

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 453 477**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2010** **E 10803658 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2014** **EP 2512455**

54 Título: **Composición de excipiente coprocesada para un comprimido, su preparación y uso**

30 Prioridad:

18.12.2009 EP 09179867

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.04.2014

73 Titular/es:

**FRIESLANDCAMPINA NEDERLAND HOLDING
B.V. (100.0%)
Stationsplein 4
3818 Le Amersfoort, NL**

72 Inventor/es:

VAN GESSEL, ALEXANDER WILHELMUS

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 453 477 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

Composición de excipiente coprocesada para un comprimido, su preparación y uso

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a una composición de excipiente coprocesada para un comprimido, su preparación y su uso en la realización de comprimidos.

10 Antecedentes de la invención

[0002] En la industria farmacéutica los medios más frecuentemente empleados para suministrar principios activos farmacéuticos (de ahora en adelante "API", según sus siglas en inglés) es el comprimido, que se puede obtener a través de la compresión de polvos formulados de forma apropiada. Las mezclas convencionales que se pueden

15 comprimir se obtienen normalmente por la mezcla de un API y excipientes adecuados. Estos excipientes pueden incluir diluyentes o productos de relleno o portadores, agentes ligantes o adhesivos, desintegrantes, deslizantes o estimuladores del flujo, colorantes, aromatizantes y sus mezclas derivadas. Un deslizante es una sustancia que se añade a un polvo para mejorar su fluidez en el comprimido.

20 [0003] Tal y como se menciona en el documento WO2008/020990 estos excipientes pueden mezclarse simplemente o pueden granularse ya sea en estado mojado o seco. Una vez que la mezcla está completa, se añade al comprimido un excipiente lubricante y se comprime el material en comprimidos. El documento WO2008/020990 se refiere a una mezcla excipiente universal que maximiza la capacidad de los API para formularse sin que afecten

25 negativamente a los perfiles de eficacia y seguridad. La mezcla se uniría con un API y opcionalmente un lubricante y después se comprime en comprimidos. Esto también se confirma en el documento US 3,344,030. Las tablas de flujo de las páginas 14, 15 y 17 a 19 del documento WO 2007/031933 demuestran a la perfección que se debe añadir un lubricante después de la granulación y la pulverización del gránulo y a continuación se lleva a cabo la compactación. El documento WO01/41744, la página 31 en particular, muestra cómo preparar comprimidos mediante el revestimiento de esferoides con un API y componentes de excipientes premezclados con una suspensión que

30 contiene estearato de magnesio. Independientemente de cómo se realice el comprimido, se mezcla un lubricante con un agente portador y el compuesto activo justo antes de la compresión.

[0004] Asimismo, el documento US 5,006,345 proporciona un auxiliar directo de realización de comprimidos basado en polvos de lactosa bien mezclados con un agente ligante y un agente desintegrante del comprimido. Después de

35 mezclarlos con el API, se añade un lubricante y la mezcla se prensa para producir comprimidos. De los documentos WO 97/44014, US 2006/0246135, WO 2007/086689, US 6,514,524 y WO 02/03963 se desprenden conocimientos similares. En cualquier caso, se añade un lubricante justo antes de la compactación, después de haber premezclado los demás componentes de excipientes.

40 [0005] Fuera del campo de proporcionar componentes de excipientes para comprimidos coprocesados listos para usar, los documentos WO 2004/110406 y US 2006/0247234 muestran procesos en los que el API, los excipientes y el lubricante se mezclan completamente.

45 [0006] En el área, sin embargo, se considera necesario un lubricante para alcanzar la liberación de la forma comprimida o comprimido del producto. No obstante, al mismo tiempo se cree que el lubricante podría afectar de forma adversa a la unión necesaria entre los agentes portadores, en el caso de lubricantes hidrófobos tales como el estearato de magnesio, y las propiedades desintegrantes del comprimido. Con respecto a las propiedades aglutinantes, la tendencia es que los componentes de los excipientes se recubran de lubricantes, así se previene que se adhieran uno a otro. Además, un revestimiento de lubricante hidrófobo repele el agua, la cual tiene un papel

50 importante en la desintegración. Por lo tanto, el uso del lubricante se pospone hasta haber conseguido la mezcla de todos los componentes, de forma que se minimice el tiempo de contacto entre el lubricante y los otros componentes del comprimido antes del paso real de la compresión.

[0007] En la técnica, el documento WO 2009/112287 ha descrito recientemente que el lubricante ya se puede añadir

55 al paso del coprocesamiento, así se proporciona una composición de excipiente lista para usar que convenientemente sólo requiere añadir el/los API y la compresión y aún se acelera la expulsión de la matriz para realizar comprimidos. A pesar de usar el lubricante en una fase anterior del procesamiento, la fuerza de expulsión de la matriz y la fuerza del comprimido son excelentes. No obstante, para producir estas propiedades, el proceso del documento WO 2009/112287 implica la pulverización del lubricante sobre los componentes cogramulados, así se

60 crea un revestimiento de lubricante que recubre los gránulos. Por lo tanto los expertos siguen creyendo que el lubricante debe hacer contacto directo con la matriz, lo cual solo se puede llevar a cabo cuando se pulveriza como una capa exterior a la composición de excipiente.

[0008] No obstante en la técnica, existe la necesidad continua de seguir optimizando el proceso para producir

65 composiciones de excipiente coprocesadas y listas para usar.

Resumen de la invención

[0009] Los inventores han superado el prejuicio sobre el uso de lubricantes como una mezcla homogénea con al menos agente ligante de relleno y desintegrante en composiciones de excipiente coprocesadas para realizar comprimidos y llegaron a la conclusión de que no es necesario que el lubricante haga contacto inmediato con la matriz. Se descubrió que los efectos perjudiciales alegados del lubricante en cuanto a la aglutinación y la desintegración pueden controlarse fácilmente en una composición de excipientes donde el lubricante se coprocesa en la granulación real. Este hallazgo hace innecesaria la pulverización del lubricante sobre los componentes de excipiente durante la granulación. Ventajosamente, en vez de lubricante, el experto en la materia puede elegir pulverizar una solución de lactosa sobre los otros componentes en la tecnología de lecho fluido, así se producen gránulos con lactosa en el exterior. Debido a las excelentes características de solubilidad en agua y a la densidad de la lactosa, su presencia en el exterior contribuye favorablemente a la aglutinación y la fluidez, y además a aumentar la desintegración y por lo tanto a que los deslizantes ya no sean necesarios al menos en gran parte en niveles inferiores al 0,25 % de la composición excipiente.

[0010] A diferencia de lo que se cree en la técnica, el hecho de que así el lubricante no se sitúe directamente en el exterior, no afecta al comprimido de forma adversa ni a las fuerzas de expulsión y, por lo tanto, esto representa que sea posible aprovecharse de los beneficios de la lactosa. Aunque los inventores no desean quedar atados a ninguna teoría, se cree que la incorporación del lubricante en la matriz mejor que en el exterior facilita la producción de comprimidos y sigue evitando la pérdida de compactibilidad debido a la película lubricante no adherida.

[0011] De este modo se descubrió que no afectaba a la desintegración y en menor medida a la compactibilidad que en una versión no incorporada, es decir una mezcla física de componentes no agregados. Los resultados de la compactibilidad y la desintegración se muestran en los ejemplos adjuntos y en las figuras 1 y 2. El excipiente coprocesado con un recubrimiento de lactosa según la presente invención ya incorpora el lubricante en la composición del excipiente coprocesado lista para usar en una mezcla homogénea con al menos desintegrante/s y agente/s ligante/s de relleno lo cual proporciona un método simplificado de formulación en comparación con los métodos tradicionales de formulación de comprimidos. Salvo los API, todo está coprocesado en una formulación de excipientes de comprimidos la cual está lista para usarse y comercializarse para realizar comprimidos junto con los API.

Descripción detallada de la invención

[0012] De este modo, la invención trata de una composición de excipiente coprocesada que comprende gránulos incluyendo al menos un lubricante, uno o más agentes ligantes de relleno y uno o más desintegrantes, estos gránulos (preferiblemente al menos de forma parcial) se recubren con lactosa la cual está preferiblemente en forma cristalina, y preferiblemente en forma monohidrata y/o anhídrica.

[0013] Dicho de otro modo, la invención se refiere a una composición de excipiente donde al menos un lubricante se coprocesa en gránulos con componentes de excipientes convencionales, normalmente al menos uno o más agentes ligantes de relleno y uno o más desintegrantes, y donde la lactosa se encuentra en el exterior de los gránulos que comprenden al menos un lubricante, un desintegrante y un agente ligante de relleno. Los componentes se han granulado juntos, de forma simultánea.

Revestimiento

[0014] La superficie de los gránulos recubiertos con lactosa se puede describir como "áspera", siempre y cuando haya más superficie para la compactación, a causa de la naturaleza cristalina del material de recubrimiento. Se prefiere que los gránulos se recubran al menos parcialmente, por ejemplo como islas diferentes. En otras palabras, el recubrimiento o capa de recubrimiento puede tener una apariencia o estructura abierta (porosa) o cerrada, como se ha demostrado en las imágenes SEM adjuntas. En una forma de realización, la lactosa forma una capa de recubrimiento continuo.

[0015] En el estado de la técnica de recubrimiento con un lubricante se encontraba una superficie mucho más lisa. En el contexto de la invención, el término "recubrimiento" solo se refiere a que la lactosa se adhiere a la superficie superior o externa de los gránulos.

[0016] La composición de excipiente según la invención se aglomera y es apropiada para realizar comprimidos (es decir "sin comprimir", para comprimidos que aún no se han producido). La composición de los excipientes se puede caracterizar por estar sin comprimir o comprimida en menor medida de lo que se considera suficiente para producir comprimidos.

[0017] El término "(composición) de excipiente coprocesado" se refiere a una mezcla homogénea, no segregada y fluida o mezcla de componentes adecuada para posteriormente realizar comprimidos con uno o más principios activos. En el campo, "coprocesado" es un término bien aceptado que significa que uno o más componentes de excipientes se incorporan en la estructura de partículas de otro componente de excipiente por medio de procesos

como cosecado, aglomeración o granulación. La composición de excipiente se modifica físicamente pero la estructura química de los componentes permanece inalterada. Se prefiere que al menos el/los agente/s ligante/s de relleno, lubricante/s y desintegrante/s se sometan a una granulación o aglomeración conjunta, preferiblemente una granulación húmeda. El "excipiente coprocesado" también se puede caracterizar como un aglomerado o un granulado, a diferencia de una mera mezcla física de los componentes de excipiente individuales que se establece si únicamente se mezclan los componentes de excipiente individuales. Además, el aglomerado o granulado se caracteriza preferiblemente también por que el gránulo tiene forma irregular y con un tamaño de partícula normal inferior a 0,500 mm (según la sección transversal más grande). El coprocesamiento se refiere a veces a componentes de excipiente conocidos que se han combinado a nivel de subpartículas. En este caso, incluye el/los lubricante/s.

[0018] Se explica por sí mismo y es inherente al término "composición excipiente" que la composición de excipientes coprocesada no contiene ningún API. Se trata de una forma en polvo preferiblemente formada a partir de partículas con una forma irregular y con un tamaño normal inferior a 0,500 mm, convenientemente con un contenido de agua inferior al 8 %, más preferiblemente si es menos del 7 % basado en el peso total de la composición de excipientes coprocesada (incluyendo el agua de cristalización). En cuanto a fluidez, la composición de excipientes coprocesada muestra preferiblemente una densidad en masa vertida de aproximadamente entre 400 - 600 g/l, y/o una densidad en masa taponada de aproximadamente entre 400 - 700 g/l.

[0019] En comparación con el estado de la técnica, la elección y cantidad de lubricante son convencionales. La cantidad de lubricante/s según el peso seco total del excipiente coprocesado oscila normalmente entre 0,2 y 2,2 % en peso, preferiblemente hasta 1,0 en peso. Los lubricantes usados más frecuentemente en comprimidos son minerales comunes como talco o sílice y grasas, por ejemplo estearina vegetal, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, laurilsulfato sódico o sodio estearilo fumarato. En particular son preferibles las sales de estearato aceptables farmacéuticamente (y sus ácidos conjugados) y el estearilo fumarato (sodio o sal de potasio).

[0020] Los agentes ligantes de relleno mantienen unidos los ingredientes en un comprimido. Los agentes ligantes de relleno aseguran que los comprimidos y gránulos se puedan formar con la fuerza mecánica requerida y dan volumen a comprimidos de dosis activa baja. La cantidad de agente/s ligante/s de relleno según el peso en seco total del excipiente coprocesado oscila normalmente entre 78 y 98,8 % en peso, preferiblemente entre 90 y 97,0 % en peso. Los agentes ligantes de relleno son normalmente almidones, azúcares, celulosa o celulosa modificada como celulosa microcristalina (MCC, según sus siglas en inglés), hidroxipropilcelulosa, lactosa o polialcoholes como xilitol, lactitol, manitol, sorbitol o maltitol.

[0021] Por las razones nombradas anteriormente, en particular se prefiere que el excipiente coprocesado comprenda lactosa, preferiblemente tanto en los gránulos como en la superficie. En cualquier caso, la lactosa está preferiblemente en forma monohidrata y/o anhidrica. La lactosa es preferiblemente el agente ligante de relleno predominante en la composición. La lactosa también hace la función de un diluyente presente en comprimidos. Es preferible que la lactosa esté en forma aglomerada. Se obtienen buenos resultados con un tipo de lactosa molida, como Pharmatose 200M, disponible comercialmente en DMV-Fonterra Excipients (Alemania).

[0022] Mediante los desintegrantes se asegura que cuando el comprimido entre en contacto con el agua, se rompa rápidamente en fragmentos pequeños y así se facilita la disolución. La cantidad de desintegrante/s según el peso en seco total del excipiente coprocesado oscila normalmente entre 1,0 y 10,0 % en peso, preferiblemente entre 2,0 y 6,0 % en peso. Algunos ejemplos de desintegrantes son polivinilpirrolidona entrecruzada, glicolato de almidón de sodio, carboximetilcelulosa de sodio entrecruzado (croscarmelosa). El preferido es el almidón glicolato de sodio derivado de patata. Para obtener buenos resultados se usa Primojel®, disponible comercialmente en DFE (DMV-Fonterra Excipients, Alemania). Otro desintegrante adecuado es el sodio de croscarmelosa vendido bajo el nombre de Primellose® (DMV-Fonterra Excipients, Alemania).

[0023] En una forma de realización preferida el excipiente coprocesado comprende lactosa (preferiblemente en una cantidad de entre el 40 y el 70 %), glicolato de almidón de sodio, celulosa microcristalina y un lubricante. En especial se prefiere que el excipiente coprocesado comprenda entre el 40 y el 70 % de lactosa, entre el 20 y el 50 % de MCC, entre el 1 y el 10 % de glicolato de almidón de sodio entrecruzado y entre el 0,2 y el 2 % de lubricante.

[0024] El excipiente coprocesado adecuado para comprimidos se suministra de forma empaquetada, preferiblemente se proporciona comprendido en bolsas de papel (convencionales) o cilindros (normalmente con revestimientos internos PE). De este modo, según un aspecto la invención se refiere a bolsas o cilindros que comprenden el excipiente coprocesado según la presente invención.

[0025] Conforme a la presente invención, el excipiente coprocesado según la presente invención permitirá la formulación de una gama amplia de principios activos para comprimidos, facilitando así el desarrollo de un dispositivo de administración de dosificación sólida. Además el excipiente coprocesado de la presente invención puede incluir además componentes opcionales, por ejemplo deslizantes (como dióxido de silicio coloidal), colorantes, agentes aromatizantes y sus mezclas derivadas, como se conocen en la técnica. Estos otros

componentes se pueden incluir en el excipiente coprocesado a niveles convencionales tal y como se conoce en la técnica.

[0026] Además la invención se refiere a un método o proceso de preparación de un excipiente coprocesado como se ha descrito anteriormente que comprende, i) proporcionar una mezcla que contenga al menos un desintegrante, un agente ligante de relleno y al menos un lubricante y, ii) aglomerar o granular esta mezcla (es decir, un coprocesamiento) mediante la aglomeración de lecho fluido, donde una solución de lactosa se pulveriza sobre el lecho fluido. Esto crea el excipiente final mezclado homogéneamente, que no segrega, aglomerado coprocesado final que fluye libremente, donde el desintegrante y el lubricante están (parcial o completamente) cubiertos por lactosa.

[0027] La granulación en lecho fluido es un tipo especial de granulación húmeda donde la granulación y el secado se realizan en el misma cámara y donde el secado comienza mientras se forman aglomerados. Se pulveriza una solución de lactosa desde una boquilla mientras que simultáneamente se fluidifican las partículas de polvo en una corriente de aire. Para producir gránulos del tamaño requerido, se pulveriza el líquido suficiente, después de lo cual la pulverización se desactiva pero la corriente de aire fluidificada continúa en el paso después del secado. La combinación de granulación y secado en un recipiente posibilita un mejor control de la temperatura y del índice de secado.

[0028] Al poner en contacto el lubricante, el desintegrante, el agente ligante de relleno y otros ingredientes excipientes con una solución de lactosa durante la granulación húmeda, se mejora la unión entre los componentes excipientes y con ello la resistencia de los aglomerados. Se prefiere añadir la solución "ligante" con lactosa de forma gradual o continua, de la forma más preferible de forma continua, donde el índice de suministro de humedad se elige de manera que este iguale aproximadamente al índice en el que la humedad libre desaparece otra vez del granulador debido al secado. En general, el contenido de humedad libre permanece en los límites mencionados anteriormente, más preferiblemente permanece más o menos constante durante el suministro de la solución ligante.

[0029] La lactosa o solución ligante contiene un solvente no tóxico que debe ser volátil para que se pueda eliminar mediante el secado. Los solventes normales incluyen agua, etanol e isopropanol y combinaciones de los mismos. La solución de lactosa preferiblemente comprende entre el 5 y el 60 % en peso de lactosa, según el peso total de la solución ligante, y más preferiblemente entre el 10 y el 40 % en peso. Si la concentración de lactosa en la solución ligante se sitúa por encima del 60 % en peso, la solución se vuelve muy viscosa y se dificulta la pulverización.

[0030] La invención también se refiere a la mezcla del excipiente coprocesado con un principio activo farmacéutico para formar una mezcla de principio activo farmacéutico y realizar comprimidos mediante la mezcla del principio activo farmacéutico para formar un comprimido aceptable farmacéuticamente. Independientemente del método de producción, el excipiente coprocesado se puede mezclar a niveles que varían entre el 10 al 99.9 por ciento en peso con al menos un API.

[0031] En una forma de realización ilustrativa y no restrictiva, el excipiente coprocesado se produce mediante la mezcla de los componentes y a continuación se procesa mediante la granulación húmeda, muy conocida por los expertos en la técnica. En un proceso de granulación húmeda, se mezclan los polvos de los componentes y luego se mojan hasta conseguir la consistencia apropiada con una granulación de lactosa que contiene fluido. Después se extrude la masa mojada a través de una pantalla, se seca hasta conseguir el contenido de agua apropiado, se muele hasta obtener el tamaño de partícula deseado y opcionalmente se tamiza para alcanzar el tamaño medio de partícula deseado.

[0032] En toda la especificación, todos los porcentajes son en peso/basados en el peso en seco de la mezcla excipiente, a menos que se exprese de otra manera.

Ejemplos

Ejemplo 1. Producción de una composición de excipientes coprocesada

[0033] Se ha producido una composición de excipientes coprocesada al añadir: 261 g de Pharmatose® 200M (lactosa, un agente ligante de relleno, a partir de DFE), 180 g de Pharmacel 101® (tipo MCC, un agente ligante de relleno, a partir de DFE), 30 g de Primojel® (desintegrante, DFE) y 3 g de estearato de magnesio (lubricante, de Fagron) a un aglomerador de lecho fluido (Agglomaster AGM-2-PJSD, Hosokawa, Japón) y aglomerando la mezcla con 126 g de lactosa disuelta en 140 ml agua. El agente ligante de relleno líquido se añade al lecho de polvo durante un periodo de 10 minutos antes de realizar el secado durante otros 10 minutos. Después el excipiente coprocesado resultante se precomprime a una presión de 10 bares para aumentar la densidad del material. Cabe señalar que no ha de confundirse el precomprimido con el paso real de compresión del comprimido a presiones mucho más altas y conocidas por los expertos en la técnica.

Ejemplo 2. Realización del comprimido

[0034] Para comprobar la influencia del tiempo de mezcla en la funcionalidad del comprimido de la composición de excipientes coprocesada, se han mezclado cinco lotes separados de 500 g de excipiente coprocesado según el ejemplo 1 en una Turbula T2C (WAB, Suiza) durante 1, 3, 10, 30 y 100 minutos. En cada caso, la composición de excipientes mezclada luego se comprimió con fuerza de 10 kN en una prensa giratoria Rotab-T (Luxner, Berlín, Alemania) con bastidor de alimentación giratorio en comprimidos de 9 mm y 250 mg. Estos comprimidos se dejaron reposar antes de analizar el tiempo de desintegración y la resistencia al aplastamiento del comprimido el día siguiente.

[0035] Como referencia, se prepararon cinco mezclas de SuperTab 14SD ® (lactosa, agente ligante/ relleno a partir de DFE) con Pharmacel 102 ® (un tipo MCC, agente ligante/ de relleno a partir de DFE) y Primojel ® (DFE) mezclando los ingredientes en una Turbula T2C (WAB; Suiza) girando a 90 r. p. m. durante 8 minutos antes de añadir el estearato de magnesio (Fagron, Alemania) y mezclando durante otros 1, 3, 10, 30 o 100 minutos. Esto se conoce como la "mezcla física" (no sometida a coprocesamiento). Asimismo los comprimidos se realizaron a partir de estas mezclas.

[0036] La Figura 1 muestra el tiempo de desintegración de los comprimidos del excipiente coprocesado y la mezcla física para los diferentes tiempos de mezcla en una escala logarítmica. La figura 2 muestra la resistencia al aplastamiento del comprimido del excipiente coprocesado y la mezcla física para los tiempos de mezcla diferentes en una escala logarítmica. Las figuras 1 y 2 muestran que, al incluir el lubricante en la matriz coprocesada de otros excipientes, no se observa ninguna influencia significativa de tiempo de mezcla en términos de tiempo de desintegración. Sorprendentemente, la dureza del comprimido de los comprimidos hechos con el excipiente coprocesado es significativamente menos sensible a la mezcla prolongada que lo que se ha observado para aquellos que se han hecho mediante la mezcla física de los componentes individuales.

[0037] Este efecto sorprendente es incluso más pronunciado en la figura 3, donde la dureza como función del tiempo de mezcla se sitúa en 100 en la dureza tras solo un minuto de mezcla. Esto muestra una reducción drástica de la dureza del comprimido en los siguientes 99 minutos de casi un 60 % para la mezcla física, mientras que el excipiente coprocesado solo pierde poco más de un 20 % de su compactibilidad. Aunque los inventores no desean quedar atados a ninguna teoría, se cree que la diferencia en la sensibilidad lubricante entre el excipiente coprocesado y la mezcla física puede ser provocada por el hecho de que el lubricante se incorpora dentro de la base no segregante del excipiente coprocesado y, por lo tanto, no forma la película no adherente de lubricante tan rápidamente.

[0038] Esto también es una ventaja sobre el proceso según el documento WO 2009/112287, donde se describe una composición de excipientes lista para usar con un revestimiento lubricante.

Ejemplo 3: SEM

[0039] Para mostrar la influencia del proceso de la invención, se tomaron imágenes mediante un microscopio electrónico de barrido (SEM, por sus siglas en inglés). Las figuras 4A-C comparan la muestra mezclada físicamente (A) con el excipiente coprocesado (B). La figura 4C es una versión agrandada del excipiente coprocesado de la figura 4B.

[0040] La figura 4A muestra las partículas individuales y cada una tiene características propias. Todas están sin revestir. El SEM del excipiente coprocesado primeramente muestra claramente la creación del revestimiento grueso de cristallitos de lactosa y en segundo lugar la ampliación del tamaño de partículas individuales que resultan de la aglomeración de partículas múltiples.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición de excipiente coprocesada adecuada para realizar comprimidos, comprendiendo dicha composición gránulos, comprendiendo estos gránulos al menos un agente ligante de relleno, al menos un desintegrante y al menos un lubricante que han sido sometidos a una granulación conjunta y estos gránulos están recubiertos de lactosa al menos parcialmente.
- 10 2. Composición de excipiente coprocesada según la reivindicación 1 que se puede obtener por granulación en lecho fluido, donde se pulveriza una solución de lactosa durante la granulación sobre al menos un agente ligante de relleno, al menos un desintegrante y al menos un lubricante.
- 15 3. Composición de excipiente coprocesada según la reivindicación 1 o 2 que comprende lactosa, celulosa microcristalina (MCC) y glicolato de almidón de sodio entrecruzado (SSG).
- 20 4. Composición de excipiente coprocesada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende gránulos con forma irregular o áspera con un tamaño de partícula medio inferior a 0,500 mm.
5. Composición de excipiente coprocesada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende entre el 40 y el 70 % de lactosa, entre el 20 y el 50 % de MCC, entre el 1 y el 10 % de glicolato de almidón de sodio entrecruzado y entre el 0,2 y el 1 % de lubricante, según el peso en seco total de la composición.
- 25 6. Bolsa o cilindro que comprende la composición de excipiente coprocesada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
7. Proceso de preparación de una composición de excipiente coprocesada que comprende proporcionar una mezcla que contenga al menos un agente ligante de relleno, al menos un desintegrante y al menos un lubricante y granular esta mezcla en un granulador de lecho fluido, donde una solución que comprende lactosa se pulveriza sobre el lecho fluido con al menos un agente ligante de relleno y al menos un desintegrante.
- 30 8. Proceso para realizar comprimidos que supone mezclar la composición de excipiente coprocesada según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 con un principio activo farmacéutico para formar una mezcla de principio activo farmacéutico y formar comprimidos mediante esta mezcla de principio activo farmacéutico.

Fig 1

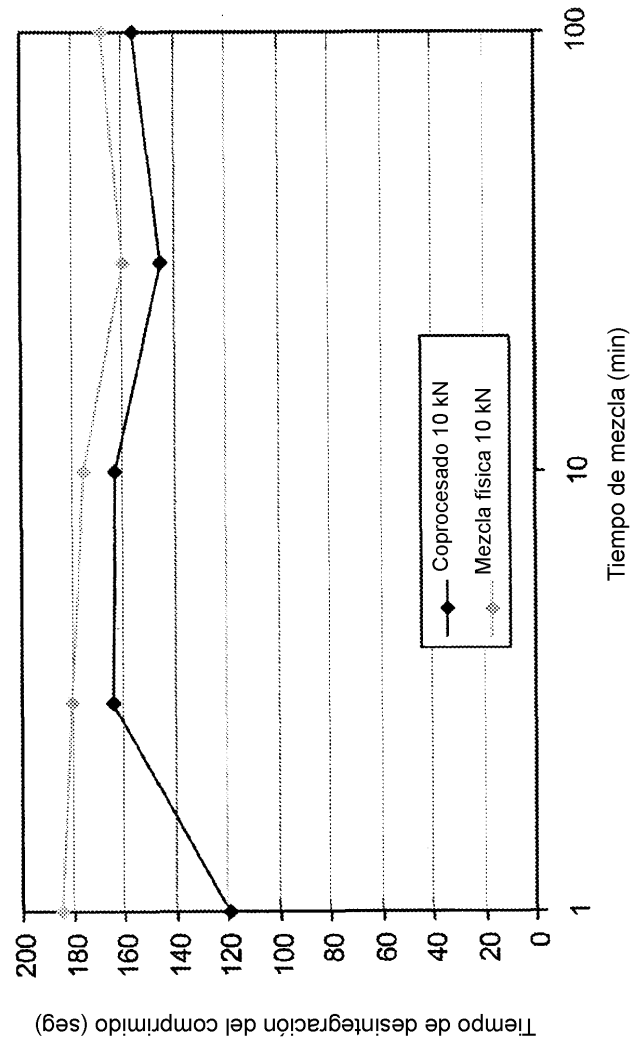


Fig 2

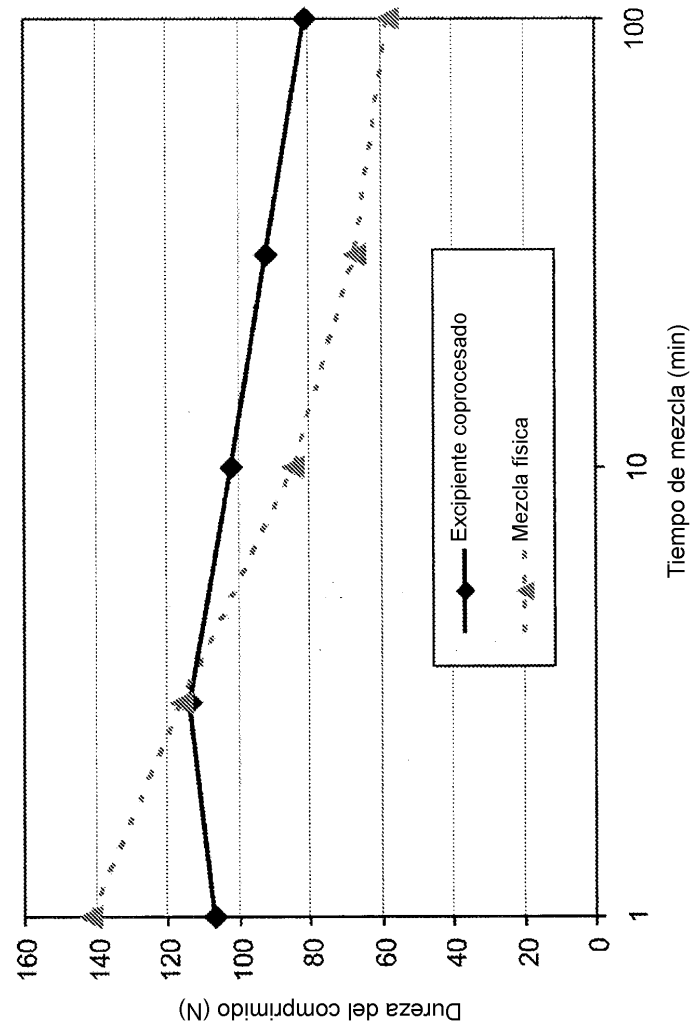


Fig 3

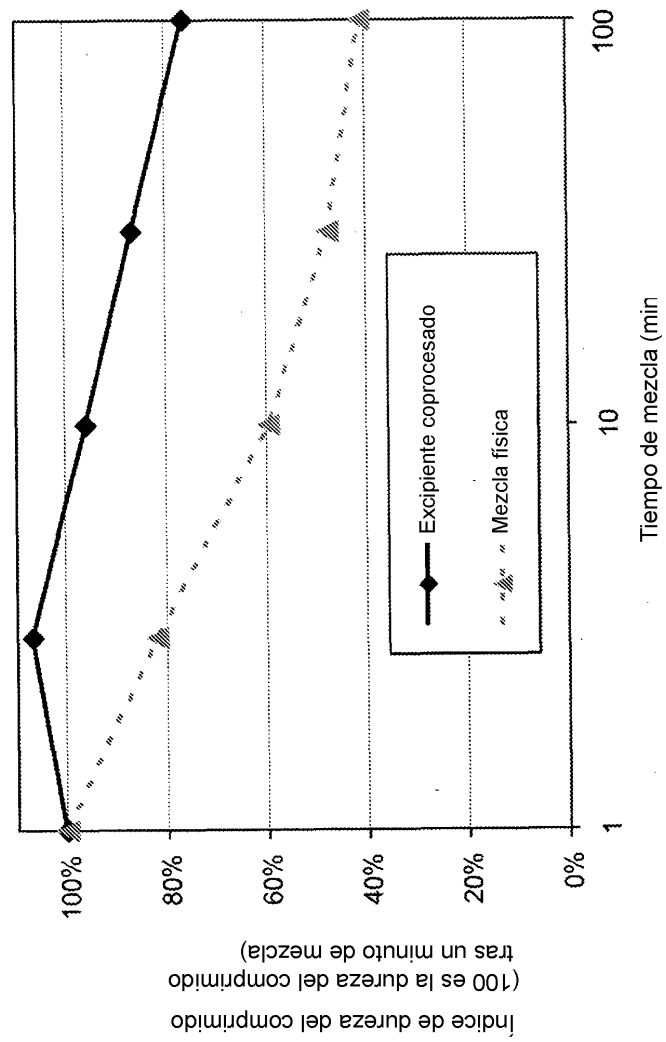


Fig 4a

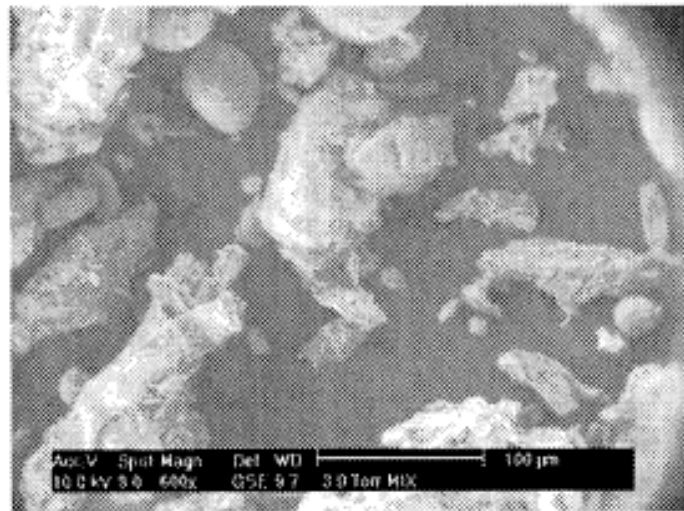


Fig 4b

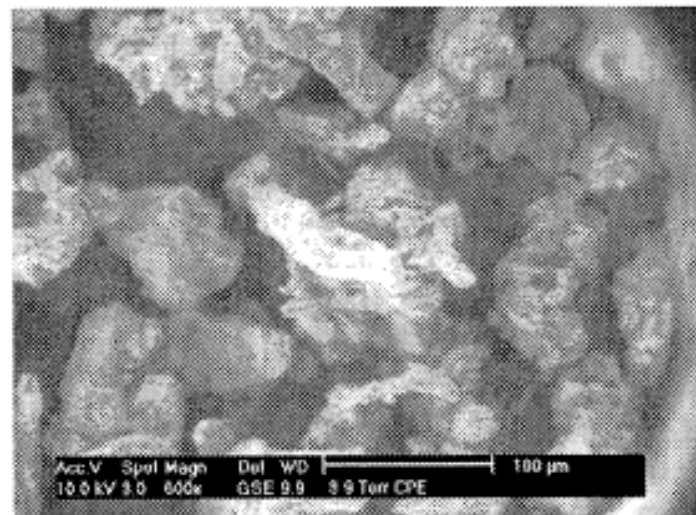


Fig 4c

