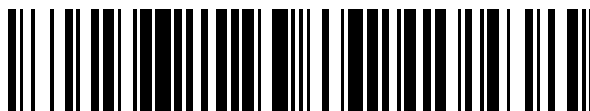


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 333**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 9/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **10001313 .5**

96 Fecha de presentación: **29.08.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **2198855**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.06.2010**

54 Título: **Granulado secado y molido, y métodos**

30 Prioridad:
30.08.2005 US 712580 P
21.08.2006 US 507240

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.04.2012

73 Titular/es:
CIMA LABS INC.
10000 VALLEY VIEW ROAD
EDEN PRAIRIE, MN 55344-9361, US

72 Inventor/es:
Chastain, Sara, J.;
Habib, Walid y
Moe, Derek

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

ES 2 379 333 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

Granulado secado y molido, y métodos

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Un modo tradicionalmente conocido de enmascarar el sabor implica reducir la superficie específica. Esto se puede conseguir de un cierto número de maneras, una de las cuales implica aumentar el tamaño global de las partículas. Existe un cierto número de técnicas que se conocen para aumentar la superficie específica, y una de ellas es revestir un ingrediente farmacéutico activo ("API" – siglas en inglés) sobre la superficie de una esfera o perla de azúcar. Sin embargo, no todos los materiales se pueden revestir de este modo y, en algunos casos, puede no proporcionar propiedades apropiadas.

Otra técnica que se puede utilizar es la granulación. La granulación abarca, generalmente, técnicas en húmedo o en seco, de las cuales la más antigua y quizás la más común es la granulación en húmedo. En la granulación en húmedo, diversos materiales se mezclan junto con un aglutinante y/o un líquido de granulación, de los que uno o ambos actúan para pegar entre sí partículas más pequeñas para formar aglomerados o gránulos. Los gránulos se pueden secar y utilizar para formar comprimidos, cápsulas u otras formas de dosificación.

En cierta medida, el grado de aumento en el tamaño de las partículas y la distribución resultante del tamaño de partículas del granulado húmedo depende del tipo de dispositivo que se utilice y de sus estipulaciones (tales como, por ejemplo, velocidad del propulsor y velocidad de la desmenuzadora), del volumen de material utilizado, de la porción relativa de ingredientes húmedos y secos y de su carácter, del tiempo durante el cual el material se elabore en el granulador y similares. Naturalmente, dependiendo de lo anterior, también es posible que el granulado húmedo resultante pueda tener un tamaño medio de partículas igual o incluso menor. Sin embargo, generalmente, la granulación en húmedo es una técnica prevista para aumentar el tamaño de las partículas y, en el contexto del enmascaramiento del sabor, para disminuir la superficie específica.

La granulación en húmedo puede ser difícil de controlar con precisión de un lote a otro y puede ser difícil de obtener, a través de la granulación en húmedo, un tamaño medio de partícula deseable (generalmente menor que aproximadamente 500 micras) y una distribución adecuada del tamaño de las partículas.

El ajuste del tamaño de partículas de un granulado se puede obtener por un cierto número de técnicas que incluyen, pero no se limitan a las que colectivamente se conocen como "molienda". La molienda puede reducir el tamaño medio de las partículas. Sin embargo, esto aumenta la superficie específica y, así, a menudo se han de equilibrar las técnicas (granulación y molienda). Además de ello, la molienda tiende a aumentar o a ampliar la distribución del tamaño de las partículas y, en particular, puede aumentar el número de pequeñas partículas o "fracciones finas" en el granulado molido resultante. Estas "fracciones finas" (partículas cuyo tamaño y/o forma global no son lo suficientemente grandes como para evitar que atraviesen un tamiz de 105 micras (malla 140)) pueden tener efectos perjudiciales en términos de, por ejemplo, aplicar un revestimiento que enmascare el sabor. Las fracciones finas se comportarán en la mayoría de los aparatos de revestimiento de manera muy diferente a las partículas mayores, y puede ser un reto el dar cabida a ambas. Además de ello, las fracciones finas pueden afectar negativamente al flujo, a la compresibilidad y al sabor.

Intentar obtener un tamaño medio de partícula relativamente pequeño y una distribución estrecha del tamaño de las partículas al tiempo que se procede a la molienda, requiere generalmente el uso de un pequeño tamiz (un tamiz que tenga orificios relativamente pequeños) y tamices de este tipo, incluso cuando se aplica un vacío, pueden obstruirse cuando el granulado está húmedo. El uso de tamices mayores y, por ejemplo, de un vacío, pueden mejorar el rendimiento. Sin embargo, es difícil obtener tamaños de partículas medios menores con distribuciones deseables de los tamaños de las partículas.

Así, la interrogante – cómo obtener un tamaño medio de partícula relativamente pequeño con una distribución estrecha del tamaño de las partículas y un contenido de fracciones finas relativamente reducido cuando no parece funcionar la molienda ni en húmedo ni en seco. La presente invención se dirige al menos a algunas de las desventajas descritas.

SUMARIO DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención incluye un método para producir un granulado húmedo que tiene una distribución del tamaño de partículas deseable, que comprende las etapas de: secar un granulado húmedo ("WG" –

siglas en inglés) que tiene un contenido en humedad inicial y que, a menudo, comprende al menos un ingrediente farmacéutico activo ("API"), hasta un primer contenido en humedad relativa predeterminado para formar un granulado húmedo parcialmente secado ("PDWG" – siglas en inglés); moler el granulado húmedo parcialmente secado para obtener un granulado húmedo parcialmente secado y molido (al que también se alude en esta memoria como "un granulado húmedo molido", "granulado molido" o "MWG" – siglas en inglés) con un tamaño medio de partícula y/o una distribución del tamaño de las partículas predeterminado; y secar el granulado húmedo parcialmente secado y molido para producir un granulado húmedo secado final ("FDWG" – siglas en inglés).

En una realización, el primer contenido en humedad relativo predeterminado es al menos aproximadamente 30% menor que el contenido en humedad inicial del granulado húmedo.

En otra realización, el granulado húmedo secado final tiene un tamaño medio de las partículas entre aproximadamente 150 y aproximadamente 600 micras y no más de aproximadamente el 40% de las partículas, en peso, tiene un tamaño de las partículas menor que 105 micras, en peso, obtenido mediante tamizado.

Todavía en otra realización, el primer contenido en humedad relativa predeterminado es aproximadamente 30% menor que el contenido en humedad inicial, y el tamaño medio de partículas oscila entre aproximadamente 200 y aproximadamente 600 micras.

En otra realización, el granulado húmedo comprende, además, al menos un excipiente que puede ser, sin limitación, un aglutinante, desintegrante, carga, par efervescente, material controlador de la liberación o materiales enmascaradores del sabor.

Todavía en otra realización, el método comprende, además, revestir el granulado húmedo secado final.

En una realización, el revestimiento es un revestimiento enmascarador del sabor.

El granulado húmedo secado final, producido de acuerdo con cualquiera de las etapas del procedimiento combinadas, ya esté o no revestido, también queda contemplado.

En particular, un aspecto de la invención es un granulado húmedo secado que comprende: al menos un granulado de ingrediente farmacéuticamente activo ("API") y al menos un excipiente, teniendo el granulado húmedo secado un tamaño medio de partícula entre aproximadamente 150 y aproximadamente 600 micras, y no más de aproximadamente el 40% de las partículas, en peso, tienen un tamaño de partícula menor que 105 micras. Otro aspecto de la invención es un granulado húmedo secado, que comprende: al menos un granulado de ingrediente farmacéuticamente activo y al menos un excipiente, teniendo el granulado húmedo secado un tamaño medio de partícula entre aproximadamente 150 y aproximadamente 600 micras, y no más de aproximadamente el 35% de las partículas, en peso, tienen un tamaño de partículas menor que 105 micras. Todavía en otro aspecto, la invención es un granulado húmedo secado, que comprende: al menos un granulado de ingrediente farmacéuticamente activo y al menos un excipiente, teniendo el granulado húmedo secado un tamaño medio de partícula entre aproximadamente 200 y aproximadamente 600 micras, y no más de aproximadamente el 30% de las partículas, en peso, tiene un tamaño de partículas menor que 105 micras.

El granulado húmedo secado puede comprender, además, al menos un revestimiento, que puede ser un revestimiento enmascarador del sabor, un revestimiento barrera para la humedad o un revestimiento de liberación controlada.

En una realización, el molino utilizado de acuerdo con la presente invención es un "molino de tamiz". En otra realización, los procedimientos de la invención incluyen la etapa de esferonizar el granulado húmedo parcialmente secado antes de obtener el granulado húmedo secado final.

Todavía en otra realización, se producen granulados que no incluyen un API. Estos granulados se pueden utilizar en la producción de formas de dosificación, y se contemplan tanto los métodos como los granulados sin contenido en API resultantes.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Mientras que la memoria descriptiva concluye con las reivindicaciones que señalan de forma particular y reivindican de forma distintiva la invención, se piensa que la presente invención se comprenderá mejor a partir de la siguiente descripción. Todos los porcentajes y relaciones utilizados en esta memoria son en peso de la composición total, y todas las mediciones se realizan a 25°C y a presión normal, a menos que se designe de otro modo. Todas las

temperaturas son en grados Celsius, a menos que se especifique de otra manera. La presente invención puede comprender (de forma no oclusiva) o consistir esencialmente en los componentes de la presente invención, así como en otros ingredientes o elementos descritos en esta memoria. Tal como se utiliza en esta memoria, “que comprende” significa los elementos enumerados, o sus equivalentes en estructura o función, más cualquier otro elemento o elementos que no se enumeren. Las expresiones “que tienen” y “que incluyen” también han de interpretarse de forma no oclusiva, a menos que el contexto lo sugiera de otro modo. Tal como se utiliza en esta memoria, “que consiste esencialmente en” significa que la invención puede incluir ingredientes además de los enumerados en la reivindicación, pero sólo si los ingredientes adicionales no alteran materialmente las características básicas y nuevas de la invención reivindicada. Preferiblemente, aditivos de este tipo no estarán presentes en absoluto o sólo lo estarán en cantidades traza. Sin embargo, puede ser posible incluir hasta aproximadamente 10% en peso de materiales que pudieran alterar materialmente las características básicas y nuevas de la invención, en tanto que se conserve la utilidad de los compuestos (en oposición al grado de utilidad). Todos los intervalos enumerados en esta memoria incluyen los puntos finales, incluidos aquellos que numeran un intervalo “entre” dos valores. Términos tales como “aproximadamente”, “generalmente”, “esencialmente” y similares han de interpretarse como que modifican un término o valor de modo que no es absoluto, pero que no se lee en la técnica anterior. Términos y expresiones de este tipo quedarán definidos por las circunstancias y los términos o expresiones que las modifiquen como los términos o expresiones que son comprendidos por los expertos en la técnica. Esto incluye, como mínimo, el grado de error experimental esperado, el error de la técnica y el error instrumental para una técnica dada utilizada para medir un valor.

El procedimiento de la invención comienza actuando sobre un granulado húmedo. Un granulado húmedo de acuerdo con la presente invención significa un material que ha sido granulado utilizando un aglutinante y/o líquido de granulación que puede ser agua, un disolvente o una mezcla de ambos. Mientras que el procedimiento será descrito a menudo en esta memoria en términos de humedad o agua (tal como en referencias a “contenido de humedad”), se apreciará que tales referencias son intercambiables con disolvente y líquido cuando lo permita el contexto.

Existen muchos dispositivos de granulación y técnicas de granulación bien conocidos y puede emplearse cualquiera o la totalidad de ellos. De hecho, la expresión “granulado húmedo” también puede comprender un material granulado seco que esté esencialmente humedecido. La granulación en húmedo puede implicar un cierto número de parámetros de procedimiento, incluidos la velocidad del propulsor, la velocidad de la desmenuzadora, el tiempo en el que se permite procesar al granulado húmedo (medido por el par, carga o tiempo), el tipo, fuente y cantidad de líquido de granulación tal como agua, alcohol u otras mezclas de disolventes o co-disolventes, de la naturaleza y cantidad de API a utilizar así como de su solubilidad con el líquido de granulación, así como cualesquiera otros ingredientes líquidos o sólidos que pueden formar parte del granulado húmedo y de sus porcentajes relativos. Otros materiales de este tipo incluyen, sin limitación, otros APIs, cargas, aglutinantes y desintegrantes, así como materiales tales como determinados tipos de celulosa microcristalina que pueden actuar tanto como aglutinante como en calidad de desintegrante. La naturaleza y el tipo de la forma de dosificación final también pueden jugar un papel en la selección de los ingredientes y los parámetros de granulación. Líquidos de granulación que se pueden utilizar incluyen líquidos de granulación no acuosos definidos como un disolvente orgánico que contiene 25% o menos, en volumen, de agua o líquidos de granulación acuosos, definidos como un líquido de granulación que comprende más de 25% de agua y menos de 75% de uno o más disolventes orgánicos adecuados.

Los granulados también pueden incluir aglutinantes, diluyentes, desintegrantes, lubricantes, cargas y soportes. Los excipientes pueden ser higroscópicos o no higroscópicos. Estos mismos materiales pueden a menudo también utilizarse como excipientes para producir formas de dosificación cuando se mezclan con un granulado según se describe en esta memoria. Aglutinantes incluyen, pero no se limitan a: almidón (incluido almidón de maíz y almidón pregelatinizado), gelatina, azúcares (incluidas sacarosa, glucosa, dextrosa y lactosa), polietilenglicol, ceras y gomas naturales y sintéticas (p. ej. acacia, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, polímeros celulósicos (incluidas hidroxipropil-celulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, metil-celulosa, hidroxietil-celulosa, y similares).

Diluyentes o cargas incluyen, pero no se limitan a lactosa monohidrato o anhídrido secado por pulverización, sacarosa, dextrosa, manitol, azúcar-alcoholes, sorbitol, almidón, celulosa (p. ej. celulosa microcristalina), fosfato cálcico dibásico dihidratado o anhídrido, fosfato tricálcico, maltodextrinas, carbonato de calcio, sulfato de calcio y otros.

Desintegrantes incluyen, pero no se limitan a almidones, arcillas, celulosas, alginas, gomas o polímeros reticulados. Polivinilpirrolidona reticulada (PVP-XL), almidón-glicolato de sodio y croscarmelosa sódica, y agentes efervescentes. Agentes efervescentes incluyen, pero no se limitan a: las fuentes ácidas o el ácido pueden ser cualquiera que sean seguros para el consumo humano y pueden incluir, generalmente, ácidos grado alimenticio, anhídridos de ácidos y sales de ácidos. Ácidos grado alimenticio incluyen ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido adipico y ácidos succínicos, etc. También se pueden utilizar anhídridos de ácidos y ácido de los ácidos arriba

5 descritos. Sales de ácidos pueden incluir sales de sodio, de dihidrógeno-fosfato, de dihidrógeno-pirofosfato disódico, citrato de ácido y sulfito ácido de sodio. Fuentes de carbonatos incluyen sales carbonato y bicarbonato sólidas secas tales como bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio y carbonato de potasio, carbonato de magnesio y sesquicarbonato de sodio, glicina-carbonato de sodio, carbonato de L-lisina, carbonato de arginina y carbonato de calcio amorfo.

10 Si se desea, la granulación también puede contener cantidades menores de sustancias no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tampones del pH y similares, por ejemplo acetato de sodio, monolaurato de sorbitán, trietanolamina, acetato de sodio, oleato de trietanolamina, lauril-sulfato de sodio, dioctil-sulfosuccinato de sodio, ésteres de ácidos grasos de polioxietilén sorbitán, colorantes, lubricantes.

15 Sin embargo, para los presentes fines, el parámetro quizás más inmediatamente importante de interés para el granulado húmedo es su contenido inicial en humedad. "Contenido inicial en humedad" ("contenido inicial en disolvente" en el caso de un disolvente no acuoso y "contenido inicial en líquido" cuando se utilizan disolventes acuosos mixtos, todos los cuales se utilizan de forma sinónima en esta memoria) se refiere al contenido en humedad del granulado inmediatamente después de la granulación. Este índice se puede determinar tal como justo antes de la molienda, o se puede calcular en base a, por ejemplo, la proporción relativa de materiales húmedos y secos. Para el fin de la presente invención, sin embargo, el contenido inicial en humedad se atribuirá sobre un cálculo teórico de la cantidad de líquido de granulación añadido para crear el granulado húmedo con respecto a la proporción de ingredientes secos.

20 El contenido inicial en humedad puede variar significativamente en función del tipo de granulado, del grado de materiales líquidos añadidos, y similares. De hecho, el granulado húmedo resultante puede ser incluso una pasta sin partículas/gránulos discretos. Se apreciará que la reducción en el contenido en humedad de acuerdo con la presente invención se atribuye al contenido inicial en humedad, no a un contenido absoluto en humedad. Así, una reducción siempre se mide como un porcentaje de la cantidad de humedad inicial más que la cantidad de humedad real en el granulado *per se*. Sin embargo, se apreciará que si el contenido en humedad del granulado húmedo que sale de la etapa de granulación es demasiado bajo, actuará, en esencia, como un granulado seco con los problemas que conlleva, previamente discutidos.

25 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, el granulado húmedo está parcialmente secado. Específicamente, el granulado húmedo se seca hasta un primer contenido en humedad relativa predeterminado de modo que produzca un granulado húmedo parcialmente secado o "PDWG".

30 El "primer contenido en humedad relativa predeterminado" es el contenido en humedad del granulado húmedo después de al menos una primera etapa de secado, y es un nivel que está previamente calculado hasta un contenido o intervalo de humedad diana deseado. Tal como se ha señalado previamente, este contenido en humedad se mide como una reducción en la humedad inicial total, no como una función del contenido global de humedad del granulado. Esto se puede calcular en base a la reducción del peso, la pérdida por secado, técnicas de Karl Fischer u otras técnicas conocidas. Para las determinaciones del contenido en humedad se utilizó un analizador de la humedad Mettler Toledo HR-73, utilizando un programa por defecto proporcionado por el fabricante. Sin embargo, también se pueden utilizar otros dispositivos y técnicas.

35 El primer contenido en humedad relativa predeterminado de acuerdo con la presente invención proporciona un material que sigue estando húmedo, *p. ej.*, no se ha secado por completo. Además de ello, puede proporcionar un material que es deseable en términos de manejabilidad. Específicamente, cuando el granulado húmedo parcialmente secado se muele posteriormente, éste está lo suficientemente seco como para atravesar un tamiz de malla relativamente pequeña, necesario para obtener el tamaño medio de partícula y la distribución del tamaño de las partículas deseado sin atascarse como un material seco y seguirá no generando fracciones finas excesivas, una distribución indeseable del tamaño de las partículas o un atasco del tamiz que evite la molienda, como sí lo puede hacer un granulado húmedo esencialmente no secado.

40 En una realización, el primer contenido en humedad relativa predeterminado es al menos aproximadamente 30% menor que el contenido en humedad inicial del granulado húmedo. Es decir, el contenido en humedad del PDWG es al menos aproximadamente 30% menor que el contenido en humedad inicial del granulado húmedo.

45 En una realización, el primer contenido en humedad relativa predeterminado es entre aproximadamente 30% y aproximadamente 85% menor que el contenido inicial en humedad del granulado húmedo. En otra realización, el PDWG tiene un primer contenido en humedad relativa predeterminado que es entre aproximadamente 40% y aproximadamente 80% menor que el contenido inicial en humedad del granulado húmedo. Todavía en otra

realización, el PDWG tiene un primer contenido en humedad relativa predeterminado que es entre aproximadamente 50% y aproximadamente 80% menor que el contenido inicial en humedad del granulado húmedo. Todavía en otra realización, el PDWG tiene un primer contenido en humedad relativa predeterminado que es entre aproximadamente 60% y aproximadamente 75%, comparado con el contenido inicial en humedad del granulado húmedo.

5 El granulado húmedo parcialmente secado que tiene su primer contenido en humedad relativa predeterminado se puede utilizar inmediatamente o se puede almacenar antes de subsiguientes etapas de procesamiento. Generalmente, se almacenará de una forma que retarde una pérdida adicional significativa de la humedad.

10 Esta primera etapa de secado, que resulta en un granulado húmedo parcialmente secado, se puede acometer utilizando cualquier tecnología de secado. Estas incluyen, sin limitación, aire forzado, secado del material al aire ambiente, secado del material en estufas en bandejas o bastidores, estufas de convección, estufas de aire forzado, secado mediante tambor, secador por infrarrojo o microondas, secado en un granulador con camisa exterior, secado utilizando vacío o en un lecho fluido. Obsérvese que “predeterminado” puede significar a este respecto una diana específica establecida. También puede ser, particularmente en estipulaciones de investigación, una cantidad no especificada que se queda corta en un secado esencialmente completo tal como se comenta en esta memoria. También es posible utilizar múltiples etapas y/o aparatos para el secado con el fin de alcanzar el primer contenido en humedad relativa predeterminado. Para un ejemplo no limitante, se puede emplear un aparato de secado particular para obtener un contenido en humedad reducido que es una aproximación del objetivo y que permite que el material en cuestión se seque al aire libre o a través de cualquier otro dispositivo o técnica para obtener el primer contenido en humedad relativa predeterminado deseado.

25 Después de la primera etapa de secado parcial (que, como se ha señalado antes, pueden ser múltiples etapas), se muele al menos una porción del PDWG con un primer contenido en humedad relativa predeterminado. Por “al menos una porción” se ha de entender que no la totalidad del PDWG ha de ser molida – apartándose el resto y recombinándose a menudo finalmente con el PDWG molido. Por ejemplo, en una realización en la que el granulado húmedo incluye fexofenadina, el PDWG se tamizó primero a través de unos tamices de malla 30 (590 micras) y de malla 40 (420 micras). Las partículas que atraviesan el tamiz de malla 40 se retiran y se apartan. Las partículas que quedan retenidas en el tamiz de malla 40 y, en este caso, aquellas que quedan retenidas en el tamiz de malla 30, se muelen tal como se describe en esta memoria. Estas dos fracciones y, de hecho, cualesquiera otras, se pueden moler y secar juntas o por separado. Después de la molienda, se recombinan con el granulado que atravesó el tamiz de malla 40 y se inicia la segunda etapa de secado.

35 Estas dos porciones también se podrían secar por separado o de forma recombinada, o se podrían utilizar completamente por separado. En este último caso solamente, es el tamaño medio de partícula de los materiales molidos y la distribución del tamaño de las partículas de esas fracciones lo que se considera para los fines de la invención. Cuando las dos fracciones se recombinan, se considera el tamaño medio de partícula y la distribución de los materiales molidos y no molidos recombinados.

40 En múltiples lotes con este componente activo, el tamaño medio de partícula antes del revestimiento oscilaba entre aproximadamente 196 y aproximadamente 279 micras según se medía mediante tamizado basado en una determinación en peso utilizando los siguientes tamices: mallas 30, 40, 50, 60, 80, 100, 120 y la artesa. En estos casos, no más de aproximadamente 35% en peso pasaría a través de un tamiz de 105 micras.

45 Los procedimientos de acuerdo con la presente invención también se han utilizado en relación con la producción de comprimidos que contienen gránulos con contenido en desloratadina. El granulado producido con este principio activo no se dividió tal como se ha descrito previamente. En su lugar, esencialmente el granulado completo se molió y subsiguientemente se secaron conjuntamente. Mediciones de los tamaños de partículas medios o medianos basados en el granulado secado final oscilan entre aproximadamente 220 y aproximadamente 250 micras según se determina utilizando los siguientes tamices: tamices de malla 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 100, 120 y una artesa. No es esencial que se utilicen este número o estos tamices exactos en relación con las determinaciones del tamaño medio de partícula y/o la distribución del tamaño de las partículas para cualquier principio activo particular. Lo que antecede son sólo sugerencias. Se puede utilizar cualquier número y tipo de tamices que proporcionen un número mediano o medio lo suficientemente preciso. También se pueden utilizar otras técnicas automatizadas.

55 Esta es una técnica particularmente útil a utilizar cuando, por ejemplo, se producen granulados relativamente blandos. En el ejemplo anterior, si el granulado húmedo que quedaba retenido en los tamices de malla 30 y 40 se secaba por completo y se molía, el número de fracciones finas crecería de forma significativa. Incluso si este material se añadía a las partículas que atravesaban tanto los tamices de malla 30 como 40, se vería afectado el tamaño medio de partícula resultante y el número de fracciones finas podría exceder de 40 o incluso de 50% en peso. Y

también la molienda de partículas menores, incluso si se acometiera en granulados sólo parcialmente secados, podría tener un efecto adverso sobre el tamaño y la distribución de las partículas. Es posible reducir el número de fracciones finas y alterar el tamaño medio de partícula separando un corte de material del tamiz. Pero esto podría afectar seriamente al rendimiento. En una realización, el uso de la presente invención limita la necesidad de desechar una parte del granulado e, incluso más preferiblemente, no más de aproximadamente 10% se desechara de forma intencionada (a pesar de que puede haber pérdidas adicionales debido a cuestiones de procesamiento normales).

Después de la primera etapa de secado parcial (que, como se ha señalado arriba, pueden ser múltiples etapas) se muele al menos una cierta parte de y, de preferencia esencialmente la totalidad del PDWG con un primer contenido en humedad relativa predeterminado. Tal como se ha señalado previamente, para esa parte del PDWG que se muele, la molienda puede reducir el tamaño de partícula y puede ayudar a obtener la distribución del tamaño de partículas y el tamaño medio de partícula deseados. Sin embargo, el procedimiento se ha restringido generalmente a secar materiales, especialmente en los casos en los que sea deseable obtener tamaños de partículas medios relativamente pequeños.

Molinos que se pueden utilizar incluyen, sin limitación, molinos de impacto tales como los molinos de martillos y barrido de aire (Alpine, Bepex, Sturtevant); molinos de martillos convencionales (Alpine, Fitzpatrick, Fluid Air, Mikro, Rietz, Stokes-Merrill); molinos de pasadores/discos (Alpine, Kemutec, Sturtevant); y molinos de jaula (Stedman); molinos de corte (Alpine, Fitzpatrick, Urschel); y molinos de tamiz tales como molinos rotatorios y propulsores (Bepex, Fitzpatrick, Fluid Air, Jetpharma, Kemutec, Quadro), molinos de Stokes-Merrill y Zanchetta; molinos de tamiz rotatorios (Glatt); y molinos de barras oscilantes (Bepex, Frewitt, Jackson-Crokatt, Stokes-Merrill, Vector). También se puede utilizar cualquier otro tipo de molino y técnica de molienda para obtener el tamaño de partículas, la distribución del tamaño de las partículas y el contenido en fracciones finas deseados. Sin embargo, por muchas razones, incluidas las descritas en esta memoria, se puede preferir un molino FitzMill u otro dispositivo que emplee un tamiz.

Cuando se muele el granulado húmedo parcialmente secado de acuerdo con la presente invención, existen varias variables que deben considerarse. Estas incluyen el volumen y el rendimiento del material, el que se aplique o no un vacío, la configuración del molino, el tamaño del tamiz utilizado (en caso apropiado), el número de barras o cuchillas utilizadas y su disposición así como la velocidad del molino y el espacio libre entre el propulsor y el tamiz. Muchos de los parámetros utilizados en la molienda variarán en función del tipo de molino utilizado y del material que esté siendo molido. Sin embargo, en general, y como una ilustración de los tipos de condiciones utilizadas, un molino basado en propulsor tal como un molino FitzMill utilizará una velocidad del propulsor de al menos aproximadamente 1.000 rpm, más preferiblemente 1.000-5.000 rpm, lo más preferiblemente 2.500-3.000 rpm. Los tamices utilizados pueden oscilar entre aproximadamente malla 20 (840 micras) y aproximadamente malla 140 (105 micras) siempre que se alcancen el tamaño de partícula y la distribución del tamaño de las partículas de la presente invención. También de particular importancia son el tamaño medio de partícula y la distribución del tamaño de las partículas que se desee, que se pueden medir en muchos lugares a lo largo del proceso, pero generalmente se miden después de completarse la etapa de secado final. Se contempla cualquier combinación de dispositivo de molienda, velocidad y configuración que pueda proporcionar granulados de la presente invención con una distribución del tamaño de las partículas y un tamaño medio de partícula deseable. Deseable en términos de tamaño medio de partícula significa que el tamaño medio de partícula oscilará generalmente entre aproximadamente 150-600 micras, más preferiblemente 175-600 micras y, lo más preferiblemente, entre aproximadamente 200 y aproximadamente 600 micras, conociéndose bien que la mayoría de las técnicas de granulación serían incapaces de proporcionar un tamaño medio de partículas dentro de la mayoría de este intervalo sin la creación de demasiadas fracciones finas y una distribución desventajosa del tamaño de las partículas. Demasiadas fracciones finas, tal como se utiliza en esta memoria, es una medida de la distribución del tamaño de partículas y, generalmente, se refiere al número de partículas finas (aquellas que atraviesan un tamiz de 105 micras) que exceda aproximadamente del 40%, más preferiblemente del 35% e incluso más preferiblemente del 30% en peso según se mide mediante tamizado.

Mientras que se puede utilizar cualquier dispositivo de molienda que pueda proporcionar las ventajas del tamaño de partícula y de la distribución del tamaño de las partículas de acuerdo con la presente invención, el uso del molino FitzMill u otro dispositivo que contenga un tamiz puede ser particularmente ventajoso. Sin desear estar ligado por ninguna teoría operativa particular, se piensa que el tamiz utilizado en un molino FitzMill puede actuar como una extrusora. Estos materiales, todavía húmedos, en el molino son mucho más maleables que un material secado o esencialmente secado, y se piensa que el acto de forzar al material a través del tamiz u otra estructura similar puede iniciar el proceso conocido como esferonización. La esferonización es un término utilizado en la industria farmacéutica para procesar material granulado o en partículas para dar una forma más esférica, facilitando así sus propiedades útiles; particularmente, sus propiedades de manipulación y en la formulación de formas de dosificación.

Un molino en este contexto (al que se alude colectivamente en esta memoria como un “molino de tamiz”), que emplea un tamiz u otro dispositivo que puede funcionar para extrudir el PDWG o que puede utilizarse en combinación con un tamiz situado inmediatamente aguas abajo, es una realización preferida, y es sorprendente que el uso de molinos de tamiz de este tipo facilite la esferonización.

5 También es sorprendente que mediante el uso de la presente invención se sea capaz de obtener una molienda eficaz, incluso a pesar de que el granulado que está siendo molido siga estando húmedo. Sin embargo, se ha determinado que, a menos que el contenido inicial en humedad se reduzca hasta un primer contenido en humedad predeterminado que sea al menos aproximadamente 30% menor que el contenido inicial en humedad, la molienda
10 puede no tener éxito debido a que pueda no ser procesable a través del tamiz y/o pueda crear demasiadas fracciones finas y proporcionar un tamaño de partícula y/o una distribución del tamaño de las partículas indeseable.

La molienda se puede conseguir al aire libre, en un entorno inerte o bajo vacío.

15 Una vez que se ha conseguido la molienda, el granulado húmedo parcialmente secado y ahora molido (al que se alude también como el granulado húmedo molido, granulado molido o “MWG”) se seca adicionalmente. Realmente, el proceso de secado puede comenzar durante la molienda. Por ejemplo, cuando se aplica un vacío, este proceso puede desecar adicionalmente el material, efectuando así el secado ulterior. Sin embargo, la etapa de secar el granulado húmedo parcialmente secado y molido con el fin de producir un granulado secado final (“FDWG”) está
20 destinada a retirar la suficiente humedad del granulado húmedo molido con el fin de producir un granulado húmedo secado final con el contenido en humedad final objetivo deseado. Esto no significa que el FDWG deba estar seco por completo o que no pueda y/o no vaya a adquirir agua subsiguientemente. Materiales utilizados en la industria farmacéutica pueden ser higroscópicos y pueden atraer el agua una vez que se ha completado la operación de secado, dependiendo del almacenamiento y de otras consideraciones. Así, el granulado húmedo secado final no
25 necesita estar seco por completo, sino únicamente “esencialmente” seco. Esencialmente seco de acuerdo con la presente invención significa que el contenido en humedad del granulado húmedo secado final se ha reducido hasta un segundo nivel predeterminado y deseable, en general aproximadamente del 15% basado en el contenido inicial en humedad inicial o menor. Este nivel de humedad final es preferiblemente estable en el envasado normal bajo condiciones normales.

30 Esta segunda etapa de secado se puede conseguir de cualquier manera como la previamente descrita para la primera etapa de secado. Se puede dejar que el material se seque al aire, éste se puede desecar utilizando desecantes normales, secar en una estufa, secar al vacío o secar en un lecho fluido. El secado se puede conseguir en uno o más dispositivos y/o en una o más etapas.

35 Tanto el primer contenido en humedad relativa predeterminado como el contenido final en humedad pueden determinarse tal como se ha descrito previamente.

40 En una realización particular preferida de acuerdo con la presente invención, se utilizan dispositivos de molienda y/o secado que facilitan la esferonización. Este concepto ya ha sido brevemente comentado en el contexto de la molienda, en donde se describió que sería deseable el uso de un “molino de tamiz”. Sin embargo, se ha encontrado que la esferonización puede ser adicionalmente facilitada durante la etapa de secado segunda o final. El granulado húmedo parcialmente secado que ahora ha sido molido, en particular a través de un molino de tamiz, se puede transferir directamente, por ejemplo, a un dispositivo de secado en lecho fluido. Este material todavía parcialmente
45 húmedo penetra en el lecho fluido y se hace circular a través del mismo, tanto mediante la acción de una carga adicional como mediante el uso del aire y del vacío que está siendo utilizado dentro del lecho. Por consiguiente, puede ser necesario o deseable mantener al material en el lecho fluido durante un período de tiempo que sea mayor que el óptimo para el secado, pero que consiga tanto el nivel apropiado de secado como de esferonización. Para este fin, puede ser deseable separar las partículas esferonizadas del lecho fluido antes de que se sequen por
50 completo, permitiendo que continúe el secado a través de otras técnicas. La esferonización se puede determinar, al menos subjetivamente, mediante análisis microscópico comparando el material inmediatamente después de la molienda con el material que ha sido ulteriormente procesado tal como se describe en esta memoria.

55 Dado que se puede utilizar un lecho fluido tanto para las etapas de secado inicial como de secado final, puede ser deseable utilizar el mismo lecho fluido para las dos etapas de secado, permitiendo un procesamiento más eficaz.

Se ha descubierto también que la esferonización se puede ver adicionalmente afectada por la manera en la que el granulado molido parcialmente secado se transfiere del molino al aparato de secado final. En una realización preferida particular, esta transferencia se produce dinámicamente y, preferiblemente, de forma continua durante la
60 molienda mediante el uso de un tubo de vacío. Se ha encontrado que dentro de la propia manguera de vacío, el

granulado húmedo molido, todavía humedecido, es esferonizado adicionalmente. Sin desear estar ligado por ninguna teoría de funcionamiento particular, se piensa que, dado que el granulado húmedo molido se extrae a través de la tubería de vacío, es obligado a entrar en contacto con la pared interna de la tubería, que es una superficie curva, y esa rodadura a lo largo de esa superficie curva facilita adicionalmente la esferonización.

5 De hecho, en una realización, la tubería de transferencia puede servir como el dispositivo de esferonización, y el secado final puede no verse implicado en la esferonización. Así, después de la molienda, el granulado húmedo parcialmente secado se puede transferir a una manguera, preferiblemente una manguera de vacío, la cual está lo suficientemente dimensionada en longitud y en diámetro interno como para esferonizar el granulado húmedo
10 parcialmente secado. Una vez que el granulado húmedo parcialmente secado esferonizado sale de la manguera de transferencia, puede ser descargado en bandejas para una etapa de secado final estático en una estufa. Esta última etapa de secado no mejorará la esferonización.

15 Preferiblemente, la tubería de vacío utilizada para este tipo de transferencia tiende a facilitar la esferonización y tiene un diámetro interno que oscila entre aproximadamente 2,54 y aproximadamente 15,24 centímetros, y tiene una longitud entre aproximadamente 121,92 y aproximadamente 3048 centímetros. Se apreciará que el grado de vacío aplicado, la longitud del tubo y su diámetro interno son todos interdependientes y pueden depender de otros factores, incluido el tamaño del lote, el tipo de equipo que se esté utilizando, y similares. Para la producción en tandas a
20 escala piloto puede ser necesario un menor vacío, tubos de menor diámetro interno y una tubería más corta, en comparación con el equipo a escala de producción. Además de ello, mientras que la longitud del tubo que se acaba de describir se ha indicado como de más de 3048 centímetros de largo, se apreciará que el límite superior no es realmente importante, siempre que sea lo suficientemente largo como para permitir una interacción con el equipo apropiado, para ayudar a la esferonización y para permitir un procesamiento eficaz. El grado de vacío utilizado puede variar significativamente en función de un cierto número de factores, incluido el tipo de equipo, el tamaño del lote, el
25 diámetro interno de la tubería y similares. En una realización particular, el vacío generado por el uso de una carga de ventilador de 105 caballos de potencia, generado por un aparato de lecho fluido Magnacoater fabricado por Fluid Air, en donde se extrajo una tanda de una tubería con un diámetro interno de 15 centímetros y de aproximadamente 4600 centímetros de longitud, era más que adecuada para una transferencia eficaz y proporcionaba beneficios adicionales en términos de esferonización. También sería útil un vacío equivalente al que se generaría por el mismo dispositivo a una carga de ventilador de aproximadamente 80 caballos de potencia. Naturalmente, un vacío puede ser generado por cualquier número de medios, y esto se ofrece únicamente a modo de ilustración.

35 Debe señalarse también que, además de o en lugar del uso de una tubería de transferencia, se puede utilizar un aparato de esferonización tradicional entre la etapa de molienda y la etapa de secado final para conseguir la esferonización. Así, el granulado húmedo molido podría ser descargado en una bandeja de esferonización u otro dispositivo, esferonizarse y luego colocarse en un aparato de secado para el subsiguiente secado.

40 Después de la subsiguiente etapa de secado, el granulado húmedo final secado debería tener un tamaño medio de partícula, según se mide tal como se ha comentado previamente, entre aproximadamente 150 y aproximadamente 600 micras. Más preferiblemente, el tamaño medio de partículas y el FDWG resultante tendrán un tamaño medio de partícula entre aproximadamente 175 y aproximadamente 600 micras. Más preferiblemente, el granulado húmedo secado final tendrá un tamaño medio de partícula que oscile entre aproximadamente 200 y aproximadamente 600 micras. Esto se mide en peso basado en el tamizado según se ha descrito previamente.

45 La distribución del tamaño de las partículas del granulado húmedo secado final resultante puede caracterizarse, generalmente, como la resultante en un material que tenga aproximadamente un 40% de las partículas, o menos, en peso que atraviese un tamiz de 105 micras. Incluso más preferiblemente, el material debería tener no más de aproximadamente 30% de las partículas lo suficientemente pequeñas como para atravesar un tamiz de 105 micras. Sin embargo, esta no es la única manera de caracterizar la distribución del tamaño de partículas de los materiales
50 resultantes. Más preferiblemente, no más de aproximadamente 35% de las partículas, en peso, tendrá un tamaño de partículas lo suficientemente pequeño de modo que atraviese un tamiz de 105 micras. Otro modo de describir una distribución ventajosa del tamaño de partículas de acuerdo con la presente invención es que no menos de aproximadamente 60% de las partículas (p/p) caiga dentro del 50% del tamaño mediano o medio de partícula como se ha determinado. Lo más preferiblemente, no más de 40% de las partículas serán lo suficientemente pequeñas para atravesar un tamiz de 105 micras y no menos de aproximadamente 60% de las partículas p/p se encontrará
55 dentro del 50% del tamaño medio de partículas.

Otra etapa de procesamiento, útil de acuerdo con la presente invención, es el revestimiento. El revestimiento se puede conseguir en el mismo lecho fluido que el secado y/o esferonización, se puede conseguir utilizando un
60 segundo lecho fluido en comunicación con el primer lecho fluido (o discretamente) o se puede conseguir utilizando

5 cualquier otro dispositivo y/o tecnología de revestimiento disponible. El revestimiento se puede realizar por cualquier número de motivos, uno de los cuales es el enmascaramiento del sabor. Sin embargo, el revestimiento también se puede acometer, por ejemplo, proporcionando una liberación controlada. Liberación controlada de acuerdo con la presente invención puede significar una liberación rápida en el estómago (un perfil de liberación similar al que
10 resultaría de ingerir la misma cantidad de ingredientes farmacéuticos activos que un polvo o material en partículas no revestido) o rápidamente, tras penetrar en la porción apropiada, por ejemplo, de los intestinos (como en el caso de un revestimiento entérico que libera rápidamente una vez que se ha alcanzado el entorno adecuado del pH). La liberación controlada también puede significar un revestimiento de liberación en el tiempo que prolonga la liberación a lo largo de un período de tiempo. De hecho, puede ser posible proporcionar un revestimiento entérico que no sólo
15 retarde la liberación del ingrediente farmacéutico activo hasta que la forma de dosificación alcance la porción deseada de los intestinos, sino que también pueda proporcionar un período de liberación prolongado al tiempo que recorre los intestinos.

Se puede utilizar cualquier técnica de revestimiento adecuada y se puede utilizar cualquier revestimiento adecuado.
15 Para el enmascaramiento del sabor, el revestimiento se puede conseguir tal como se describe en las patentes de EE.UU. n°s 5.178.878 y 6.740.341. Para revestimientos de liberación controlada, incluidos revestimientos entéricos, se puede utilizar cualquier material de revestimiento tal como los descritos en las patentes de EE.UU. n°s 6.787.155; 6.635.680; 6.077.533; y 6.572.885.

20 Métodos de encapsulación o micro-encapsulación (métodos de revestimiento) que se pueden utilizar incluyen, sin limitación, los descritos en Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Form: Tablets volumen 1, segunda edición, Nueva York, 1989, en las páginas 372-376. Esa descripción se incorpora con ello como referencia en esta memoria. Un método enseñado en Lieberman es la técnica de la separación de fases o coacervación, que implica procesar tres fases mutuamente inmiscibles, una que contenga el ingrediente farmacéutico, otra que contenga el material de
25 revestimiento protector y una tercera que contenga un vehículo líquido utilizado únicamente en la fase de fabricación. Las tres fases se mezclan, y la fase de material protector se deposita mediante absorción sobre la fase de ingrediente farmacéutico. Después de esta etapa, la fase de material protector se convierte en una forma esencialmente sólida mediante reticulación o mediante separación del disolvente a partir de esta fase. Alternativamente, la mezcla del ingrediente farmacéutico y la disolución polimérica se pueden combinar con una fase líquida inmiscible, y el disolvente se puede separar a través de esta fase. La fase de mezclado puede incluir la emulsión de la fase que porta el ingrediente farmacéutico y el material protector en la fase líquida inmiscible. Materiales de revestimiento barrera incluyen, sin limitación: celulosas modificadas tales como etil-celulosa, metil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, polialquilenglicoles, poli (óxidos de alquileo), azúcares y
30 azúcar-alcoholes, ceras, goma lacas, compuestos acrílicos, etc. y mezclas de los mismos. Otros materiales de revestimiento incluyen, sin limitación: agentes anti-pegajosidad, cargas, plastificantes, agentes formadores de poros, agentes abrillantadores, colorantes, polimetacrilatos (p. ej. productos de Rohm Eudragit), etilcelulosas, celulosas, hidroxipropil-celulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, azúcares, azúcar-alcoholes, ceras, goma lacas, compuestos acrílicos y mezclas de los mismos.

35 También se puede utilizar un revestimiento por pulverización en un aparato adecuado.

El material de revestimiento puede incorporar polímeros tales como los convencionalmente utilizados en los revestimientos. Para este fin, se conoce una amplia diversidad de polímeros. Se puede emplear cualquiera de un material polimérico conocido de este tipo, utilizado hasta la fecha en la producción de microcápsulas y partículas
45 revestidas. Entre ellos se encuentran materiales celulósicos tales como celulosa que se produce en la naturaleza y derivados de celulosa sintéticos; polímeros acrílicos y polímeros vinílicos. Otros polímeros adecuados incluyen materiales proteicos tales como gelatina, polipéptidos y goma lacas y ceras naturales y sintéticas. Polímeros de material protector particularmente preferidos incluyen etil-celulosa, metil-celulosa, carboximetil-celulosa y los materiales de resina acrílica vendidos bajo la marca registrada EUDRAGIT por parte Rhone Pharma GmbH de
50 Weiterstadt, Alemania.

Muchos de los polímeros de material de revestimiento comentados anteriormente tienen una sustancial resistencia a la disolución en agua. Materiales insolubles en agua de este tipo se pueden utilizar para producir granulados revestidos de liberación controlada. Sin embargo, preferiblemente, en los casos en los que el material de
55 revestimiento incorpora materiales insolubles en agua de esta naturaleza, incluye también otros ingredientes para fomentar una liberación más rápida del API. Promotores de liberación de este tipo incluyen polímeros solubles y, en particular, alcoholes polifractionados tales como manitol así como óxido de magnesio. Por ejemplo, el material acrílico del tipo conocido como EUDRAGIT® RL30-D, cuando se utiliza con co-ingredientes convencionales tales como metil-celulosa y estearato de magnesio, tiende a proporcionar una liberación lenta, típicamente de
60 aproximadamente 50 por ciento o menos al cabo de 30 minutos. Sin embargo, un material de revestimiento que

incorpora el mismo material polimérico en unión con aproximadamente 2 a aproximadamente 4 y, de preferencia, aproximadamente 2,7 partes de manitol por cada parte de material EUDRAGIT sobre una base de sólidos, y que incorpora también aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,2 y, de preferencia, aproximadamente 0,09 partes de óxido de magnesio por cada parte de sólidos EUDRAGIT, proporciona un material protector con propiedades de liberación esencialmente inmediatas. Mezclas de polímeros acrílicos tales como EUDRAGIT con un alcohol polifuncional tal como manitol y, de manera deseable, con óxidos de metales alcalinotérreos tales como óxido de magnesio proporciona una pronta liberación del API. Mezclas de este tipo no incluyen los plastificantes habitualmente utilizados con materiales protectores acrílicos. Granulados revestidos al utilizar este tipo de mezclas son normalmente susceptibles a la liberación tras la masticación pero, no obstante, proporcionan excelentes propiedades enmascaradoras del sabor en comprimidos de acuerdo con esta invención.

El tipo de revestimiento y la cantidad de material de revestimiento utilizado variarán en función, entre otras cosas, del tipo de material activo, del objetivo del revestimiento (enmascaramiento del sabor, liberación en tiempo, etc.), del volumen de la forma de dosificación resultante, de las propiedades que pueda impartir al revestimiento en términos de formular una forma de dosificación y del tipo de material de revestimiento utilizado. Sin embargo, generalmente, el revestimiento se aplicará de manera que, en conjunto, la ganancia de peso del granulado húmedo secado final aumente desde aproximadamente 0,10 a aproximadamente 300% en peso o, preferiblemente, desde entre aproximadamente 1 y aproximadamente 200% en peso por capa. EUDRAGIT E-100 es particularmente preferido en una cantidad de 1-50%.

El granulado húmedo secado final, ya sea subsiguientemente revestido o no, puede luego formularse en formas de dosificación como cualquier otro granulado húmedo o seco. El granulado se puede utilizar preferiblemente en un proceso de compresión directa en el que se mezcla con otros excipientes para la formación de comprimidos tales como cargas, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, sabores, colores, potenciadores del flujo y similares, por ejemplo, un mezclador en "V" y se combina durante un período de tiempo suficiente para proporcionar una homogeneidad sustancial. Después, el material se puede comprimir para formar comprimidos. Alternativamente, el granulado, ya sea solo o con otros agentes o excipientes, se puede envasar en cápsulas o utilizar en cualquier otra forma de dosificación apropiada.

APIs de acuerdo con la presente invención incluyen productos farmacéuticos, vitaminas, minerales, suplementos dietéticos y similares. Productos farmacéuticos incluyen, sin limitación, los descritos en Mantelle, patente de EE.UU. nº 5.234.957 y, en particular, se pueden utilizar los que aparecen en las columnas 18-21 y, con ello, se incorporan como referencia. Clases de APIs incluyen:

- Abortifaciente/interceptivo
- Inhibidor de Ace
- Agonista α - adrenérgico
- Agonista β - adrenérgico
- Bloqueador α - adrenérgico
- Bloqueador β - adrenérgico
- Esteroides adrenocortical
- Supresor adrenocortical
- Hormona adrenocorticotrópica
- Deterrente de alcohol
- Inhibidor de aldosa reductasa
- Antagonista de aldosterona
- Inhibidor de 5-alfa reductasa
- Antagonista del receptor ampa
- Anabólico
- Analéptico
- Analgésico (dental)
- Analgésico (narcótico)
- Analgésico (no narcótico)
- Andrógeno
- Anestésico (inhalación)
- Anestésico (intravenoso)
- Anestésico (local)
- Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
- Antagonista del receptor de angiotensina II
- Anoréxico
- Antiácido

- Antihelmíntico (cestodos)
- Antihelmíntico (nematodos)
- Antihelmíntico (esquistosoma)
- Antihelmíntico (trematodos)
- 5 Antiacné
- Antialérgico
- Antialérgico (terapia de hiposensibilización)
- Antialérgico (nasal esteroide)
- Agente anti-alopecia
- 10 Anti-améxico
- Antiandrógeno
- Anti-anginal
- Anti-arrítmico
- Anti-arterioesclerótico
- 15 Antiartrítico/antirreumático
- Antiasmático (no broncodilatador)
- Antiasmático (esteroide, inhalante)
- Antibacteriano (antibiótico)
- Antibacteriano (sintético)
- 20 Antibacteriano (leprostático)
- Antibacteriano (Rickettsia)
- Antibacteriano (tuberculostático)
- Adyuvantes antibacterianos
- Antibiótico
- 25 Anticancerígeno
- Anticolelitogénico
- Anticolesterémico
- Anticolinérgico
- Anticoagulante
- 30 Anticonvulsivo
- Antidepresivo
- Antidiabético
- Antidiarreico
- Antidiurético
- 35 Antídoto (envenenamiento por acetaminofeno)
- Antídoto (curare)
- Antídoto (cianuro)
- Antídoto (antagonistas del ácido fólico)
- Antídoto (envenenamiento por metales pesados)
- 40 Antídoto (envenenamiento por metanol y etilenglicol)
- Antídoto (envenenamiento por organofosfatos)
- Antidiscinético
- Antieczemático
- Antiemético
- 45 Antiepiléptico
- Antiestrógeno
- Antifibrótico
- Antiflatulante
- Antifúngico (antibiótico)
- 50 Antifúngico (sintético)
- Anti-glaucoma
- Antigonadotropina
- Anti-gota
- Factor antihemofílico
- 55 Antihemorrágico
- Antihistamínico
- Antihipercolesterolémico
- Antihiperlipidémico
- Antihiperlipoproteinémico
- 60 Antihiperparatiroide

	Antihiperfosfatémico
	Antihipertensivo
	Antihipertiroides
	Antihipotensivo
5	Antihipotiroide
	Anti-infeccioso
	Anti-inflamatorio (gastrointestinal)
	Anti-inflamatorio (no esteroide)
	Anti-inflamatorio (esteroide)
10	Antileprótico
	Antileucémico
	Antilipémico
	Antilipidémico
	Antimalaria
15	Antimánico
	Antimethemoglobinémico
	Antimigraña
	Antimuscarínico
	Antimicótico
20	Anti-náuseas
	Antineoplástico
	Antineoplástico (hormonal)
	Antineoplástico (fotosensibilizador)
	Antineoplástico (fuente de radiación)
25	Adyuvante antineoplástico
	Antineurotrópico
	Agente antiobesidad
	Antiobsesional
	Antiosteoporótico
30	Antipagético
	Antiparkinson
	Antiperistáltico
	Antifeocromocitoma
	Antipneumocístico
35	Antiprogestina
	Hipertrofia antiprostática
	Antiprotozoario (ameba)
	Antiprotozoario (Cryptosporidium)
	Antiprotozoario (Giardia)
40	Antiprotozoario (Leishmania)
	Antiprotozoario (malaria)
	Antiprotozoario (Pneumocystis)
	Antiprotozoario (Toxoplasma)
	Antiprotozoario (Trichomonas)
45	Antiprotozoario (Trypanosoma)
	Antipurfítico
	Antisoriático
	Antipsicótico
	Antipirético
50	Antirreumático
	Antirickettsial
	Antiseborreico
	Antisepsis
	Antiséptico/desinfectante
55	Antiespasmódico
	Antisifilítico
	Antiitrombocitémico
	Antitrombótico
	Antitubercular
60	Antitumoral

- Antitusivo
- Antiulcerativo
- Antiurólítico
- Antivenina
- 5 Antivértigo
- Antiviral
- Ansiolítico
- Inhibidores de arosmatasa
- Astringente
- 10 Inhibidor de atriopetidasa
- Antabonista de benzodiazepina
- Bloqueador beta
- Sustituto de la sangre
- Inhibidor de la resorción ósea
- 15 Agente bradicárdico
- Antagonista de bradiquinina
- Broncodilatador
- Bloqueador del canal del calcio
- Regulador del calcio
- 20 Suplemento del calcio
- Quimioterapia del cáncer
- Protector capilar
- Inhibidor de anhidrasa carbónica
- Depresor cardíaco (antiarrítmico)
- 25 Cardioprotector
- Cardiotónico
- Catártico
- Resina de intercambio de cationes
- Estimulante central del antagonista CCK
- 30 Vasodilatador cerebral
- Agente quelante
- Antagonista de colecistoquinina
- Agente colelitólítico
- Colerético
- 35 Colinérgico
- Inhibidor de colinesterasa
- Reactivador de colinesterasa
- Estimulante del SNC
- Activador de la cognición
- 40 Inhibidor de COMT
- Contraceptivo (implantable)
- Contraceptivo (inyectable)
- Contraceptivo (oral)
- Control de la presión intraocular
- 45 Inhibidor de la enzima convertidora
- Vasodilatador coronario
- Inhibidor de ciclooxigenasa-2
- Citoprotector (gástrico)
- Agente debridante
- 50 Descongestivo
- Inhibidor de la placa dental
- Despigmentador
- Supresor de la dermatitis herpetiformis
- Auxiliar de diagnóstico
- 55 Auxiliar de diagnóstico (agente de contraste MRI)
- Auxiliar de diagnóstico (agente de formación de imágenes radiactivas)
- Auxiliar de diagnóstico (medio radio-opaco)
- Auxiliar de diagnóstico (agente de contraste por ultrasonidos)
- Auxiliar digestivo
- 60 Desinfectante

- Diurético
- Agonista del receptor de dopamina
- Antagonista del receptor de dopamina
- Ectoparasiticida
- 5 Reponedor de electrolitos
- Emético
- Antagonistas del receptor de endotelina
- Inhibidor de ecefalinasa
- Enzima
- 10 Cofactor enzimático
- Inductor enzimático (hepático)
- Terapia de sustitución de enzimas
- Estrógenos
- Antagonista de estrógenos
- 15 Expectorante
- Antagonista del receptor de fibrinógeno
- Estimulante de la secreción gástrica y pancreática
- Inhibidor de la bomba de protones gástrica
- Inhibidor de la secreción gástrica
- 20 Gastroprocinética
- Glucocorticoide
- Inhibidor de α -glucosidasa
- Principio estimulante de gónadas
- Antagonista/inhibidor de la hormona del crecimiento
- 25 Factor de liberación de la hormona del crecimiento
- Estimulante del crecimiento
- Hematínico
- Hematopoyético
- Hemolítico
- 30 Agente hemorreológico
- Hemostático
- Antagonista de heparina
- Hepatoprotector
- Antagonista del receptor H1 de histamina
- 35 Antagonista del receptor H2 de histamina
- Inhibidor de la fusión de VIH
- Inhibidor de la VIH proteasa
- Inhibidor de la HMG COA reductasa
- Hipnótico
- 40 Hipocolesterémico
- Hipolipidémico
- Hipotensor
- Inmunomodulador
- Inmunosupresor
- 45 Sensibilizador de insulina
- Resina de intercambio de iones
- Queratolítico
- Hormona estimulante de la lactancia
- Laxante/catártico
- 50 Antagonista de leucotrienos
- Agonista de LH-RG
- Antagonista de LH-RH
- Lipotrópico
- Inhibidor de 5-lipoxigenasa
- 55 Anestésico local
- Supresor de lupus eritematoso
- Tranquilizante principal
- Inhibidor de metaloproteinasas de la matriz
- Mineralcorticoide
- 60 Tranquilizante secundario

- Miótico
- Inhibidor de monoamina oxidasa
- Mucolítico
- Relajante muscular (esqueleto)
- 5 Relajante muscular (lisa)
- Midriático
- Analgésico narcótico
- Antagonista narcótico
- Descongestivo nasal
- 10 Inhibidor de neuraminidasa
- Neuroléptico
- Agente bloqueante neuromuscular
- Inhibidor de la endopeptidasa neutra
- Neuroprotector
- 15 Antagonista del receptor de NMDA
- Nootrópico
- NSAID
- Analgésico opioide
- Contraceptivo oral
- 20 Hormona de los ovarios
- Oxitócico
- Parasimpatomimético
- Pediculicida
- Inhibidor de pepsina
- 25 Vasodilatador periférico
- Estimulante peristáltico
- Inhibidor de fosfodiesterasa
- Agente de pigmentación
- Expandidor del volumen del plasma
- 30 Antagonista del factor activante de plaquetas
- Activador/abridor del canal de potasio
- Bloqueador del canal de potasio
- Agente presor
- Progestógeno
- 35 Inhibidor de prolactina
- Prostaglandina/análogo de prostaglandina
- Inhibidor de proteasa
- Inhibidor de la bomba de protones
- Tensioactivo pulmonar
- 40 Inhibidor de 5 α -reductasa
- Reponedores/suplementos
- Estimulante respiratorio
- Inhibidor de la proteasa retroviral
- Inhibidor de la transcriptasa inversa
- 45 Agente esclerótico
- Sedante/hipnótico
- Serénico
- Inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI)
- Agonista del receptor de serotonina
- 50 Antagonista del receptor de serotonina
- Inhibidor de la captación de serotonina
- Sialagogo
- Relajante la musculatura esquelética
- SNRI
- 55 Análogo de somatostatina
- Espasmolítico
- Suavizante de heces
- Sinérgida de succinilcolina
- Simpatomimético
- 60 Trombolítico

- Inhibidor de la tromboxano A2-sintetasa
- Hormona tiroides
- Inhibidor del tiroides
- Hormona tirotrópica
- 5 Tocolítico
- Protector tópico
- Inhibidor de topoisomerasa I
- Inhibidor de topoisomerasa II
- Tranquilizante
- 10 Tamiz ultravioleta
- Uricosúrico
- Vasodilatador (cerebral)
- Vasodilatador (coronario)
- Vasodilatador (periférico)
- 15 Inhibidor de vasopeptidasa
- Vasopresor
- Vasoprotector
- Vitamina/fuente de vitaminas
- Vulnerario
- 20 Tratamiento de la enfermedad de Wilson
- Inhibidor de la xantina oxidasa.

En particular, APIs pueden incluir fexofenadina, desloratadina, tramadol, modafinilo, armodafinilo, clozapina, azitromicina, oxicodona, fentanilo y sus sales.

25 En una realización, la forma de dosificación incluye un granulado húmedo final secado que puede ser esferonizado y/o revestido con un revestimiento enmascarador del sabor o de liberación controlada y un agente efervescente o un par efervescente tal como un excipiente. Se puede utilizar cualquier agente efervescente o combinación de par efervescente conocido. Estos incluyen los descritos en las patentes de EE.UU. n°s 5.178.878 y 5.503.846, cuyos textos se incorporan con ello como referencia, en la medida en que comentan diversos pares efervescentes y construcciones de los mismos. Pares efervescentes son generalmente materiales activados por el agua o la saliva, que se mantienen habitualmente en un estado anhidro con poca humedad o ninguna humedad absorbida o en una forma hidratada estable. Típicamente, estos implican al menos una fuente de ácido y al menos una fuente de una base reactiva, habitualmente un carbonato o bicarbonato. Cada uno de los componentes del par efervescente puede ser cualquiera que sea seguro para el consumo humano.

Los ácidos incluyen generalmente ácidos grado alimenticio, anhídridos de ácidos y sales de ácidos. Ácidos grado alimenticio incluyen ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido adípico, ácido ascórbico y ácido succínico. Se pueden utilizar anhídridos o sales de estos ácidos. Sales en este contexto pueden incluir cualquier sal conocida pero, en particular, dihidrógeno-fosfato de sodio, dihidrógeno-fosfato disódico, sales de citrato ácido y sulfato ácido de sodio. Bases útiles de acuerdo con la invención incluyen típicamente bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, y similares. También se pueden utilizar carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de magnesio y similares, en la medida en que se utilicen como parte de un par efervescente. Sin embargo, se utilizan más preferiblemente como una sustancia ajustadora del pH. Preferiblemente, se utilizan cantidades estequiométricas equivalentes de ácido, anhídrido de ácido o sal de ácido y base. Sin embargo, es posible utilizar algún exceso de ácido o base.

La cantidad de material efervescente útil en un aspecto de la invención es una cantidad eficaz y se determina en base a la cantidad necesaria para proporcionar propiedades de desintegración adecuadas (tiempo y sensación organoléptica) en la boca de un paciente. Sin embargo, en otro aspecto, la efervescencia también puede utilizarse como una fuerza impulsora para potenciar la transmisión de un API tal como fentanilo a través de las membranas de las mucosas vía administración bucal, gingival, rectal, vaginal, nasal o sublingual, o incluso a través del estómago y los intestinos. En ese caso, la cantidad de par efervescente vendrá dictada por algo distinto que la cantidad necesaria para permitir que se desintegre la forma de dosificación, habitualmente un comprimido. En cualquier caso, 55 la cantidad debería oscilar entre aproximadamente 5 y aproximadamente 85 por ciento, más preferiblemente entre aproximadamente 15 y 60 por ciento, incluso más preferiblemente entre aproximadamente 30 y 45 por ciento y, lo más preferiblemente, entre aproximadamente 35 y aproximadamente 40 por ciento, basado en el peso de la formulación total. Naturalmente, cuando se utiliza para potenciar la penetración, la proporción relativa de ácido-base dependerá de los ingredientes específicos (por ejemplo, el que el ácido sea monoprótico, diprótico o triprótico), pesos moleculares relativos, etc. Sin embargo, preferiblemente, se proporciona una cantidad estequiométrica de cada uno

60

de ellos, a pesar de que, naturalmente, son aceptables excesos.

Formulaciones de acuerdo con la presente invención pueden incluir también como un excipiente al menos una sustancia ajustadora del pH. Sin desear estar ligado por ninguna teoría particular, una sustancia ajustadora del pH puede permitir que un fármaco (al que también se alude en esta memoria como un API), que es susceptible a cambios en el estado de ionización, pueda ser administrado asegurando las condiciones adecuadas para su disolución así como transmisión a través de una o más de las membranas o tejidos tales como a través de una mucosa. Sustancias ajustadoras del pH de acuerdo con la presente invención se pueden utilizar para proporcionar una mejora adicional de la permeación. La selección de la sustancia ajustadora del pH apropiada dependerá del fármaco a administrar y, en particular, del pH al que está ionizada o no ionizada, y de si la forma ionizada o no ionizada facilita la transmisión a través de la mucosa. Sustancias ajustadoras del pH de acuerdo con la presente invención pueden incluir, sin limitación, cualquier sustancia capaz de ajustar el pH localizado para fomentar el transporte a través de una membrana de las mucosas en cantidades que darán como resultado un pH que oscile generalmente entre aproximadamente 3 y 10 y, más preferiblemente, entre aproximadamente 4 y aproximadamente 9. El pH es el "pH localizado" en el micro-entorno en la boca de un paciente en la zona de contacto de la mucosa y la forma de dosificación o cualquier porción de la misma (tal como cuando se desintegra). Para los fines de esta invención, el pH localizado se puede determinar como sigue: para caracterizar los cambios dinámicos del pH exhibidos por los comprimidos en cuestión, se utilizó una medición del pH in vitro. El método consiste en utilizar 0,5-10 mL de solución salina tamponada con fosfato en un tubo de ensayo o recipiente similar de tamaño apropiado. La cantidad de medios depende del tamaño y dosificación del comprimido. Por ejemplo, cuando se mide el perfil del pH para comprimidos de fentanilo, se utilizó un volumen de 1 mL para comprimidos que pesaban 100 mg. Inmediatamente tras el contacto del comprimido con los medios, el perfil del pH de la disolución se vigila en función del tiempo, utilizando un electrodo de pH de micro-combinación.

Preferiblemente, los materiales que se pueden utilizar como sustancias ajustadoras del pH de acuerdo con la presente invención incluyen carbonatos tales como carbonato de sodio, potasio o calcio, o un fosfato tal como fosfato de calcio o de sodio. El más preferido es carbonato de sodio. La cantidad de sustancia ajustadora del pH, útil de acuerdo con la presente invención, puede variar con el tipo de sustancia ajustadora del pH utilizada, de la cantidad de cualquier ácido o base en exceso del par efervescente, de la naturaleza de los ingredientes restantes y, naturalmente, del API.

Lo más preferiblemente, la cantidad de sustancia ajustadora del pH oscila entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 25 por ciento, más preferiblemente entre aproximadamente 2 y aproximadamente 20 por ciento, incluso más preferiblemente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15 por ciento y, lo más preferiblemente, entre aproximadamente 7 y aproximadamente 12 por ciento en peso, basado en el peso de la formulación total. La sustancia ajustadora del pH más preferida es un carbonato, bicarbonato o fosfato. Se prefieren también aquellas sustancias ajustadoras del pH que, cuando se proporcionan en una cantidad adecuada, pueden proporcionar un cambio en el pH localizado de al menos aproximadamente 0,5 unidades de pH, más preferiblemente, de aproximadamente de 1,0 unidades de pH e incluso más preferiblemente, de aproximadamente 2,0 unidades de pH cuando se compara con una formulación, por lo demás idéntica, sin la sustancia ajustadora del pH.

Cualquier carga o cualquier cantidad de una carga se pueden utilizar como un excipiente, siempre que las formas de dosificación resultantes alcancen los resultados descritos en esta memoria. Las más preferidas entre las cargas son azúcares y azúcar-alcoholes, y éstos pueden incluir cargas de compresión no directa y cargas de compresión directa. Cargas de compresión no directa tienen, generalmente al menos cuando se formulan, características de flujo y/o compresión que no las hacen prácticas para el uso en el proceso de formación de comprimidos a alta velocidad sin un aumento o ajuste. Por ejemplo, una formulación puede no fluir lo suficientemente bien y, por lo tanto, necesita añadirse un deslizante tal como, por ejemplo, dióxido de silicio.

En contraposición, cargas de compresión directa no requieren prestaciones similares. Generalmente, tienen características de compresibilidad y fluencia que las permite ser utilizadas directamente. Es de señalar, en función del método mediante el cual se preparan las formulaciones, que a cargas de compresión no directas se las puede impartir las propiedades de cargas de compresión directa. Lo inverso también es cierto. Como una cuestión general, las cargas de compresión no directa tienden a tener un tamaño de partícula relativamente menor cuando se comparan con las cargas de compresión directa. Sin embargo, determinadas cargas tales como manitol secado por pulverización tienen tamaños de partícula relativamente pequeños y, a pesar de ello, a menudo son directamente comprimibles, dependiendo de la forma en que se procesen ulteriormente. Existen también cargas de compresión no directa relativamente grandes.

Cargas que se prefieren de acuerdo con la presente invención incluyen manitol, lactosa, sorbitol, dextrosa, sacarosa,

xilitol y glucosa, en la medida en que su uso puede proporcionar los resultados descritos en esta memoria. De la forma más preferida de acuerdo con la presente invención se utiliza manitol secado por pulverización. La cantidad de carga puede oscilar entre 10 y aproximadamente 80% y, más preferiblemente, entre aproximadamente 25 y aproximadamente 80%, lo más preferiblemente entre 35 y aproximadamente 60% en peso de la formulación.

5 También se pueden utilizar desintegrantes no efervescentes de acuerdo con la presente invención en calidad de excipientes. Estos pueden incluir también aglutinantes que tengan propiedades desintegrantes. Desintegrantes de acuerdo con la presente invención pueden incluir celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona reticulada (PVP-XL), almidón-glicolato de sodio, croscarmelosa sódica, hidroxipropil-celulosa reticulada, y similares.

10 La cantidad de desintegrante no efervescente variará con factores conocidos tales como el tamaño de la forma de dosificación, la naturaleza y cantidades de los otros ingredientes utilizados, etc. Sin embargo, en general, la cantidad debería oscilar entre aproximadamente 0,25 y aproximadamente 20% en peso de la formulación final, más preferiblemente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 15% en p/p, incluso más preferiblemente de 0,5 a aproximadamente 10% p/p, e incluso más preferiblemente entre aproximadamente uno y aproximadamente ocho por ciento en peso. Este se basa, de nuevo en el peso de la formulación acabada.

20 También generalmente útil como excipiente de acuerdo con la presente invención es un lubricante para la formación de comprimidos o de eyección. El lubricante más comúnmente conocido es estearato de magnesio, y se prefiere el uso de estearato de magnesio. Generalmente, el conocimiento convencional más allá de los lubricantes formadores de comprimidos es que menos es más. Se prefiere en la mayoría de las circunstancias utilizar menos de aproximadamente uno por ciento de un lubricante para la formación de comprimidos. Típicamente, la cantidad debería ser 0,5 por ciento o menor. Sin embargo, la cantidad de estearato de magnesio utilizado puede ser mayor que 1,0%. De hecho, preferiblemente es mayor que aproximadamente 1,5% y, lo más preferiblemente, entre aproximadamente 1,5% y aproximadamente 3%. Lo más preferido es el uso de aproximadamente 2% de estearato de magnesio. Otros lubricantes para la formación de comprimidos convencionales tales como, por ejemplo, ácido esteárico, estearato de calcio y similares también se pueden utilizar en lugar de algo o la totalidad del estearato de magnesio.

30 Comprimidos de acuerdo con la presente invención pueden ser relativamente blandos o robustos. Por ejemplo, se pueden fabricar de acuerdo con los métodos descritos en la patente de EE.UU. nº 5.178.878, y tendrán una dureza de generalmente menos de aproximadamente 15 Newton. La patente 5.178.878 se incorpora en esta memoria como referencia, no sólo por su descripción de la fabricación de comprimidos, sino también por el revestimiento de un granulado con contenido en API. Cuando se producen comprimidos como blandos y flexibles/friables, éstos se pueden envasar ventajosamente en un envase blíster tal como se encuentra en la patente de EE.UU. nº 6.155.423. También pueden ser robustos con una dureza mayor que aproximadamente 15 Newton, ser fabricados de acuerdo con los procesos recogidos en la patente de EE.UU. nº 6.024.981, que también se incorpora con ello como referencia.

40 Las formulaciones de acuerdo con la presente invención pueden incluir otros excipientes convencionales en cantidades generalmente conocidas (habitualmente de hasta aproximadamente 20% en peso), en la medida en que no resten mérito de las ventajas descritas en esta memoria. Éstos pueden incluir, sin limitaciones, aglutinantes, edulcorantes, componentes colorantes, sabores, deslizantes, conservantes, y similares.

45 Comprimidos, una forma de dosificación preferida de acuerdo con la presente invención, pueden producirse por cualquier técnica conocida para la formación de comprimidos, incluidas las descritas anteriormente en las patentes 5.178.878 y 6.024.981, que se incorporan en esta memoria como referencia por sus descripciones de la fabricación de comprimidos. Sin embargo, preferiblemente, los materiales utilizados, incluidos los granulados húmedos secados finales, se mezclan en seco y se comprimen directamente.

50 Naturalmente, excipientes y materiales particulares utilizados en formulaciones de acuerdo con la presente invención pueden ser granulados en húmedo o en seco por separado del API. Si se granulan en húmedo, preferiblemente se granulan en húmedo tal como se describe en esta memoria. Los granulados húmedos sin contenido en API y húmedos secados finales también se consideran un aspecto de la invención. Por ejemplo, manitol granulado podría utilizarse como una carga. También puede ser deseable granular o mezclar previamente una parte de la formulación antes de la mezclado y compresión finales.

Ejemplos 1-3

60 Tres lotes esencialmente idénticas de granulado húmedo se produjeron a partir de los componentes listados más

abajo en la Tabla A. Obsérvese que el contenido inicial en humedad (calculado) era de de 36,8%, basado en el peso total de los materiales utilizados.

Tabla A

5

Componente	Fórmula del lote (kg/lote)
Desloratadina, micronizada	38,0
Celulosa microcristalina	152,0
Manitol	38,0
Almidón pregelatinizado	14,4
Almidón-glicolato de sodio	7,602
Agua purificada	145,6

Se preparó una pasta de almidón al 9% mezclando el almidón pregelatinizado en agua purificada con calentamiento y mezcladura. Este material se cargó a un granulador de alta cizalla junto con los materiales restantes. El granulador utilizado era un granulador Wet High-Shear, Vertical, Bottom Driven (Fluid Air Pharm X 1250). Después de ello, el granulado húmedo se secó en una secadora de lecho fluido (Fluid Air MagnaCoater) para obtener el granulado húmedo parcialmente secado. La pérdida por secado oscilaba entre 18% y 25%. Después, el material se molió en un molino de impacto (un molino de molienda por martillos/tamiz convencional) con un propulsor rotatorio y, específicamente, un Fluid Air Granumill. Después de haberse completado la molienda en húmedo, el granulado húmedo molido y parcialmente secado se devolvió al mismo secador de lecho fluido para la etapa de secado final. La medida final de la pérdida por secado era menor que o igual a 1,8%. En este caso particular, los materiales se tamizaron después de la segunda etapa de secado y todo aquello que tuviera un tamaño de partículas suficiente como para quedar retenido en un tamiz de malla 35 (aproximadamente 500 micras) se molió subsiguientemente en seco y se mezcló con el granulado cuyo tamaño de partículas era menor que malla 35. El tamizado se realizó utilizando un separador vibrador/sacudidor fabricado por Sweco. Una descripción más detallada de los parámetros del proceso individuales se describe a continuación.

1. Preparar la pasta de almidón añadiendo almidón pregelatinizado a agua al tiempo que se agita a $60 \pm 5^\circ\text{C}$.
2. Mezclar la desloratadina, celulosa microcristalina, manitol y almidón-glicolato de sodio en un mezclador de alta cizalla durante 5 minutos.
3. Añadir lentamente la pasta de almidón a la mezcla de polvo al tiempo que se mezcla a una velocidad del propulsor de 70 ± 10 rpm.
4. Continuar la mezcladura a una velocidad del propulsor de 80 ± 10 rpm hasta alcanzar el punto final de la granulación (par de $8,1 \times 10^{-4}$ kWh).
5. Secar parcialmente los gránulos producidos en el secador de lecho fluido a una temperatura de entrada de $75 \pm 5^\circ\text{C}$ hasta que la pérdida por secado (LOD – siglas en inglés) sea 18-25% (es decir, una reducción del 32,1-51,1% en el contenido de humedad del contenido de humedad inicial teórico).
6. Hacer pasar los gránulos parcialmente secados a través de un Granumill equipado con un tamiz de 0,51 mm y una velocidad del propulsor de 2500-3000 rpm. Al tiempo que se muele, los gránulos molidos se transfieren en vacío de nuevo al lecho fluido utilizando las siguientes estipulaciones del lecho fluido: estipulación de la válvula de carga en vacío: 35%, estipulación del flujo de aire de transferencia en vacío: 0% y punto establecido de carga del soplador: 105 caballos de potencia.
7. Secar los gránulos molidos y parcialmente secados en el secador de lecho fluido a una temperatura de entrada de $75 \pm 5^\circ\text{C}$ hasta que la LOD sea $\leq 1,8\%$ (es decir, al menos una reducción de 95,1% en el contenido de humedad del contenido de humedad inicial teórico).
8. Tamizar los gránulos secos a través de un tamiz de malla nº 35 utilizando un cribador de Sweco o equipo equivalente.
9. Moler los gránulos que no pasaban a través del tamiz de malla nº 35 en el Granumill o equipo equivalente.
10. Combinar los gránulos molidos con los gránulos que atravesaban el tamiz de malla nº 35 para el revestimiento

subsiguiente.

La determinación del nivel de humedad se mide utilizando un analizador de la humedad Mettler Toledo HR-73, utilizando las siguientes estipulaciones:

5	Programa de secado:	Secado estándar
	Temp. de secado:	105°C
	Criterios de desconexión:	Pérdida < 1 mg/50 s.
	Tiempo de secado:	-----
10	Resultado del modo de presentación:	CH (contenido en humedad)
	Intervalo de impresión:	30 s.
	Peso objetivo:	4.000 g

Los tres lotes producidos utilizando el procedimiento anterior producían gránulos con las siguientes propiedades:

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
Tamaño mediano de partícula (micras)	221	238	253
Cantidad de partículas < 125 micras (% p/p)	20,3	13,4	6,5
Cantidad de partículas dentro del 50% del tamaño mediano de partícula (% p/p)	66,6	71,3	90,5

15
20
Intentos para moler en húmedo varios lotes utilizando gránulos húmedos similares sin la etapa de secado parcial no tuvieron éxito debido a la obturación del tamiz del molino. Se intentó una amplia gama de tamaños de tamices, que oscilaban entre 2,38 mm y 25,4 mm; todos ellos fueron obstruidos por parte del material húmedo y el proceso de molienda no tuvo éxito. La etapa de secado parcial permitió la molienda con éxito del material parcialmente secado a través de tamices tan pequeños como de 0,51 mm.

Ejemplos 4-11

25
Ocho lotes de granulado húmedo con contenido en fexofenadina se produjeron tal como se describe a continuación utilizando la formulación esencialmente mostrada en la Tabla B. El contenido inicial en humedad de los lotes (calculado) era 23,5%.

Tabla B

Componente	Fórmula del lote (kg/lote)
Fexofenadina HCl	51,0
Celulosa microcristalina	93,5
Almidón-glicolato de sodio	17,0
Povidona	8,5
Alcohol, SDA-3A, anhidro	40,0

35
40
El procedimiento general utilizado para la producción del granulado con contenido en hidrocloreto de fexofenadina es similar al de los Ejemplos 1-3. En particular, el granulador de elevada cizalla, el secado parcial, la molienda y las etapas de tamizado se acometieron utilizando el mismo equipo que el previamente especificado en esos ejemplos. El fexofenadina HCl, povidona, celulosa microcristalina y almidón-glicolato de sodio se pesaron en el granulador de elevada cizalla y, por separado, se pesó y añadió el alcohol. La granulación prosiguió según se describe más abajo y, una vez que se completó la granulación, el material estaba parcialmente secado en el lecho fluido para producir el granulado húmedo parcialmente secado. Después de la etapa de secado inicial, el granulado húmedo parcialmente secado resultante se tamizó con un tamiz de malla 30 y un tamiz de malla 40. Todas las partículas que quedaban retenidas en los tamices de malla 30 o de malla 40 fueron molidas según se describe en esta memoria a través de un tamiz de 0,51 milímetros. Los materiales que atravesaban el tamiz de malla 40 no se molieron por separado. Después de ello, tanto los gránulos sobredimensionados molidos como los gránulos no molidos se recombinaron en

el lecho de aire fluido para el secado final.

Más específicamente, el procedimiento de fabricación era como sigue:

5 Mezclar el fexofenadina HCl, celulosa microcristalina, almidón-glicolato de sodio y povidona en una mezcladora de elevada cizalla durante 5 minutos.

Añadir el alcohol, SDA-3A, anhidro a la mezcla en polvo al tiempo que se mezcla a una velocidad del propulsor de 50 rpm.

10 Continuar la mezclado a una velocidad del propulsor de 50 rpm durante 5 minutos.

15 Secar parcialmente los gránulos producidos en el secador de lecho fluido a una temperatura de entrada de $50 \pm 5^\circ\text{C}$ hasta que la LOD es de 5-8% (es decir, reducción del 66,0-78,8% en el contenido de humedad del contenido inicial de humedad teórico).

20 Tamizar los gránulos parcialmente secados utilizando un separador Sweco equipado con tamices de malla nº 30 y nº 40. La granulación será separada en las siguientes fracciones de tamiz: malla > 30, malla <30/>40 y malla < 40. Los gránulos parcialmente secados de malla < 40 quedan retenidos hasta el proceso de secado final. Los gránulos parcialmente secados de malla > 30 y < 30/> 40 prosiguieron al proceso de molienda.

25 Hacer pasar los gránulos parcialmente secados de malla > 30 y de malla < 30/> 40 a través de un Granumill con un tamiz de 0,51 mm y una velocidad del propulsor de 1000 rpm. Al tiempo que se muele, los gránulos molidos se transfieren en vacío de nuevo al lecho fluido utilizando las siguientes estipulaciones de lecho fluido: estipulación de la válvula de carga en vacío: 35%, estipulación del flujo de aire de transferencia en vacío: 0% y punto de ajuste de la carga del soplador: 105 caballos de potencia.

30 Una vez que se ha completado la molienda, los gránulos parcialmente secados de malla < 40 se cargan en vacío en el lecho fluido y se combinan con los gránulos molidos.

35 Secar los gránulos molidos y parcialmente secados y los gránulos no molidos en el secador de lecho fluido a una temperatura de entrada de $50 \pm 5^\circ\text{C}$ hasta que la LOD sea $\leq 3,0\%$ (es decir al menos una reducción de 87,2% en el contenido de humedad del contenido de humedad inicial teórico).

Los gránulos finales se descargan y se conservan para el subsiguiente revestimiento.

La determinación del nivel de humedad se realiza utilizando un analizador de la humedad Mettler Toledo HR-73, utilizando las siguientes estipulaciones:

40	Programa de secado:	Secado estándar
	Temp. de secado:	105°C
	Criterios de desconexión:	Pérdida < 1 mg/50 s.
	Tiempo de secado:	-----
	Resultado del modo de presentación:	CH (contenido en humedad)
45	Intervalo de impresión:	30 s.
	Peso objetivo:	4.000 g

Los ocho lotes que utilizan el procedimiento anterior producían gránulos con las siguientes propiedades:

	Ej.4	Ej. 5	Ej. 6	Ej. 7	Ej. 8	Ej. 9	Ej. 10	Ej. 11
Tamaño mediano de partícula (micras)	217	222	226	279	218	226	213	204
Cantidad de partículas < 125 micras (% p/p)	21,8	32,0	22,6	11,0	26,7	28,3	31,0	36,2
Cantidad de partículas dentro de 50% del tamaño mediano de partícula (% p/p)	71,4	63,2	70,0	65,8	67,6	63,1	68,4	64,9

5 Intentos para moler en húmedo varios lotes utilizando gránulos húmedos similares sin la etapa de secado parcial no tuvieron éxito debido a la obstrucción del tamiz del molino y/o a una distribución inaceptable del tamaño de partículas. Se utilizó un tamiz de 1,02 mm y se provocó la inmediata obstrucción del tamiz del molino. Se utilizó un tamiz de 1,98 mm y determinó que aproximadamente la mitad (49%) de la granulación fuese mayor que un tamaño de partículas de malla 40 y solamente el 19% se encontrara dentro del intervalo deseado del tamaño de partículas para el tratamiento ulterior. La etapa de secado parcial permitió la molienda con éxito del material parcialmente secado a través de tamices tan pequeños como de 0,51 mm.

10 APLICABILIDAD INDUSTRIAL

La presente invención es relevante para la industria farmacéutica y, específicamente, para la fabricación de formas de dosificación y medicinas.

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Un granulado que comprende un ingrediente farmacéuticamente activo y un excipiente, en donde el granulado se puede obtener mediante:
- 10 secado de un granulado húmedo con un contenido de humedad inicial a un primer contenido de humedad relativa predeterminado que es entre aproximadamente 30% y aproximadamente 85% menor que dicho contenido inicial en humedad, para formar un granulado húmedo parcialmente secado, en donde el granulado húmedo comprende el ingrediente farmacéuticamente activo y el excipiente;
- 15 moler dicho granulado parcialmente secado para obtener un granulado parcialmente secado y molido con una distribución del tamaño de partículas predeterminada; y
- secar dicho granulado parcialmente secado y molido para producir dicho granulado, en donde dicho ingrediente farmacéuticamente activo es desloratadina.
- 2.- El granulado de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho granulado secado comprende partículas esferonizadas.
- 20 3.- El granulado de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde las partículas de dicho granulado están revestidas con un revestimiento enmascarador del sabor.
- 25 4.- El granulado de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde las partículas de dicho granulado secado están revestidas con un revestimiento de liberación controlada.
- 5.- El granulado de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho excipiente es un material efervescente.
- 6.- El granulado de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho excipiente es una sustancia ajustadora del pH.
- 30 7.- El granulado de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho excipiente es una carga.
- 8.- El granulado de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene un tamaño medio de partícula entre aproximadamente 150 y 600 micras, y en donde no más de aproximadamente 40% de las partículas en peso tienen un tamaño de partícula de 105 micras o menos.
- 35 9.- El granulado de acuerdo con la reivindicación 8, en donde no más de aproximadamente 30% de las partículas en peso tienen un tamaño de partícula de 105 micras o menos.
- 40 10.- El granulado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el tamaño medio de partícula es menor que aproximadamente 500 micras.
- 45 11.- El granulado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde las mediciones del tamaño medio de partícula, basado en el granulado secado final, oscilan entre 220 micras y 250 micras, o en donde la medición del tamaño medio de partícula basado en el granulado secado final es de aproximadamente 220 micras o de aproximadamente 250 micras.
- 50 12.- El granulado de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, en donde no menos de aproximadamente 60% de las partículas (p/p) caen dentro del 50% de dicho tamaño medio de partícula.
- 13.- El granulado de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha molienda se realiza utilizando un tamiz de malla 20 a 140.
- 14.- Un comprimido, que comprende un granulado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.