendimiento del proceso (%)		75		89		90		93		93		93		94	

Tabla 19 Análisis de microcápsulas de piperquina (a escala industrial)

Lote de microcápsulas		Espec. (valor de referencia)	Muestra 30		Muestra 31		Muestra 32		Muestra 33		Muestra 34		Muestra 35	
DRT en tampón: pH 1,2 GF + 0,5 % de Tween 80, 900 ml; palas: 50 rpm; 37,0 ± 0,5 °C	Tiempo (min)	-	%	SD										
	5	-	23	0,4	28	1,2	26	1,1	31	1,6	30	2,6	36	1,6
	15	-	56	0,8	65	1,6	64	1,6	73	1,4	68	2,3	78	1,8
	30	-	83	0,4	89	0,9	90	1,5	94	0,8	91	1,4	95	1,0
	60	≥70 %	97	0,0	97	0,8	98	1,5	97	1,2	96	1,5	97	0,4
	120	-	98	0,5	97	0,5	98	1,5	97	1,2	96	1,0	97	0,5
% de ensayo (PQP)		70-78 %	74		75		nd		nd		nd		nd	
Contenido de agua (%)		-	5,9		6,2		nd		nd		nd		nd	
Ciclohexano residual (ppm)		≤3880 ppm	1385		2508		2009		1210		1658		1806	
Epoleno residual (% peso/peso)		≤1,5 %	0,7		0,9		0,6		0,2		0,5		0,3	
Rendimiento del proceso (%)			92		93		95		93		93		93	

4. *Microcápsulas de piperquina preparadas a escala industrial para fines de registro (Muestra 36, Muestra 37) y para ensayos clínicos (Muestra 38)*

5 4.1. *Método de preparación*

[0089] Se coloca piperquina tetrafosfato tetrahidrato, excipientes y ciclohexano en el reactor de 80 galones (aprox. 300 litros). Se configura la velocidad de las palas del reactor y comienza el ciclo térmico de microencapsulación; se ajustan los parámetros de temperatura del ciclo (temperatura máxima de calentamiento 80 °C). Los fármacos, el material polimérico, el agente inductor de separación de fase y el disolvente se cargan en la cantidad que se indica en la Tabla 20.

Tabla 20 Componentes de microcápsulas

Componentes	Cantidad (kg)	Concentración del material (% peso/peso)
PQP•4H <sub>2</sub> O	20	7,2
Etilcelulosa	5	1,8
Polietileno	5	1,8
Ciclohexano	248	89,2
Total	278	100,0

5 [0090] Al final del ciclo térmico, se detiene la rotación de las palas y el producto se asienta. El sobrenadante (disolvente y polietileno) se extrae utilizando una bomba y se añade disolvente nuevo (aproximadamente 120 kg). La agitación se restablece durante un corto período de tiempo y después las microcápsulas se filtran al vacío en un lecho fluido equipado en el fondo con un tamiz de 70 µm de acero inoxidable. El proceso completo, así como la filtración, se lleva a cabo en una atmósfera inerte de nitrógeno. Tras la extracción del disolvente mediante filtración, las microcápsulas se secan para eliminar el ciclohexano residual. El producto obtenido se descarga y se tamiza a través de un tamiz de acero inoxidable de 600 µm.

10 [0091] Las condiciones del proceso de coacervación se indican en la Tabla 21.

Tabla 21 Condiciones del proceso de coacervación

	Muestra 36		Muestra 37		Muestra 38	
Secado (min)	60	60	60	60	63	60
Velocidad del agitador (rpm)	70	70	70	70	70	70
Ciclohexano (nuevo/destilado) (litros)	310	0	0	0	310	0
Medios y filtrado de ciclohexano (litros)	0	310	310	310	0	310
Ciclohexano para la etapa de lavado (litros)	150	150	150	150	150	150
PQP•4H <sub>2</sub> O (kg)	20	20	20	20	20	20
Etilcelulosa (kg)	5	5	5	5	5	5
Epoleno (kg)	5	1,2	1,2	1,2	5	1,2

[0092] Todos los lotes se producen aplicando un nivel de recubrimiento de etilcelulosa equivalente al 20 % peso/peso.

#### 4.2. Pruebas de estabilidad de lotes preparados para registro y ensayos clínicos

15 [0093] La Muestra 36, la Muestra 37 y la Muestra 38 se empaquetan en una doble bolsa de polietileno (bolsa interior transparente, bolsa exterior negra). La estabilidad de estos lotes se ha evaluado en condiciones aceleradas (40 °C / 75 % de RH) durante un período de 6 meses, así como en condiciones de estabilidad a largo plazo (25 °C / 60 % de RH) durante un período de 12 meses. Los resultados indican que estas muestras son estables en todas las condiciones analizadas (Tablas 22-27). El ensayo, la disolución (DRT), el contenido de agua residual (%) en todas las condiciones de estabilidad también son comparables a los valores iniciales de microcápsulas de piperacuina. No se forma más de un 5 % peso/peso de las sustancias totales relacionadas (PQP descompuesta) tras su almacenamiento durante 6 meses a 40 °C / 75 % de RH durante 6 meses o a 25 °C / 60 % de RH durante 12 meses.

20

## ES 2 809 254 T3

Tabla 22: Datos de estabilidad para microcápsulas de PQP de la Muestra 36, condiciones: 25 °C a 60 % de humedad relativa

Prueba	Espec.	Tiempo: 0		Tiempo: 3 meses		Tiempo: 6 meses		Tiempo: 9 meses		Tiempo: 12 meses	
Ensayo (%) (PQP)	70-78 %	74		74		74		73		74	
Ensayo (%) (PQP) con respecto al tiempo: 0	95-105 %	NA		100		100		99		100	
Disolución (min) (n=6)		%	DS	%	DS	%	DS	%	DS	%	DS
5	-	31	2,1	30	1,5	29	0,8	28	1,0	27	0,8
15	-	69	1,2	70	1,5	68	1,2	68	1,3	65	1,0
30	-	92	0,8	92	0,8	92	0,0	92	0,5	90	2,3
60	≥70 %	98	0,5	97	0,4	98	0,5	98	0,0	97	0,8
120	-	98	0,5	97	0,4	98	0,4	98	0,4	98	1,0
Contenido de agua (%)	-	6,1		6,3		6,4		6,7		6,9	

5

Tabla 23: Datos de estabilidad para microcápsulas de piperacuina de la Muestra 36, condiciones: 40 °C a 75 % de humedad relativa

Prueba	Espec.	Tiempo: 0		Tiempo: 3 meses		Tiempo: 6 meses	
Ensayo (%) (PQP)	70-78 %	74		74		74	
Ensayo (%) (PQP) con respecto al tiempo: 0	95-105 %	NA		100		100	
Disolución (min) (n=6)		%	DS	%	DS	%	DS
5	-	31	2,1	28	1,0	29	1,3
15	-	69	1,2	68	1,5	69	2,4
30	-	92	0,8	91	1,0	92	0,4
60	≥70 %	98	0,5	97	0,5	98	0,4
120	-	98	0,5	98	0,5	98	0,4
Contenido de agua (%)	-	6,1		6,4		6,6	

## ES 2 809 254 T3

Tabla 24: Datos de estabilidad para microcápsulas de piperquina de la Muestra 37, condiciones: 25 °C a 60 % de humedad relativa

Prueba	Espec.	Tiempo: 0		Tiempo: 3 meses		Tiempo: 6 meses		Tiempo: 9 meses		Tiempo: 12 meses	
Ensayo (%) (PQP)	70 - 78 %	74		74		73		73		73	
Ensayo (%) (PQP) con respecto al tiempo=0	95-105 %	NA		100		99		99		99	
Disolución (min) (n=6)		%	DS	%	DS	%	DS	%	DS	%	DS
5	-	33	1,5	32	1,5	33	1,2	33	0,8	30	1,2
15	-	72	1,0	72	2,3	75	1,8	74	0,5	70	1,6
30	-	93	0,5	93	0,9	94	0,8	94	0,8	93	0,4
60	≥70 %	97	0,8	97	0,5	98	1,0	98	0,5	98	0,0
120	-	97	0,8	98	0,5	98	0,6	97	0,8	98	0,4
Contenido de agua (%)	-	5,9		6,4		6,4		7,0		6,9	

Tabla 25: Datos de estabilidad para el lote de microcápsulas de piperquina de la Muestra 37, condiciones: 40 °C a 75 % de humedad relativa

5

Prueba	Espec.	Tiempo: 0		Tiempo: 3 meses		Tiempo: 6 meses	
Ensayo (%) (PQP)	70-78 %	74		74		73	
Ensayo (%) (PQP) con respecto al tiempo: 0	95-105 %	NA		100		99	
Disolución (min) (n=6)		%	DS	%	DS	%	DS
5	-	33	1,5	34	0,5	33	1,0
15	-	72	1,0	74	1,7	75	0,6
30	-	93	0,5	94	0,5	94	0,4
60	≥70 %	97	0,8	97	0,8	97	0,0
120	-	97	0,8	97	0,4	97	0,0
Contenido de agua (%)	-	5,9		6,3		6,4	

ES 2 809 254 T3

Tabla 26: Datos de estabilidad para microcápsulas de piperquina de la Muestra 38, condiciones: 25 °C a 60 % de humedad relativa

Prueba	Espec.	Tiempo: 0		Tiempo: 3 meses		Tiempo: 6 meses		Tiempo: 9 meses		Tiempo: 12 meses	
Ensayo (%) (PQP)	70-78 %	74		73		74		74		73	
Ensayo (%) (PQP) con respecto al tiempo: 0	95-105 %	NA		99		100		100		99	
Disolución (min) (n=6)		%	DS	%	DS	%	DS	%	DS	%	DS
5	-	25	0,9	26	0,8	25	1,0	26	0,4	27	0,8
15	-	59	1,1	61	1,0	60	1,5	61	1,3	64	1,3
30	-	86	0,5	88	0,8	86	1,5	87	1,0	89	0,6
60	≥70 %	97	0,8	98	0,5	97	0,8	96	0,8	98	0,4
120	-	98	1,0	98	0,5	98	0,4	97	0,5	99	0,5
Contenido de agua (%)	-	5,9		6,4		6,8		6,9		7,4	

5

Tabla 27: Datos de estabilidad para microcápsulas de piperquina de la Muestra 38, condiciones: 40 °C a 75 % de humedad relativa

Prueba	Espec.	Tiempo: 0		Tiempo: 3 meses		Tiempo: 6 meses	
Ensayo (%) (PQP)	70-78 %	74		73		74	
Ensayo (%) (PQP) con respecto al tiempo: 0	95-105 %	NA		99		100	
Disolución (min) (n=6)		%	DS	%	DS	%	DS
5		25	0,9	26	0,8	26	1,2
15		59	1,1	60	0,8	61	0,8
30		86	0,5	87	1,0	87	0,8
60	≥70 %	97	0,8	97	1,3	97	0,0
120	-	98	1,0	98	1,0	98	0,4
Contenido de agua (%)	-	5,9		6,8		6,9	

**REIVINDICACIONES**

- 5 **1.** Composición farmacéutica en microcápsula de sabor enmascarado de un fármaco de bisquinolina, donde la microcápsula comprende un núcleo de fármaco de una cantidad farmacéuticamente eficaz de piperquina tetrafosfato tetrahidrato y un recubrimiento sobre el núcleo de etilcelulosa, y que presenta un peso medio del recubrimiento de dicha microcápsula de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 30 % en peso del peso total de la composición en microcápsula.
- 2.** Composición según la reivindicación 1, donde el recubrimiento se deposita mediante coacervación.
- 10 **3.** Composición según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde el peso medio del recubrimiento de dicha microcápsula es de aproximadamente un 10 a aproximadamente un 20 % en peso del peso total de la composición en microcápsula.
- 4.** Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en combinación con otro agente activo.
- 5.** Composición según la reivindicación 4, donde el otro agente activo es químicamente sensible.
- 6.** Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en forma de un material que fluye libremente, un polvo, comprimido, cápsula o sobre.
- 15 **7.** Composición según la reivindicación 6, donde el comprimido es un comprimido masticable u oralmente dispersable.
- 8.** Proceso para preparar la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, comprendiendo: (a) formación de una mezcla comprendiendo un núcleo de fármaco de una cantidad farmacéuticamente eficaz de piperquina tetrafosfato tetrahidrato, etilcelulosa y un disolvente orgánico, (b) inducción de la separación de fase de etilcelulosa del disolvente al fármaco, y (c) separación de la composición del disolvente orgánico.
- 20 **9.** Proceso según la reivindicación 8, donde la etapa (a) comprende, además, un material para favorecer la separación de fase de etilcelulosa.
- 10.** Proceso según la reivindicación 8 o la reivindicación 9, donde el material para favorecer la separación de fase se selecciona del grupo que consiste en polietileno, poliisobutileno, caucho butílico, polibutadieno, polímero de organosilicio y parafina.
- 25 **11.** Proceso según la reivindicación 10, donde el material es polietileno.
- 12.** Proceso según la reivindicación 8, comprendiendo, además, las etapas de: (d) mezcla de la composición separada y al menos un otro excipiente para preparar una mezcla compresible y (e) compresión de dicha mezcla compresible en comprimidos.
- 30 **13.** Proceso según la reivindicación 12, comprendiendo, además, la adición en la etapa (d) de al menos un otro agente activo químicamente sensible.

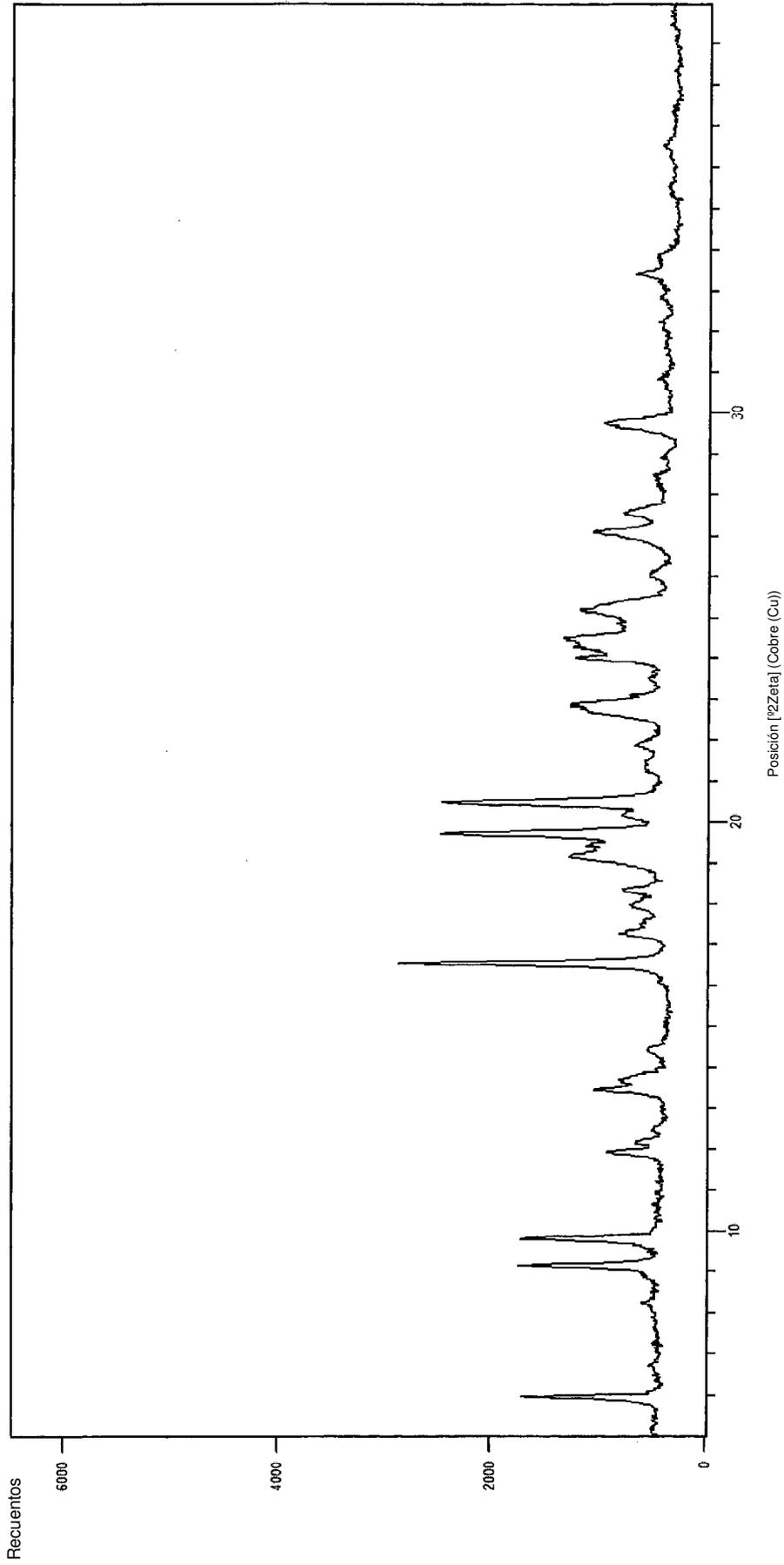


Figura 1

PQP microencapsulada – Muestra 2

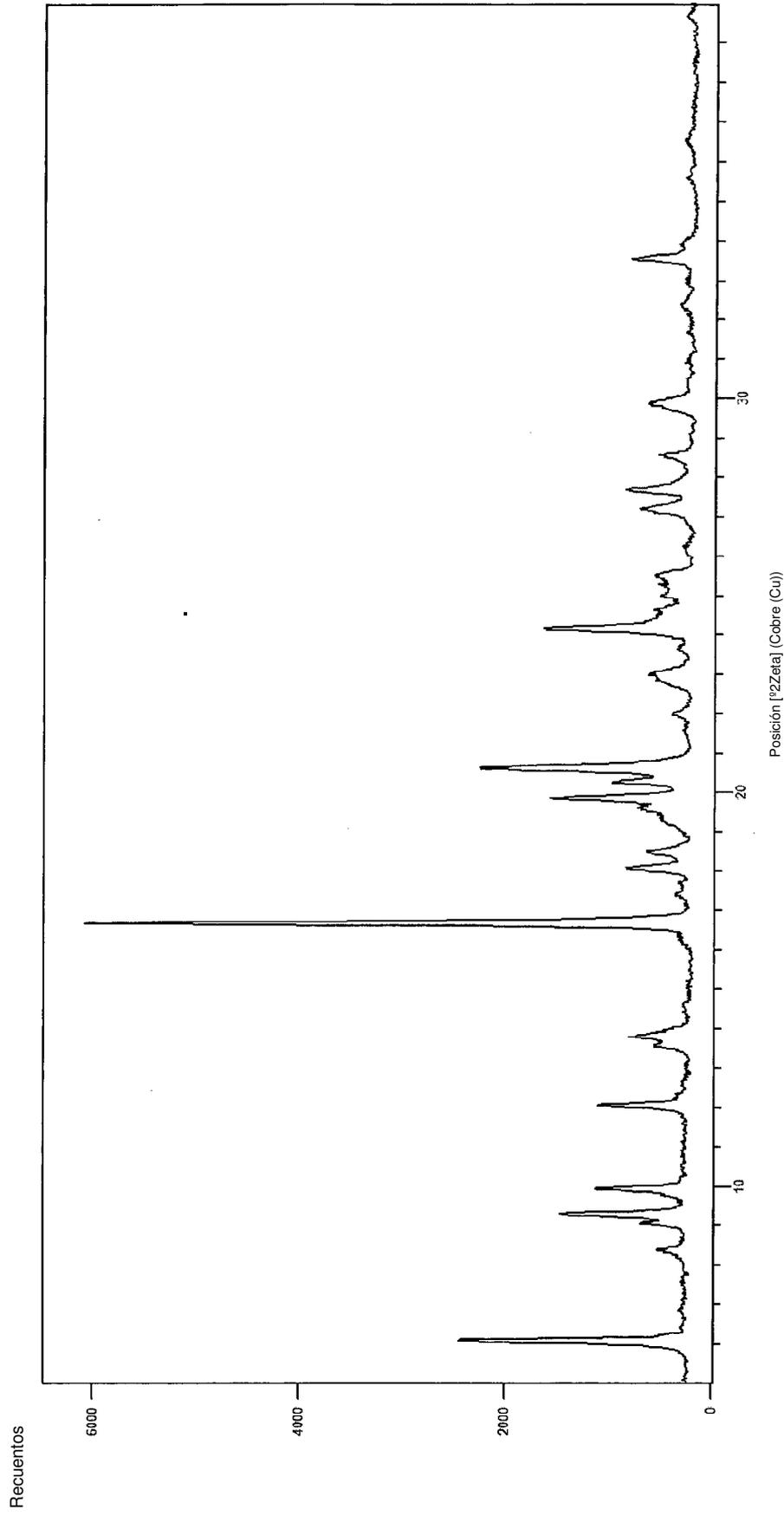


Figura 1 (continuación)

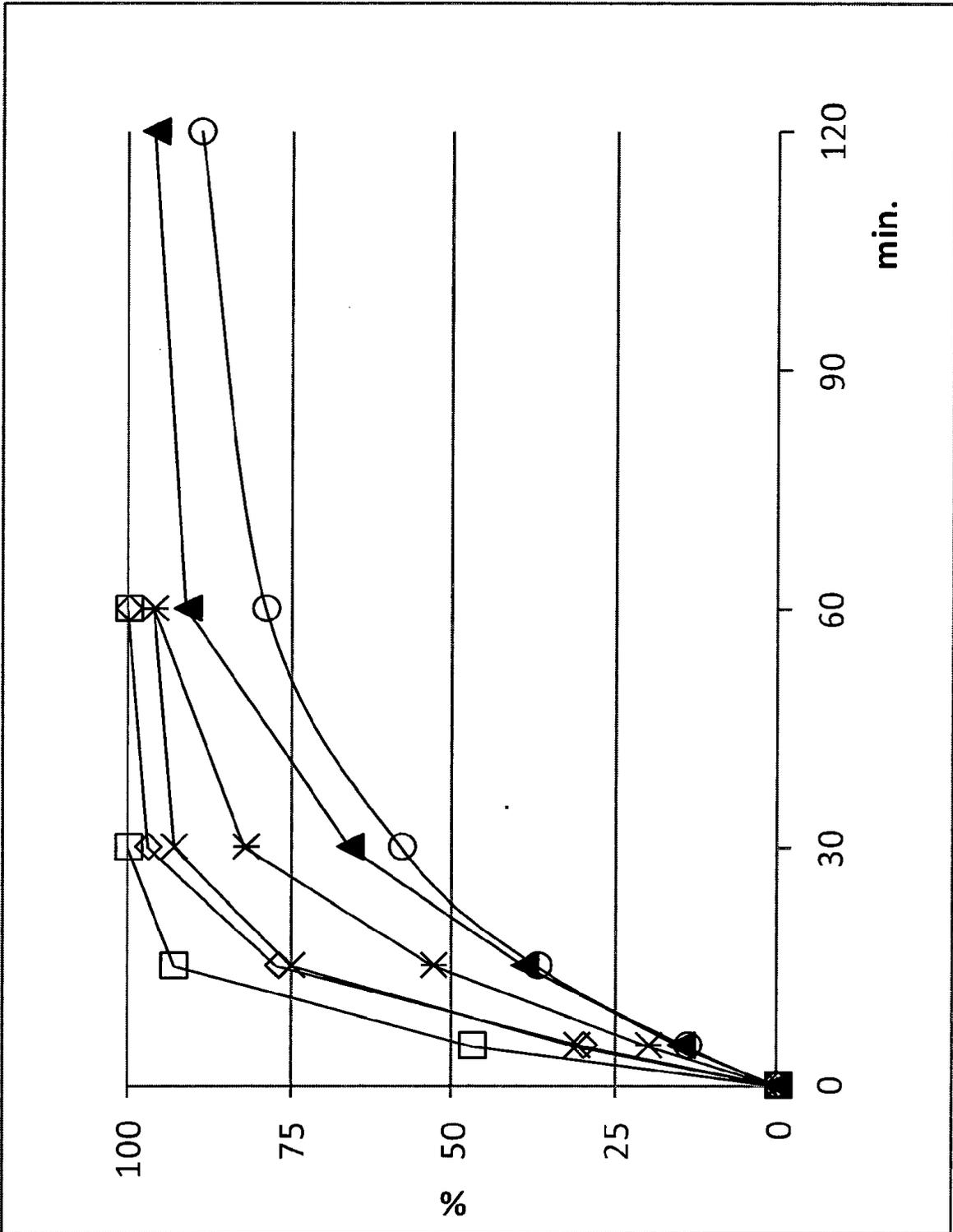


Figura 2

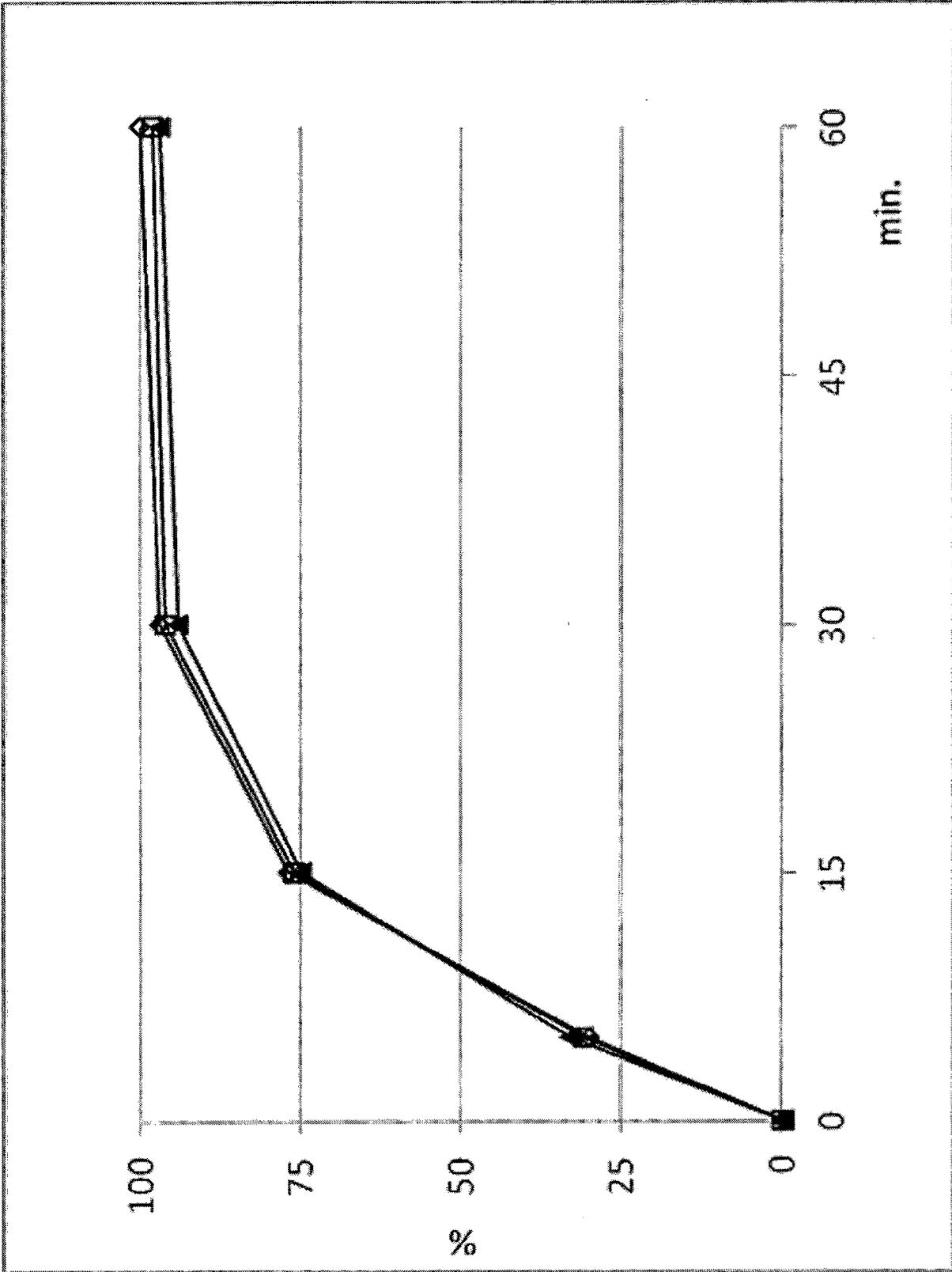


Figura 3

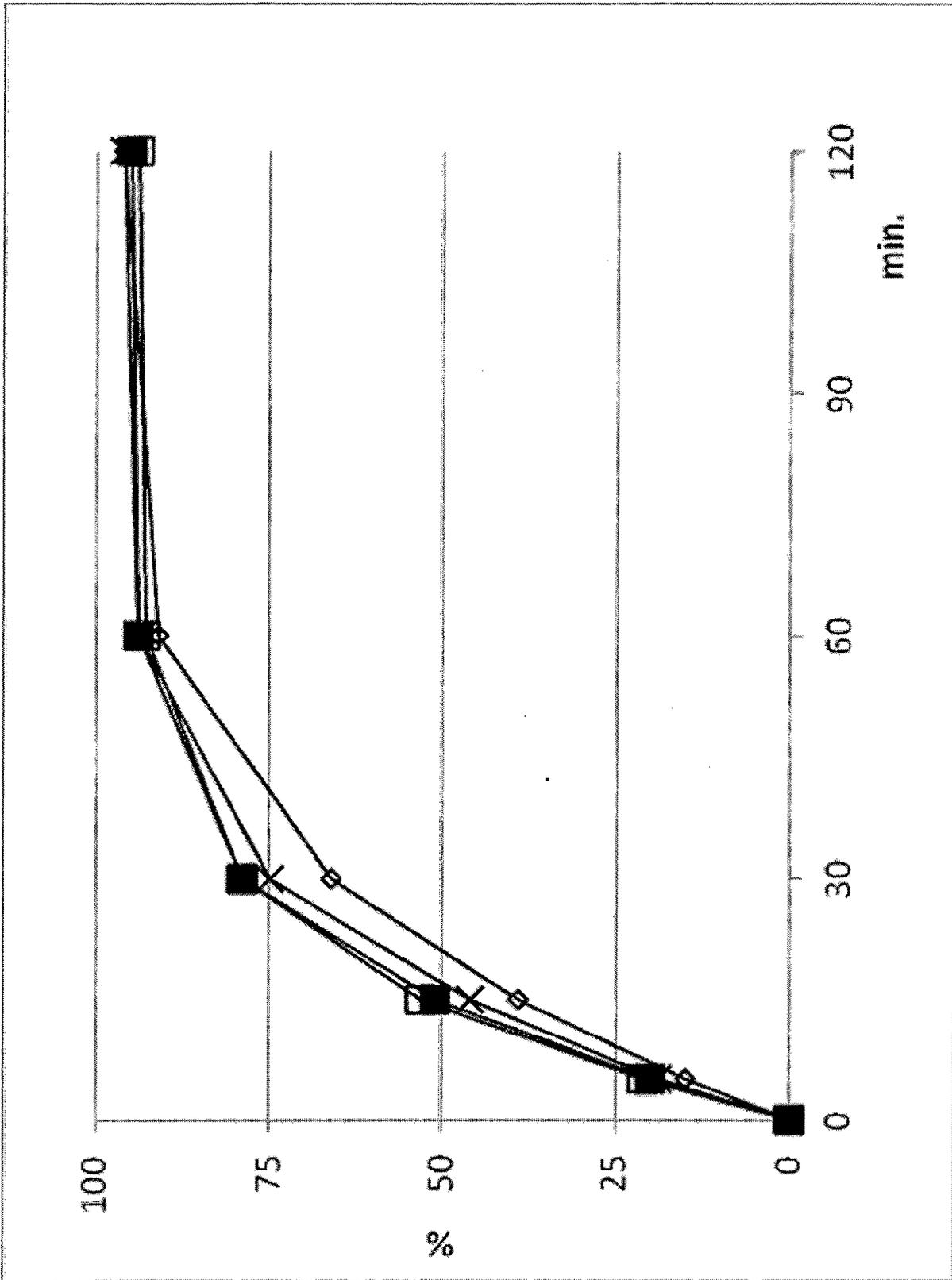


Figura 4

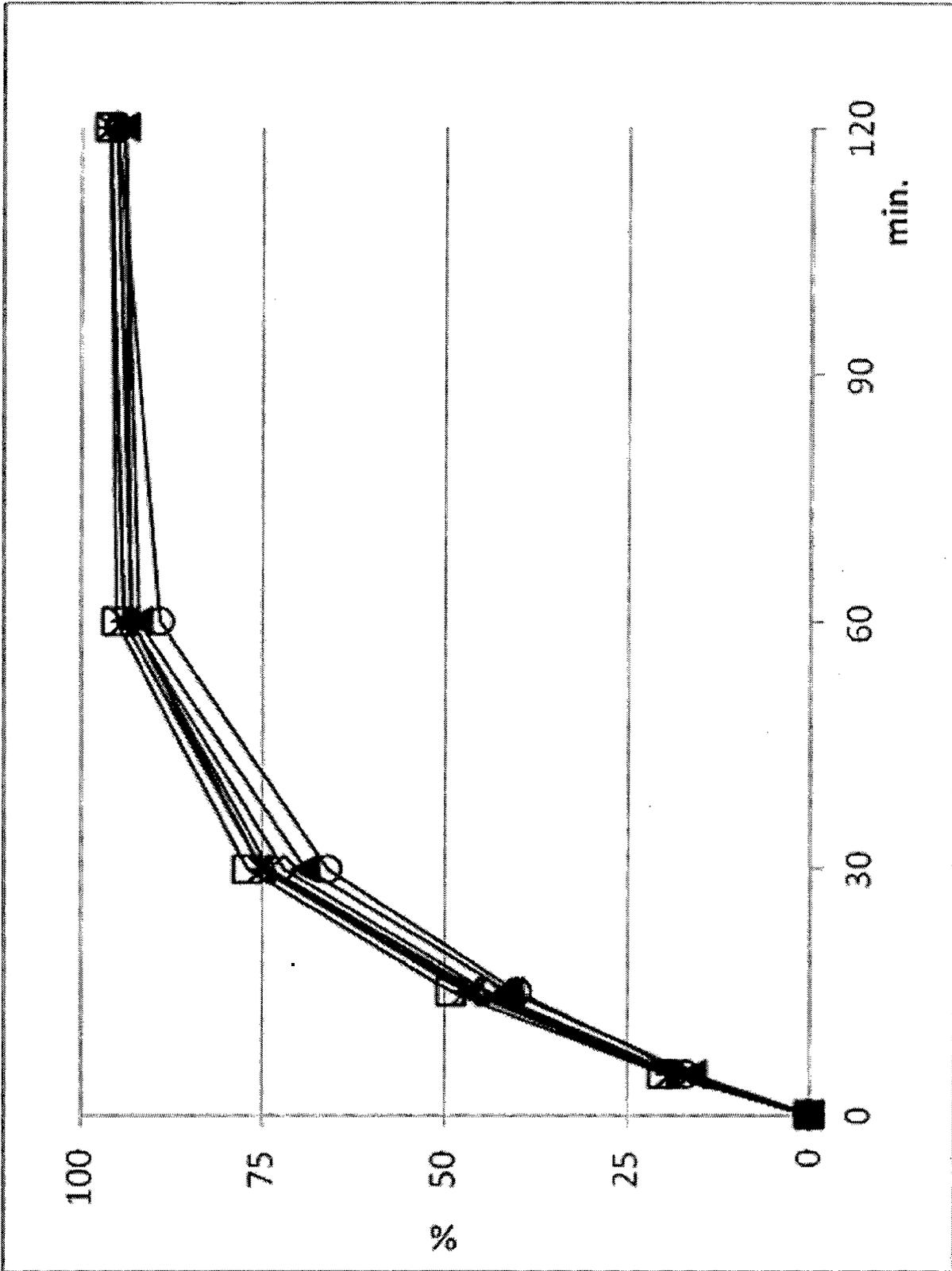


Figura 5

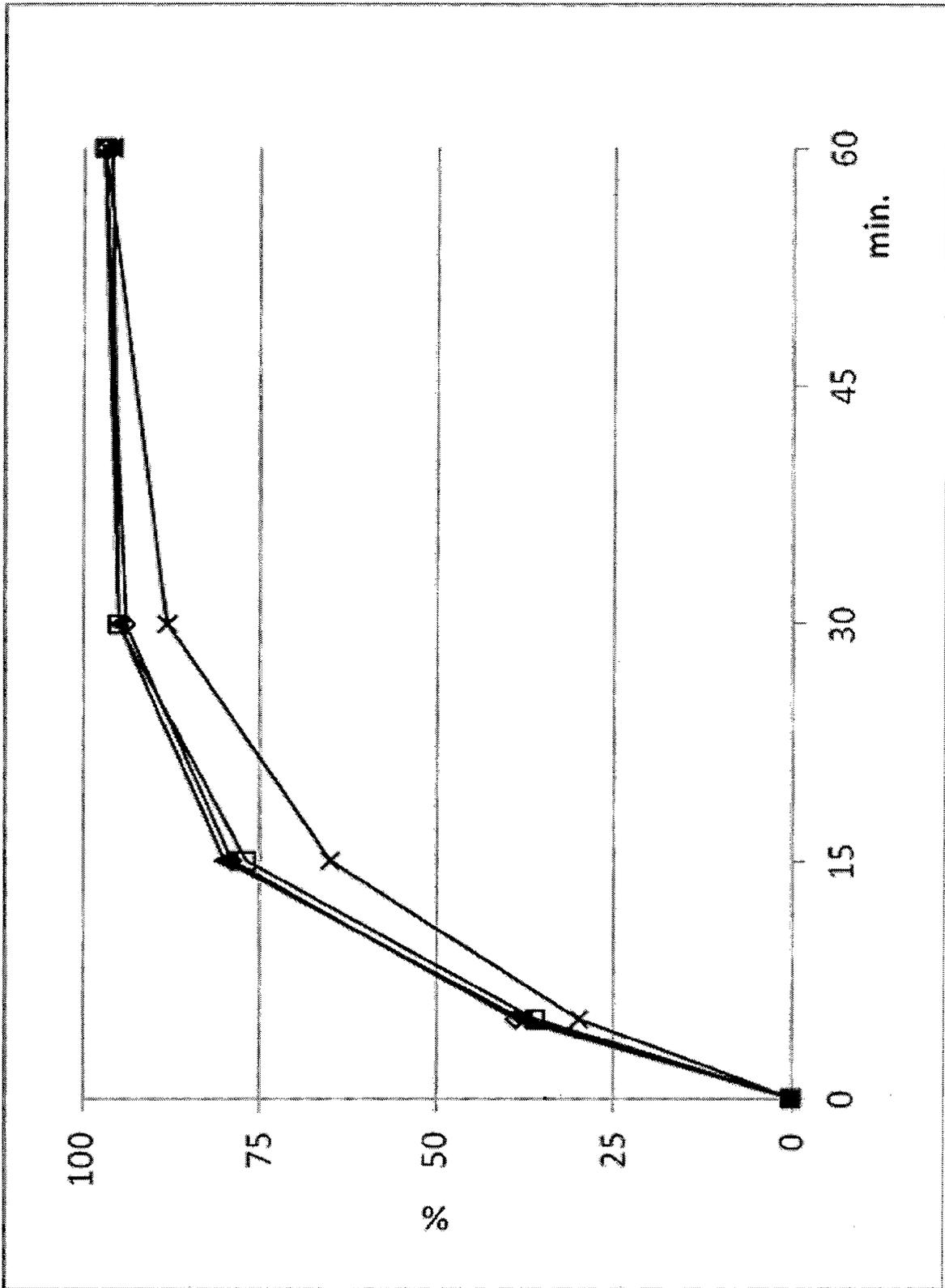


Figura 6