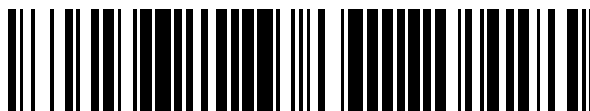


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 637**

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 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.08.2006 E 11157456 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2012 EP 2359811**

54 Título: **Granulado molido y seco y procedimientos**

30 Prioridad:

30.08.2005 US 712580 P

21.08.2006 US 507240

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

20.03.2013

73 Titular/es:

CIMA LABS INC. (100.0%)
10000 Valley View Road
Eden Prairie, MN 55344-9361, US

72 Inventor/es:

CHASTAIN, SARA, J.;
HABIB, WALID y
MOE, DEREK

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 398 637 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 molido y seco y procedimientos

Antecedentes de la invención

5 Una forma tradicionalmente conocida de enmascaramiento del sabor implica la disminución del área superficial. Esto se puede conseguir de una serie de formas, una de las cuales implica aumentar el tamaño de partícula total. Existe una serie de técnicas que se conocen para aumentar el área superficial y una de ellas es revestir un ingrediente farmacéuticamente activo ("APT") sobre la superficie de una esfera o perla de azúcar. No obstante, no todos los materiales se pueden revestir de este modo, y en algunos casos, puede ocurrir que no se proporcionen las propiedades adecuadas.

10 Otra técnica que se puede usar es la granulación. De manera general, la granulación engloba técnicas en húmedo y en seco, siendo las más antigua y quizás la más común la granulación en húmedo. En la granulación en húmedo, se mezclan varios materiales con un aglutinante y/o un líquido de granulación, actuando uno o ambos para unir las partículas más pequeñas con objeto de formar aglomerados o gránulos. Los gránulos se pueden secar y usar para formar comprimidos, cápsulas u otras formas farmacéuticas.

15 En cierto modo, el grado de aumento del tamaño de partícula y la distribución resultante de tamaño de partícula del granulado húmedo depende del tipo de dispositivo a usar y de sus ajustes (tales como, velocidad del rotor y velocidad de cuchilla), volumen del material usado, proporción relativa de ingredientes húmedos y secos y su carácter, cantidad de tiempo durante el cual se procesa el material en el granulador y similar. Por supuesto, dependiendo de lo anterior, también es posible que el granulado húmedo resultante tenga bien el mismo tamaño
20 medio de partícula o bien un tamaño medio de partícula incluso más pequeño. No obstante, de manera general, la granulación en húmedo es una técnica que significa aumentar el tamaño de partícula y, en el contexto del enmascaramiento de sabor, para disminuir el área superficial.

25 La granulación en húmedo puede resultar difícil de controlar de manera precisa de lote a lote y puede resultar difícil de obtener, a través de granulación en húmedo, un tamaño medio de partícula deseado (generalmente menor que aproximadamente 500 micrómetros) y una distribución apropiada de tamaño de partícula.

30 El ajuste del tamaño de partícula del granulado se puede obtener por medio de una serie de técnicas que incluyen, pero sin limitarse a, las conocidas de manera colectiva como "molienda". La molienda puede reducir el tamaño medio de partícula. No obstante, ésta aumenta el área superficial y así las técnicas (granulación y molienda) con frecuencia deben estar equilibradas. Además, la molienda tiende a aumentar o ampliar la distribución de tamaño de partícula y en particular puede aumentar el número de partículas pequeñas o "finos" en el granulado molido resultante. Estos "finos" (partículas cuyo tamaño y/o forma total no son suficientemente grandes para evitar que pasen a través de un tamiz de 105 micrómetros (malla 140)) pueden presentar efectos negativos en términos de, por ejemplo, aplicación de un revestimiento de enmascaramiento de sabor. Los finos se comportarán, en la mayoría de los aparatos de revestimiento, de manera muy diferente a las partículas grandes y la coexistencia de ambos puede
35 resultar un reto. Además, los finos pueden afectar de forma negativa al flujo, capacidad de compresión y sabor.

40 El intento de obtener un tamaño medio de partícula relativamente pequeño y una distribución estrecha de tamaño de partícula al tiempo que se muele, generalmente, requiere el uso de un tamiz pequeño (un tamiz que presente aberturas relativamente pequeñas) y dichos tamices, incluso cuando se aplica vacío, se pueden obstruir cuando el granulado se encuentra húmedo. El uso de tamices más grandes y, por ejemplo, vacío, puede mejorar el paso a través de los mismos. No obstante, puede resultar difícil obtener tamaños medios de partícula más pequeños, con distribuciones deseadas de tamaño de partícula.

Así el enigma - como obtener un tamaño medio de partícula relativamente pequeño con una distribución estrecha de tamaño de partícula y un contenido relativamente reducido de finos cuando no se produce molienda en húmedo ni en seco parece funcionar. La presente invención aborda al menos algunas de las desventajas descritas.

Sumario de la invención

45 En un aspecto, la presente invención incluye un procedimiento para producir un granulado húmedo que presenta una distribución deseable de tamaño de partícula que comprende las etapas de: secar un granulado húmedo ("WG") que presenta un contenido inicial de humedad y que, con frecuencia, comprende al menos un ingrediente farmacéuticamente activo ("API"), hasta un primer contenido de humedad predeterminado para formar un granulado
50 húmedo parcialmente secado ("PDWG"); moler el granulado húmedo parcialmente secado para obtener un granulado húmedo parcialmente secado y molido (también denominado en el presente documento como "granulado húmedo molido", "granulado molido" o "MWG") que presenta un tamaño medio de partícula y/o una distribución de tamaño de partícula predeterminados; y secar el granulado húmedo parcialmente secado y molido para producir un granulado húmedo secado final ("FDWG").

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

En otra realización, el granulado húmedo secado presenta un tamaño medio de partícula de entre aproximadamente 150 y aproximadamente 600 micrómetros y no más de aproximadamente 40% de las partículas en peso presentan un tamaño de partícula de menos de 105 micrómetros en peso obtenido por medio de tamizado.

5 En otra realización, el primer contenido de humedad predeterminado es aproximadamente 30% menor que el contenido de humedad inicial y el tamaño medio de partícula varía desde aproximadamente 200 a aproximadamente 600 micrómetros.

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

10 En otra realización, el procedimiento además comprende revestir el granulado húmedo secado final.

En una realización, el revestimiento es un revestimiento que enmascara el sabor.

También se contempla que el granulado húmedo secado final, producido de acuerdo con cualquiera de las etapas de procedimiento combinadas, se encuentre revestido o no.

15 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, presentando el granulado húmedo secado un tamaño medio de partícula de entre aproximadamente 150 y aproximadamente 600 micrómetros y no más de aproximadamente 40% de las partículas en peso presenta un tamaño de partícula de menos de 105 micrómetros. 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, presentando el granulado húmedo secado un tamaño medio de partícula de entre aproximadamente 150 y 600 micrómetros y no más de aproximadamente 35% en peso de las partículas presenta un tamaño de partículas de menos de 105 micrómetros. 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, presentando el granulado húmedo secado un tamaño medio de partícula de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 600 micrómetros y no más de aproximadamente 30% en peso de las partículas presenta un tamaño de partícula de menos de 105 micrómetros.

20

25

El granulado húmedo secado puede comprender además al menos un revestimiento, que puede ser un revestimiento que enmascara el sabor, un revestimiento de barrera frente a la humedad o un revestimiento de liberación controlada.

30 En una realización, el molino usado de acuerdo con la invención es un "molino de tamiz". En otra realización, los procedimientos de la invención incluyen la etapa de esferonización con el granulado húmedo parcialmente secado para obtener el granulado húmedo secado final.

En otra realización, se producen los granulados de manera que no incluyan un API. Estos granulados pueden usarse en la producción de formas farmacéuticas y se contemplan ambos procedimientos y los granulados resultantes que no contienen API.

35 **Descripción detallada**

Aunque la memoria descriptiva concluye con las reivindicaciones que apuntan particularmente y reivindican de manera clara la invención, se piensa que la presente invención se comprenderá mejor a partir de la siguiente descripción. Todos los porcentajes y proporciones usados en el presente documento están en peso de la composición total y todas las mediciones se realizan a 25 °C y presión normal a menos que se indique lo contrario.

40 Todas las temperaturas están en grados Celsius a menos que se especifique lo contrario. La presente invención puede comprender (extremo abierto) o consistir esencialmente en los componentes de la presente invención así como también en otros ingredientes o elementos descritos en el presente documento. Según se usa en el presente documento, "comprender" significa los elementos citados, o sus equivalentes en cuanto a estructura o función, más cualquier otro elemento o elementos que no se citan. Los términos "tener" e "incluir" también se interpretan como de extremo abierto a menos que el contexto sugiera lo contrario. Según se usa en el presente documento, "consistir esencialmente en" significa que la invención puede incluir ingredientes además de los citados en la reivindicación, pero únicamente si los ingredientes adicionales no alteran de forma material las características básicas y nuevas de la invención reivindicada. Preferentemente, dichos aditivos no estarán presentes por completo o únicamente en cantidades de traza. No obstante, puede resultar posible incluir hasta aproximadamente 10% en peso de materiales que podrían alterar de manera material las características básicas y nuevas de la invención, con tal de que se mantenga la utilidad de los componentes (en oposición al grado de utilidad). Todos los intervalos citados en el presente documento incluyen los puntos finales, incluyendo los que citan un intervalo "entre" dos valores. Los términos "aproximadamente", "generalmente", "sustancialmente" y similares se interpretan como modificación de un término o valor de manera que no sea absoluto, sino que no se lea en la técnica anterior. Dichos términos vendrán definidos por las circunstancias y por los términos que los modifican como términos que resultan comprendidos por los expertos en la técnica. Esto incluye, al final, el grado de error experimental esperado, el error de la técnica y el error instrumental para una técnica dada usada para medir el valor.

45

50

55

El procedimiento de la invención comienza por la actuación sobre un granulado húmedo. Un granulado húmedo de acuerdo con la presente invención significa un material que ha sido granulado usando un aglutinante y/o un líquido de granulación que puede ser agua, un disolvente o una mezcla de ambos. Y mientras el procedimiento se describirá con frecuencia en el presente documento en términos de humedad o agua (tal como en las referencias a "contenido de humedad"), se apreciará que dichas referencias son intercambiables con disolvente y líquido a medida que el contexto lo permita.

Existen muchos dispositivos de granulación conocidos y técnicas de granulación y se puede emplear cualquiera de ellos. De hecho, la expresión granulado húmedo también puede englobar un material granulado seco que ha sido posteriormente humectado. La granulación en húmedo puede implicar una serie de parámetros de procedimiento que incluyen la velocidad de rotor, la velocidad de cuchilla, la duración de tiempo en el que se permite el procesado del granulado húmedo (medido por medio de momento, carga o tiempo), el tipo, la fuente y cantidad de líquido de granulación tal como agua, alcohol u otro disolvente o mezclas de co-disolventes, la naturaleza de la cantidad de API a usar así como también su solubilidad con el líquido de granulación así como también cualesquiera otros ingredientes líquidos o sólidos que pueden formar parte del granulado húmedo y sus porcentajes relativos. Dichos otros materiales incluyen, sin limitación, otros API, cargas, aglutinantes y desintegrantes así como también materiales tales como determinados tipos de celulosa microcristalina que puede actuar bien como aglutinante o bien como desintegrante. La naturaleza y el tipo de forma farmacéutica terminada también pueden jugar un papel importante en la selección de los ingredientes y de los parámetros de granulado. Los líquidos de granulación que se pueden usar incluyen líquidos de granulado no acuosos definidos como un disolvente orgánico que contiene 25% o menos, en volumen, 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 apropiados.

Los granulados también pueden incluir aglutinantes, diluyentes, desintegrantes, lubricantes, cargas y vehículos. Los excipientes pueden ser higroscópicos o no higroscópicos. Con frecuencia, estos mismos materiales también se pueden usar como excipientes en la producción de formas farmacéuticas cuando se mezclan con el granulado que se describe en el presente documento. Los aglutinantes incluyen, pero sin limitarse a: almidón, (incluyendo almidón de maíz y almidón pre-gelatinizado), gelatina, azúcares (incluyendo sacarosa, glucosa, dextrosa y lactosa), polietilenglicol, ceras y gomas naturales y sintéticas (por ejemplo, goma arábiga, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, polímeros de celulosa (incluyendo hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metil celulosa, hidroxietil celulosa, y similares).

Los diluyentes o cargas incluyen, pero sin limitarse a, lactosa monohidratada o anhidra secada por pulverización, sacarosa, dextrosa, manitol, alcoholes de azúcar, sorbitol, almidón, celulosa (por ejemplo, celulosa microcristalina), fosfato de calcio dibásicodihidratado o anhidro, fosfato de tricalcio, maltodextrinas, carbonato de calcio, sulfato de calcio y otros.

Los desintegrantes incluyen, pero sin limitarse a, almidones, arcillas, celulosas, alginas, gomas o polímeros reticulados. Polivinilpirrolidona reticulada (PVP-XL), glicolato de almidón de sodio y croscaramelosa de sodio, y agentes efervescentes. Los agentes efervescentes incluyen, pero sin limitarse a: las fuentes de ácido o ácido pueden ser cualquiera que sean seguras para consumo humano y, generalmente, incluyen ácidos alimentarios, anhídridos de ácido y sales de ácido. Los ácidos alimentarios incluyen ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido adípico y ácido succínico etc. También se pueden usar los anhídridos de ácido y el ácido de los ácidos anteriormente descritos. Las sales ácidas incluyen dihidrogenofosfato de sodio, dihidrogenopirofosfato de disodio, sales de citrato ácido y sulfito ácido de sodio. Las fuentes de carbonato incluyen sales de carbonato sólido seco y de bicarbonato, tales como bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio y carbonato de potasio, carbonato de magnesio y sesquicarbonato de sodio, carbonato de glicina y sodio, carbonato de L-lisina, carbonato de arginina y carbonato de calcio amorfo.

Si se desea, la granulación también puede contener cantidades menores de sustancias no tóxicas tales como agentes de humectación o emulsionantes, agentes de regulación de pH y similares, por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitán, trietanolamina, acetato de sodio, oleato de trietanolamina, laurilsulfato de sodio, sulfosuccinato de dioctilsodio, colorantes de éster de ácido grado de polioxietilensorbitán, lubricantes.

No obstante, para los presentes fines, quizás el parámetro de interés más importante de manera inmediata para el granulado húmedo es su contenido inicial de humedad. "Contenido inicial de humedad" ("contenido inicial de disolvente" en el caso de un disolvente no acuoso y "contenido inicial de líquido" cuando se mezclan los disolventes acuosos, todos ellos se usan de manera sinónima en el presente documento) se refiere al contenido de humedad del granulado que sigue de manera inmediata a la granulación. Este número 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 la finalidad de la presente invención, no obstante, se puede implicar el contenido inicial de humedad sobre el cálculo teórico de la cantidad de líquido de granulación para crear el granulado húmedo con respecto a la proporciones de ingredientes secos.

El contenido inicial de humedad puede variar muy significativamente dependiendo del tipo de granulado, el grado de materiales líquidos añadidos y similares. De hecho, el granulado húmedo resultante puede incluso ser una pasta sin partículas/gránulos discretos. Se apreciará que la reducción del contenido de humedad de acuerdo con la presente

invención está basada en el contenido inicial de humedad, no en el contenido absoluto de humedad. De este modo, siempre se mide la reducción como el porcentaje de la cantidad de humedad inicial en lugar de la cantidad de humedad actual en el gránulo de por sí. No obstante, se apreciará, que si el contenido de humedad del granulado húmedo que abandona la etapa de granulación es demasiado bajo, en esencia, actuará como un granulado seco con los consiguientes problemas comentados anteriormente.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, el granulado húmedo se seca de manera parcial. De manera específica, el granulado húmedo se seca hasta un primer contenido de humedad relativa predeterminado para producir un granulado húmedo parcialmente secado o "PDWG".

El "primer contenido de humedad relativa predeterminado" es el contenido de humedad del granulado húmedo después de al menos una primera etapa de secado y es un nivel que se pre-calcula hasta un contenido o intervalo deseado de humedad objetivo. Como se ha comentado previamente, el contenido de humedad se mide en forma de reducción del contenido total de humedad inicial, no como función del contenido total de humedad del granulado. Esto se puede calcular basándose en la reducción de peso, pérdida tras secado, Karl Fischer u otras técnicas conocidas. Se usó un analizador de humedad Metter Toledo HR-73 para las determinaciones del contenido de humedad usando un programa por defecto proporcionado por el fabricante. No obstante, se pueden usar otros dispositivos y técnicas.

El primer contenido de humedad relativa predeterminado de acuerdo con la presente invención proporciona un material que se encuentra todavía húmedo, por ejemplo, que no ha sido secado por completo. Además, se puede proporcionar un material que resulte deseable en términos de aptitud de procesado. De manera específica, cuando se muele finalmente el granulado húmedo parcialmente secado, se encuentra suficientemente seco para pasar a través de un tamiz relativamente pequeño necesario para obtener el tamaño medio de partícula deseado y la distribución de tamaño de partícula sin que se produzca obstrucción, en forma de material seco y no se generarán excesivos finos, una distribución de tamaño de partícula no deseada u obstrucciones del tamiz, evitando la molienda como en el caso de un granulado húmedo esencialmente no secado.

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

En una realización, el primer contenido de humedad relativa predeterminado se encuentra entre aproximadamente 30% y aproximadamente 85% menor que el contenido de humedad inicial del granulado húmedo. En otra realización, el PDWG presenta un primer contenido de humedad relativa predeterminado que se encuentra entre aproximadamente 40% y aproximadamente 80% menor que el contenido de humedad inicial del granulado húmedo. En otra realización, el PDWG presenta un primer contenido de humedad relativa predeterminado que se encuentra entre aproximadamente 50% y aproximadamente 80% menor que el contenido de humedad inicial del granulado húmedo. En otra realización, el PDWG presenta un primer contenido de humedad relativa predeterminado que se encuentra entre aproximadamente 60% y aproximadamente 75% en comparación con el contenido de humedad inicial del granulado húmedo.

Se puede usar el granulado húmedo y parcialmente secado que presenta su primer contenido de humedad relativa de manera inmediata o se puede almacenar antes de las etapas de procesado posterior. De manera general, se almacenará de forma que retarde la pérdida significativa adicional de humedad.

Esta primera etapa de secado, que tiene como resultado un granulado húmedo parcialmente secado, se puede llevar a cabo usando cualquier tecnología de secado. Estas incluyen, sin limitación, aire forzado, secado del material al aire ambiente, secado del material en hornos o bandejas o rejillas, hornos de convección, hornos de aire forzado, secado de tambor, dispositivo de secado por infra-rojos o microondas, secado en un granulador con camisa, secado usando vacío o un lecho fluidizado. Nótese que "predeterminado" en este sentido puede significar un objetivo establecido específico. En particular en el contexto de investigación, también puede ser una cantidad no especificada que esté cerca de secado sustancialmente completo como se describe en el presente documento. También es posible usar etapas de secado múltiples y/o aparatos de manera que alcancen el primer contenido de humedad relativa predeterminado. A modo de un ejemplo no limitante, se puede emplear un aparato de secado particular para obtener un contenido de humedad reducido que sea una aproximación del objetivo y que permita que el material en cuestión se seque al aire o a través de algún dispositivo o técnica para obtener el primer contenido de humedad relativa predeterminado.

Tras la primera etapa de secado parcial (que, como se ha comentado anteriormente, pueden ser etapas múltiples), se muele al menos una parte de PDWG con un primer contenido de humedad relativa predeterminado. Al menos en una parte, se entiende que no se debe moler todo el PDWG - se deja a un lado el equilibrio y con frecuencia se recombina finalmente el PDWG molido. Por ejemplo, en una realización en la que el granulado húmedo incluye fexofenadina, en primer lugar se tamiza PDWG a través de un tamiz de malla 30 (590 micrómetros) y malla 40 (420 micrómetros). Se retiran esas partículas que pasan a través de la malla 40 y se dejan a un lado. Las partículas que quedan retenidas en el tamiz de malla 40 y, en este caso, las que quedan retenidas en el tamiz de malla 30, se muelen como se ha comentado anteriormente. Esas dos fracciones, y de hecho cualesquiera otras, se pueden moler

y secar juntas o por separado. Tras la molienda, se recombinan con el granulado que ha atravesado el tamiz de malla 40 y se inicia la segunda etapa de secado.

Estas dos porciones se podrían secar por separado y recombinar o, se podrían usar completamente por separado. Únicamente en el último caso, se consideran el tamaño medio de partícula de los materiales molidos y la distribución de tamaño de partículas de las fracciones para los fines de la invención. Cuando se recombinan las dos fracciones, se consideran el tamaño medio de partícula y la distribución de los materiales molidos y no molidos.

En lotes múltiples con este principio activo, el tamaño medio de partícula antes del revestimiento varió desde aproximadamente 196 a aproximadamente 279 micrómetros, medido por medio de tamizado basado en una determinación en peso usando los siguientes tamices: malla de 30, 40, 50, 60, 80, 100, 120 y el recipiente. En estos ejemplos, no más de aproximadamente 35% en peso atravesaría un tamiz de 105 micrómetros.

También se han usado los procedimientos de acuerdo con la presente invención junto con la producción de comprimidos que contienen gránulos que contienen desloratadina. El granulado producido con este principio activo no se dividió como se ha descrito previamente. En lugar de ello, se molió sustancialmente todo el granulado y posteriormente se secó. Las mediciones de tamaño medio de partícula basadas en el granulado secado final varían entre aproximadamente 220 y aproximadamente 250 micrómetros, determinado por medio del uso de los siguientes tamices: tamices de malla 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 100, 120 y una bandeja. No resulta esencial que se use este número o estos números exactos en relación con el tamaño medio de partícula y/o determinaciones de distribución de tamaño de partícula para ningún activo particular. Lo anterior son solo sugerencias. Se puede usar cualquier número y tipo de tamiz que proporcione una media o número medio suficientemente preciso. También se pueden usar otras técnicas automatizadas.

Esta resulta una técnica particularmente útil cuando, por ejemplo, se producen gránulos relativamente más blandos. En el ejemplo anterior, si se secan completamente los gránulos retenidos sobre los tamices de malla 30 y 40, y se muelen, el número de finos aumenta de manera significativa. Incluso si se añade este material a las partículas que atraviesan los tamices de malla tanto 30 como 40, el tamaño medio de partículas resultante se vería afectado y el número de finos podría exceder 40 o incluso 50% en peso. Y la molienda de las partículas más pequeñas, incluso si se lleva a cabo únicamente sobre granulados parcialmente secados, podría afectar de manera negativa al tamaño de partícula y a la distribución. Es posible reducir el número de finos y alterar el tamaño medio de partícula retirando un corte de tamiz del material. Pero eso puede afectar de manera seria al rendimiento. En una realización, el uso de la presente invención limita la necesidad de descartar una parte del granulado e incluso más preferentemente, no más que aproximadamente 10% es descartado de manera intencionada (aunque pueden existir pérdidas adicionales debidas a cuestiones normales de procesado).

Tras la primera etapa de secado parcial (que, como se ha comentado anteriormente, pueden ser etapas múltiples), se muele al menos una parte de, y de manera preferida sustancialmente todo, el PDWG con un primer contenido de humedad relativa predeterminado. Como se ha comentado anteriormente, para la parte de PDWG que se muele, la molienda puede reducir el tamaño de partícula y contribuir a obtener la distribución deseada de tamaño de partícula y el tamaño medio de partícula. No obstante, de manera general, el procedimiento se ha restringido a materiales secos, especialmente cuando resulta deseable obtener tamaños medios de partícula relativamente pequeños.

Los molinos que se pueden usar incluyen, sin limitación, molinos de impacto tales como molinos de martillo de barrido con aire (Alpine, Bepex, Sturtevant); molinos de martillo convencionales (Alpine, Fitzpatrick, Fluid Air, Rietz, Stokes-Merrill); molinos de perno/disco (Alpine, Kemutec, Sturtevant); y molinos de jaula (Stedman); molinos de corte (Alpine, Fitzpatrick, Urschel); y molinos de tamizado tales como molinos de rotor rotatorio (Bepex, Fitzpatrick, Fluid Air, Jetpharma, Kemutec, Quadro), molinos de Stokes-Merrill y molinos de Zanchetta; molinos de tamiz rotatorio (Glatt); y molinos de barras oscilantes (Bepex, Frewitt, Jackson-Crockatt, Stokes-Merrill, Vector). También se puede usar cualquier otro tipo de molino para molienda y técnica, con el fin de obtener el tamaño de partícula deseado, la distribución de tamaño de partícula, y el contenido de finos. No obstante, por muchos motivos, incluyendo los que se describen en el presente documento, se puede preferir un molino de Fitz u otro dispositivo que emplee un tamiz.

Cuando tiene lugar la molienda del granulado húmedo parcialmente secado de acuerdo con la presente invención, existen diferentes variables que se deben tener en consideración. Estas incluyen el volumen y el rendimiento del material, si se aplica vacío, la configuración del molino, el tamaño del tamiz usado (cuando resulte apropiado), el número de barras o cuchillas usadas y su disposición así como también la velocidad del molino y el espacio entre el rotor y el tamiz. Muchos de los parámetros usados en la molienda variarán dependiendo del tipo de molino usado y del material objeto de molienda. No obstante, en general, y a modo de ilustración de los tipos de condiciones usadas, el molino basado en rotor, tal como un molino de Fitz, usará una velocidad de rotor de al menos aproximadamente 1.000 rpm, más preferentemente de 1.000-5.000 rpm, del modo más preferido de 2.500-3.000 rpm. Los tamices usados pueden variar desde mallas de aproximadamente 20 (840 micrómetros) a mallas de aproximadamente 140 (105 micrómetros), con tal de que se consigan el tamaño de partícula y la distribución de tamaño de partícula de la presente invención. También de particular importancia son el tamaño medio de partícula y la distribución de tamaño de partícula que se desean, que en muchos casos se pueden medir a lo largo del procedimiento, pero que generalmente se miden tras completar la etapa final de secado. Se contempla cualquier

combinación de dispositivo de molienda, velocidad y configuración que pueda proporcionar los gránulos de la presente invención con la distribución de tamaño de partícula y el tamaño medio de partícula deseados. Deseable en términos de tamaño medio de partícula significa el tamaño medio de partícula que, generalmente, variará entre aproximadamente 150-600 micrómetros, más preferentemente de 175-600 micrómetros y del modo más preferido entre aproximadamente 200 micrómetros y aproximadamente 600 micrómetros, sabiendo bien que la mayoría de las técnicas de granulación resultarían incapaces de proporcionar un tamaño medio de partícula dentro de la mayoría del presente intervalo, sin la creación de demasiado finos y una distribución de tamaño de partícula que resultara desventajosa. Demasiados finos, tal y como se usa en el presente documento, es una medida de la distribución de tamaño de partícula y, generalmente, se refiere a ese número de partículas (que atraviesan un tamiz de malla 105) que supera aproximadamente 40%, más preferentemente 35% e incluso más preferentemente 30% en peso medido por medio de tamizado.

Aunque se puede usar cualquier dispositivo de molienda que pueda proporcionar las ventajas de tamaño de partícula y distribución de tamaño de partícula de acuerdo con la presente invención, el uso de molinos de Fitz u otros dispositivos que contienen tamiz puede resultar particularmente ventajoso. Sin pretender quedar avalado por teoría de operación particular alguna, se piensa que el tamiz usado en el molino de Fitz puede actuar como dispositivo de extrusión. Los materiales todavía húmedos del molino son más fácilmente maleables que el material seco o sustancialmente seco y se piensa que el acto de forzar el material a través del tamiz u otra estructura similar puede comenzar el procedimiento conocido como esferonización. Esferonización es un término usado en la industria farmacéutica para el procesado de gránulos o material particulado para dar lugar a una forma más esférica, facilitando de este modo sus propiedades útiles; en particular sus propiedades de manipulación y formulación de las formas farmacéuticas. Un molino en el presente contexto (denominado de forma colectiva en el presente documento "molino de tamiz") que emplea un tamiz u otro dispositivo que pueda funcionar para someter a extrusión el PDWG o que se pueda usar en combinación con un tamiz inmediatamente aguas abajo, es una realización preferida y resulta sorprendente que el uso de dichos molinos de tamiz facilite la esferonización.

También resulta sorprendente que, por medio del uso de la presente invención, se pueda obtener una molienda eficaz incluso aunque el granulado a moler se encuentre húmedo. No obstante, se ha determinado que, a menos que el contenido de humedad inicial se reduzca hasta un primer contenido de humedad predeterminado que sea de la menos aproximadamente 30% o menos que el contenido de humedad inicial, la molienda puede resultar insatisfactoria ya que puede resultar no apta para procesado a través del tamiz y/o puede crear demasiados finos y proporcionar un tamaño medio de partícula y/o una distribución de tamaño de partícula no deseados.

La molienda se puede conseguir abierta al aire, en un entorno inerte o a vacío.

Una vez que se ha realizado la molienda, a continuación se seca más el granulado húmedo, molido y parcialmente secado (también denominado como granulado húmedo molido, granulado molido, o "MWG"). De hecho, el procedimiento de secado puede comenzar durante la molienda. Por ejemplo, cuando se aplica vacío, el presente procedimiento puede desecar más el material, llevando a cabo un secado adicional. No obstante, se pretende que la etapa de secado del granulado húmedo, molido y parcialmente secado, para producir el granulado molido y secado ("FDWG") extraiga suficiente contenido de humedad del granulado húmedo molido como para producir un granulado húmedo secado final que presente el contenido deseado y objetivo de contenido de humedad final. Esto no significa que el FDWG deba secarse por completo o que no pueda adquirir y/o adquirir agua posteriormente. Los materiales usados en la industria farmacéutica pueden ser higroscópicos y pueden atraer agua una vez que se ha completado la operación de secado, dependiendo del almacenamiento y de otras consideraciones. De este modo, no es necesario secar por completo el granulado húmedo secado final, sino que debe estar únicamente "sustancialmente" seco. Sustancialmente seco de acuerdo con la presente invención significa que el contenido de humedad del granulado húmedo final secado se ha reducido hasta un segundo nivel predeterminado y deseable, generalmente, de aproximadamente 15% basado en el contenido de humedad inicial, o menos. Preferentemente, el presente contenido de humedad final es estable durante el envasado normal bajo condiciones normales.

Esta segunda etapa de secado se puede conseguir de cualquier manera como se ha descrito previamente para la primera etapa de secado. Se deja secar al aire el material, se puede desecar usando desecantes normales, se seca en un horno, se seca a vacío o se seca en un lecho fluidizado. El secado se puede conseguir en uno o más dispositivos y/o una o más etapas.

Tanto el primer contenido de humedad relativa predeterminado como el contenido de humedad final se pueden determinar como se ha descrito previamente.

En una realización preferida particular de acuerdo con la presente invención, se usan dispositivos de molienda y/o secado que facilitan la esferonización. Este concepto ya ha sido comentado brevemente en el contexto de la molienda en el que se describió que el uso de un "molino de tamizado" resultaría deseable. También se ha descubierto, no obstante, que la esferonización también se puede facilitar más durante la segunda etapa de secado o la etapa de secado final. El granulado húmedo y parcialmente secado que se acaba de moler, y en particular a través del molino de tamiz, se puede transferir directamente al interior de, por ejemplo, un dispositivo de secado de lecho fluidizado. El material todavía parcialmente húmedo penetra en el lecho fluidizado y se hace circular por todo el mismo, tanto por medio de la acción de carga adicional como por medio del uso de aire y vacío que se usan en el

interior del lecho. Por consiguiente, puede resultar necesario o deseable mantener el material en el lecho fluidizado durante un período de tiempo que sea más prolongado que el período óptimo para el secado, pero que consiga tanto el nivel apropiado de secado como la esferonización. A tal fin, puede resultar deseable retirar las partículas esferonizadas a partir del lecho fluidizado antes de que sean completamente secadas, permitiendo que el secado continúe por medio de otras técnicas. La esferonización se puede determinar, al menos de manera subjetiva, por medio de análisis microscópico comparando el material inmediatamente después de la molienda con el material que ha sido procesado de manera adicional como se describe en el presente documento.

Debido a que se puede usar un lecho fluidizado para las etapas tanto de secado inicial como de secado final, puede resultar deseable usar el mismo lecho fluidizado para ambas etapas de secado, permitiendo un procesamiento más eficaz.

También se ha descubierto que la esferonización se puede ver influenciada de manera adicional porque el granulado molido y parcialmente secado sea transferido desde el molino hasta el aparato final de secado. En una realización particular preferida, esta transferencia tiene lugar de forma dinámica y preferentemente de manera continua durante la molienda a través del uso de un tubo de vacío. Se ha descubierto que dentro del propio tubo de goma de vacío, el granulado húmedo molido y todavía humedecido experimenta esferonización adicional. Sin pretender quedar avalador por teoría de operación alguna, se piensa que a medida que el granulado húmedo molido es extraído a través del tubo de vacío, se fuerza el contacto con la pared interna del tubo que es una superficie curva y que la rodadura a lo largo de esa superficie curvada facilita adicionalmente la esferonización.

De hecho, en una realización, el tubo de transferencia puede servir como dispositivo de esferonización y puede ocurrir que el secado final no se vea implicado en la esferonización. De este modo, tras la molienda, el granulado húmedo parcialmente secado puede ser transferido al interior de un tubo de goma, preferentemente un tubo de vacío, que presenta un tamaño suficiente en cuanto a longitud y diámetro interno para producir la esferonización del granulado húmedo y parcialmente secado. Una vez que el granulado húmedo y parcialmente secado abandona el tubo de goma de transferencia, se podría vaciar en el interior de bandejas para la etapa de secado estático final en un horno. Esta última etapa de secado no mejora la esferonización.

Preferentemente, el tubo de vacío usado para este tipo de transferencia tiende a facilitar la esferonización y presenta un diámetro interior que varía entre aproximadamente 1 pulgada (2,57 cm) y aproximadamente 6 pulgadas (15,42 cm) y presenta una longitud de aproximadamente 4 pies (121,92 cm) a 100 pies (3.048 cm). Se apreciará que el grado de vacío aplicado, la longitud del tubo y su diámetro interior son todos inter-dependientes y pueden depender de otros factores que incluyen el tamaño del lote, el tipo de equipamiento usado y similares. Para una producción de lotes a escala piloto, pueden resultar necesarios menos vacío, tubos con menor diámetro interior y tubos más cortos, en comparación con el equipamiento a escala de producción. Además, mientras que se ha indicado que la longitud del tubo descrito se encontraba por encima de 100 pies (3.048 cm) de largo, se apreciará que el límite superior no es realmente importante con tal de que sea suficientemente largo para permitir la interacción con el equipamiento apropiado, para contribuir a la esferonización y para permitir un procesamiento eficaz. El grado de vacío usado se puede variar de manera significativa dependiendo de una serie de factores, incluyendo el tipo de equipamiento, el tamaño del lote, el diámetro interior del tubo, y similares. En una realización particular, el vacío generado por medio del uso de una carga de aspiración de 105 caballos de vapor, generados por un aparato de lecho fluidizado de dispositivo de magno-revestimiento, fabricado por medio de aire fluido, en el que se extrajo un lote a partir de un tubo de 6 pulgadas (15,42 cm) de diámetro y de aproximadamente 15 pies (457,20 cm) de longitud, resultó más que apropiado para la transferencia eficaz y proporcionó beneficios adicionales en términos de esferonización. También sería útil un vacío equivalente al que sería generado a partir del mismo dispositivo a aproximadamente una carga de aspiración de 80 caballos de vapor. Por supuesto, el vacío puede estar generado a través de cualquier número de medios y este se ofrece únicamente a modo de ilustración.

También debería apreciarse que, además de o en lugar del uso del tubo de transferencia, se pueden usar un aparato convencional de esferonización entre la molienda y la etapa de secado final para conseguir la esferonización. De este modo, el granulado húmedo molido podría ser vaciado en el interior de un recipiente de esferonización u otro dispositivo, se podría someter a esferonización y posteriormente se podría colocar en el interior de un aparato de secado para el secado posterior.

Tras la posterior etapa de secado, el granulado húmedo secado final debería presentar un tamaño medio de partícula, medido como se ha comentado anteriormente, de entre aproximadamente 150 y aproximadamente 600 micrómetros. De manera más preferida, el tamaño medio de partícula y el FDWG resultante presentarán un tamaño medio de partícula de entre aproximadamente 175 y aproximadamente 600 micrómetros. Más preferentemente, el granulado húmedo secado final presentará un tamaño medio de partícula que varía entre aproximadamente 200 y aproximadamente 600 micrómetros. Esto se mide en peso basado en el tamizado como se ha descrito previamente.

De manera general, la distribución de tamaño de partícula del granulado húmedo secado final se puede caracterizar como el resultado de un material que presenta aproximadamente 40% de las partículas, o menos, en peso, que pasa a través de un tamiz de malla 105. Incluso más preferentemente, el material no debería ser de más de aproximadamente 30% de las partículas suficientemente pequeñas para pasar a través de un tamiz de 105 micrómetros. No obstante, este no es el único modo de caracterizar la distribución de tamaño de partícula de los

5 materiales resultantes. De manera más preferida, no más de aproximadamente 35% de las partículas en peso presenta un tamaño de partícula suficientemente pequeño como para que pase a través de un tamiz de 105 micrómetros. Otra forma de describir una distribución ventajosa de tamaño de partícula de acuerdo con la presente invención es que no menos de aproximadamente 60% de las partículas (peso/peso) se encuentre dentro de 50% del tamaño medio, tal como ha sido determinado. Del modo más preferido, no más de 40% de las partículas serán suficientemente pequeñas para pasar a través de un tamiz de 105 micrómetros y no menos de aproximadamente 60% de las partículas peso/peso estarán dentro de 50% del tamaño medio de partícula.

10 Otra etapa de procesado útil de acuerdo con la presente invención es el revestimiento. El revestimiento se puede llevar a cabo en el mismo lecho fluidizado que el secado y/o la esferonización, se puede llevar a cabo usando un segundo lecho fluidizado en comunicación con el primer lecho fluidizado (o de manera discreta) o se puede llevar a cabo usando cualquier otro dispositivo de revestimiento y/o tecnología disponible. El revestimiento se puede llevar a cabo por cualquier serie de motivos, uno de los cuales es el enmascaramiento del sabor. No obstante, el revestimiento también se puede llevar a cabo, por ejemplo, para proporcionar una liberación controlada. La liberación controlada de acuerdo con la presente invención puede significar una liberación rápida en el estómago (un perfil de liberación similar al que resultaría de tomar la misma cantidad de ingredientes activos farmacéuticos en forma de polvo no revestido o material particulado) o rápidamente tras penetrar, por ejemplo, en la parte apropiada del intestino (como en el caso de revestimiento entérico que se libera de forma rápida una vez que se alcanza un entorno de pH apropiado). Liberación controlada también puede significar un revestimiento de liberación prolongada que extiende la liberación a lo largo de un período de tiempo. De hecho, puede resultar posible proporcionar un revestimiento entérico que no solo retrase la liberación del ingrediente activo farmacéutico hasta que la forma farmacéutica alcance la parte deseada del intestino, sino que puede proporcionarla durante un período de liberación al tiempo que se produce el paso a través del intestino.

15 Se puede usar cualquier técnica apropiada de revestimiento y se puede usar cualquier revestimiento apropiado. Para el enmascaramiento del sabor, el revestimiento se puede conseguir como se describe en las patentes de Estados Unidos Nos. 5.178.878 y 6.740.341. Para revestimientos de liberación controlada, incluyendo revestimientos entéricos, se puede usar cualquier material tal como los descritos en las patentes de Estados Unidos Nos. 6.787.155; 6.635.680; 6.077.533 y 6.572.885.

20 Los procedimientos de encapsulado o microencapsulado (procedimientos de revestimiento) que se pueden usar incluyen, sin limitación, los descritos en Liberman et al., Pharmaceutical Dosage Form: Tablets Volumen 1, Segunda Edición, Nueva York, 1989, páginas 372-376. La divulgación se incorpora por referencia en el presente documento. Un procedimiento mostrado en Liberman es la técnica de separación de fase o coacervación que implica el procesado de tres fases inmiscibles mutuamente, una que contiene el ingrediente farmacéutico, otra que contiene el material de revestimiento protector y una tercera que contiene un vehículo líquido usado únicamente en la fase de fabricación. Se mezclan las tres fases y la fase de material protector se deposita por medio de absorción sobre la fase de ingrediente farmacéutico. Tras esta etapa, la fase de material protector es convertida en una forma sustancialmente sólida por medio de reticulación o por medio de retirada del disolvente de esta fase. De manera alternativa, se pueden homogeneizar la mezcla del ingrediente farmacéutico y la solución polimérica con una fase de líquido inmiscible y se puede retirar el disolvente a través de esta fase. La etapa de homogeneización puede incluir el emulsionado de la fase que porta el ingrediente farmacéutico y el material protector en la fase líquida inmiscible. Los materiales de revestimiento de barrera incluyen sin limitación: celulosas modificadas tales como etil celulosa, metil celulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polialquilenglicoles, poli(óxidos de alquileo), azúcares y alcoholes de azúcar, ceras, goma laca, acrílicos, etc. y sus mezclas. Otros materiales de revestimiento pueden incluir sin limitación: agentes anti-adherencia, cargas, plastificantes, agentes de formación de poros, agentes de formación de brillo, colorantes, polimetacrilatos (por ejemplo, productos RohmEudragit), etilcelulosas, celulosas, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, azúcares, alcoholes de azúcar, ceras, goma laca, acrílicos y sus mezclas.

25 También se puede usar revestimiento por pulverización en un aparato apropiado.

30 El material de revestimiento puede incorporar polímeros tales como los utilizados de manera convencional en revestimiento. Se conoce una amplia variedad de polímeros para tal fin. Se puede emplear cualquier material polimérico conocido, utilizado hasta ahora en la producción de microcápsulas y partículas revestidas. Entre estos, están materiales celulósicos tales como celulosa de origen natural y derivados de celulosa sintética, polímeros acrílicos y polímeros vinílicos. Otros polímeros apropiados incluyen materiales proteínicos tales como gelatina, polipéptidos y gomas laca naturales y sintéticas y ceras. Polímeros de materiales protectores particularmente preferidos incluyen etilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa y materiales de resina acrílica comercializados con el nombre comercial registrado EUDRAGIT por RhonePharmaGmbH de Witerstadt, Alemania.

35 Muchos de los polímeros de material de revestimiento comentados anteriormente presentan una resistencia sustancial a la disolución en agua. Dichos materiales insolubles en agua se pueden usar para preparar granulados revestidos de liberación controlada. Preferentemente, no obstante, si el material de revestimiento incorpora materiales insolubles en agua de esta naturaleza, también incluye otros ingredientes para favorecer la liberación rápida de API. Dichos promotores de liberación incluyen polímeros solubles y, en particular, alcoholes polifracccionarios tales como manitol, así como también óxido de magnesio. Por ejemplo, el material acrílico del

5 tipoconocido de EUDRAGIT® RL30-D, cuando se usa con co-ingredientes convencionales tales como metilcelulosa y estearato de magnesio, tiende a proporcionar una liberación lenta, típicamente de aproximadamente 50 por ciento o menos trascurridos 30 minutos. No obstante, un material de revestimiento que incorpora el mismo material polimérico junto con aproximadamente 2 a aproximadamente 4, y preferentemente aproximadamente 2,7 partes de manitol por cada parte de material de EUDRAGIT en base de sólidos, y también incorpora de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,2, y preferentemente de aproximadamente 0,09 partes de óxido de magnesio por parte de sólidos de EUDRAGIT, proporciona un material protector con propiedades de liberación sustancialmente inmediata. Las mezclas de polímeros acrílicos tales como EUDRAGIT con poli(alcohol funcional) tal como manitol, y, de manera deseable, con óxidos de metales alcalinotérreos tales como óxido de magnesio, proporcionan una liberación temprana de API. Dichas mezclas no incluyen los plastificantes usados comúnmente con los materiales acrílicos protectores. Normalmente, los granulados revestidos usando dichas mezclas son susceptibles de liberación tras masticado, pero ninguno proporciona excelentes propiedades de enmascaramiento de sabor en los comprimidos de acuerdo con la invención.

15 El tipo de revestimiento y la cantidad de material de revestimiento usados variarán dependiendo de, entre otras cosas, el tipo de material activo, el objetivo del revestimiento (enmascaramiento del sabor, liberación en tiempo, etc.), el volumen de la forma farmacéutica resultante, las propiedades que el revestimiento puede impartir en términos de formulación de la forma farmacéutica, y el tipo de material de revestimiento usado. No obstante, de manera general, el revestimiento se aplicará de manera que, sobre todo, el aumento de peso del granulado húmedo secado final aumente desde aproximadamente 0,10 a aproximadamente 300% en peso, o preferentemente entre 20 aproximadamente 1 y aproximadamente 200% en peso por capa. Eudragit E-100 resulta particularmente preferido en una cantidad de 1-50%.

25 El granulado húmedo secado final, se encuentre posteriormente revestido o no, se puede formular a continuación para dar lugar a formas farmacéuticas iguales que cualquier otro granulado húmedo o seco. Preferentemente, el granulado se puede usar en un procedimiento de compresión directa en el que se mezcla con otros excipientes de formación de comprimidos tales como cargas, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, aromatizantes, colorantes, mejoradores de flujo, y similares, por ejemplo, un dispositivo de mezcla en V y se mezclan durante un período de tiempo suficiente para proporcionar homogeneidad sustancial. A continuación, se puede someter el material a compresión para dar lugar a comprimidos. De manera alternativa, el granulado, ya sea solo o con otros agentes o excipientes, se puede rellenar en el interior de cápsulas o se puede usar en cualquier otra forma farmacéutica apropiada.

30 Los API de acuerdo con la presente invención incluyen sustancias farmacéuticas, vitaminas, minerales, complementos alimenticios y similares. Las sustancias farmacéuticas incluyen, sin limitación, las descritas en Mantelle, patente de Estados Unidos N°. 5.234.957, y en particular, se pueden usar en las columnas 18-21 y se incorporan por referencia en el presente documento. Clases de API incluyen:

- Abortivo/interceptivo
- Inhibidor de ACE
- Agonista Adrenérgico α
- Agonista Adrenérgico β
- Bloqueante Adrenérgico α
- Bloqueante Adrenérgico β
- Esteroides Adrenocorticales
- Supresor Adrenocortical
- Hormona Adrenocorticotrópica
- Disuasor de Alcohol
- Inhibidor de Aldosa Reductasa
- Antagonista de Aldosterona
- Inhibidor de 5-alfa Reductasa
- Antagonista de Receptor Ampa
- Anabólico
- Analéptico
- Analgésico (Dental)
- Analgésico (Narcótico)
- Analgésico (No narcótico)
- Andrógeno
- Anestésico (Inhalación)
- Anestésico (Intravenoso)
- Anestésico (Local)
- Inhibidor de Enzima que Convierte Angiotensina
- Antagonista de Receptor de Angiotensina II
- Anorexígeno
- Antiácido
- Antihelmíntico (Cestodos)

Antihelmíntico (Nematodos)
 Antihelmíntico (Esquistosomas)
 Antihelmíntico (Trematodos)
 Antiacné
 Antialérgico
 Antialérgico (Terapia de Hiposensibilización)
 Antialérgico (Esteroidal Nasal)
 Agente Antialopecia
 Antiaméxico
 Antiandrógeno
 Antianginoso
 Antiarrítmico
 Antiarterioesclerótico
 Antiartrítico/Antirreumático
 Antiasmático (No broncodilatador)
 Antiasmático (Esteroidal, inhalante)
 Antibacteriano (Antibióticos)
 Antibacteriano (Sintético)
 Antibacteriano (Leprótico)
 Antibacteriano (Rickettsia)
 Antibacteriano (Tuberculostático)
 Adjuntos antibacterianos
 Antibiótico
 Antineoplásico
 Anticoagulante
 Anticolesterolémico
 Anticolinérgico
 Anticoagulante
 Anticonvulsivante
 Antidepresor
 Antidiabético
 Antidiarreico
 Antidiurético
 Antídoto (Envenenamiento por Acetaminofeno)
 Antídoto (Curare)
 Antídoto (Cianuro)
 Antídoto (Antagonistas de Ácido Fólico)
 Antídoto (Envenenamiento por Metal Pesado)
 Antídoto (Envenenamiento por Metanol y Etilenglicol)
 Antídoto (Envenenamiento por Organofosfato)
 Antidiscinético
 Antieccemático
 Antiemético
 Antiepiléptico
 Antiestrógeno
 Antifibrótico
 Antiflatulento
 Antifúngico (Antibióticos)
 Antifúngico (Sintético)
 Antiglaucoma
 Antigonadotropina
 Antigota
 Factor Antihemofílico
 Antihemorrágico
 Antihistamínico
 Antihipercolesterolémico
 Antihiperlipidémico
 Antihiperlipoproteínico
 Antihiperparatiroideo
 Antihiperfosfatémico
 Antihipertensor
 Antihipertiroides
 Antihipotensor
 Antihipotiroideo
 Antiinfeccioso
 Antiinflamatorio (Gastrointestinal)

Antiinflamatorio (No esteroideo)
 Antiinflamatorio (Esteroido)
 Antileprótico
 Antileucémico
 Antilipémico
 Antilipidémico
 Antimalárico
 Antimánico
 Antimetemoglobinémico
 Antimigraña
 Antimuscarínico
 Antimicótico
 Antiemético
 Antineoplásico
 Antineoplásico (Hormonal)
 Antineoplásico (Fotosensibilizador)
 Antineoplásico (Fuente de Radiación)
 Adjunto Antineoplásico
 Antineurotrópico
 Agente Antiobesidad
 Antiobsesividad
 Antiosteoporótico
 Antipagético
 Antiparkinsoniano
 Antiperistálticos
 Antifeocromocitoma
 Antineumocístico
 Antiprogrestágeno
 Antihipertrofia prostática
 Antiprotozoario (Ameba)
 Antiprotozoario (Cryptosporidium)
 Antiprotozoario (Giardia)
 Antiprotozoario (Leishmania)
 Antiprotozoario (Malaria)
 Antiprotozoario (Neumocistis)
 Antiprotozoario (Toxoplasma)
 Antiprotozoario (Tricomonas)
 Antiprotozoario (Tripanosoma)
 Antiprurítico
 Antisoriático
 Antisicótico
 Antipirético
 Antirreumático
 Antirickettsioótico
 Antiseborréico
 Antiséptico
 Antiséptico/Desinfectante
 Antiespasmódico
 Antisifilítico
 Antitrombocitémico
 Antitrombótico
 Antituberculoso
 Antitumoral
 Antitusivo
 Antiulceroso
 Antiurólítico
 Antitoxina
 Antivértigo
 Antivírico
 Ansiolítico
 Inhibidores de Aromatasa
 Astringente
 Inhibidor de Atriopeptidasa
 Antagonista de Benzodiazepina
 Bloqueante Beta
 Sustituto Sanguíneo

Inhibidor de Reabsorción Ósea
 Agente Bradicárdico
 Antagonista de Bradicینina
 Broncodilatador
 Bloqueante del Conducto de Calcio
 Regulador de Calcio
 Complemento de Calcio
 Quimioterapia de Cáncer
 Protector Capilar
 Inhibidor de Anhidrasa Carbónica
 Depresor Cardíaco (Antiarrítmico)
 Cardioprotector
 Cardiotónico
 Catártico
 Resina de Intercambio Iónico
 Estimulante Antagonista Central CCK
 Vasodilatador Cerebral
 Agente Quelante
 Antagonista de Colecistocینina
 Agente Colelitólítico
 Colerético
 Colinérgico
 Inhibidor de Colinesterasa
 Reactivador de Colinesterasa
 Estimulante del SNC
 Activador de Cognición
 Inhibidor de COMT
 Anticonceptivo (Implantable)
 Anticonceptivo (Inyectable)
 Anticonceptivo (Oral)
 Control de la Presión Intraocular
 Inhibidor de Enzima de Conversión
 Vasodilatador Coronario
 Inhibidor de 2-Ciclooxigenasa
 Citoprotector (Gástrico)
 Agente Desbridante
 Descongestionante
 Inhibidor de Placa Dental
 Despigmentador
 Supresor de Dermatitis Herpetiformis
 Coadyuvante de Diagnóstico
 Coadyuvante de Diagnóstico (Agente de Contraste MRI)
 Coadyuvante de Diagnóstico (Agente de Formación de Imágenes Radioactivo)
 Coadyuvante de Diagnóstico (Medio Radio-opaco)
 Coadyuvante de Diagnóstico (Agente de Contraste de Ultrasonidos)
 Coadyuvante Digestivo
 Desinfectante
 Diurético
 Agonista del Receptor de Dopamina
 Antagonista del Receptor de Dopamina
 Ectoparasiticida
 Reconstituyente de Electrolito
 Emético
 Antagonista de Receptor de Endotelina
 Inhibidor de Ecefalineasa
 Enzima
 Cofactor de Enzima
 Inductor de Enzima (Hepático)
 Terapia de Sustitución de Enzima
 Estrógeno
 Antagonista Esteroideo
 Expectorante
 Antagonista de Receptor de Figrinógeno
 Estimulante de Secreción Gástrica y Pancreática
 Inhibidor de Bomba de Protones Gástrica
 Inhibidor de Secreción Gástrica

Gastroprocinético
 Glucocorticoide
 Inhibidor de α -Glicosidasa
 Principio Estimulador de Gónadas
 Inhibidor/Antagonista de Hormona del Crecimiento
 Factor de Liberación de Hormona del Crecimiento
 Estimulante del Crecimiento
 Hematínico
 Hematopoyético
 Hemolítico
 Agente Hemorreológico
 Hemostático
 Antagonista de Heparina
 Hepatoprotector
 Antagonista de Receptor H1 de Histamina
 Antagonista de Receptor H2 de Histamina
 Inhibidor de Fusión de VIH
 Inhibidor de VIH Proteasa
 Inhibidor de HMG COA Reductasa
 Hipnótico
 Hipocolesterémico
 Hipolipidémico
 Hipotensor
 Inmunomodulador
 Inmunosupresor
 Sensibilizador de Insulina
 Resina de Intercambio Iónico
 Queratolítico
 Hormona Estimuladora de Lactancia
 Laxante/Catártico
 Antagonista de Leucotrieno
 Agonista de LH-RG
 Antagonista de LH-RH
 Lipotrópico
 Inhibidor de 5-Lipoxigenasa
 Anestésico Local
 Supresor de Lupus Eritematoso
 Neuroléptico
 Inhibidor de Metaloproteinasa de Matriz
 Mineralocorticoide
 Ansiolítico
 Miótico
 Inhibidor de Monoamina Oxidasa
 Mucolítico
 Relajante Muscular (Esquelético)
 Relajante Muscular (Liso)
 Midriático
 Analgésico Narcótico
 Antagonista Narcótico
 Descongestionante Nasal
 Inhibidor de Neuraminidasa
 Neuroléptico
 Bloqueante Neuromuscular
 Inhibidor de Endopeptidasa Neutra
 Neuroprotector
 Antagonista de Receptor NMDA
 Nootrópico
 NSAID
 Analgésico Opioide
 Anticonceptivo Oral
 Hormona Ovárica
 Oxitócico
 Parasimpaticomimético
 Pediculicida
 Inhibidor de Pepsina
 Vasodilatador Periférico

Estimulante Peristáltico
 Inhibidor de Fosfodiesterasa
 Agente de Pigmentación
 Expansor de Volumen de Plasma
 Antagonista de Factor Activador de Plaquetas
 Agente de Apertura/Activador de Conducto de Potasio
 Bloqueante de Conducto de Potasio
 Agente vasotensor
 Progestógeno
 Inhibidor de Prolactina
 Prostaglandina/Análogo de Prostaglandina
 Inhibidor de Proteasa
 Inhibidor de Bomba de Protones
 Tensioactivo Pulmonar
 Inhibidor de 5 α -Reductasa
 Reconstituyentes/Complementos
 Estimulante respiratorio
 Inhibidor de Proteasa Retrovítica
 Inhibidor de Transcriptasa Inversa
 Agente Esquerosante
 Sedante/Hipnótico
 Serénico
 Inhibidor de la Recaptación de Noradrenalina y Serotonina (SNRI)
 Agonista de Receptor de Serotonina
 Antagonista de Receptor de Serotonina
 Inhibidor de la Captación de Serotonina
 Sialogogo
 Relajante del Músculo Esquelético
 SNRI
 Análogo de Somatostatina
 Espasmolítico
 Agente de Reblandecimiento de Heces
 Sinérgico de Succinilcolina
 Simpaticomimético
 Trombolítico
 Inhibidor de Tromboxano A2-Sintetasa
 Hormona Tiroidea
 Inhibidor de Tiroides
 Hormona Tirotrópica
 Tocolítico
 Protector Tópico
 Inhibidor de Topoismerasa I
 Inhibidor de Topoismerasa II
 Tranquilizante
 Filtro ultravioleta
 Uricosúrico
 Vasodilatador (Cerebral)
 Vasodilatador (Coronario)
 Vasodilatador (Periférico)
 Inhibidor de vasopectidasa
 Vasopresor
 Vasoprotector
 Vitamina/Fuente de Vitamina Vulnerario para el Tratamiento de la Enfermedad de Wilson Inhibidor de Xantina Oxidasa

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

5 En una realización, la forma farmacéutica incluye un granulado húmedo secado final que se puede someter a esferonización y/o se puede revestir con un revestimiento de liberación controlada o de enmascaramiento de sabor y un agente efervescente o par efervescente como excipiente. Se puede usar cualquier agente efervescente conocido o combinación de par efervescente. Estos incluyen los descritos en las patentes de Estados Unidos Nos. 5.178.878 y 5.503.846, cuyos textos se incorporan por referencia en la medida en que comentan diferentes pares efervescentes y construcciones de los mismos. De manera general, los pares efervescentes son materiales activados por agua o por la saliva, que normalmente se mantienen en estado anhidro con escasa o nula humedad o 10 en forma hidratada estable. Típicamente, implican al menos una fuente de ácido y al menos una fuente de base

reactiva, normalmente un carbonato o un bicarbonato. Cada uno de los componentes del par efervescente puede ser cualquiera que sea seguro para consumo humano.

De manera general, los ácidos incluyen ácidos alimentarios, anhídridos de ácido y sales de ácido. Los ácidos alimentarios incluyen ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido adípico, ácido ascórbico y ácido succínico. Se pueden usar anhídridos de ácido o sales de estos ácidos. En este contexto, las sales pueden incluir cualquier sal conocida pero, en particular, dihidrogenofosfato de sodio, dihidrogenofosfato de disodio, sales ácidas de citrato y sulfato ácido de sodio. Bases útiles de acuerdo con la invención típicamente incluyen bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y similares. También se pueden usar carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio y similares, en la medida en que se usan como parte de un par efervescente. No obstante, se usan más preferentemente como sustancia de ajuste de pH. Preferentemente, se usan cantidades equivalentes estequiométricas de ácido, anhídrido de ácido o sal de ácido y base. Es posible, no obstante, que se use cierto exceso de ácido o de 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 apropiadas (tiempo y sensación organoléptica) en la boca del paciente. No obstante, en otro aspecto, se puede también usar efervescencia como fuerza accionadora para mejorar la transmisión de un API, tal como fentanilo a través de las membranas mucosales por medio de administración vía bucal, gingival, rectal, vaginal, nasal o incluso a través del estómago o el intestino. En este caso, la cantidad de par efervescente vendrá dictada por alguna otra cantidad necesaria para permitir la forma farmacéutica, normalmente un comprimido, para desintegrar. En cualquier caso, la cantidad debería variar entre aproximadamente 5 y aproximadamente 85 por ciento, más preferentemente entre aproximadamente 15 y 60 por ciento, incluso más preferentemente entre 30 y 45 por ciento y del modo más preferido entre aproximadamente 35 y aproximadamente 40 por ciento, basado en el peso de la formulación total. Por supuesto, cuando se usa para mejorar la penetración, la proporción relativa de base de ácido dependerá de los ingredientes específicos (por ejemplo, si el ácido es monoprótico, diprótico o triprótico), pesos moleculares relativos, etc. No obstante, preferentemente, se proporciona una cantidad estequiométrica de cada uno aunque, por supuesto, los excesos también resultan aceptables.

Las formulaciones de acuerdo con la presente invención también pueden incluir como excipiente al menos una sustancia de ajuste de pH. Sin pretender quedar ligado a teoría particular alguna, la sustancia de ajuste de pH puede permitir la posibilidad de administrar un fármaco (también denominado API en el presente documento) que sea susceptible de cambios en el estado de ionización, garantizando las condiciones apropiadas para su solución así como también la transmisión a través de una o más membranas o tejidos tales como a través de la mucosa. Las sustancias de ajuste de pH de acuerdo con la invención se pueden usar para proporcionar una mejora adicional de la permeabilidad. La selección de la sustancia apropiada de ajuste de pH dependerá del fármaco objeto de administración y, en particular, del pH al cual se ioniza o no se ioniza, y de si la forma ionizada o no ionizada facilita la transmisión a través de la mucosa. Las sustancias de ajuste de pH de acuerdo con la presente invención pueden incluir, sin limitación, cualquier sustancia que sea capaz de ajustar el pH localizado para favorecer el transporte a través de la membrana mucosal en cantidades que den como resultado valores de pH que generalmente varían entre aproximadamente 3 y 10, y más preferentemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 9. El pH es el "pH localizado" en el micro-entorno de la boca del paciente en el área de contacto superficial de la mucosa y la formación de dosificación o cualquiera de sus partes (tal como cuando se desintegra). Para los fines de la presente invención, se puede determinar el pH localizado como se muestra a continuación: para caracterizar los cambios dinámicos de pH mostrados por medio de los comprimidos en cuestión, se usó una medición de pH in vitro. El procedimiento consiste en el uso de 0,5-10 ml de solución salina con tampón de fosfato en un tubo de ensayo dimensionado de manera apropiada o recipiente similar. La cantidad del medio depende del tamaño del comprimido y de la dosificación. Por ejemplo, para medir el perfil de pH para comprimidos de fentanilo, se usó un volumen de 1 ml para los comprimidos que pesaron 100 mg. Inmediatamente después del contacto del comprimido con el medio, se controló el perfil de pH de la solución en función del tiempo, usando un electrodo de pH de micro-combinación.

Preferentemente, los materiales que se pueden usar como sustancias de ajuste de pH de acuerdo con la presente invención incluyen carbonatos tales como carbonato de sodio, potasio o calcio o fosfato tal como fosfato de calcio o sodio. El más preferido es carbonato de sodio. La cantidad de sustancia de ajuste de pH útil de acuerdo con la presente invención puede variar con el tipo de sustancia usada para ajustar el pH, la cantidad de cualquier ácido de exceso o base procedente del par efervescente, la naturaleza de los restantes ingredientes y, por supuesto, el API.

Del modo más preferido, la cantidad de sustancia de ajuste de pH variará entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 25 por ciento, más preferentemente entre aproximadamente 2 y aproximadamente 20 por ciento, incluso más preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 por ciento y del modo más preferido entre aproximadamente 7 y aproximadamente 12 por ciento en peso basado en el peso de la formulación total. La sustancia de ajuste de pH más preferida es un carbonato, bicarbonato o fosfato. También se prefieren las sustancias de ajuste de pH que, cuando se proporcionan en la cantidad apropiada, pueden proporcionar un cambio en el pH localizado de al menos aproximadamente 0,5 unidades de pH, más preferentemente de aproximadamente 1,0 unidades de pH e incluso más preferentemente de aproximadamente 2,0 unidades de pH, cuando se comparan con otra formulación idéntica sin la sustancia de ajuste de pH.

Se puede usar cualquier carga o cualquier cantidad de carga como excipiente con tal de que las formas farmacéuticas resultantes logren los resultados descritos en el presente documento. Entre las más preferidas las cargas son azúcares y alcoholes de azúcar y estos pueden incluir cargas de compresión no directa y de compresión directa. De manera general, las cargas de compresión no directa, al menos cuando se formulan, presentan características de flujo y/o compresión que las convierten en imprácticas para ser usadas en procedimientos de formación de comprimidos de alta velocidad sin aumento o ajuste. Por ejemplo, puede darse el caso de que una formulación no fluya suficientemente bien y por tanto, puede ser necesaria la adición de una sustancia de deslizamiento, por ejemplo, dióxido de silicio.

Las cargas de compresión directa, por el contrario, no requieren ayudas similares. De manera general, presentan una capacidad de compresión y características de fluidez que permiten su uso de manera directa. Nótese que, dependiendo del procedimiento a través del cual se preparan las formulaciones, se pueden impartir cargas de compresión no directa con las propiedades de las cargas de compresión directa. Lo contrario también resulta cierto. Como cuestión general, las cargas de compresión no directa tienden a presentar un tamaño de partícula relativamente pequeño en comparación con las cargas de compresión directa. No obstante, determinadas cargas tales como manitol secado por pulverización presentan tamaños de partícula relativamente pequeños y, con frecuencia, son directamente aptas para compresión, dependiendo del modo en el que se procesen posteriormente. También existen cargas de compresión no directa relativamente grande.

Las 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 pueda proporcionar los resultados descritos en el presente documento. Del modo más preferido de acuerdo con la presente invención, se usa manitol secado por pulverización. La cantidad de carga puede variar de 10 a aproximadamente 80% y más preferentemente de aproximadamente 25 a aproximadamente 80%, del modo más preferido de 35 a aproximadamente 60% en peso de la formulación.

También se pueden usar desintegrantes no efervescentes de acuerdo con la presente invención como excipientes. Estos también pueden incluir aglutinantes que presentan propiedades desintegrantes. Los desintegrantes de acuerdo con la presente invención pueden incluir celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona reticulada (PVP-XL), glicolato de almidón de sodio, croscarmelosa de sodio, hidroxipropil celulosa reticulada y similares.

La cantidad de desintegrante no efervescente variará con factores conocidos tales como el tamaño y la forma farmacéutica, la naturaleza de las cantidades de los otros ingredientes usados, etc. No obstante, en general, la cantidad debería variar entre aproximadamente 0,25 y aproximadamente 20% en peso de la formulación final, más preferentemente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 15% peso/peso, incluso más preferentemente de 0,5 a aproximadamente 10% peso/peso e incluso más preferentemente de aproximadamente uno a aproximadamente ocho por ciento en peso. De nuevo, esto está basado en el peso de la formulación terminada.

De manera general, un lubricante de formación de comprimidos o de eyección resulta útil como excipiente de acuerdo con la invención. El lubricante más común conocido es estearato de magnesio y se prefiere el uso de estearato de magnesio. De manera general, el juicio convencional relativo a los lubricantes de formación de comprimidos es que menos es más. Es preferible, en la mayoría de circunstancias, que se pueda usar menos de aproximadamente uno por ciento de un lubricante de formación de comprimidos. Típicamente, la cantidad debería ser la mitad de uno por ciento o menos. No obstante, la cantidad de estearato de magnesio usada puede ser mayor que 1,0%. De hecho, es preferentemente mayor que aproximadamente 1,5% y del modo más preferido entre aproximadamente 1,5% y aproximadamente 3%. Lo más preferido es el uso de aproximadamente 2% de estearato de magnesio. También se pueden usar otros lubricantes convencionales de formación de comprimidos tales como, por ejemplo, ácido esteárico, estearato de calcio y similares en lugar de parte o la totalidad de estearato de magnesio.

Los comprimidos de acuerdo con la presente invención pueden ser relativamente blandos o robustos. Por ejemplo, pueden fabricarse de acuerdo con los procedimientos descritos en la patente de Estados Unidos N°. 5.178.878, y generalmente presentarán una dureza de menos de aproximadamente 15 Newtons. El documento 5.178.878 se incorpora por referencia no solo por su descripción de la fabricación de comprimidos, sino también del revestimiento de un granulado que contiene API. Cuando se producen comprimidos tan blandos y flexibles/quebradizos como estos, de manera ventajosa se pueden envasar en un envase de blíster tal como el descubierto en la patente de Estados Unidos N° 6.155.423. También pueden ser robustos con una dureza mayor de aproximadamente 15 Newtons, fabricados de acuerdo con los procedimientos que se explican en la patente de Estados Unidos N°. 6.024.981, que también se incorpora por referencia.

Las formulaciones de acuerdo con la presente invención pueden incluir otros excipientes convencionales en cantidades conocidas de forma general (normalmente hasta aproximadamente 20% en peso) en la medida en que no afecten negativamente a las ventajas descritas en el presente documento. Estas incluyen, sin limitación, aglutinantes, edulcorantes, componentes de coloreado, aromatizantes, sustancias de deslizamiento, conservantes y similares.

Los comprimidos, una forma farmacéutica preferida de acuerdo con la presente invención, se pueden preparar por medio de cualquier técnica conocida de formación de comprimidos, incluyendo las descritas anteriormente en las

patentes 5.178.878 y 6.024.981 que se incorporan por referencia en el presente documento, para sus divulgaciones de la fabricación de comprimido. No obstante, preferentemente, los materiales usados, que incluyen el granulado húmedo secado final, se mezclan en seco y se comprimen directamente.

5 Por supuesto, los excipientes particulares y materiales usados en las formulaciones de acuerdo con la presente invención pueden someterse a granulación en húmedo o en seco a partir de API. Si se someten a granulado en húmedo, preferentemente se someten a granulado en húmedo como se describe en el presente documento. Estos granulados húmedos que no contienen API y granulados húmedos secados finales también son considerados un aspecto de la invención. Por ejemplo, se podría usar manitol granulado como carga. También puede resultar deseable granular o pre-mezclar determinada parte de la formulación antes de la mezcla final y la compresión.

10 **Ejemplos 1-3**

Se produjeron tres lotes sustancialmente idénticos de granulado húmedo producido a partir de los componentes listados a continuación en la Tabla A. Nótese que el contenido de humedad inicial (calculado) fue de 36,8% basado en el peso total de los materiales usados.

Tabla A

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

15 Se preparó una pasta de almidón de 9% mezclando el almidón pre-gelatinizado en agua purificada con calentamiento y mezcla. Se introdujo este material en un granulador de alta cizalladura junto con los materiales restantes. El granulador usado fue un Granulador de Alta Cizalladura en Húmedo, Vertical, de Accionamiento Inferior (Fluid Air Pharm X 1250). Posteriormente, se secó el granulado húmedo en un dispositivo de secado de lecho fluidizado (Fluid Air MagnaCoater) para obtener el granulado húmedo parcialmente secado. La pérdida tras el
 20 secado fue de entre 18% y 25%. A continuación se molió el material en un molino de impacto (molino de martillos convencional/molino con tamizado) con un rotor y de manera específica un Fluid Air Granumill. Una vez completada la molienda en húmedo, se devolvió el granulado húmedo molido y parcialmente secado al mismo dispositivo de secado de lecho fluidizado para la etapa de secado final. La medición final de pérdida tras el secado fue menor o igual a 1,8%. En este caso particular, se tamizaron los materiales tras la segunda etapa de secado y cualquier parte
 25 con tamaño de partícula suficiente para ser retenido en un tamiz de malla 35 (aproximadamente 500 micrómetros) se molió en seco posteriormente y se mezcló con el granulado cuyo tamaño de partícula era menor que la malla 35. Se llevó a cabo el tamizado usando un separador vibrador/agitador fabricado por Sweco. A continuación, se lleva a cabo una descripción más detallada de los parámetros de procedimiento individuales.

30 1. Preparar la pasta de almidón por medio de la adición de almidón pregelatinizado sobre agua al tiempo que se agita a 60 ± 5 °C.

2. Mezclar desloratadina, celulosa microcristalina, manitol y glucolato de almidón de sodio en un dispositivo de mezcla de alta cizalladura durante 5 minutos.

3. Añadir lentamente la pasta de almidón a la mezcla en forma de polvo al tiempo que se mezcla a una velocidad de rotor de 70 ± 10 rpm.

35 4. Continuar la mezcla a una velocidad de rotor de 80 ± 10 rpm hasta alcanzar el punto final de la granulación (momento de 2150 pies-libra (2924 Nm)).

5. Secar parcialmente los gránulos producidos en el dispositivo de secado de lecho fluidizado a una temperatura de entrada de 75 ± 5 °C, hasta que el LOD sea de 18-25% (es decir, 32,1-51,1% de reducción del contenido de humedad a partir del contenido de humedad inicial teórico).

40 6. Hacer pasar los gránulos parcialmente secados a través de un Granumill equipado con un tamiz de 0,020" (0,05 cm), y una velocidad de rotor de 2500-3000 rpm. Mientras se produce la molienda, los gránulos molidos son trasferidos por medio de vacío de nuevo al interior del lecho fluidizado usando los siguientes ajustes de lecho fluidizado: Válvula de Carga de Vacío: 35%, ajuste de Flujo de Aire de Transferencia de Vacío: 0% y Punto de

ES 2 398 637 T3

Referencia de Carga de Dispositivo de Soplado: 105 caballos de vapor.

7. Secar los gránulos molidos y parcialmente secados en el dispositivo de secado de lecho fluidizado a una temperatura de entrada de 75 ± 5 °C, hasta que el LOD sea $\leq 1,8\%$ (es decir, al menos una reducción de 95,1% de contenido de humedad a partir del contenido de humedad inicial teórico).
- 5 8. Tamizar los gránulos secos a través de un tamiz de malla n°. 35 usando un SwecoSifter o equipamiento equivalente.
9. Moler los gránulos que no pasaron a través del tamiz de malla n°. 35 en el Granumill o equipamiento equivalente.
10. Combinar los gránulos molidos con los gránulos que pasaron a través del tamiz de malla n°. 35 para el revestimiento posterior.
- 10 Se mide la determinación del contenido de humedad usando un Analizador de Humedad Mettler Toledo HR-73 usando los siguientes ajustes.

Programa de secado:	Secado estándar
Temperatura de secado:	105 °C
Criterio de apagado:	Pérdida < 1 mg/50 s
Tiempo de secado:	----
Resultado de modo de presentación:	MC (contenido de humedad)
Intervalo de impresión:	30 s
Peso objetivo:	4,000 g

Los tres lotes producidos usando los gránulos producidos por medio del procedimiento anterior presentan las siguientes propiedades:

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

- 15 Los intentos para moler en húmedo diferentes lotes utilizando gránulos húmedos similares sin la etapa de secado parcial resultaron insatisfactorios debido a la obstrucción del tamiz del molino. Se sometió a prueba un amplio intervalo de tamaños de tamiz, variando de 0,094" (0,24 cm) a 1,0" (2,54 cm); todos se obstruyeron debido al material húmedo y el procedimiento de molienda resultó insatisfactorio. La etapa de secado parcial permitió la molienda satisfactoria del material parcialmente secado a través de tamices tan pequeños como 0,020" (0,05 cm).

Ejemplo 4-11

- 20 Se produjeron ocho lotes de granulado húmedo que contenía fexofenadina, como se ha descrito anteriormente usando la formulación sustancialmente mostrada en la Tabla B. El contenido inicial de humedad de los lotes (calculado) fue de 23,5%.

Tabla B

Componente	Fórmula de lote (kg/lote)
FexofenadinaHCl	51,0
Celulosa microcristalina	93,5
Glicolato de almidón de sodio	17,0
Povidona	8,5
Alcohol, SDA-3A- anhidro	40,0

- 25 El procedimiento general usado para la producción de granulado que contiene hidrocloreto de fexofenadina es similar al de los Ejemplos 1-3. En particular, el granulador de alta cizalladura, el secado parcial, la molienda y las etapas de tamizado se llevan a cabo usando el mismo equipamiento que se ha especificado previamente en esos ejemplos. Se pesaron fexofenadina HCl, povidona, celulosa microcristalina y glucolato de almidón de sodio en el interior del granulador de alta cizalladura y se pesó el alcohol por separado y se añadió. La granulación avanzó como se ha descrito anteriormente y una vez que se hubo completado, se secó parcialmente el material en el lecho fluidizado para producir el granulado húmedo parcialmente secado. Tras la etapa de secado inicial, se tamizó el granulado húmedo parcialmente secado con un tamiz de malla 30 y 40. Se molió cualquier partícula que quedó
- 30

ES 2 398 637 T3

retenida sobre los tamices 30 ó 40 como se ha descrito en el presente documento a través de un tamiz de 0,020 pulgadas (0,05 cm). Los materiales que pasaron a través del tamiz de malla 40 no se molieron por separado. Posteriormente, se recombinaron tanto los gránulos molidos retenidos como los gránulos no molidos, en el lecho de aire fluido para el secado final.

- 5 De manera más específica, el procedimiento de fabricación fue como se muestra a continuación.

Mezclar fexofenadina HCl, celulosa microcristalina, glucolato de almidón de sodio y povidona en un dispositivo de mezcla de alta cizalladura durante 5 minutos.

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

- 10 Continuar la mezcla a una velocidad de rotor de 50 rpm durante 5 minutos.

Secar parcialmente los gránulos producidos en el dispositivo de secado de lecho fluidizado a una temperatura de entrada de 50 ± 5 °C, hasta que el LOD es 5-8% (es decir, 66,0-78,8% de reducción del contenido de humedad a partir del contenido de humedad inicial teórico).

- 15 Tamizar los gránulos parcialmente secados usando un Separador Sweco equipado con tamices de malla nº. 30 y 40. Se separará la granulación en las siguientes fracciones de tamiz: > malla 30, <30/> malla 40 y < malla 40. Los gránulos < malla 40 parcialmente secados quedan retenidos hasta el procedimiento de secado final. Los gránulos > malla 30 y <30/>malla 40 parcialmente secados avanzan hasta el procedimiento de molienda.

- 20 Hacer pasar los gránulos parcialmente secados > malla 30 y <30/>malla 40 a través de un Granumill con un tamiz de 0,020" (0,05 cm), y una velocidad de rotor de 1000 rpm. Al tiempo que se produce la molienda, los gránulos molidos son transferidos a vacío de nuevo al interior del lecho fluidizado usando los siguientes ajustes de lecho fluidizado; Válvula de Carga de Vacío: 35%, ajuste de Flujo de Aire de Transferencia de Vacío: 0% y Punto de Referencia de Carga de Dispositivo de Soplado: 105 caballos de vapor.

Una vez que se ha completado la molienda, se introdujeron a vacío los gránulos parcialmente secados < malla 40 en el interior del lecho fluidizado y se combinan con los gránulos molidos.

- 25 Secar los gránulos parcialmente molidos y no molidos en el dispositivo de secado de lecho fluidizado a una temperatura de entrada de 50 ± 5 °C, hasta que el LOD es $\leq 3,0$ % (es decir, una reducción de al menos 87,2 % del contenido de humedad a partir del contenido de humedad inicial teórico).

Los gránulos finales se descargan y quedan retenidos para el revestimiento posterior.

- 30 Se mide la determinación de nivel de humedad usando un Analizador de Humedad Mettler Toledo HR-73 usando los siguientes ajustes:

Programa de secado:	Secado estándar
Temperatura de secado:	105 °C
Criterio de apagado:	Pérdida < 1 mg/50 s
Tiempo de secado:	----
Resultado de modo de presentación:	MC (contenido de humedad)
Intervalo de impresión:	30 s
Peso objetivo:	4,000 g

Los ocho lotes producidos usando los gránulos producidos por medio del procedimiento anterior presentan las siguientes propiedades:

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

Los intentos para moler en húmedo diferentes lotes utilizando gránulos húmedos similares sin la etapa de secado parcial resultaron insatisfactorios debido a la obstrucción del tamiz del molino y/o una distribución de tamaño de partícula inaceptable. Se usó un tamiz de 0,078" (0,20 cm) y se provocó que aproximadamente la mitad (49%) de la granulación fuera mayor que una malla 40 en cuanto a tamaño de partícula y únicamente 19% estuviera dentro de un intervalo de tamaño de partícula deseado para el procesado posterior. La etapa de secado parcial permitió la molienda satisfactoria del material parcialmente secado a través de tamices tan pequeños como 0,020" (0,05 cm).

Susceptibilidad de aplicación industrial

La presente invención resulta relevante para la industria farmacéutica y de manera específica para la fabricación de formas farmacéuticas y medicinas.

10 Realizaciones

1. Un procedimiento para producir un granulado húmedo que presenta una distribución de tamaño de partícula que comprende las etapas de: secar un granulado húmedo que tiene un contenido de humedad inicial que comprende al menos un ingrediente farmacéuticamente activo hasta un contenido de humedad relativa predeterminado para formar un granulado húmedo y parcialmente secado; moler dicho granulado húmedo parcialmente secado para obtener una distribución predeterminada de tamaño de partícula de granulado húmedo parcialmente secado y molido, y secar dicho granulado húmedo parcialmente secado y molido para producir un granulado húmedo seco final, en el que dicho primer contenido de humedad relativa predeterminado es de al menos 30% menor que el contenido de humedad inicial de dicho granulado húmedo.
2. El procedimiento del punto 1, en el que dicho granulado húmedo final presenta un tamaño medio de partícula de entre aproximadamente 150 y aproximadamente 600 micrómetros y no más de aproximadamente 40% de las partículas en peso presenta un tamaño de partícula de 105 micrómetros.
3. El procedimiento del punto 2, en el que en dicha etapa de molienda de dicho granulado húmedo parcialmente secado se lleva a cabo usando un tamiz que es de malla 20 y 140.
4. El procedimiento de una cualquiera de los puntos 1, 2 y 3, en el que dicho primer contenido de humedad relativa predeterminado se encuentra entre aproximadamente 30% y aproximadamente 85% menos de dicho contenido de humedad inicial de dicho granulado húmedo.
5. El procedimiento del punto 4, en el que dicho primer contenido de humedad relativa predeterminado se encuentra entre aproximadamente 40% y aproximadamente 80% menos de dicho contenido de humedad inicial de dicho granulado húmedo.
6. El procedimiento del punto 5, en el que dicho primer contenido de humedad relativa predeterminado se encuentra entre aproximadamente 50% y aproximadamente 80% menos de dicho contenido de humedad inicial de dicho granulado húmedo.
7. El procedimiento del punto 6, en el que dicho primer contenido de humedad relativa predeterminado se encuentra entre aproximadamente 60% y aproximadamente 75% menos del contenido de humedad inicial de dicho granulado húmedo.
8. El procedimiento del punto 4, en el que dicho granulado húmedo seco final presenta un tamaño medio de partícula entre aproximadamente 175 y aproximadamente 600 micrómetros y no más de aproximadamente 35% de las partículas en peso presenta un tamaño de partícula de 105 micrómetros.
9. El procedimiento del punto 8, en el que dicho granulado húmedo seco final presenta un tamaño medio de partícula de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 600 micrómetros y no más de aproximadamente 35% de las partículas en peso presenta un tamaño de partícula de 105 micrómetros.
10. Un procedimiento para producir un granulado húmedo que presenta una distribución de tamaño de partícula deseable que comprende las etapas de: secar un granulado húmedo que comprende al menos un ingrediente farmacéuticamente activo hasta un primer contenido de humedad relativa predeterminado para formar un granulado húmedo parcialmente secado, en el que dicho primer contenido de humedad relativa predeterminado es de al menos aproximadamente 30% menos que el contenido de humedad inicial de dicho granulado húmedo; moler dicho granulado húmedo seco parcialmente usando un tamiz que se encuentra entre una malla de aproximadamente 20 y una malla de aproximadamente 140 para obtener una distribución de tamaño de partícula predeterminada; y secar dicho granulado húmedo parcialmente secado y molido para producir un granulado húmedo seco final que presenta un tamaño medio de partícula de entre aproximadamente 175 y aproximadamente 600 micrómetros y no más de aproximadamente 35% de las partículas en peso presenta un tamaño de partícula de 105 micrómetros.
11. El procedimiento del punto 10, en el que dicho primer contenido de humedad relativa predeterminado se encuentra entre aproximadamente 40% y aproximadamente 80% menos de dicho contenido de humedad inicial de dicho granulado húmedo.
12. El procedimiento del punto 11, en el que dicho primer contenido de humedad relativa predeterminado se encuentra entre aproximadamente 50% y aproximadamente 80% menos de dicho contenido de humedad inicial de dicho granulado húmedo.
13. El procedimiento del punto 12, en el que el granulado húmedo seco final presenta un tamaño de partícula de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 600 micrómetros y no más de aproximadamente 30% de las partículas en peso presenta un tamaño de partícula de 105 micrómetros.
14. El procedimiento del punto 10, en el que dicho granulado húmedo además comprende al menos un excipiente.

15. El procedimiento del punto 10, en el que dicho al menos un ingrediente farmacéuticamente activo es fexofenadina, desloratadina, fentanilo, tramadol, modafinilo, armodafinilo, clozapina, azitromicina u oxicodona.
16. El procedimiento del punto 10, que además comprende revestir dicho granulado húmedo secado final.
- 5 17. El procedimiento de la reivindicación 16, en el que dicho revestimiento es un revestimiento de enmascaramiento.
18. Un granulado húmedo secado de forma final producido de acuerdo con las etapas del punto 1.
19. Un granulado húmedo secado final producido de acuerdo con las etapas del punto 4.
20. Un granulado húmedo secado final producido de acuerdo con las etapas del punto 10.
21. Un granulado húmedo secado final producido de acuerdo con las etapas del punto 17.
- 10 22. Un granulado húmedo secado que comprende: al menos un ingrediente farmacéuticamente activo y al menos un excipiente, presentando dicho granulado húmedo secado un tamaño medio de partícula de entre aproximadamente 150 y aproximadamente 600 micrómetros y no más que aproximadamente 40% de las partículas en peso presenta un tamaño de partícula de 105 micrómetros.
23. El granulado húmedo secado del punto 22, que además comprende al menos un revestimiento.
- 15 24. El granulado húmedo secado del punto 23, en el que dicho revestimiento es un revestimiento de enmascaramiento.
25. Un comprimido sometido a compresión que comprende: un granulado húmedo secado que comprende un ingrediente farmacéuticamente activo y al menos un excipiente, presentando dicho granulado húmedo secado un tamaño medio de partícula de entre aproximadamente 150 y aproximadamente 600 micrómetros y no más de aproximadamente 40% de las partículas en peso presenta un tamaño de partícula de 105 micrómetros; y al menos un excipiente, que haya sido sometido a compresión para dar lugar a un comprimido.
- 20 26. El procedimiento del punto 25, en el que dicho al menos un ingrediente farmacéuticamente activo es fexofenadina, desloratadina, fentanilo, tramadol, modafinilo, armodafinilo, clozapina, azitromicina u oxicodona.
- 25 27. El procedimiento del punto 26, en el que dicho ingrediente farmacéuticamente activo es fexofenadina, desloratadina o fentanilo.

REIVINDICACIONES

1. Un granulado que comprende un ingrediente farmacéuticamente activo y un excipiente granulado que se obtiene por medio de:
 - 5 secado de un granulado húmedo que presenta un contenido de humedad inicial hasta un contenido de humedad relativa predeterminado que se encuentra entre aproximadamente 30% y aproximadamente 85% menos de dicho contenido de humedad inicial para formar un granulado húmedo y parcialmente secado, comprendiendo el granulado húmedo el ingrediente farmacéuticamente activo y el excipiente;
 - 10 molienda de dicho granulado parcialmente secado para obtener un granulado parcialmente secado y molido que presenta una distribución de tamaño de partícula predeterminada; y
 - 10 secado de dicho granulado parcialmente secado y molido para producir dicho granulado, en el que dicho ingrediente farmacéuticamente activo es oxidodona.
2. El granulado de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho granulado secado comprende partículas esferonizadas.
3. El granulado de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que las partículas de dicho granulado secado están revestidas con un revestimiento de enmascaramiento de sabor.
4. El granulado de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que las partículas de dicho granulado secado están revestidas con un revestimiento de liberación controlada.
5. El granulado de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho excipiente es un material efervescente.
6. El granulado de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho excipiente es una sustancia de ajuste de pH.
7. El granulado de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho excipiente es una carga.
8. El granulado de acuerdo con la reivindicación 1 que presenta un tamaño medio de partícula de entre aproximadamente 150 y 600 micrómetros y en el que no más de aproximadamente 40% de las partículas en peso presenta un tamaño de partícula de 105 micrómetros o menos.
9. El granulado de acuerdo con la reivindicación 8, en el que no más de aproximadamente 30% de las partículas en peso presenta un tamaño de partícula de 105 micrómetros o menos.
10. El granulado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el tamaño medio de partículas es menor de aproximadamente 500 micrómetros.
11. El granulado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que las mediciones de tamaño medio de partícula basadas en el granulado secado final varían entre 220 micrómetros y 250 micrómetros o en el que la medición de tamaño medio de partícula basada en el granulado secado final es de aproximadamente 220 micrómetros o de aproximadamente 250 micrómetros.
12. El granulado de acuerdo con la reivindicación 10 ó 11, en el que no menos de aproximadamente 60% de las partículas (peso/peso) se encuentra dentro de 50% de dicho tamaño medio de partícula.
13. El granulado de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha molienda se lleva a cabo usando un tamiz de malla de 20 a 140.
14. Un comprimido que comprende un granulado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.