



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 377**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07852968 .2**

96 Fecha de presentación : **26.10.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2076250**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.07.2009**

54

Título: **Celulosa microcristalina coprocesada y alcohol de azúcar como excipiente para formulaciones de comprimidos.**

30

Prioridad: **27.10.2006 US 855066 P**  
**27.10.2006 US 855106 P**  
**08.05.2007 US 928166 P**

73

Titular/es: **FMC CORPORATION**  
**1735 Market Street**  
**Philadelphia, Pennsylvania 19103, US**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**23.05.2011**

72

Inventor/es: **Li, Jian-Xin;**  
**Carlin, Brian y**  
**Ruszkay, Thomas**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**23.05.2011**

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 359 377 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

### Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una composición para el empleo en la fabricación de productos farmacéuticos y, en particular, formas de dosificación sólidas como comprimidos. En especial, esta invención se refiere a la celulosa microcristalina coprocesada (CMC) con un poliol, como manitol, y su empleo en las formulaciones de comprimidos.

### Antecedentes de la invención

10 Las dosis discretas de composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral se administran convenientemente como formulaciones de dosificación sólida, típicamente comprimidos. Además del ingrediente o ingredientes terapéuticos (conocidos normalmente como "principios activos" o "ingredientes farmacéuticos activos"), el comprimido comprende materiales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, conocidos como excipientes, que no son principios activos ni proporcionan un efecto terapéutico, sino que se añaden a la formulación del comprimido con el fin de obtener propiedades específicas que no están relacionadas con la actividad del principio activo.

15 Por ejemplo, en WO00/04862 se revelan formulaciones de comprimidos de liberación inmediata que comprenden gránulos anhidros que comprenden manitol y celulosa microcristalina, además de otros ingredientes como el principio activo mesilato de eprosartan, polivinilpirrolidona y polivinilpirrolidona reticulada.

20 Existen tres métodos generales de preparación de comprimidos: (1) compresión directa o formación de comprimidos; (2) granulación en seco; y (3) granulación en húmedo. En la compresión directa, el material o los materiales en polvo que van a incluirse en el comprimido (incluyendo el principio activo y los excipientes) se mezclan y comprimen directamente sin usar un procesamiento intermedio como la granulación. Pueden usarse los procedimientos de granulación por vía seca cuando el mal flujo o baja densidad a granel de la mezcla de compresión directa impide la compresión directa. El método incluye la mezcla de los ingredientes, la compactación a rodillos o doble compresión de la mezcla, el cribado o molienda en seco del granulado grueso seco, la lubricación y, por último, la compresión de los gránulos lubricados. El procedimiento de granulado en húmedo incluye el mezclado de algunos o todos los ingredientes de la forma de dosificación y la adición posterior de soluciones de un agente aglutinante a los polvos mezclados para obtener una granulación. Posteriormente, la masa húmeda se hace pasar a través de una criba y se seca; esto es, mediante el secado en bandejas, el empleo de un secador de lecho fluido, secador por aspersión, secador de radiofrecuencia, por microondas, vacío, o secador infrarrojo.

30 La compresión directa es un proceso más barato ya que se requieren menos operaciones unitarias que en la granulación en húmedo. Esto implica menos equipo, menor consumo eléctrico, menos espacio, menos tiempo, y menor mano de obra, lo que produce un costo reducido de la producción de comprimidos. Sin embargo, la compresión directa se limita a aquellas situaciones donde la mezcla de compresión posee las características físicas necesarias para la formación de un comprimido farmacéuticamente aceptable. Ya que la formulación del comprimido se comprime para preparar dicho comprimido, la formulación debe poseer características físicas que permiten el procesamiento de esta forma. Entre otras cosas, la formulación del comprimido deberá ser fluyente, deberá lubricarse y, de gran importancia, deberá poseer suficiente aglutinación para asegurar que el comprimido se mantenga intacto después de la compresión.

40 Los comprimidos se forman mediante aplicación de presión a la formulación del comprimido sobre una prensa de comprimidos. Dicha prensa incluye un troquel inferior que encaja en una matriz en la parte inferior y un troquel superior que tiene una forma y dimensión correspondiente, y entra a la cavidad de la matriz desde la parte superior después de llenarse la cavidad de la matriz con la formulación del comprimido. El comprimido se forma mediante la presión aplicada sobre los troqueles superior e inferior. Es importante que la formulación del comprimido fluya sin problemas a la matriz para asegurar un llenado uniforme de dicha matriz y un movimiento continuo de la formulación del comprimido desde su fuente. Además, la eyección del comprimido de la matriz deberá ser completa después de la compresión. Típicamente, se añade un lubricante a la formulación del comprimido para evitar que se pegue a la matriz y hacer que la formulación sea fluyente.

45 Debido a sus características inherentes de compactibilidad, la celulosa microcristalina (CMC) es muy usada como excipiente en las formulaciones de comprimidos. Cuando se emplea celulosa microcristalina en las formulaciones de comprimidos por compresión directa se obtienen buenas propiedades de aglutinación y desintegración. Sin embargo, la celulosa microcristalina puede presentar sensibilidad al lubricante. La sensibilidad al lubricante se refiere a la reducción en el enlace entre las partículas que han sufrido deformación plástica en el polvo debido a la adición del lubricante, lo que ocasiona una reducción en la resistencia o dureza del comprimido. La sensibilidad al lubricante es el cociente de la compactibilidad sin lubricante de la formulación del comprimido entre la compactibilidad con lubricante de la formulación del comprimido.

55 La fabricación de comprimidos ha cambiado gracias a la introducción del proceso de compresión directa y maquinaria de alta velocidad. Estos dos desarrollos han aumentado las demandas sobre la funcionalidad del excipiente en cuanto a sus propiedades de flujo y compresión. Es por esto que se requiere un excipiente con funcionalidades superiores, especialmente una alta compactibilidad, baja sensibilidad al lubricante y bajo perfil de fuerza de eyección que lo convierta en un candidato ideal en las formulaciones de comprimidos, especialmente para la compresión directa.

**RESUMEN DE LA INVENCION**

5 Sorprendentemente, los inventores han descubierto que la CMC coprocesada con un poliol posee una mejor compactibilidad y otras propiedades funcionales deseables para la preparación de formas sólidas de dosificación, como comprimidos, que la CMC o un poliol usados por sí mismos o en combinación en una mezcla física, tal como una mezcla anhidra.

10 En un aspecto, la invención es una composición coprocesada de celulosa microcristalina (CMC) y al menos un poliol, en donde la relación entre la celulosa microcristalina y al menos un poliol es de 99:1 a 1:99. Típicamente, el "al menos" un poliol posee al menos cuatro átomos de carbono. El cociente de compactibilidad de una composición sin lubricar y la de una composición lubricada es de 1,9 o inferior, o 1,8 o inferior, o 1,6 o inferior, cuando la composición lubricada comprende adicionalmente alrededor de 1% de estearato de magnesio. Un poliol preferido es manitol.

15 La composición coprocesada posee funcionalidades superiores. Presenta una compactibilidad mayor, una sensibilidad al lubricante reducida, y un perfil de fuerza de eyección menor, en comparación con los ingredientes individuales de la composición coprocesada, ya sea por sí mismos o como una mezcla anhidra. La composición coprocesada presenta una reactividad reducida hacia los principios activos. Estas propiedades hacen que la composición coprocesada sea un excipiente ideal en las formulaciones de dosificación sólida, como comprimidos, que incluyen uno o más principios activos. La composición coprocesada es especialmente útil como aglutinante en las formulaciones de comprimidos procesadas mediante compresión directa.

20 En otro aspecto, la invención es un método de preparación de la composición coprocesada, y dicho método comprende los siguientes pasos: (a) formación de una suspensión acuosa de celulosa microcristalina, un poliol y, opcionalmente, un modificador del pH, donde la suspensión acuosa posee un contenido de sólidos y temperatura tales que se asegura la disolución del poliol y (b) secado de la suspensión acuosa. Un modificador del pH preferido es el hidróxido de amonio, y un método preferido de secado es el secado por aspersión.

25 En otro aspecto, la invención es una formulación compresible de comprimidos que comprende uno o más principios activos, la composición coprocesada, opcionalmente uno o más excipientes, y opcionalmente uno o más lubricantes. En otro aspecto, la invención es un método de formación de una formulación de dosificación sólida mediante la compresión de la formulación del comprimido. En otro aspecto adicional, la invención es un comprimido o formulación de dosificación sólida formada mediante la compresión de la formulación del comprimido.

**DESCRIPCIÓN BREVE DE LOS DIBUJOS**

30 En las **Figuras 1A** y **1B** se muestran los procesos usados para preparar una composición coprocesada de CMC/manitol.

En la **Figura 2** se muestra el impacto de las condiciones de procesamiento sobre la compactibilidad de la composición coprocesada de CMC/manitol.

En la **Figura 3** se muestra el perfil de compactación de composiciones coprocesadas y mezcladas de 75% CMC/25% manitol lubricadas con 2% estearato de magnesio.

35 En la **Figura 4** se muestra el perfil de compactación de composiciones coprocesadas y mezcladas de 50% CMC/50% manitol lubricadas con 2% de estearato de magnesio.

En la **Figura 5** se muestra el perfil de compactación de composiciones coprocesadas y mezcladas de 25% CMC/75% manitol lubricadas con 2% de estearato de magnesio.

40 En la **Figura 6** se muestra el coeficiente de compactación (compactibilidad) de composiciones coprocesadas y mezcladas de CMC/manitol lubricadas con 2% de estearato de magnesio como función del contenido de manitol.

**DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

45 A menos que el contexto indique lo contrario, en la especificación y reivindicaciones los términos principio activo, excipiente, lubricante, poliol, derivado de la celulosa, modificador del pH y otros términos similares también incluyen mezclas de dichos materiales. A menos que se especifique lo contrario, todos los porcentajes dados son porcentajes en peso y todas las temperaturas se dan en grados centígrados (grados Celsius).

*Celulosa microcristalina*

50 La celulosa microcristalina (CMC) es una celulosa purificada, parcialmente despolimerizada, que puede obtenerse mediante la hidrólisis de diversas fuentes de celulosa, como por ejemplo madera, pulpas de madera como pulpas blanqueadas al sulfato y pulpas al sulfato, algodón, lino, sisal, fibras blandas o duras, formas regeneradas de celulosa, cascarilla de soja, hojas de maíz o cascarilla de nueces. Es un polvo blanco, inodoro, insípido, relativamente fluyente que es insoluble en agua, disolventes orgánicos, álcalis diluidos y ácidos diluidos.

5 Puede llevarse a cabo la hidrólisis mediante diversos métodos reconocidos. Generalmente, la fuente de la celulosa, preferiblemente una fuente de alfa-celulosa, en la forma de una pulpa de plantas fibrosas, se trata con un ácido mineral, preferiblemente ácido clorhídrico. El ácido ataca selectivamente las regiones menos ordenadas de la cadena polimérica de celulosa, dejando las regiones más cristalinas, que constituyen la celulosa microcristalina. La CMC se separa de la mezcla de reacción y se lava para eliminar los productos secundarios. La masa húmeda producida, que contiene generalmente un 40-60% en peso de humedad, recibe varios nombres, incluyendo celulosa hidrolizada, celulosa microcristalina, torta húmeda de celulosa microcristalina o simplemente torta húmeda. La preparación de la celulosa microcristalina se revela en Battista, patentes norteamericanas n° 2.978.446 y 3.146.168.

10 La celulosa microcristalina se vende comercialmente bajo la marca EMCOCEL® por Edward Mendell Co., Inc. y como AVICEL® por FMC Corp. Se venden diversos grados de celulosa microcristalina que varían en el tamaño de partícula, densidad y contenido de humedad, por ejemplo AVICEL® PH-101, PH-102, PH-103, PH-105, PH-112, PH-113, PH-200, PH-301 y PH-302.

#### *Poliol*

15 El término polioliol se refiere a los alcoholes polihidroxicos que incluyen polioliol acíclicos o alicíclicos. Los polioliol acíclicos tienen la fórmula general  $C_nH_{n+2}(OH)_n$ . Por ejemplo, los polioliol típicos incluyen manitol, sorbitol, xilitol, lactitol, isomaltitol, maltitol, eritritol y treitol. Los polioliol preferidos son los que contienen entre cuatro y seis átomos de carbono (esto es, n es 4 a 6), especialmente cinco o seis átomos de carbono (n es 5 ó 6).

20 Un polioliol especialmente preferido es manitol [(C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>(OH)<sub>6</sub>)] [(2R, 3R, 4R, 5R)-hexano,1,2,3,4,5,6-hexol] [CAS N° 69-65-8]. El manitol no es hidrosópico, produce soluciones con una viscosidad relativamente baja, y tiene un punto de fusión relativamente alto (alrededor de 167-170°C). Estas propiedades permiten que las suspensiones acuosas de celulosa microcristalina/manitol puedan secarse fácilmente por aspersión para producir composiciones coprocesadas de celulosa microcristalina/manitol.

#### *Composición coprocesada*

25 La composición coprocesada está integrada esencialmente por dos componentes, celulosa microcristalina y al menos un polioliol. Los dos componentes están presentes en una relación de peso de aproximadamente 99:1 a 1:99 de celulosa microcristalina:polioliol, típicamente alrededor de 70:30 a 95:5, más típicamente alrededor de 75:25 a 95:5. También podrían estar presentes pequeñas cantidades de agua. El contenido de humedad es de aproximadamente 0,5% a 15% en peso, preferiblemente alrededor de 2,5% a 6% en peso, y más preferiblemente entre 3,0% y 5% en peso.

30 La composición coprocesada es una composición formada por partículas que tiene un tamaño de partícula medio de unas 20 micras a 1000 micras. El tamaño de partículas medio es típicamente de 50 micras a 200 micras, más típicamente de 70 micras a 120 micras, y aún más típicamente de 80 micras a 110 micras, por ejemplo, unas 90 micras. La densidad aparente suelta de la composición coprocesada es típicamente menor o igual a 0,60 g/cm<sup>3</sup>. La densidad aparente suelta de la composición coprocesada, con una relación componente de 70:30 a 95:5 de celulosa:manitol, por ejemplo, es típicamente alrededor de 0,35-0,45 g/cm<sup>3</sup>. El pH es aproximadamente 3,0 a 8,5, preferiblemente aproximadamente neutro.

35 La composición coprocesada posee atributos deseables de actuación que no se observan en la mezcla anhidra correspondiente de celulosa microcristalina y el polioliol. No se comprende totalmente la razón de ello. Sin limitarnos a cualquier teoría o explicación, parece que mediante el coprocesamiento se produce una composición en la que los dos componentes esenciales están asociados íntimamente entre sí. Esta asociación íntima o mezcla de la celulosa microcristalina y el polioliol no puede obtenerse mediante un mezclado en seco de estos materiales, sino que se requiere su coprocesamiento como una suspensión o mezcla acuosa, antes de secar dicha suspensión.

40 La compactibilidad de la composición coprocesada es comparable favorablemente con la de las celulosas microcristalinas comerciales. La compactibilidad se define como la pendiente del diagrama de dureza del comprimido (conocido ocasionalmente como resistencia a la tracción) contra la fuerza de compresión. Se desea que la compactibilidad de un excipiente sea alta, ya que entonces podrían usarse niveles más bajos del excipiente en la preparación de los comprimidos, y simultáneamente usarse cantidades mayores del principio activo, sin comprometer las características de actuación del comprimido.

45 La dureza o resistencia a la tracción que se requiere generalmente con los comprimidos es de 2 MPa. Aunque los valores de dureza medidos para las composiciones coprocesadas son típicamente mayores que este valor, estos valores se determinaron con comprimidos compactos que sólo contenían la composición no formulada. Se espera que los valores de dureza de los comprimidos formulados, que comprenden otros ingredientes, sean ligeramente inferiores.

50 La composición coprocesada de celulosa microcristalina/poliooliol tiene una menor sensibilidad al lubricante, y su perfil de compactación resulta relativamente menos afectado al usarse con lubricantes. En contraste, el perfil de compresión de la celulosa microcristalina por sí mismo demuestra una mayor sensibilidad al lubricante, requiriéndose fuerzas de compresión más altas para producir la misma dureza del comprimido que en el caso de los comprimidos sin lubricante equivalentes. En muchos casos, el simple aumento en la fuerza de compresión no compensaría la compactibilidad

reducida debido a la adición del lubricante. Las características de flujo de la composición coprocesada son buenas, y por lo tanto ideales para el equipo de alta velocidad para la producción de comprimidos por compresión directa.

Se define la sensibilidad al lubricante como el cociente entre la compactibilidad de una composición sin lubricante y la compactibilidad de la composición con lubricante. Típicamente, las composiciones coprocesadas de celulosa microcristalina/poliol presentan una sensibilidad al lubricante de 1,9 o inferior, típicamente 1,8 o inferior, cuando la composición lubricada comprende alrededor de un 1% de lubricante de estearato de magnesio.

#### *Coprocesamiento*

En el proceso de preparación de la composición coprocesada se forma una suspensión acuosa bien dispersada de celulosa microcristalina y un polioliol, por ejemplo, manitol. La suspensión podría formarse usando una torta húmeda de celulosa microcristalina formada durante el paso de hidrólisis en la fabricación de la celulosa microcristalina, o podría formarse mediante la resuspensión de la celulosa microcristalina anhidra. Se ajustan las cantidades relativas de los dos componentes en la suspensión hasta obtener la relación específica de peso deseada en la composición coprocesada anhidra final. En algunos casos, podría ser deseable formar la suspensión bajo condiciones de bajo cizallamiento.

Después, la suspensión acuosa se seca eliminando el agua para producir la composición coprocesada. Preferentemente, la suspensión se seca usando técnicas de secado por aspersión, muy conocidas en el campo. Sin embargo, también pueden emplearse otras técnicas de secado, como secado instantáneo, secado anular, secado en bandeja, secado al vacío, secado por radiofrecuencia y secado por microondas.

La celulosa microcristalina es preferiblemente una torta húmeda proveniente de un proceso de fabricación convencional de celulosa microcristalina. La torta húmeda es una celulosa microcristalina que no se ha secado todavía para producir una celulosa microcristalina convencional en la forma de un polvo fluyente. El tamaño de partícula de la celulosa microcristalina usada en la suspensión acuosa es normalmente la que se encuentra en la fabricación de la celulosa microcristalina convencional. Puede hacerse el ajuste del pH de la torta húmeda antes, durante o después de la adición del polioliol, preferiblemente antes, como representante de los procesos de fabricación de la CMC convencional.

La suspensión acuosa de estos dos componentes puede prepararse de diversas formas. Podría introducirse el polioliol a la suspensión de celulosa microcristalina como un sólido o disuelto previamente en agua. Típicamente, la concentración de sólidos es 5-25% en peso de celulosa microcristalina, preferiblemente 10-20% en peso de celulosa microcristalina. La cantidad exacta de polioliol que deberá añadirse depende del contenido de celulosa microcristalina en la suspensión y la relación deseada de los dos componentes en la composición coprocesada. También podrá añadirse agua si se requiere una suspensión más diluida.

El contenido total de sólidos de la suspensión acuosa es preferiblemente al menos 10% en peso, en base al peso total de la suspensión, y es más preferiblemente al menos 20% en peso de sólidos. Son deseables los niveles de contenido de sólidos más altos ya que obviamente se reducirá la cantidad de agua que deberá eliminarse durante el paso de secado. El límite superior del contenido de sólidos en la suspensión acuosa se determina normalmente mediante las restricciones de operación del aparato de secado empleado. Con el procedimiento preferido de secado por aspersión, los contenidos de sólidos de 20-30% en peso son representativos de las suspensiones acuosas que pueden procesarse fácilmente. Pueden usarse temperaturas ambiente o elevadas de la suspensión, entre 10-80°C, y con ciertos equipos de secado podrían desearse temperaturas más altas de la suspensión.

El secado de la suspensión acuosa bien dispersada se logra preferiblemente mediante secado por aspersión. Podrá usarse un equipo convencional de secado por aspersión. Los procedimientos operativos en la técnica de secado por aspersión con los que aquellos versados en las técnicas estarán familiarizados son aplicables durante el paso de secado por aspersión en este proceso. Normalmente se emplea una temperatura de salida más seca para controlar el nivel de humedad residual obtenida en la composición coprocesada.

Dependiendo de la cantidad y tipo de secado, la concentración de la celulosa microcristalina y polioliol en la suspensión de la composición coprocesada tendrán diferentes tamaños de partícula, densidades, pH y contenido de humedad. Es por esta razón que el paso de secado en el procedimiento de coprocesamiento es especialmente crítico, y ésta es la razón por la que el secado por aspersión es el método preferido para realizar el paso de secado.

El secado por aspersión de la suspensión acuosa bien dispersada produce una composición coprocesada que tiene una densidad aparente suelta de menos o igual a 0,60 g/cm<sup>3</sup>, adecuadamente entre 0,20 g/cm<sup>3</sup> y 0,60 g/cm<sup>3</sup>. Esto produce una composición que tiene una compactibilidad preferida en presencia del lubricante en comparación con una mezcla anhidra de los materiales o el granulado húmedo correspondiente. La densidad aparente suelta podrá ser inferior a 0,55 g/cm<sup>3</sup>, inferior a 0,50 g/cm<sup>3</sup>, inferior a 0,45 g/cm<sup>3</sup>, inferior a 0,40 g/cm<sup>3</sup>, inferior a 0,35 g/cm<sup>3</sup>, inferior a 0,30 g/cm<sup>3</sup> e inferior a 0,25 g/cm<sup>3</sup>.

La composición coprocesada recuperada después de la operación de secado está formada por partículas sólidas fluyentes. El tamaño de partícula del producto depende de la configuración del secador por aspersión, que aquellos versados en la técnica podrán controlar, por ejemplo, ajustando las velocidades de alimentación y las velocidades del disco de atomización durante el secado por atomización.

*Formulaciones sólidas de dosificación*

La forma sólida de dosificación consiste esencialmente en la composición coprocesada de la invención, uno o más principios activos, opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente uno o más lubricantes farmacéuticamente aceptables. Las formulaciones típicas de comprimidos se preparan combinando el principio o principios activos con al menos un excipiente, si se emplea, y al menos un lubricante, si se emplea, siguiendo las técnicas convencionales de formulación farmacéutica. Para preparar una forma sólida de dosificación, o comprimido, mediante compactación directa, la formulación del comprimido deberá tener las características físicas necesarias. Entre otras cosas, la formulación del comprimido deberá ser fluvente, lubricada y, de gran importancia, deberá poseer una compactabilidad suficiente para asegurar que la forma sólida de dosificación permanece intacta después de la compactación, y es lo suficientemente resistente para pasar a través de los procedimientos posteriores, como manipulación, recubrimiento y empaque.

El comprimido se forma mediante la aplicación de presión a la formulación del mismo sobre una prensa de comprimidos. Dicha prensa incluye un troquel inferior que encaja en una matriz en la parte inferior y un troquel superior que tiene una forma y dimensión correspondientes y que entra a la cavidad de la matriz desde la parte superior después de que se llena la cavidad de la matriz con la formulación del comprimido. El comprimido se forma mediante la presión aplicada sobre los troqueles superior e inferior. Es importante que la formulación del comprimido fluya sin problemas a la matriz para asegurar un llenado uniforme de dicha matriz y un movimiento continuo de la formulación del comprimido desde su fuente, por ejemplo, una tolva de alimentación. La lubricidad de la formulación del comprimido es fundamental en la preparación de las formas sólidas de dosificación, ya que el material comprimido debe liberarse fácilmente de las caras del troquel. Además, después de la compresión, el comprimido deberá expulsarse completamente de la matriz.

Ya que los principios activos no siempre poseen estas propiedades, se han desarrollado métodos de formulación de los comprimidos para impartir estas características deseables a la formulación del comprimido. Típicamente, la formulación del comprimido comprende uno o más aditivos, o excipientes, que imparten las propiedades deseadas de flujo libre, lubricación y propiedades de enlace a la formulación del comprimido.

Los excipientes no deberán acelerar la degradación química y/o física del principio activo ni deberán interferir con su disponibilidad biológica. Los excipientes deberán ser fisiológicamente inertes y no deberán interferir involuntariamente con la desintegración del comprimido o disolución del principio activo. Deberán mostrar baja sensibilidad al lubricante y asegurar una homogeneidad aceptable del contenido del principio activo. Se seleccionan excipientes típicos entre el grupo formado por desintegrantes, fluidificantes, cargas, diluyentes, colorantes, saborizantes, estabilizadores y lubricantes. La selección de los excipientes y la composición de la formulación del comprimido dependen del principio activo, la cantidad del mismo en la formulación, el tipo de comprimido, las características deseadas de la formulación del comprimido y el comprimido producido, así como del proceso de fabricación empleado. Los excipientes para las formulaciones granuladas anhidras deberán poseer un buen potencial de recompactibilidad y dilución para permitir la compactación de los gránulos en un comprimido. Éstos incluyen la liberación rápida, mediante la cual el fármaco se disuelve en un tiempo muy reducido, la liberación inmediata y la liberación modificada, lo que incluye la mayoría de los comprimidos administrados por vía oral que se ingieren.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables son reconocidos entre aquellos versados en las técnicas y se revelan, por ejemplo, en Staniforth, patente EE.UU. nº 6.936.277, y Lee, patente EE.UU. nº 6.936.628. Se añade CMC para mejorar la compactabilidad de los comprimidos. Se añaden excipientes tales como diluyentes, aglomerantes, fluidificantes y lubricantes como ayudas al procesamiento para hacer que la operación de producción de comprimidos sea más efectiva. Otros tipos de excipientes aumentan o retardan la velocidad de desintegración del comprimido, mejoran su sabor (por ej., edulcorantes) o le imparten un color o sabor.

Los lubricantes se añaden típicamente para evitar que la formulación se pegue a los troqueles durante la fabricación de los comprimidos. Los lubricantes usados normalmente incluyen estearato de magnesio y estearato de calcio. Los lubricantes comprenden típicamente entre 0,5% en peso y 3,0% en peso de la formulación. Los antiadherentes evitan que la formulación del comprimido se pegue a la cara del troquel y pared de la matriz. Se usan en combinación con estearato de magnesio cuando la adhesión resulta problemática. Los antiadherentes usados comúnmente son almidón de maíz y talco.

Los diluyentes, cargas o agentes volumétricos se añaden frecuentemente para aumentar el peso a granel del material para producir los comprimidos con el fin de que éstos tengan un tamaño práctico. Frecuentemente esto es necesario cuando la dosis del principio activo es relativamente pequeña. Las cargas típicas incluyen lactosa, fosfato dicálcico, carbonato de calcio, celulosa en polvo, dextratos, manitol, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de ellos. También se usan como carga los polioles, como sorbitol, manitol y xilitol, especialmente en las formulaciones de comprimidos masticables. Las diferencias más significativas entre sorbitol y manitol son la higroscopicidad y solubilidad. El sorbitol es higroscópico por encima del 65% de humedad relativa y el manitol no es higroscópico. La solubilidad acuosa del sorbitol es mayor que la del manitol.

Se añaden aglomerantes para impartir cualidades cohesivas al material o materiales en polvo. Los aglomerantes usados comúnmente incluyen almidón, celulosa microcristalina y azúcares como sacarosa, glucosa, dextrosa y lactosa. Los estabilizantes reducen la velocidad a la cual se descompone el principio activo. Los estabilizantes típicos son

- antioxidantes como ácido ascórbico. Frecuentemente, los desintegrantes se añaden para asegurar una velocidad aceptable de disolución del comprimido en el ambiente de uso (por ejemplo, el tracto intestinal). El desintegrante fragmenta los comprimidos y gránulos en partículas de principio activo y excipientes. Aunque la CMC y el almidón parcialmente pregelatinizado se usan frecuentemente en formulaciones para realizar tanto las funciones de compactación y desintegración, es frecuentemente necesario añadir super-desintegrantes como croscarmelosa sódica, almidón glicolato sódico, o crospovidona.
- Los fluidificantes se usan en las formulaciones de comprimidos para mejorar el flujo. Se usan más frecuentemente en mezclas anhidras que en formulaciones granuladas húmedas. Debido a la forma y tamaño de las partículas, los fluidificantes mejoran el flujo en bajas concentraciones. Se mezclan en la formulación final del comprimido en forma anhidra. Los fluidificantes usados más comúnmente son estearatos de metales alcalinos, dióxido de sílice coloidal (CAB-O-SIL®, SYLOID®, AEROSIL®) y talco.
- Pueden impartirse características deseables a los comprimidos usando colorantes (esto es, colorantes y pigmentos), edulcorantes naturales o artificiales, y aromatizantes. Podrán también estar presentes los agentes humectantes, también conocidos como tensoactivos. También puede recubrirse el comprimido.
- El tamaño de los comprimidos redondos es típicamente de 50 mg a 500 mg y, por lo que respecta a los comprimidos en forma de cápsulas, de 200 mg a 1200 mg. Sin embargo, otras formulaciones preparadas según la invención podrían tener formas adecuadas para otros usos y lugares, como otras cavidades corporales, por ejemplo, cavidades periodontales, heridas quirúrgicas y vagina. En ciertos usos, como comprimidos masticables, pastillas antiácidas, comprimidos vaginales e implantes, el comprimido puede ser más grande.
- La composición también es adecuada para usarse en el proceso NRobe® para preparar formas sólidas de dosificación. Dichas formas para el proceso NRobe® se preparan compactando ligeramente una formulación de comprimido o formulación granular para formar un compacto del polvo y cubrirlo con una película. Los métodos y aparatos para formar las formas sólidas de dosificación cubiertas se revelan en WO 03/096963, WO 2005/030115, WO 2005/030116, WO 2005/030379 y WO 2006/032828.

#### **APLICABILIDAD INDUSTRIAL**

- Las composiciones coprocesadas de la invención son excipientes ideales para las formulaciones sólidas de dosificación, como comprimidos, que comprenden uno o más principios activos. Son particularmente útiles como aglomerantes en formulaciones preparadas mediante compresión directa. Aunque se emplean principalmente en aplicaciones farmacéuticas/veterinarias, estas tecnologías de comprimidos pueden usarse en otras áreas, como agricultura, alimentos, cosméticos y otras aplicaciones industriales. Con frecuencia, la estabilidad del principio o principios activos en un comprimido que comprende una composición coprocesada de la invención es mayor que la estabilidad del principio o principios activos en un comprimido que comprende el mismo porcentaje en peso de una mezcla anhidra no coprocesada de celulosa microcristalina y al menos un poliol, donde la mezcla anhidra tiene la misma relación en peso entre la celulosa microcristalina y el "al menos" un poliol como la composición coprocesada.
- Pueden observarse las propiedades ventajosas de esta invención con referencia a los siguientes ejemplos, los que ilustran pero no limitan la invención.

#### **EJEMPLOS**

##### **Glosario**

AVICEL® PH-102	Celulosa microcristalina (FMC, Filadelfia, EE.UU.)
Lactosa monohidrato NF	(Foremost Farms, Sparta, Wisconsin, EE.UU.)
Estearato de magnesio	(Mallinckrodt, San Luis, Montana, EE.UU.)
PEARLITOL® 100 SD	Manitol granular (100 micras) (Roquette Freres, Lestrem, Francia)
PEARLITOL® 300 DC	Manitol granular (250 micras) (Roquette Freres, Lestrem, Francia)
PEARLITOL® 400 DC	Manitol granular (360 micras) (Roquette Freres, Lestrem, Francia)
PEARLITOL® 500 DC	Manitol granular (520 micras) (Roquette Freres, Lestrem, Francia)
PROSOLV® 90	Celulosa microcristalina silificada (JRS Pharma, Patterson, Nueva York, EE.UU.)

### Procedimientos generales

5 En los ejemplos se indica la preparación de diversas composiciones de celulosa microcristalina/polio. Los comprimidos se prepararon usando cada una de las composiciones y se analizó su compactibilidad, sensibilidad al lubricante y perfiles de eyección y se compararon con los de comprimidos preparados con mezclas anhidras simples de CMC y manitol, así como con controles preparados con 100% CMC, manitol y otros productos excipientes coprocesados.

10 En los siguientes ejemplos, las composiciones coprocesadas se compararon con las mezclas correspondientes de la misma composición donde las mezclas se prepararon mediante el mezclado simple en seco de los componentes separados del polvo. PAS y DAS son la pérdida al secar y la densidad aparente suelta, respectivamente. La densidad aparente suelta determinada mediante el método 2 de la USP 27 <616> (volúmetro de Scott ASTM B329-90) es la densidad mínima (g/cm<sup>3</sup>) del polvo vertido en ausencia de consolidación (por ejemplo, vibración). La compactibilidad se refiere a la pendiente de la gráfica de compactación de dureza contra fuerza de compactación. Se informa de la fuerza de compactación (kN) o fuerza de compresión (kN) en lugar de la presión de compactación (MPa). Sin embargo, ya que todas las determinaciones se hicieron usando las mismas herramientas, la fuerza de compactación y la presión de compactación son directamente proporcionales en todas las mediciones.

15 La sensibilidad al lubricante puede cuantificarse mediante el cociente entre la compactibilidad sin lubricante y la compactibilidad con lubricante. Se determinó la friabilidad o desintegración usando un lote de veinte comprimidos en un desintegrador Vankel. Se determinó el peso inicialmente y después de períodos de 5 minutos hasta los 30 minutos. Se declara la friabilidad como el porcentaje de pérdida de peso. El tiempo de desintegración se determinó usando un sistema de prueba de desintegración QC-21 siguiendo los métodos dados en la USP y usando seis comprimidos en  
20 agua desionizada a 37°C.

#### Ejemplo 1

25 En este ejemplo se ilustra la formación de una composición coprocesada de celulosa microcristalina/polio mediante dos procesos diferentes. En la **Figura 1A** se muestra el Proceso 1, un proceso en frío con pH bajo. Se usa agua a temperatura ambiente e incluye la adición de una torta húmeda ácida de CMC a una solución de manitol para formar una mezcla de CMC y manitol ("MCMC"), la que, opcionalmente, se neutraliza con hidróxido de amonio. La suspensión producida ("MCMC neutra fría") se seca por aspersión. En la **Figura 1B** se muestra el Proceso 2, un proceso en caliente con pH neutro. La torta húmeda ácida de CMC se añade a agua a 70°C y, en caso necesario, se neutraliza con hidróxido de amonio. Después se añade una solución de manitol a 70°C a la suspensión neutralizada de CMC. La suspensión producida ("MCMC neutra caliente") se seca por aspersión.

30 En la **Figura 2** se muestran los perfiles de compactación de las composiciones de 90% CMC/10% manitol producidas mediante estos procesos. No se observan diferencias significativas en la compactibilidad de las muestras preparadas mediante los procesos 1 y 2.

#### Ejemplo 2

35 En este ejemplo se ilustra la evaluación de las muestras coprocesadas de CMC/polio preparadas mediante el Proceso 1 del Ejemplo 1. Se coprocesaron la CMC (torta húmeda grado PH) y manitol (grado USP/NF) en la forma descrita en el Proceso 1 del Ejemplo 1. Se produjeron las muestras con el contenido de sólidos a granel necesario para solubilizar todo el manitol en cada lote (solubilidad del manitol en agua, aproximadamente 18% sólidos a 25°C, con un pH de 5,2). Se produjeron seis muestras y se secaron por aspersión en una secadora Bowen de 2,44 m usando condiciones estándar de operación de la CMC. La temperatura de entrada fue de 198-232°C y la de salida 82-118°C. Se produjeron  
40 muestras con 25%, 50% y 75% de manitol a dos niveles de pH de 3,7 (sin neutralizar) y 5,8 (neutralizada con NH<sub>4</sub>OH a pH 8). En la Tabla 1 se resumen las propiedades físicas de las muestras.

Tabla 1

Muestra nº	Manitol (%)	PAS <sup>a</sup> (%)	> 200 mallas (75 µm) (%)	DAS <sup>b</sup> (g/ml)	pH
1-1	25	2,7	7	0,39	3,7
1-2	50	1,7	10	0,47	3,5
1-3	75	1,3	5	0,45	3,4
1-4	25	1,8	8	0,41	5,7
1-5	50	1,4	3	0,48	5,8
1-6	75	1,1	3	0,47	6,1

<sup>a</sup> Pérdida al secar

45 <sup>b</sup> Densidad aparente suelta



**Ejemplo 3**

Se produjeron cinco muestras adicionales de la composición coprocesada de CMC/manitol como se describe en el Ejemplo 2. Las muestras se produjeron con 0, 5, 10, 15 y 20% manitol a pH 6,0. En la Tabla 2 se resumen las propiedades físicas de las muestras.

5

Tabla 2

Muestra nº	Manitol (%)	PAS (%)	> 200 mallas (75 µm) (%)	DAS (g/ml)	pH
2-1	0	3,0	15	0,38	5,7
2-2	5	2,7	18	0,35	6,1
2-3	10	2,8	21	0,37	6,1
2-4	15	2,3	24	0,38	6,1
2-5	20	2,3	21	0,40	6,1

**Ejemplo 4**

Para identificar el nivel más bajo de manitol requerido para reducir la sensibilidad al lubricante, se prepararon tres muestras adicionales de la composición coprocesada de CMC/manitol como se describe en el Ejemplo 2. Las muestras se produjeron con 0,5, 1,0, y 2,5% manitol a pH 6. En la Tabla 3 se resumen las propiedades físicas de las muestras.

10

Tabla 3

Muestra nº	Manitol (%)	PAS (%)	> 200 mallas (75 µm) (%)	DAS (g/ml)	pH
3-1	0,5	3,4	21	0,40	6,1
3-2	1,0	3,0	25	0,38	6,1
3-3	2,5	3,2	31	0,37	6,1

**Ejemplo 5**

En este ejemplo se comparan las propiedades de la composición coprocesada de CMC/manitol lubricada y sin lubricar con las de las mezclas correspondientes de CMC/manitol.

15

La compactibilidad y sensibilidad al lubricante de la composición coprocesada de CMC/manitol determinadas siguiendo el Ejemplo 1 se compararon con las de las mezclas correspondientes. Se prepararon 1,5 kg de mezclas sin lubricar mezclando CMC y manitol en un mezclador tipo V durante 4 min. Las mezclas y composiciones coprocesadas se lubricaron con 2% estearato de magnesio mezclando en un mezclador tipo V durante 2 min. Los lotes se comprimieron para formar comprimidos de 400 mg con una herramienta cóncava estándar de 1,1 cm (diámetro) ("quarter set") usando una prensa de producción de comprimidos Instrumented Stokes 512. Se determinó la dureza usando un medidor de dureza Schleuniger 6D. En la Tabla 4 se resumen los resultados de la producción de comprimidos para el Ejemplo 5. La composición coprocesada con 50% y 75% manitol sólo pudo comprimirse para formar comprimidos mediante la adición de un lubricante. La composición coprocesada con 25% manitol se comprimió con y sin la adición de un lubricante.

20

25

En la Tabla 4A y **Figura 3** se muestra el perfil de compactación de la composición coprocesada de 75% CMC/25% manitol y el de la composición mezclada de 75% CMC/25% manitol, con y sin 2% estearato de magnesio. Como puede observarse en la **Figura 3**, la composición coprocesada sin lubricar de 75% CMC/25% manitol posee una dureza ligeramente mayor que la muestra mezclada de 75% CMC/25% manitol, y la composición coprocesada lubricada de CMC/manitol demostró continuamente una dureza superior a la de la composición lubricada correspondiente.

30

Tabla 4A

Perfil de compactación de 25% manitol/75% CMC

25% manitol/75% CMC coprocesados, sin lubricar				25% manitol/75% CMC mezclados, sin lubricar			
Fuerza de compactación (kN)	Peso (mg)	Espesor (mm)	Dureza (N)	Fuerza de compactación (kN)	Peso (mg)	Espesor (mm)	Dureza (N)
1,95	413	6,52	14	2,08	386	6,17	22
3,08	416	6,01	38	3,04	390	5,68	41
3,94	413	5,68	56	4,06	392	5,31	65
5,90	405	5,15	111	5,94	393	4,91	105
8,17	408	4,79	181	8,03	393	4,64	150
9,63	411	4,69	226	9,94	395	4,45	191
12,22	406	4,48	279	12,05	395	4,32	227

25% manitol/75% CMC coprocesados, con 2% estearato de magnesio				25% manitol/75% CMC mezclados, con 2% estearato de magnesio			
Fuerza de compactación (kN)	Peso (mg)	Espesor (mm)	Dureza (N)	Fuerza de compactación (kN)	Peso (mg)	Espesor (mm)	Dureza (N)
0,95	396	6,17	10	4,06	394	5,18	20
3,06	396	5,62	28	4,96	392	4,96	30
6,07	395	4,78	105	6,12	391	4,76	45
8,00	397	4,51	161	7,98	391	4,52	67
10,26	397	4,31	222	10,01	390	4,35	87
12,08	396	4,20	258	12,04	388	4,24	102

5 En la Tabla 4B y la **Figura 4** se proporciona el perfil de compactación de la composición coprocesada de 50% CMC/50% manitol y el perfil de compactación de la composición mezclada de 50% CMC/50% manitol (PEARLITOL® 400 DC) con 2% de estearato de magnesio. Como puede verse en la **Figura 4**, la composición coprocesada de CMC/manitol lubricada muestra constantemente una dureza superior a la de la mezcla lubricada correspondiente.

Tabla 4B

Perfil de compactación de 50% manitol/50% CMC

50% manitol/50% CMC coprocesados, con 2% estearato de magnesio				50% manitol/50% CMC mezclados, con 2% estearato de magnesio			
Fuerza de compactación (kN)	Peso (mg)	Espesor (mm)	Dureza (N)	Fuerza de compactación (kN)	Peso (mg)	Espesor (mm)	Dureza (N)
3,98	405	5,44	10	5,14	406	4,97	16
4,99	403	5,20	21	5,94	404	4,82	22
5,98	401	5,02	33	8,06	405	4,59	41
8,13	407	4,70	67	10,06	403	4,45	55
10,03	408	4,51	103	12,22	402	4,36	66

10 En la Tabla 4C y la **Figura 5** se proporciona el perfil de compactación de la composición coprocesada de 25% CMC/75% manitol y el perfil de compactación de la mezcla de 25% CMC/75% manitol (PEARLITOL® 400 DC) con 2% de estearato de magnesio. Como puede verse en la **Figura 5**, la composición coprocesada de CMC/manitol lubricada muestra constantemente una dureza superior que la mezcla lubricada correspondiente.

Tabla 4C

Propiedades de compactación de 75% manitol/25% CMC

75% manitol/25% CMC coprocesados, con 2% estearato de magnesio				75% manitol/25% CMC mezclados, con 2% estearato de magnesio			
Fuerza de compactación (kN)	Peso (mg)	Espesor (mm)	Dureza (N)	Fuerza de compactación (kN)	Peso (mg)	Espesor (mm)	Dureza (N)
4,90	408	5,22	14	4,91	398	4,78	12
6,06	408	5,01	25	6,05	398	4,64	19
7,94	408	4,75	46	8,09	398	4,47	33
10,26	404	4,53	72	10,06	398	4,40	45
12,19	406	4,42	97	12,09	397	4,32	56

15

En la Tabla 4D se proporcionan los perfiles de compactación de manitol con tres tamaños de partícula diferentes lubricado con estearato de magnesio. En la Tabla 4E se proporciona el perfil de compactación de CMC lubricado con estearato de magnesio.

Tabla 4D

## Perfil de compactación de manitol

PEARLITOL® 300 con 2% de estearato de magnesio				PEARLITOL® 400 con 2% de estearato de magnesio			
Fuerza de compactación (kN)	Peso (mg)	Espesor (mm)	Dureza (N)	Fuerza de compactación (kN)	Peso (mg)	Espesor (mm)	Dureza (N)
3,02	400	4,80	12	3,02	403	4,84	10
4,04	401	4,68	18	4,10	403	4,72	15
6,12	404	4,51	31	6,00	403	4,58	26
8,06	400	4,42	42	8,09	404	4,48	39
9,95	400	4,37	53	10,16	403	4,42	48
11,83	399	4,33	64	11,94	405	4,38	55

PEARLITOL® 500 con 2% de estearato de magnesio			
Fuerza de compactación (kN)	Peso (mg)	Espesor (mm)	Dureza (N)
3,05	391	4,68	13
4,13	394	4,57	19
5,98	395	4,44	29
8,07	394	4,35	43
10,06	393	4,28	53
12,03	392	4,24	62

5

Tabla 4E

## Perfil de compactación de CMC

AVICEL® PH102 con 2% de estearato de magnesio			
Fuerza de compactación (kN)	Peso (mg)	Espesor (mm)	Dureza (N)
2,00	396	6,42	11
4,00	398	5,28	48
6,02	397	4,80	86
7,98	396	4,53	119
10,08	395	4,35	146
12,04	398	4,25	165

10

En la Tabla 5A se muestra el cociente entre las compatibilidades de la composición coprocesada de manitol/CMC y las mezclas correspondientes. El coeficiente de compactación o compactibilidad es la pendiente de la curva de dureza del comprimido vs. fuerza de compactación.

Tabla 5A

## Compatibilidad de manitol/CMC

Excipiente	Coprocesado (N/kN)	Mezcla (N/kN)	Cociente de compactibilidades del producto coprocesados/mezcla
5% manitol/95% CMC, 2% lubricante <sup>a</sup>	25,3	11,7	2,2
5% manitol/95% CMC, 1% lubricante	26,6	15,1	1,8
20% manitol/80% CMC, 2% lubricante	27,5	12,0	2,3
20% manitol/80% CMC, 1% lubricante	35,2	14,6	2,4
25% manitol/75% CMC, sin lubricante	27,0	21,2	1,3
25% manitol/75% CMC, 2% lubricante	26,2	10,5	2,5
50% manitol/50% CMC, 2% lubricante	15,4	7,2	2,1
75% manitol/25% CMC, 2% lubricante <sup>a</sup>	11,3	6,1	1,9

<sup>a</sup>El lubricante fue estearato de magnesio.

15

La compactibilidad de la composición coprocesada de manitol/CMC lubricada fue significativamente mayor que el de las mezclas lubricadas correspondientes de manitol/CMC en relaciones de peso de 25%/75%; 50%/50% y 75%/25% manitol/CMC. La composición coprocesada de CMC/manitol parece tener mejor resistencia al lubricante que la mezcla

de manitol/CMC. Se observa casi la misma diferencia del doble en la compactibilidad entre CMC/manitol coprocesados y mezclado con 1% de estearato de magnesio y 2% de estearato de magnesio.

Con 25% de manitol, la compactibilidad de la composición coprocesada de CMC/manitol no es afectada significativamente por la adición de 2% de lubricante, mientras que la compactibilidad de las mezclas correspondientes se redujo significativamente mediante la adición de 2% de lubricante. Esto se muestra en la Tabla 5B.

Tabla 5B

Sensibilidad al lubricante de 25% manitol.75% CMC

	Sin lubricar (N/kN)	Lubricado (N/kN)	Sensibilidad al lubricante
Coprocesado	27,0	26,2	1,03
Mezcla	21,2	10,5	2,02

Para los materiales coprocesados con 25% manitol/75% CMC, lubricados con 2% de estearato de magnesio, el cociente entre la compactibilidad sin lubricante y la compactibilidad con lubricante (sensibilidad al lubricante) fue de 1,03. Para las mezclas con 25% manitol/75% CMC, la sensibilidad al lubricante fue de 2,02.

En la Tabla 6 se resumen los coeficientes de compactación de los materiales de referencia (100% manitol y 100% CMC). El efecto del tamaño de partícula sobre la compactibilidad de PEARLITOL® DC no es significativo.

Tabla 6

Coefficiente de compactación de los materiales de referencia

Material de referencia	Coefficiente de compactación (N/kN)
PEARLITOL® 300 DC, lubricado	5,9
PEARLITOL® 400 DC, lubricado	5,2
PEARLITOL® 500 DC, lubricado	5,6
AVICEL® PH 102, lubricado	15,7

**Ejemplo 6**

En este ejemplo se demuestra que la composición coprocesada de CMC/manitol exhibe una resistencia al lubricante significativamente mejor que el CMC/manitol mezclado y que AVICEL® PH, y que la composición coprocesada de CMC/manitol exhibe al menos una compactibilidad 100% mayor que las mezclas correspondientes cuando se determina bajo lubricación.

Se compararon las composiciones coprocesada y mezclada de CMC/manitol (lubricadas y sin lubricar) para evaluar el efecto del contenido menor de manitol. Se prepararon muestras como se describe en el Ejemplo 5. Se usaron los siguientes materiales: 0% manitol/100% CMC; 5% manitol/95% CMC; 10% manitol/90% CMC; 15% manitol/85% CMC; 20% manitol/80% CMC; y PEARLITOL® 100 SD (100% manitol). En las Tablas 7A y 7B se resumen los coeficientes de compactación de las composiciones coprocesadas y mezcladas.

**Ejemplo 7**

En este ejemplo se demuestra que la acción protectora del manitol coprocesado sobre la sensibilidad al lubricante de CMC disminuyó al reducirse el contenido de manitol cuando dicho contenido es inferior al 5%.

Se compararon las composiciones coprocesada y mezclada de CMC/manitol (lubricadas y sin lubricar) para evaluar el efecto de un contenido muy bajo de manitol (inferior al 5%), usando los métodos de mezclado, lubricación y preparación de comprimidos proporcionados en el Ejemplo 5. Se usaron los siguientes materiales: 0,5% manitol/99,5% CMC; 1% manitol/99% CMC; y 2,5% manitol/97,5% CMC. En las Tablas 7A y 7B se resumen los coeficientes de compactación de las composiciones coprocesada y mezclada de CMC/manitol obtenidas en los Ejemplos 5-7. En los casos de 0% manitol (100% CMC) y 100% manitol (0% CMC), los valores "coprocesados" y "mezclados" son iguales ya que estas composiciones no contienen el otro ingrediente.

Tabla 7A

Coeficiente de compactación de manitol/CMC

Excipientes, lubricados con 0,5% de estearato de magnesio	Coprocesado (n/kN)	Mezclado (N/kN)	Cociente de compactibilidades de coprocesados/mezclado
0% manitol/100% CMC*	22,6	22,6	1,00
5% manitol/95% CMC	28,9	21,0	1,38
10% manitol/90% CMC	34,7	18,5	1,87
15% manitol/85% CMC	29,0	18,7	1,55
20% manitol/80% CMC	30,2	17,3	1,75
25% manitol/75% CMC	26,6	16,7	1,59
50% manitol/50% CMC	18,6	11,8	1,58
75% manitol/25% CMC	12,5	9,84	1,27
100% manitol	10,6	10,6	1,00

Tabla 7B

Coeficiente de compactación de manitol/CMC

Excipientes, lubricados con 2% de estearato de magnesio	Coprocesado (n/kN)	Mezclado (N/kN)	Cociente de compactibilidades de coprocesados/mezclado
AVICEL® PH 102	15,7	15,7	1,00
0% manitol/100% CMC*	12,1	12,1	1,00
0,5% manitol/99,5% CMC	16,0	12,2	1,31
1,0% manitol/99,0% CMC	17,8	12,2	1,46
2,5% manitol/97,5% CMC	21,1	13,1	1,61
5% manitol/95% CMC	25,3	11,7	2,15
10% manitol/90% CMC	26,3	11,7	2,24
15% manitol/85% CMC	27,5	12,4	2,22
20% manitol/80% CMC	27,5	12,0	2,29
25% manitol/75% CMC	24,2	11,0	2,19
50% manitol/50% CMC	15,4	7,2	2,14
75% manitol/25% CMC	11,3	6,1	1,85
100% manitol	5,2	5,2	1,00

5

10

En la **Figura 6** se muestra el coeficiente de compactación (compactibilidad) de las composiciones coprocesadas y mezclas de CMC/manitol lubricadas con 2% de estearato de magnesio como función del contenido de manitol. Como puede verse en las Tablas 7A y 7B y en la **Figura 6**, la compactibilidad de las mezclas de CMC/manitol lubricadas no resulta significativamente afectada por el contenido de manitol. La composición con 0% MANITOL/100% CMC es menos compactible que AVICEL® PH 102 cuando se determina bajo lubricación. La compactibilidad de la composición coprocesada de CMC/manitol fue significativamente mayor que la de las mezclas correspondientes y la de las muestras de CMC lubricado. La compactibilidad de la composición coprocesada de CMC/manitol no es afectada por el contenido de manitol entre los límites de 5% a 25% (peso/peso) de manitol.

15

En la Tabla 8 se muestra la sensibilidad al lubricante como función del contenido de manitol para las composiciones coprocesadas y mezclas de CMC/manitol. Las mezclas sin lubricar de las composiciones coprocesadas de 50% manitol/50% CMC y 75% manitol/25% CMC no pudieron usarse para preparar comprimidos, de manera que no fue posible determinar la sensibilidad al lubricante en estos materiales.

Tabla 8

20

Sensibilidad al lubricante de manitol/CMC como función de la concentración de manitol

% Manitol	Mezcla	Coprocesado
0% <sup>a</sup>	2,19	2,19
5% <sup>b</sup>	ND <sup>c</sup>	1,43
10% <sup>a</sup>	2,11	1,73
25% <sup>b</sup>	2,02	1,03

<sup>a</sup> Tamaño de partícula de unas 90 micras<sup>b</sup> Tamaño de partícula de unas 50 micras

<sup>c</sup> ND = No se determinó

Como puede verse en la Tabla 8, el manitol es mucho más efectivo en la reducción de la sensibilidad al lubricante de la celulosa microcristalina cuando está presente en la mezcla coprocesada.

### **Ejemplo 8**

- 5 Se hicieron otros estudios para evaluar el efecto del contenido de lubricante sobre las propiedades que permiten la reducción del lubricante de la composición coprocesada de CMC/manitol. Se determinó la compactibilidad de 0% manitol/100% CMC; 5% manitol/95% CMC (tamaño de partícula de unas 50 micras); 10% manitol/90% CMC (tamaño de partícula de unas 90 micras); 25% manitol/75% CMC (tamaño de partícula de unas 50 micras); PROSOLV® 90; y AVICEL® PH-102 variando la cantidad usada de lubricante, usando los métodos de mezclado, lubricación y preparación de comprimidos proporcionados en el Ejemplo 5. En la Tabla 9 se ofrecen los resultados.

Tabla 9

Efecto del contenido de lubricante sobre la compactibilidad

% Esterato de magnesio	5% <sup>a</sup>	10% <sup>b</sup>	Mezclas de AVICEL® PH-102/Pearlitol SD 200	25% <sup>a</sup>	PROSOLV® 90	AVICEL® PH-102
0%	36,1	37,1	25,5	27	35,1	35,2
0,5%	ND <sup>c</sup>	22,6	18,0	ND <sup>c</sup>	ND <sup>c</sup>	ND <sup>c</sup>
1%	26,6	25,1	15,1	29,7	25,3	24,2
2%	25,3	21,5	12,1	24,2	21	16,1
3%	17,5	ND <sup>c</sup>	ND <sup>c</sup>	21,7	15,8	12,9

<sup>a</sup> Tamaño de partícula de unas 50 micras

- 15 <sup>b</sup> Tamaño de partícula de unas 90 micras

<sup>c</sup> ND = No se determinó

La sensibilidad al lubricante de PROSOLV® 90 con 2% de estearato de magnesio es de 1,67.

### **Ejemplo 9**

- 20 Se determinó la fuerza de eyección preparando los comprimidos en una prensa de comprimidos con aspiración. Los datos de fuerza de eyección para las muestras con diferentes contenidos de manitol se compararon bajo una fuerza de compactación de 10 kN y se resumen en la Tabla 10.

Tabla 10

Fuerza de eyección bajo una fuerza de compactación de 10 kN

Manitol (%)	Fuerza de eyección (N)
0	147
5	137
10	132
15	114
20	111
25	113
50	139
75	172
100	246

- 25 Cuando el contenido de manitol es de 15%-25%, la fuerza de eyección de la composición coprocesada de CMC/manitol fue menor que la de PROSOLV® y AVICEL® PH 102 determinada bajo lubricación. Es deseable tener una fuerza de eyección baja en la producción de comprimidos.

### **Ejemplo 10**

- 30 Se hicieron estudios comparativos sobre la compactibilidad de los comprimidos preparados con lactosa normal con 30% de CMC/manitol coprocesados (manitol/CMC 5%/95% y 20%/80%) vs. AVICEL® PH 102 y PROSOLV® 90, usando los métodos de mezclado, lubricación y preparación de comprimidos proporcionados en el Ejemplo 5. Esto demuestra el

potencial de dilución de las composiciones de la invención. En la Tabla 11 se ofrecen los resultados de la preparación de los comprimidos para el Ejemplo 10.

Tabla 11

Perfil de compactación de CMC/manitol coprocesados, AVICEL® PH-102 y PROSOLV® 90

5% manitol/95% CMC coprocesados, con 2% estearato de magnesio				20% manitol/80% CMC coprocesados, con 2% estearato de magnesio			
Fuerza de compactación (kN)	Peso (mg)	Espesor (mm)	Dureza (N)	Fuerza de compactación (kN)	Peso (mg)	Espesor (mm)	Dureza (N)
4	398	4,83	12	3,91	398	4,78	15
5	398	4,65	20	5,02	398	4,61	23
6	397	4,57	26	6,07	397	4,49	32
8	398	4,4	44	7,92	396	4,33	49
10	398	4,28	59	9,99	396	4,26	66
12	397	4,21	74	12,11	397	4,2	84

5

AVICEL® PH-102, con 2% estearato de magnesio				PROSOLV® 90, con 2% estearato de magnesio			
Fuerza de compactación (kN)	Peso (mg)	Espesor (mm)	Dureza (N)	Fuerza de compactación (kN)	Peso (mg)	Espesor (mm)	Dureza (N)
4,06	401	4,81	10	4	408	4,92	10
5,1	397	4,65	16	5	409	4,75	17
6,15	398	4,54	22	6	409	4,64	25
8	399	4,4	36	8	410	4,48	38
10,06	400	4,31	52	10	410	4,38	51
11,96	401	4,24	65	12	410	4,3	67

La compactibilidad de las formulaciones preparadas con CMC/manitol coprocesados es mejor que la de las formulaciones preparadas con AVICEL® PH 102 y PROSOLV® 90. A un nivel de empleo del 30% de lactosa normal con 2% de estearato de magnesio, la composición coprocesada de CMC/manitol fue significativamente más compactible que AVICEL® PH 102 y PROSOLV® 90. La composición coprocesada con 20% manitol fue más compactible que el producto con 5% manitol al nivel de empleo del 30% de lactosa normal con 2% de estearato de magnesio.

10

#### Ejemplo 11

Con el fin de evaluar la influencia de la velocidad de compresión sobre la compactibilidad de AVICEL® PH 102 y CMC/manitol coprocesados 90:10, se comprimieron estos materiales en un simulador de compactación a velocidades de 100, 150, 200, 250 y 300 mm/s, con una lubricación del 1% con estearato de magnesio. Las velocidades de compresión corresponden a la velocidad vertical del troquel superior que comprime el polvo. Una velocidad de 100 mm/s es parecida a la velocidad de producción de los comprimidos (o tiempo de permanencia) de una prensa de desarrollo equipada con herramientas tipo B. La velocidad más alta, esto es, 300 mm/s, es equivalente a las prensas de producción de alta velocidad actuales.

15

Tabla 12

Propiedades de producción de comprimidos a alta velocidad

Velocidad (mm/s)	Pendiente de compactación ( $10^{-2}$ )	
	90% CMC/10% manitol coprocesados	AVICEL® PH 102
100	6,1	4,8
150	5,8	4,7
200	5,5	4,7
250	5,0	4,3
300	5,1	4,6

20

Como puede observarse en la Tabla 12, la composición coprocesada de CMC/manitol es más compactible que la celulosa microcristalina AVICEL® PH 102 sin importar cuál sea la velocidad de compactación, a pesar de la reducción de la compactibilidad a una velocidad más elevada.

**Ejemplo 12**

5 Se llevaron a cabo estudios comparativos sobre la compactibilidad de los comprimidos preparados con acetaminofen granular con CMC/manitol coprocesados (manitol/CMC 10%/90%) con tamaños de partícula de 50 micras y 90 micras, AVICEL® PH 101, AVICEL® PH 102 y AVICEL® PH 105 usando los métodos de mezclado, lubricación y preparación de comprimidos proporcionados en el Ejemplo 5.

La formulación de los comprimidos contuvo 50% en peso de acetaminofen granular y 0,5% en peso de estearato de magnesio. En las Tablas 13 y 14 se muestra el perfil de compactación de los comprimidos preparados con acetaminofen granular y aglutinante/cargas lubricado con 0,5% de estearato de magnesio.

Tabla 13

10 Perfil de compactación de aglutinantes con un tamaño de partícula más pequeño

Formulación de AVICEL® PH-105 con 0,5% de estearato de magnesio				Formulación de AVICEL® PH-101 con 0,5% de estearato de magnesio			
Fuerza de compactación (kN)	Peso (mg)	Espesor (mm)	Dureza (N)	Fuerza de compactación (kN)	Peso (mg)	Espesor (mm)	Dureza (N)
3,14	385	4,68	16	2,00	402	5,50	4
4,02	380	4,61	21	3,23	408	5,12	11
5,03	393	4,46	32	4,09	407	4,98	15
5,98	397	4,34	48	5,10	408	4,79	22
8,04	393	4,26	54	6,17	411	4,70	26
9,98	400	4,17	70	7,94	411	4,55	34
12,01	396	4,05	88	10,08	413	4,44	43
				12,01	411	4,31	46

Formulación de 10% manitol/90% CMC coprocesados (50 micras) con 0,5% de estearato de magnesio			
Fuerza de compactación (kN)	Peso (mg)	Espesor (mm)	Dureza (N)
3,09	405	5,05	9
3,99	405	4,81	14
5,04	408	4,66	20
6,10	407	4,54	27
7,98	404	4,37	37
9,93	405	4,27	49
12,04	404	4,13	61

15 Como puede observarse en la Tabla 13, la compactibilidad de las formulaciones realizadas con la composición coprocesada de CMC/manitol de 50 micras es 35% mejor que la de las formulaciones hechas con AVICEL® PH-101. La formulación con AVICEL® PH-105 posee la mejor compactibilidad, ya que AVICEL® PH-105 tiene el tamaño de partícula más pequeño y el área superficial mayor de todos los aglutinantes estudiados.

Tabla 14

Perfil de compactación de las formulaciones APAP (tamaño de partícula del aglutinante 90 micras)

Formulación coprocesada de 10% manitol/90% CMC (90 micras) con 0,5% estearato de magnesio				Formulación de AVICEL® PH-102 con 0,5% estearato de magnesio			
Fuerza de compactación (kN)	Peso (mg)	Espesor (mm)	Dureza (N)	Fuerza de compactación (kN)	Peso (mg)	Espesor (mm)	Dureza (N)
3,03	399	5,11	4	4,06	403	4,97	6
4,05	400	4,95	8	5,00	403	4,77	9
4,99	399	4,81	14	6,06	406	4,67	13
5,98	398	4,64	21	8,10	405	4,48	20
8,15	400	4,43	32	9,90	406	4,40	27
10,04	401	4,32	41	11,95	405	4,31	31
12,05	400	4,24	49				

20 Como puede verse en la Tabla 14, la compactibilidad de las formulaciones coprocesadas de CMC/manitol con tamaño de partícula de 90 micras es 55% mejor que la de las formulaciones realizadas con AVICEL® PH-102. Tanto con AVICEL® PH-102 como con la composición coprocesada de CMC/manitol, el tamaño de partículas pequeño mejora la compactibilidad de la formulación APAP.



En la Tabla 15 se resume la friabilidad en cinco minutos de los comprimidos de aglutinante en 50% APAP (acetaminofen) granulado lubricado con 0,5% de estearato de magnesio, 40 rpm.

Tabla 15

Friabilidad en cinco minutos de los comprimidos de APAP

	<b>Formulación coprocesada de 10% manitol/90% CMC</b>	<b>Formulación de AVICEL® PH-102</b>
Friabilidad	0,33	0,46

5

Como puede verse en la Tabla 15, la friabilidad de los comprimidos de 90 micras de la composición coprocesada de 10% manitol/90% CMC es menor que la de los comprimidos de AVICEL® PH-102.

**Ejemplo 13**

10

Se determinó el tiempo de desintegración del comprimido en un baño de desintegración a 37°C en agua desionizada. En la Tabla 16 se proporcionan los datos de desintegración de los comprimidos realizados con AVICEL® PH-102 y la composición coprocesada de 10% manitol/90% CMC con un tamaño de partícula de 90 micras, los dos lubricados con 0,5% de estearato de magnesio.

Tabla 16

Tiempo de desintegración de los comprimidos que contenían 0,5% de estearato de magnesio

Fuerza de compactación (kN)	<b>AVICEL® PH-102</b>		<b>10% manitol/90% CMC coprocesados</b>	
	Dureza (N)	Desintegración (min)	Dureza (N)	Desintegración (min)
2,00	29	0,2	30	0,22
4,00	85	0,5	105	0,48
6,00	139	2,1	174	3,05
12,00	255	16,7	327	11,68

15

En la Tabla 17 se ofrecen los datos de desintegración de los comprimidos de fosfato dicálcico (FDC) preparados con AVICEL® PH-102 y 10% manitol/90% CMC con tamaño de partícula de 90 micras, lubricados con 2% de estearato de magnesio.

Tabla 17

20

Tiempo de desintegración de los comprimidos de FDC que contenían 2% de estearato de magnesio

Fuerza de compactación (kN)	<b>57,5% FDC/42,5% AVICEL® PH-102</b>		<b>57,5% FDC/42,5% de 10% manitol/90% CMC coprocesados</b>	
	Dureza (N)	Desintegración (min)	Dureza (N)	Desintegración (min)
2	0	0,25	0	0,24
4	15	0,54	23	0,50
6	33	1,30	36	1,38
12	88	21,63	98	11,82

Como puede verse en las Tablas 16 y 17, los comprimidos de la composición coprocesada de 10% manitol/90% CMC se desintegraron más rápidamente que los de AVICEL® PH-102.

25

La composición coprocesada de CMC/manitol presenta un efecto significativo de reducción del lubricante y produce comprimidos más duros, menos friables y que se desintegran más rápidamente que CMC. La composición de CMC/manitol también produce comprimidos más delgados, en comparación con CMC.

Tras la descripción de la invención, a continuación presentamos las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición coprocesada que contiene básicamente partículas anhidras coprocesadas de celulosa microcristalina y al menos un poliol, en donde:
- la relación entre la celulosa microcristalina y al menos un poliol es de 99:1 a 1:99,
- 5 el "al menos" un poliol contiene cuatro átomos de carbono, y
- el cociente entre la compactibilidad de una composición sin lubricar y la compactibilidad de una lubricada es 1,9 o inferior cuando la composición lubricada comprende además un 1% de estearato de magnesio.
2. La composición coprocesada de la reivindicación 1, en donde el cociente entre la compactibilidad de una composición sin lubricar y la compactibilidad de una lubricada es 1,8 o inferior.
- 10 3. La composición coprocesada de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde el tamaño de partícula medio de las partículas es de 50 micras a 200 micras.
4. La composición coprocesada de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde al menos un poliol contiene cinco o seis átomos de carbono.
5. La composición coprocesada de la reivindicación 4, en donde al menos un poliol es manitol.
- 15 6. La composición coprocesada de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la relación entre la celulosa microcristalina y el "al menos" un poliol es 70:30 a 95:5.
7. La composición coprocesada de la reivindicación 6, en donde el cociente entre la celulosa microcristalina y el manitol es 75:25 a 90:10.
- 20 8. La composición coprocesada de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la densidad aparente suelta de la composición es 0,20 g/cm<sup>3</sup> a 0,60 g/cm<sup>3</sup>.
9. Una formulación compresible de comprimido que comprende al menos un principio activo, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y la composición procesada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
10. La formulación compresible de comprimido de la reivindicación 9, que comprende además 0,5% a 3,0% en peso de un lubricante.
- 25 11. La formulación compresible de comprimido de la reivindicación 10, en donde el lubricante es estearato de magnesio.
12. Un método de preparación de un comprimido, donde dicho método comprende los pasos de formación de la formulación compresible del comprimido de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, y que comprende la formulación compresible del comprimido para formar dicho comprimido.
13. Un comprimido preparado mediante el método presentado en la reivindicación 12.
- 30 14. El comprimido de la reivindicación 13, en donde la estabilidad del "al menos" un principio activo es mayor que la estabilidad del "al menos" un principio activo en un comprimido que comprende el mismo % en peso de una mezcla anhidra no coprocesada de la celulosa microcristalina y al menos un poliol, donde la mezcla anhidra tiene la misma relación en peso entre la celulosa microcristalina y el "al menos" un poliol como la composición coprocesada.
- 35 15. Un método de preparación de la composición coprocesada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde dicho método comprende los pasos:
- (a) la formación de una suspensión acuosa de celulosa microcristalina y al menos un poliol, donde la suspensión tendrá un contenido de sólidos de al menos 10% en peso y una temperatura entre 10°C - 80°C para asegurar la disolución del "al menos" un poliol, y
- (b) el secado de la suspensión.
- 40 16. El método de la reivindicación 15, en donde la suspensión acuosa comprende además hidróxido de amonio.
17. El método de las reivindicaciones 15 ó 16, en donde se lleva a cabo el paso (b) mediante secado por aspersión.

PROCESO 1 – FRÍO pH BAJO

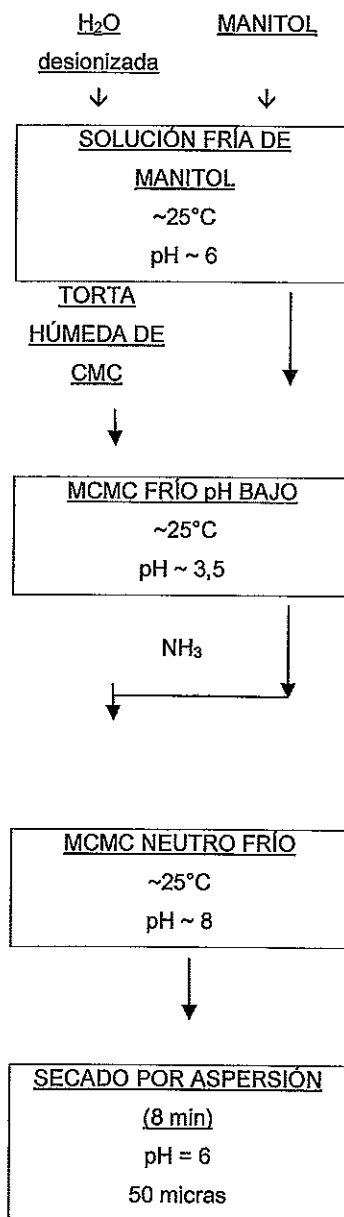


FIG. 1A

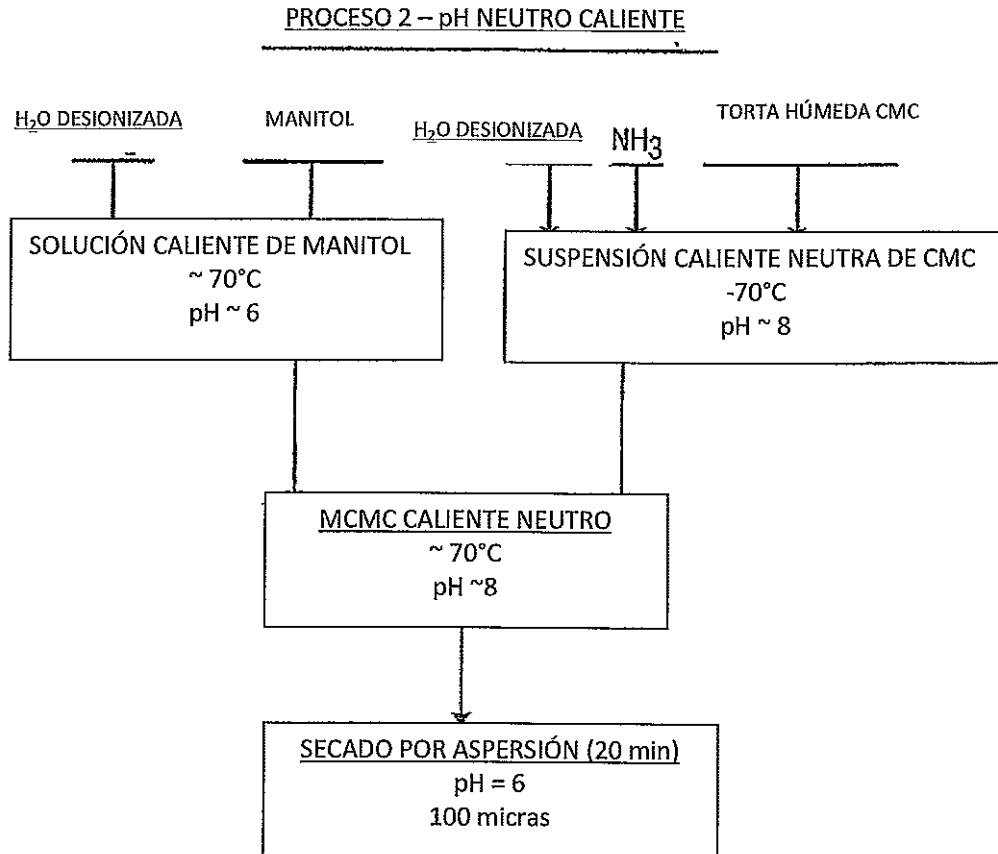


FIG. 1B

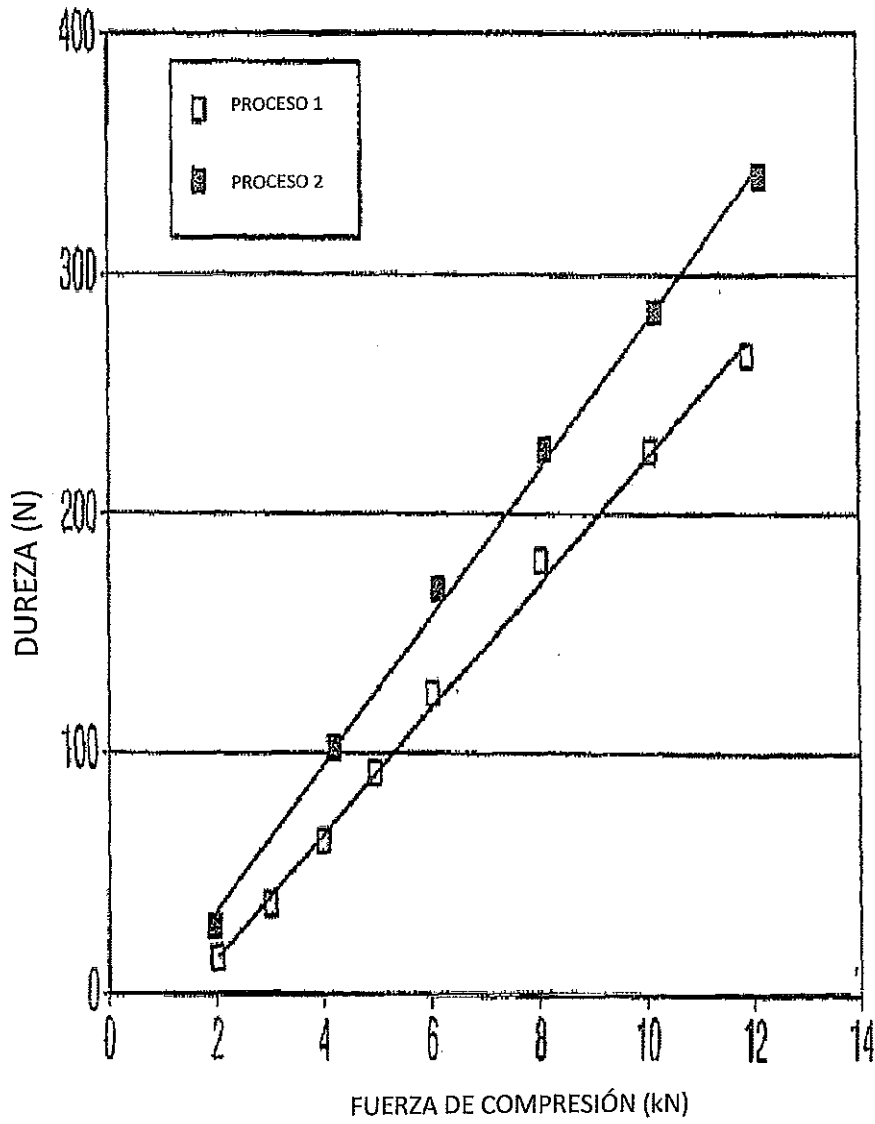


FIG. 2

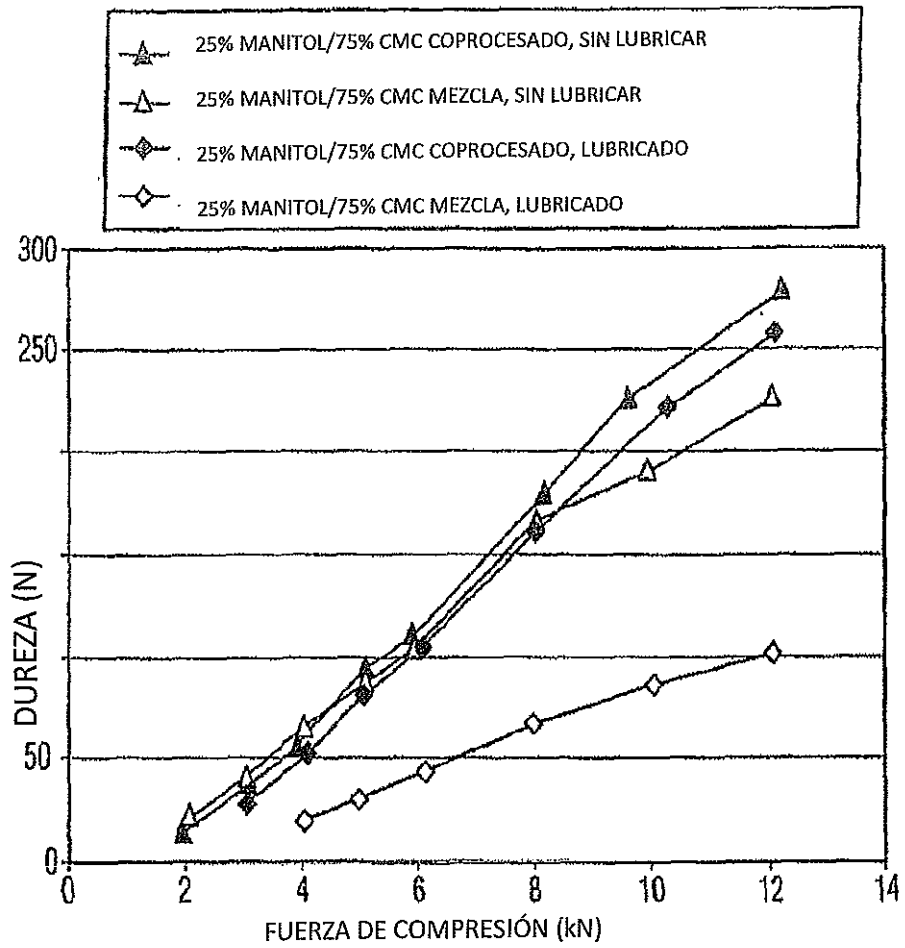


FIG. 3

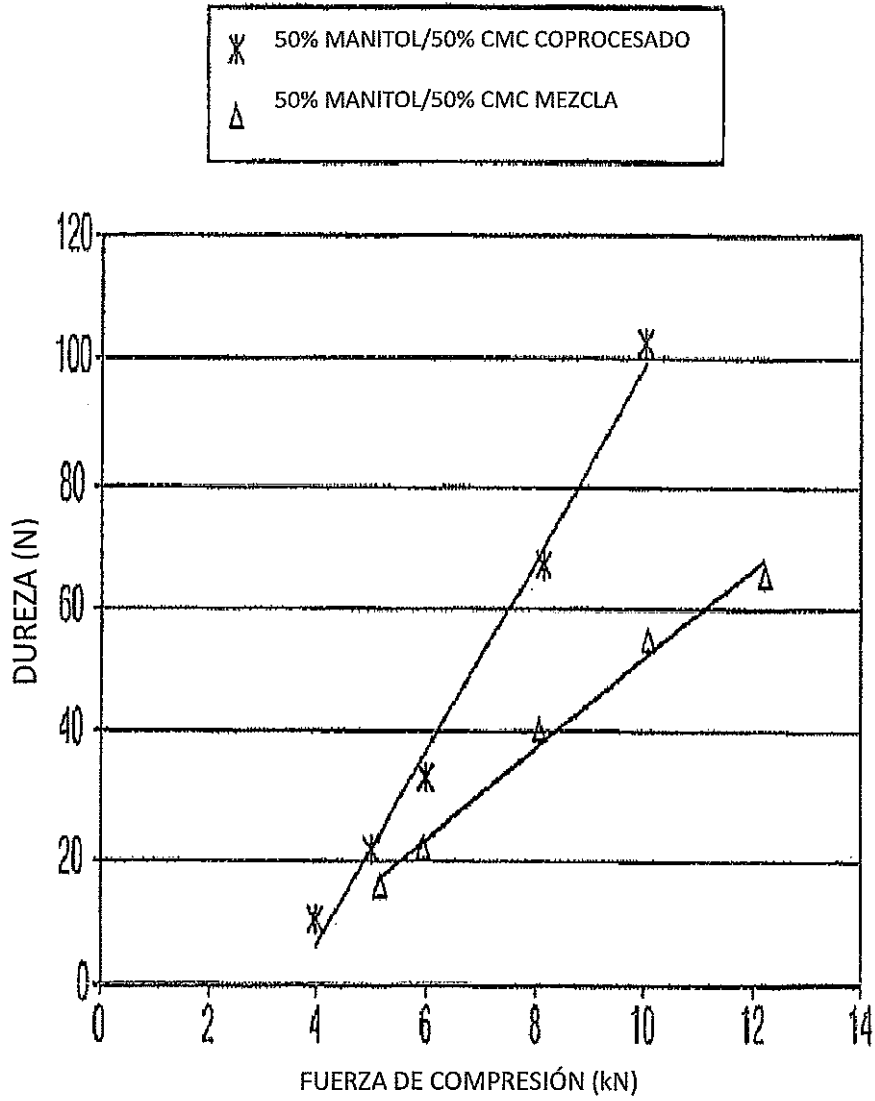


FIG. 4

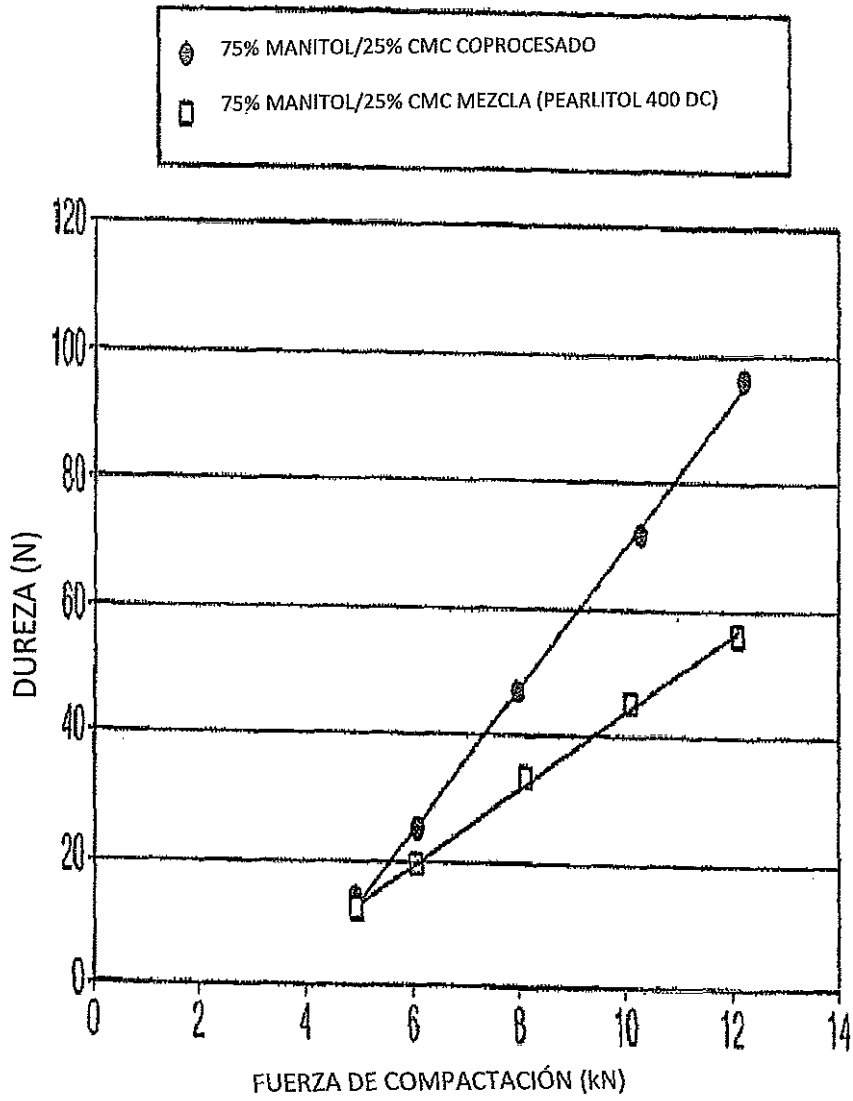


FIG. 5



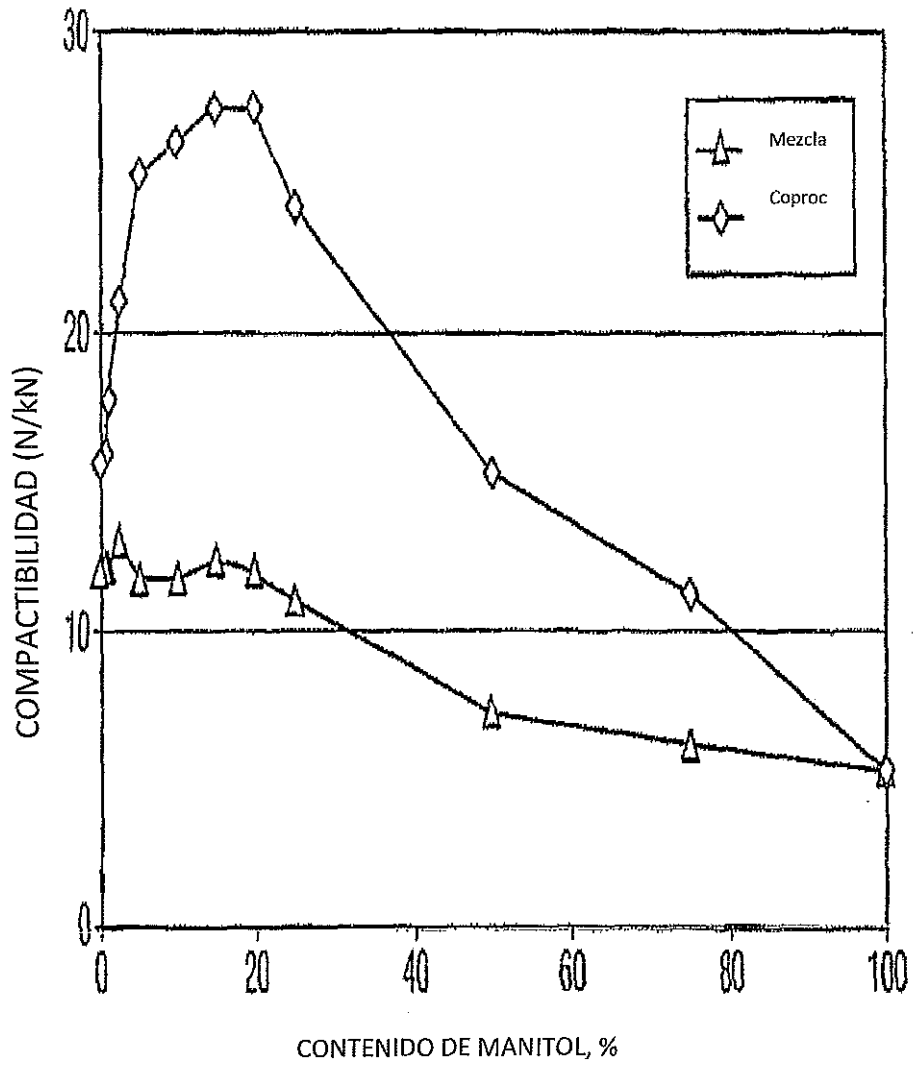


FIG. 6