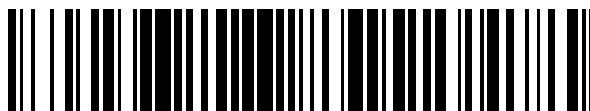


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 030**

51 Int. Cl.:

C08L 3/02 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/718 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06738495 .8**

96 Fecha de presentación: **16.03.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1861427**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.12.2007**

54 Título: **Composiciones de almidón aglomerado**

30 Prioridad:
23.03.2005 US 664447 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.11.2012

73 Titular/es:
BPSI HOLDINGS, LLC. (100.0%)
1105 NORTH MARKET STREET, SUITE 1300 P.O.
BOX 8985
WILMINGTON, DE 19899-8985, US

72 Inventor/es:
CUNNINGHAM, CHARLES, R.

74 Agente/Representante:
DURÁN MOYA, Carlos

ES 2 391 030 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

Composiciones de almidón aglomerado

5 Sector de la invención

El sector de la presente invención es composiciones de almidón mejoradas que se pueden utilizar para preparar comprimidos y cápsulas rellenas en el sector farmacéutico y sectores relacionados.

10 Antecedentes

La patente de Estados Unidos No. 5.164.014 da a conocer la preparación de un almidón que se puede comprimir de forma directa para su utilización en la fabricación de comprimidos mediante un proceso de múltiples etapas. En primer lugar, se produce una pasta de almidón mediante la suspensión de almidón natural en agua y el calentamiento de la suspensión hasta aproximadamente 85°C. A continuación, la pasta de almidón se pulveriza sobre el almidón natural durante un proceso de granulación. Finalmente, la mezcla resultante se seca, se muele y se tamiza para obtener gránulos que tienen un tamaño promedio de partícula de 100 a 500 micrómetros (también conocidos como micronas). La cantidad de pasta de almidón es de 1-20% en peso de la composición binaria.

20 La patente de Estados Unidos No. 6.143.324 también da a conocer un almidón que se puede comprimir de forma directa y fluida. En este caso, se calienta en primer lugar una suspensión acuosa de almidón natural hasta aproximadamente 62°C a efectos de provocar un hinchamiento parcial de los gránulos de almidón sin provocar la alteración de los gránulos de almidón. A continuación, la suspensión se enfría y se seca por pulverización para producir un polvo fluido. El proceso del documento '324 elimina la etapa de formación de una pasta de almidón intermedia; sin embargo, aún están implicadas las etapas prolongadas de calentamiento y enfriamiento. El producto formado de este modo presenta una proporción de gránulos birrefringentes no hinchados (almidón natural intacto) con respecto a gránulos no birrefringentes hinchados (almidón gelatinizado) de 1:5 a 5:1. La patente de Estados Unidos No. 6.455.069 da a conocer composiciones para la formación de comprimidos que comprenden el almidón que se puede comprimir de forma directa y fluida del documento '324 y, como mínimo, otro excipiente.

30 La patente de Estados Unidos No. 6.184.213 da a conocer una composición de almidón diluyente y disgregante, que comprende gránulos de almidón ricos en amilosa en una matriz de almidón pre-gelatinizado. Esta composición se prepara mediante la mezcla de suspensiones de almidón natural convencional y rico en amilosa, cada una con aproximadamente el 35% en peso de agua, el calentamiento y el secado de la mezcla resultante a aproximadamente 100°C para obtener una pasta y, finalmente, la molienda de dicha pasta. Parte del almidón natural se gelatiniza durante el proceso de calentamiento y secado para producir la matriz de almidón gelatinizado.

40 La patente de Estados Unidos No. 6.322.818 da a conocer la preparación de partículas esféricas aglomeradas mediante el recubrimiento de semillas de almidón con capas sucesivas de gránulos de almidón y almidón pregelatinizado. En este proceso, las semillas de almidón sólidas se "fluidizan" en un aparato de lecho fluido y, a continuación, una suspensión de almidón pregelatinizado y gránulos de almidón natural se disponen en capas o recubren las semillas, de manera que se obtienen aglomerados con forma esférica. Las partículas esféricas del presente documento se utilizan como materiales portadores. Los principios activos farmacéuticos y excipientes recubren o "se cargan" sobre estas partículas portadoras.

45 La solicitud de patente japonesa JP 56-28606 se refiere a la preparación de almidón de patata granular. Da a conocer un proceso en el que se carga almidón de patata en un granulador fluidizante y se pulveriza una solución de almidón de patata gelatinizado como aglutinante. El almidón de patata fluidizado se aglomera y crece alrededor del núcleo de almidón-aglutinante para obtener almidón de patata granular fino con un tamaño promedio de partícula de 150 a 1.000 micrómetros. El proceso dado a conocer se refiere a la preparación de una solución intermedia de almidón de patata gelatinizado mediante el calentamiento de una suspensión de almidón de patata en agua a 80°C.

50 Los polvos de almidón compactados previamente para utilizar como aglutinantes y/o disgregantes en la fabricación de comprimidos mediante compresión directa y como agentes de carga para formulaciones suministradas en cápsulas de gelatina dura se describen en las patentes de Estados Unidos Nos. 3.622.677 y 4.072.535. El polvo de almidón compactado previamente se obtiene sometiendo a un almidón granular no gelatinizado a compactación física entre rodillos de acero con la posible entrada de energía térmica. El polvo de almidón compactado previamente muestra la presencia de gránulos birrefringentes afilados y fragmentos no birrefringentes de gránulos, así como algunos agregados de gránulos y fragmentos. Después de la compactación, el almidón se muele y se tamiza para producir un polvo fluido. Los comprimidos y cápsulas que comprenden los almidones de los documentos '677 y '535 presentan la tendencia de disgregarse de forma más lenta en un medio acuoso neutro que en un medio de pH bajo (por ejemplo, pH 1,2).

Objetivos y características de la invención

Un objetivo de la presente invención es dar a conocer una composición de almidón aglomerado que presenta propiedades de fluidez mejoradas y se disgrega sustancialmente a la misma velocidad en un medio de pH variable.

Un objetivo adicional de la presente invención es producir dichas composiciones de almidón mediante procesos más sencillos y, por tanto, más económicos que los dados a conocer en la técnica anterior.

En un aspecto de la presente invención, se dan a conocer composiciones de almidón aglomerado que comprenden almidón natural y polvo de almidón compactado previamente en la proporción de 70:30 a 99:1. Las composiciones de almidón aglomerado de la invención se preparan mediante uno de dos métodos. El primer método comprende: 1) fluidizar una mezcla que comprende almidón natural y polvo de almidón compactado previamente; y 2) pulverizar una suspensión que comprende polvo de almidón compactado previamente sobre la mezcla fluidizada. El segundo método comprende: 1) producir una suspensión acuosa de polvo de almidón compactado previamente y almidón natural; y 2) posteriormente secar la suspensión mediante pulverización. En ambos casos, se obtienen composiciones de almidón aglomerado que consiguen los objetivos de la presente invención. Teniendo en cuenta lo que se ha descrito en cuanto a las capacidades limitadas de unión y las escasas propiedades de disgregación de los polvos de almidón compactados previamente (patente '324; columna 2; líneas 61-63), es sorprendente que los polvos de almidón compactados previamente se puedan utilizar de manera productiva para cumplir los objetivos de la presente invención.

Descripción breve de los dibujos

La figura 1 muestra los perfiles de compactación de comprimidos preparados en el ejemplo 1.

La figura 2 muestra los grados de birrefringencia bajo microscopía de luz polarizada para los polvos descritos en el ejemplo 2, en la que (A) es Almidón de Maíz Natural (Staley); (B) es Polvo de Almidón de Maíz Compactado Previamente (Starch 1500); y (C) es Almidón de Maíz Aglomerado del ejemplo 1.

La figura 3 muestra los perfiles de disolución para cápsulas de clorhidrato de propanolol descritas en el ejemplo 3.

La figura 4 muestra un perfil de disolución comparativo para cápsulas de clorhidrato de propanolol descritas en el ejemplo A comparativo.

Descripción detallada de la invención

Las composiciones de almidón aglomerado de la presente invención comprenden almidón natural y polvo de almidón compactado previamente. Aunque los solicitantes no están vinculados a ninguna teoría específica, se cree que el almidón natural y el polvo de almidón compactado previamente se unen físicamente mediante la mezcla íntima de los dos componentes en presencia de agua, ya sea a través de un proceso de granulación en húmedo o mediante la formación de una suspensión y, a continuación, el secado por pulverización. A pesar de las enseñanzas de la técnica anterior en sentido contrario, el polvo de almidón compactado previamente sirve de manera eficaz como aglutinante, que mantiene juntas las partículas de almidón natural. Además, las partículas de almidón natural están unidas por el polvo de almidón compactado previamente de una manera sustancialmente aleatoria dando lugar a partículas aglomeradas que presentan una gama de tamaños y formas. Las composiciones de almidón aglomerado que comprenden almidón natural y polvo de almidón compactado previamente presentan propiedades significativamente diferentes a las de mezclas sencillas de los dos componentes en proporciones equivalentes. De manera específica, las composiciones de almidón aglomerado presentan una fluidez superior y una sensibilidad menor al pH que las mezclas sencillas de los dos componentes en proporciones equivalentes. Además, las composiciones de almidón aglomerado presentan caudales de aproximadamente 4,5 gramos/segundo o superiores medidos en un analizador de flujo SOTAX FT300 y no crean polvo residual de forma sustancial.

El almidón natural se refiere al almidón que deriva de forma directa de cualquiera de una serie de fuentes vegetales. El almidón natural se extrae de fuentes vegetales, permaneciendo su estructura de gránulo intacta de forma sustancial, a través de una secuencia de etapas que implican una o más entre molienda de gránulos gruesos, lavado con agua, blanqueo, tamizado en húmedo y separación por centrifugación. El almidón húmedo obtenido a partir de estos procesos se seca y se muele antes de utilizarlo en formulaciones farmacéuticas y similares. El almidón natural obtenido de este modo comprende gránulos de almidón intactos que son birrefringentes cuando se fotografían utilizando luz polarizada. Las fuentes vegetales adecuadas son maíz, patata, arroz, tapioca y trigo. Es preferente el almidón natural derivado de maíz.

El polvo de almidón compactado previamente se fabrica según métodos conocidos, incluyendo aquellos dados a conocer en las patentes '677 y '535 mencionadas más arriba. De manera preferente, el polvo de almidón compactado previamente se obtiene sometiendo a un almidón natural granular no gelatinizado a compactación física entre rodillos de acero con la posible entrada de energía térmica. Después de la compactación, el almidón se muele y se tamiza para producir un polvo fluido. El polvo de almidón compactado previamente muestra la presencia de

gránulos birrefringentes afilados y fragmentos de gránulos no birrefringentes, así como algunos agregados de gránulos y fragmentos, lo cual indica que el polvo de almidón compactado previamente es una mezcla de almidón natural y almidón que se ha modificado de modo que se cambia la estructura original del gránulo. El polvo de almidón compactado previamente también se caracteriza como un almidón gelatinizado previamente de forma parcial; sin embargo, se diferencia del almidón gelatinizado previamente de forma total o completa, ya que una cantidad significativa de almidón natural intacto permanece en el polvo de almidón compactado previamente. De manera ventajosa, las dispersiones acuosas preparadas a partir de polvo de almidón compactado previamente presentan viscosidades sustancialmente inferiores a las preparadas a partir de almidón gelatinizado previamente de forma completa a una concentración equivalente. Los almidones naturales adecuados útiles para la preparación de polvos de almidón compactado previamente son los derivados de maíz, patata, arroz, tapioca y trigo. Es preferente el almidón natural de maíz para la preparación de polvos de almidón compactados previamente. Un polvo de almidón compactado previamente particularmente preferente derivado de maíz es Starch 1500[®] fabricado por Colorcon.

Las composiciones de almidón aglomerado presentan una proporción de almidón natural con respecto a polvo de almidón compactado previamente de 70:30 a 99:1. De manera preferente, la proporción de almidón natural con respecto al polvo de almidón compactado previamente es de 85:15 a 95:5. El tamaño promedio de partícula de composiciones de almidón aglomerado es de 40 a 200 micrómetros. De manera preferente, el tamaño promedio de partícula es de 50 a 120 micrómetros. Las composiciones de almidón aglomerado pueden comprender de manera opcional uno o más excipientes adicionales. Por ejemplo, se pueden incorporar diluyentes, agentes de unión, aglutinantes, potenciadores de la solubilidad, agentes moduladores del pH, glidantes, antiadherentes, ayudantes de la fluidez, lubricantes, disgregantes y mezclas de los mismos. En aspectos alternativos de la presente invención, las composiciones de almidón aglomerado también pueden comprender agentes o principios farmacéuticos activos, vitaminas, minerales y suplementos nutricionales. Una lista no limitante de agentes farmacéuticos activos adecuados incluye:

- a) Analgésicos, tales como codeína, dihidrocodeína, hidrocodona, hidromorfona, morfina, diamorfina, fentanilo, buprenorfina, tramadol, oxicodona, acetaminofeno, aspirina, fenilbutazona, diflunisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, diclofenaco, indometacina, naproxeno, metadona, meloxicam, piroxicam o azapropazona;
- b) Antihistamínicos, tales como loratidina, difenhidramina;
- c) Antihipertensivos, tales como clonidina, terazosia, acebutalol, atenolol, propranolol, nadolol, nifedipina, nicardipina, verapamilo, diltiazem, lisinopriilo, captopriilo, ramipriilo, fosinopriilo, enalapriilo;
- d) Antibióticos, tales como democlociclina, doxiciclina, minociclina, tetraciclina, ciproflaxacino, amoxicilina, penicilina, eritromicina, metronidazol, cefalosporinas;
- e) Agentes bronquiales/antiasmáticos, tales como terbutalina, salbutamol, teopilina;
- f) Productos cardiovasculares, tales como procainamida, tocainida, propafenona;
- g) Agentes del sistema nervioso central/agentes antiansiedad/antidepresivos, tales como levodopa, fluoxiteno, doxepina, imipramina, trazodona, flufenazina, perfenazina, prometazina, haloperidol, oxazepam, lorazepam, diazepam, clonazepam, buspirona;
- h) Agentes anticancerígenos, tales como melfalan, ciclofosfamida, fluorouracilo, metotrexato;
- i) Productos antimigraña, tales como sumatriptano, lisurida, etc.;
- j) Agentes gastrointestinales, tales como cimetidina, ranitidina, omeprazol, misoprostol; y
- k) Agentes antidiabéticos orales, tales como glipizida, gliborurida.

La composición de almidón aglomerado se puede preparar mediante: 1) fluidización de una mezcla que comprende almidón natural y polvo de almidón compactado previamente; y 2) pulverización de una suspensión que comprende polvo de almidón compactado previamente sobre la mezcla fluidizada. Se puede utilizar en este proceso cualquier equipo de lecho fluido estándar siempre que sea capaz de permitir que las partículas sólidas se suspendan en el aire mientras se aplica una suspensión líquida. El equipo de lecho fluido suministrado por Glatt es un ejemplo de un equipo adecuado para este fin. En este método, el polvo de almidón compactado previamente (aproximadamente la mitad de la cantidad total a utilizar) se dispersa en primer lugar en agua a una concentración de aproximadamente el 10% (p/p) con la ayuda de un mezclador. Se continúa la mezcla hasta que el polvo de almidón compactado previamente se dispersa de forma sustancial. A continuación, el resto del almidón compactado previamente y todo el almidón natural se colocan en un cuenco de un aparato de lecho fluidizado. A continuación, los ingredientes secos en el cuenco se fluidizan o suspenden en aire y la suspensión acuosa de almidón compactado previamente se pulveriza sobre las partículas. La temperatura de entrada se controla a aproximadamente 60°C. La temperatura del lecho resultante es de aproximadamente 26-28°C en todo el proceso de aplicación de la pulverización. El secado se realiza a aproximadamente 70°C hasta que la temperatura del lecho alcanza aproximadamente 40°C. El producto final es una composición de almidón aglomerado fluido.

La composición de almidón aglomerado también se puede preparar mediante: 1) la producción de una suspensión acuosa de polvo de almidón compactado previamente y almidón natural; y 2) posteriormente, el secado por pulverización de la suspensión. La suspensión se produce mediante la mezcla de todo el almidón natural y todo el polvo de almidón compactado previamente en agua. Se puede utilizar cualquier mezclador siempre que se obtenga una suspensión sustancialmente homogénea de los ingredientes. La concentración de los ingredientes combinados en agua es, de manera preferente, de aproximadamente 40-50% (p/p). La viscosidad de esta suspensión debe

presentar una viscosidad inferior a aproximadamente 2.000 centipoise para permitir que sea fácilmente bombeada y atomizada. De manera preferente, la viscosidad de la suspensión debe ser inferior a aproximadamente 1.500 centipoise. A continuación, la suspensión sustancialmente homogénea se transfiere a un tanque de almacenamiento agitado. Desde el tanque de almacenamiento, la suspensión se bombea en un tanque de alimentación secador por pulverización. A continuación, la suspensión se transfiere fuera del tanque de alimentación mediante una bomba a un homogenizador. El homogenizador suministra la suspensión a un secador por pulverización simultáneo a través de una boquilla de presión. A continuación, la suspensión se atomiza y se seca hasta el contenido de agua deseado de 4-15% p/p, de manera preferente 8-12% p/p, y un tamaño promedio de partícula de 40-200 micrómetros, de manera preferente 50-120 micrómetros, mientras a la vez el secador por pulverización funciona con los siguientes intervalos de funcionamiento:

Secador por pulverización – Condiciones normales de funcionamiento

Presión de alimentación (psi)	3.000-4.200
Temperatura de entrada (°F)	300-450
Temperatura de salida (°F)	135-250
Flujo de aire (CFM)	8.000-12.000
Velocidad de alimentación (GPH)	200-250
Temperatura de la suspensión de alimentación (°F)	70-120

A continuación, el material arrastrado seco se pasa a través de un ciclón primario y se combina con el material que sale de la parte inferior del secador. A continuación, este producto combinado se lleva a un ciclón de empaquetamiento, se aísla y se tamiza a través de un tamizador que contiene una malla para producir el producto de almidón aglomerado final que presenta las características de flujo descritas anteriormente. El tamaño de malla debe ser de 12-40 y de manera preferente 14-30.

De estos dos métodos, es preferente la preparación de la composición de almidón aglomerado mediante: 1) la producción de una suspensión acuosa de polvo de almidón compactado previamente y almidón natural; y 2) posteriormente el secado por pulverización de la suspensión, debido a la eficacia y economía mejoradas derivadas del secado por pulverización.

Las composiciones de almidón aglomerado de la invención se pueden utilizar de manera ventajosa para fabricar una amplia variedad de sustratos ingeribles por vía oral. A modo de ilustración, aunque sin constituir limitación, entre los ejemplos de dichos sustratos ingeribles por vía oral que comprenden las composiciones de almidón aglomerado de la invención se incluyen comprimidos y cápsulas rellenas, que de manera preferente también comprenden uno o más principios farmacéuticos activos, vitaminas, minerales y/u otros suplementos nutricionales, todos conocidos o que serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia. Se pueden utilizar métodos estándar de compresión de comprimidos y cápsulas rellenas para preparar dichos sustratos ingeribles por vía oral.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos sirven para dar a conocer una evaluación adicional de la presente invención, pero no pretenden, de ningún modo, limitar el alcance efectivo de la presente invención.

Ejemplo 1. Fabricación y caracterización de almidón de maíz aglomerado

Se utilizó un proceso de lecho fluido (3,0 kg) para aglomerar almidón de maíz puro y polvo de almidón de maíz compactado previamente que se preparó según los procesos descritos en las patentes '677 y '535 (vendido como Starch 1500[®] por Colorcon). La formulación consistía en el 85% de almidón de maíz (almidón Kingsford, un almidón de maíz puro disponible en el mercado) y el 15% de Starch 1500. La aglomeración se realizó en un lecho fluido Glatt GPCG-3 con liberación de líquido por pulverización en la parte superior. Junto con la cantidad total de almidón de maíz, la mitad del Starch 1500 se colocó en el cuenco y el resto se dispersó en agua a una concentración de sólidos del 10% a utilizar como aglutinante.

La temperatura de entrada se controló a 60°C y la velocidad de pulverización fue de 60 - 65 g/min. La temperatura del lecho resultante fue de 26-28°C durante todo el proceso de aplicación del pulverizador. El tiempo real de pulverización fue de 35 minutos. El secado se realizó a 70°C hasta que la temperatura del lecho alcanzó los 40°C (~12 minutos). El producto final presentaba una L.O.D. o contenido de agua del 8,5%. El material era fluido.

También se analizaron las muestras del almidón aglomerado por la viscosidad Brookfield a una concentración de sólidos del 10% en tampones HCl 0,1 N (pH 1,2) y fosfato pH 6,8. El almidón aglomerado presentaba una viscosidad inferior a 10 centipoise tanto a pH 1,2 como a 6,8; mientras que Starch 1500 presentaba una viscosidad de 25-40 centipoise y 40-90 centipoise a pH 1,2 y 6,8, respectivamente.

Se desarrolló un perfil de compactación mostrado en la figura 1 sobre el material de almidón aglomerado y se comparó con un perfil de compactación del lote de Starch 1500 que se utilizó en el proceso de aglomeración real. El

peso de los comprimidos de almidón fue de 225 mg. El material de almidón aglomerado mostró una compactibilidad mucho mayor que el lote de Starch 1500.

Ejemplo 2. Microscopía de luz polarizada

5 A efectos de caracterizar adicionalmente las diferencias entre el almidón de maíz natural, el polvo de almidón de maíz compactado previamente (Storch 1500) y el producto de almidón aglomerado, se examinaron varias muestras mediante microscopía de luz polarizada. Los granos de almidón intacto natural muestran un grado elevado de birrefringencia bajo luz polarizada. Las fotos mostradas en la figura 2 comparan el grado de birrefringencia de almidón de maíz natural (A), Starch 1500 (B), y almidón aglomerado (C). Todas las muestras se prepararon en un aceite de índice de refracción 1,660. El Starch 1500 de la figura 2(B) contiene tanto gránulos de almidón de maíz intacto birrefringente como partículas vítreas no birrefringentes. Tanto el almidón de maíz natural de la figura 2(A) como el producto de almidón aglomerado de la figura 2(C) muestran un porcentaje elevado de gránulos intactos que son birrefringentes. La fotografía del producto de almidón aglomerado muestra que los gránulos permanecen intactos durante el proceso de aglomeración.

Ejemplo 3. Cápsulas de clorhidrato de propranolol que contienen almidón de maíz aglomerado

20 Se rellenaron cápsulas de gelatina dura (Tamaño 1) con mezclas del 25% de clorhidrato de propranolol y el 75% de almidón de maíz compactado previamente (Starch 1500) o del almidón de maíz aglomerado del ejemplo 1. El análisis de disolución de la figura 3 se realizó en tampón de HCl 0,1 N (pH 1,2) o tampón fosfato de pH 6,8.

25 Las cápsulas rellenas con el almidón de maíz aglomerado mostraron una liberación muy rápida en el tampón de HCl 0,1 N o el tampón fosfato de pH 6,8, mientras que las cápsulas que contenían Starch 1500 eran más lentas en medios ácidos e incluso más lentas en medio de pH 6,8.

Las cápsulas que contenían el producto de almidón aglomerado del ejemplo 1 eran mucho más sensibles al pH que las que contenían el polvo de almidón compactado previamente.

30 Ejemplo comparativo A – Mezclas de polvo de almidón de maíz compactado previamente/almidón de maíz natural

En referencia a la figura 4, se realizó un experimento utilizando mezclas de polvo de almidón de maíz compactado previamente (Starch 1500)/almidón de maíz natural para determinar si mezclas sencillas podían conseguir los mismos resultados que el producto de almidón aglomerado. Como en el ejemplo 3, las formulaciones de cápsulas contenían el 25% de clorhidrato de propranolol y el 75% de mezclas de Starch 1500/almidón de maíz (no aglomerado en este ejemplo comparativo). Los resultados muestran que incluso con hasta el 75% de almidón de maíz en la formulación, la disolución aún se reducía en un medio de pH 6,8.

40 Ejemplo 4. Fabricación a gran escala de almidón de maíz aglomerado

45 Se preparó una suspensión de almidón de maíz NF y polvo de almidón de maíz compactado previamente (Starch 1500). En primer lugar, se añadió agua purificada USP (2.442 kg) a un tanque de mezclado. A continuación, se cargó almidón de maíz natural NF (1.650,9 kg) y se mezcló hasta que se dispersó. Finalmente, se añadió Starch 1500 (184,7 kg) y se mezcló la suspensión hasta que era homogénea. La concentración de sólidos totales en agua fue aproximadamente de un 43% y la proporción de almidón de maíz natural con respecto a Starch 1500 fue de aproximadamente 9:1. A continuación, esta suspensión se transfirió a un tanque de almacenamiento agitado.

50 Desde el tanque de almacenamiento, la suspensión se bombeó a un tanque de alimentación secador por pulverización. A continuación, la suspensión se transfirió fuera del tanque de alimentación mediante una bomba a un homogenizador. El homogenizador suministró la suspensión a un secador por pulverización simultáneo a través de una boquilla de presión. La suspensión se atomizó y se secó hasta las especificaciones deseadas de humedad (8-12% p/p) y tamaño promedio de partícula (50-120 micrómetros), mientras a la vez el secador por pulverización funcionaba con los siguientes intervalos de funcionamiento:

55 Secador por pulverización – Condiciones normales de funcionamiento

Presión de alimentación (psi)	3.000-4.200
Temperatura de entrada (°F)	300-450
Temperatura de salida (°F)	135-250
Flujo de aire (CFM)	8.000-12.000
Velocidad de alimentación (GPH)	200-250
Temperatura de la suspensión de alimentación (°F)	70-120

60 A continuación, el material arrastrado seco se pasó a través de un ciclón primario y se combinó con el material que sale de la parte inferior del secador. El tiempo total de secado por pulverización fue de aproximadamente cuatro horas. A continuación, este producto combinado se llevó a un ciclón de empaquetamiento, se aisló y se tamizó a

través de un tamizador que contenía una malla de tamaño 20 para producir el producto de almidón aglomerado final. El producto resultante fue un polvo fluido que se determinó que tenía características similares a las descritas en el ejemplo 1.

- 5 Se midió el flujo utilizando un analizador de flujo SOTAX FT300 equipado con un embudo y orificio estandarizados que tenían las siguientes dimensiones:

Diámetro de embudo (parte superior)	14,5 cm
Diámetro del embudo (parte inferior)	2,5 cm
Anchura del orificio (parte inferior)	5,5 cm

- 10 El analizador de flujo trabajaba utilizando un ciclo de mezcla estandarizado de dos inversiones (con el orificio de la parte inferior cerrado) mediante un ciclo de vibración previa de 20 segundos. El embudo vibraba en una posición de intensidad de 3 mientras el orificio estaba abierto durante el análisis. Bajo estas condiciones, un conjunto de muestras, extraídas de cajas empaquetadas por separado de la composición de almidón aglomerado, presentaban velocidades promedio de flujo de 5,7 a 6,7 gramos/minuto. El polvo también fluyó con una generación mínima de polvo residual. En cambio, el almidón de maíz natural no presentaba un flujo perceptible en las mismas condiciones, es decir, un caudal de 0. El almidón de maíz compactado previamente presentaba un caudal promedio de 3,9 gramos/minuto en las mismas condiciones y generó más polvo residual de forma significativa.

- 20 El elevado caudal del polvo de la composición de almidón aglomerado es ventajoso porque permite que el experto comprima comprimidos para rellenar cápsulas rápidamente a escala industrial. Las características sustancialmente no espolvoreantes de las composiciones de almidón aglomerado también se consideran ventajosas porque la limpieza después de las operaciones de rellenado de cápsulas o compresión es significativamente más fácil que cuando se utilizan composiciones más polvorizas.

- 25 Ejemplos 5-7 y ejemplo comparativo B – Variación de las proporciones de almidón de maíz natural con respecto a polvo de almidón de maíz compactado previamente (Starch 1500)

- 30 Se produjeron almidones aglomerados según el mismo proceso descrito en el ejemplo 4 a excepción de que se variaron las cantidades y las proporciones de los materiales de partida. Estos ejemplos se resumen en la siguiente tabla:

Componentes	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo comparativo B
Agua desionizada (kg)	719,2	719,2	638,5	319,1
Almidón de maíz natural (kg)	462,6	489,8	517,0	272,1
Almidón 1500 (kg)	81,6	54,4	27,2	0,0
Proporción de almidón de maíz natural con respecto a Starch 1500	85:15	90:10	95:5	100:0
Tamaño promedio de partícula Malvem D[4,3] (micrómetros)	82,4	70,1	53,7	25,3

- 35 Los productos de los ejemplos 4-6 eran polvos fluidos que presentaban características similares a las del producto del ejemplo 1. El producto del ejemplo comparativo B no mostró evidencias de aglomeración y presentaba malas características de flujo.

35 Ejemplo 8 – Dependencia del pH de los tiempos de disgregación del comprimido

- 40 Cada uno de los productos obtenidos en los ejemplos 5-7 se comprimieron en comprimidos cóncavos estándar (5/16 pulgadas; peso del comprimido 225 mg) a una fuerza de 9 KN. Se sumergieron seis comprimidos de cada tipo en HCl 0,1 N (pH 1,2) y se midieron los tiempos promedio de disgregación. A continuación, se sumergieron seis nuevos comprimidos de cada tipo en tampón de pH 6,8 y se midieron los tiempos promedio de disgregación. Los tiempos de disgregación se comparan en la siguiente tabla.

- 45 Tiempos de disgregación de comprimidos preparados a partir de polvo de almidón de maíz compactado previamente (Starch 1500) y almidones de maíz aglomerados

	Starch 1500	Componentes del comprimido		
		Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7
Tiempo de disgregación a pH 1,2 (s)	665	334	186	109
Tiempo de disgregación a pH 6,8 (s)	811	320	186	95
Diferencia (s)	146	14	0	14

- 50 Los comprimidos preparados a partir de Starch 1500 solo se disgregan a velocidades significativamente diferentes en medios de pH 1,2 y pH 6,8; mientras que los comprimidos preparados a partir de los almidones aglomerados de los ejemplos 5-7 presentan tiempos de disgregación que son relativamente insensibles al pH. Por lo tanto, las

composiciones de almidón aglomerado se pueden utilizar para preparar sustratos ingeribles por vía oral que presentan sustancialmente las mismas velocidades de disgregación en el medio de pH variable del tracto gastrointestinal. Esta falta de sensibilidad al pH también es ventajosa para asegurar que la liberación del principio farmacéutico activo y similares sea sustancialmente la misma en los estados alimentado y de ayuno del estómago, donde se sabe que el pH del estómago varía considerablemente.

5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición de almidón aglomerado que comprende almidón natural y polvo de almidón compactado previamente, en la que la proporción de almidón natural con respecto a polvo de almidón compactado previamente es de 70:30 a 99:1.
2. Composición, según la reivindicación 1, en la que dicho almidón natural deriva de maíz.
- 10 3. Composición, según la reivindicación 1, en la que dicho almidón compactado previamente deriva de maíz.
4. Composición, según la reivindicación 1, en la que la proporción de almidón natural con respecto a polvo de almidón compactado previamente es de 85:15 a 95:5.
- 15 5. Composición, según la reivindicación 1, en la que el tamaño promedio de partícula es de 40 a 200 micrómetros.
6. Composición, según la reivindicación 1, en la que el tamaño promedio de partícula es de 50 a 120 micrómetros.
- 20 7. Composición, según la reivindicación 1, en la que la composición de almidón aglomerado se disgrega sustancialmente a la misma velocidad en medios con valores de pH de 1 a 7.
8. Composición, según la reivindicación 1, en la que la composición se fabricó mediante la fluidización de una mezcla que comprende almidón natural y polvo de almidón compactado previamente y la pulverización de una suspensión que comprende polvo de almidón compactado previamente sobre la mezcla fluidizada.
- 25 9. Composición, según la reivindicación 1, en la que la composición se fabricó mediante la producción de una suspensión que comprendía almidón natural y polvo de almidón compactado previamente y el secado por pulverización de la suspensión.
- 30 10. Composición, según la reivindicación 1, que comprende además uno o más excipientes seleccionados entre el grupo que comprende diluyentes, agentes de unión, aglutinantes, potenciadores de la solubilidad, agentes moduladores del pH, glidantes, antiadherentes, ayudantes de la fluidez, lubricantes, disgregantes y mezclas de los mismos
- 35 11. Composición, según la reivindicación 1, que comprende además un agente farmacéutico activo.
- 40 12. Método para la producción de una composición de almidón aglomerado, según la reivindicación 1, que comprende las etapas de fluidizar una mezcla que comprende almidón natural y polvo de almidón compactado previamente; y pulverizar una suspensión que comprende polvo de almidón compactado previamente sobre la mezcla fluidizada.
- 45 13. Método para la producción de una composición de almidón aglomerado, según la reivindicación 1, que comprende las etapas de producir una suspensión que comprendía almidón natural y polvo de almidón compactado previamente y secar por pulverización la suspensión.
- 50 14. Sustratos ingeribles por vía oral que comprenden la composición según la reivindicación 1.
15. Sustratos, según la reivindicación 14, en los que los sustratos se disgregan sustancialmente a la misma velocidad en medios con valores de pH de 1 a 7.
- 55 16. Sustratos, según la reivindicación 14, en los que los sustratos son comprimidos.
17. Sustratos, según la reivindicación 14, en los que los sustratos son cápsulas.
18. Sustratos, según la reivindicación 14, que comprenden además uno o más principios farmacéuticos activos, vitaminas, minerales u otros suplementos nutricionales.

Fig. 1

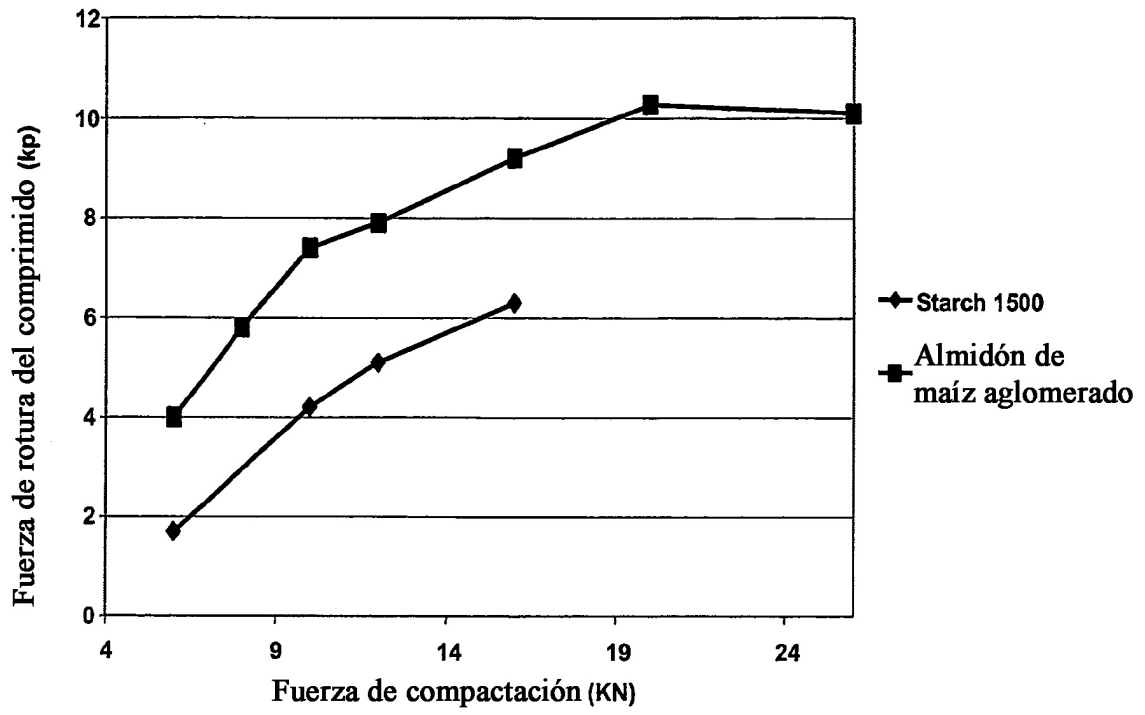
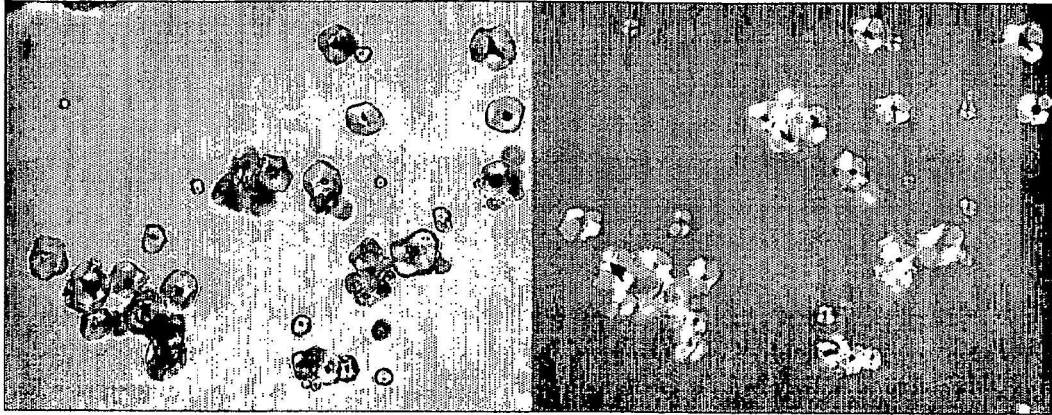


Fig. 2

(A)



25X Imagen de alto contraste

25X Compensador rojo de primer orden

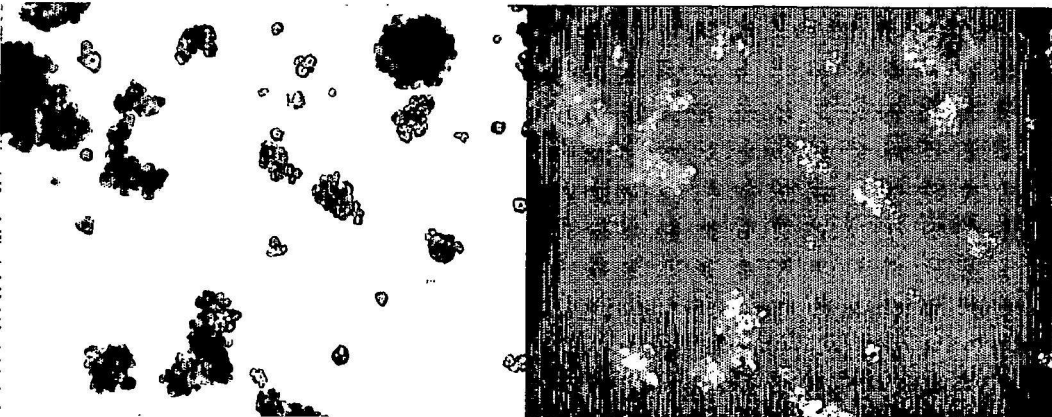
(B)



10X Imagen de alto contraste

10X Compensador rojo de primer orden

(C)



10X Imagen de alto contraste

10X Compensador rojo de primer orden

Fig. 3

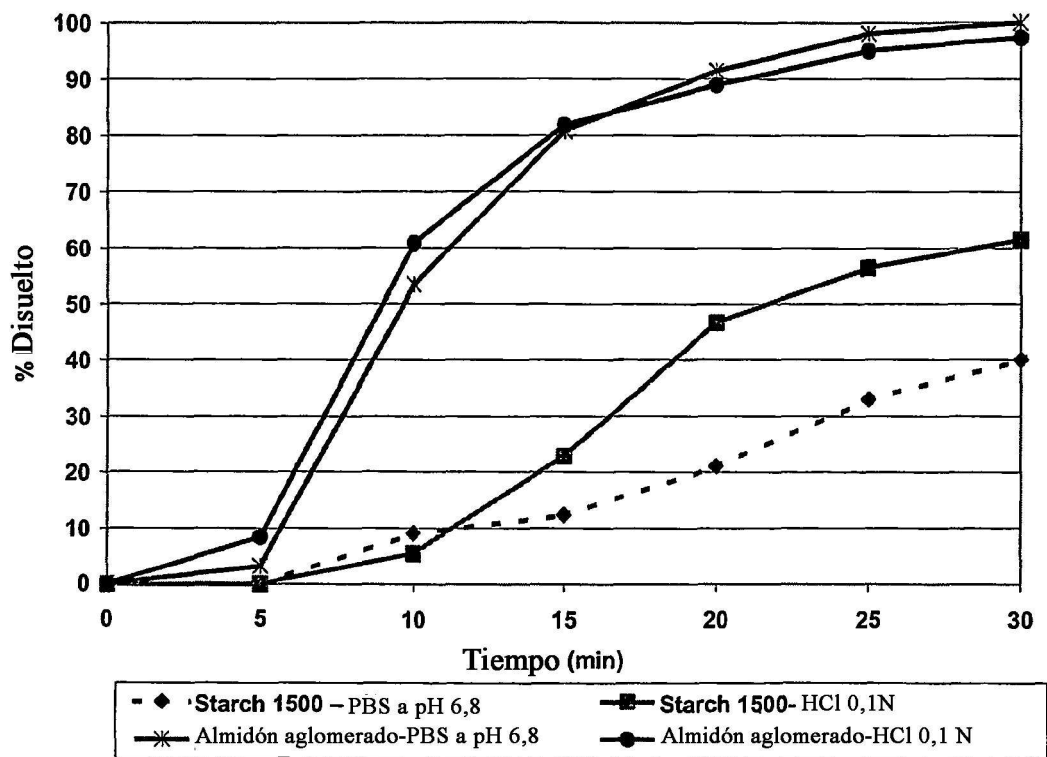


Fig. 4

