

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 557 165**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/22** (2006.01)

**A61K 47/38** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.04.2007** **E 07741318 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.11.2015** **EP 2005946**

54 Título: **Método para producir una tableta de liberación sostenida**

30 Prioridad:

**12.04.2006 JP 2006109710**

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

**22.01.2016**

73 Titular/es:

**NIPPON SODA CO., LTD. (100.0%)  
2-1, Ohtemachi 2-chome Chiyoda-ku  
Tokyo 100-8165, JP**

72 Inventor/es:

**HONMA, TAKESHI y  
FURUKAWA, KENJI**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 557 165 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**

Método para producir una tableta de liberación sostenida

**Campo técnico**

Se reclama la prioridad sobre la Solicitud de Patente Japonesa N° 2006-109710, presentada el 12 de Abril de 2006.

- 5 La presente invención se refiere a un proceso para la producción de tabletas de liberación sostenida que tienen propiedades superiores de liberación sostenida.

**Antecedentes de la técnica**

10 Las preparaciones de liberación sostenida que contienen ingredientes activos farmacéuticos están atrayendo la atención como preparaciones altamente útiles capaces de controlar las concentraciones en sangre de los ingredientes farmacológicamente activos y que mantienen los efectos farmacológicos. En el pasado, se usaron polímeros solubles en agua que forman un gel al contacto con el agua como tales preparaciones de liberación sostenida, y se ha llevado a cabo la considerable investigación sobre las preparaciones de liberación sostenida que mantienen la liberación de un fármaco a partir de una preparación (preparaciones de liberación sostenida tipo matriz).

15 Lo siguiente enumera ejemplos de tales preparaciones de liberación sostenida tipo matriz:

- a) El Documento de Patente 1 describe un proceso para preparar una preparación formulada que tiene una acción controlada prolongada, que comprende las etapas de: mezclar un soporte seco compuesto de 80 a 95% de hidroxipropil metil celulosa (HPMC) y 20 a 5% de hidroxipropil celulosa (HPC), secar el soporte hasta un contenido de humedad del 1% o menos, formando una preparación formulada seca al mezclar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico en el soporte seco, y comprimir la preparación formulada seca en una forma prescrita; en donde, la HPMC y la HPC tienen una viscosidad dentro del intervalo de 50 a 25.000 mPa·s (50 a 25.000 centipoise (cps)) a 20°C para una disolución acuosa al 2%.
- 20 b) El Documento de Patente 2 describe una tableta de larga acción que comprende: partículas finas de HPC, de las cuales al menos el 50% en masa son capaces de pasar a través de un filtro de 100 mesh, y HPMC que tiene un contenido de grupo hidroxipropoxi del 4 al 12%, contenido de grupo metoxi del 19 al 30%, y viscosidad en una disolución acuosa al 2% de 400 a 100.000 mPa·s (400 a 100.000 cps).
- 25 c) El Documento de Patente 3 describe una preparación de liberación sostenida en forma de una composición de liberación sostenida oral de cisaprida que comprende: aproximadamente 9% en masa de cisaprida-(L)-tartrato, aproximadamente 61% en masa de lactosa, 5,5 a 18% de HPMC, 5,5 a 18% de HPC y aproximadamente 6,5% en masa de un lubricante.
- 30 d) El documento de Patente 4 describe un método para aumentar la fuerza del gel de una preparación al contener HPMC y HPC en la preparación. De acuerdo con la invención de un método para aumentar la fuerza del gel tal como se describe en esta publicación, se describe para que el efecto de esa fuerza de gel se mejore y se obtenga una preparación de liberación sostenida que tenga efectos superiores de liberación sostenida.
- 35 e) El Documento de Patente 5 describe una preparación que contiene sustancia activa en forma de una tableta comprimida que comprende un material de soporte en forma de una mezcla de alta viscosidad y hidroxipropil metil celulosa de baja viscosidad.

40 Sin embargo, en cada preparación descrita en las publicaciones anteriormente mencionadas, y en el caso de tabletas y similares en particular, puesto que hay casos en los que el fármaco no se eluye completamente desde el interior de la preparación o a la inversa la velocidad de elución del fármaco desde el interior de la preparación es demasiado rápida, hay casos en los que los efectos de liberación sostenida deseados son incapaces de ser obtenidos, requiriendo esto mejoramiento adicional de la preparación de liberación sostenida (tabletas de liberación sostenida).

45 Además, el Documento de Patente 6 describe una preparación que contiene sustancia activa en forma de partículas sólidas obtenidas al mezclar finamente una sustancia activa con un material de soporte en forma de una fusión soluble en agua compuesta de (a) 10 a 90% en masa de un polímero A soluble en agua que tiene una viscosidad de 1.000 a 12.000 mPa·s (1.000 a 12.000 cps) y (b) 10 a 90% en masa de un polímero B soluble en agua que tiene una viscosidad de 1 a 500 mPa·s (1 a 500 cps), y que forma la fusión en las partículas. Además, HPMC y HPC están indicadas como ejemplos del polímero A soluble en agua mientras que HPC está indicada como ejemplo del polímero B soluble en agua en esta publicación.

50

Los Documentos de Patente 7, 8, 9, 10, 11 y 12 describen mezclas para la producción de tabletas que comprenden derivados de celulosa.

5 Sin embargo, puesto que la técnica descrita en esta publicación implica la formación de partículas sólidas después de haber calentado y fundido una sustancia activa, polímero A soluble en agua y polímero B soluble en agua, se encuentran problemas particularmente en el caso de usar una sustancia activa que sea inestable (cambia fácilmente) con respecto al calor.

[Documento de Patente 1] Solicitud de Patente Examinada Japonesa, Segunda Publicación N° H4-4301

[Documento de Patente 2] Publicación de Patente (Concedida) Japonesa N° 2134343

[Documento de Patente 3] Publicación de Patente (Concedida) Japonesa N° 3182423

10 [Documento de Patente 4] Solicitud de Patente no Examinada Japonesa, Primera Publicación N° 2004-217566

[Documento de Patente 5] Solicitud de Patente no Examinada Japonesa, Primera Publicación N° H7-53364

[Documento de Patente 6] Solicitud de Patente no Examinada Japonesa, Primera Publicación N° H6-172160

15 [Documento de Patente 7] WO 01/19349; [Documento de Patente 8] WO 03/084514; [Documento de Patente 9] EP 0923934; [Documento de Patente 10] US 6103263; [Documento de Patente 11] WO 2005/102289; [Documento de Patente 12] JP 2004-123738.

### Descripción de la invención

Problemas a resolver por la invención

20 En vista de lo anterior, un objetivo de la presente invención es proporcionar un proceso para la producción de tabletas de liberación sostenida que tengan propiedades superiores de liberación sostenida capaces de inhibir la elución inicial de un fármaco y permitir que el fármaco se eluya completamente después de que haya transcurrido un periodo de tiempo prescrito.

Maneras para resolver los problemas

25 Como resultado de dirigir extensos estudios para resolver los anteriores problemas, los inventores de la presente invención encontraron que al granular en seco una mezcla en la que se mezclan una pluralidad de tipos de hidroxipropil celulosa que tienen diferentes viscosidades en una disolución acuosa al 2% en masa a 20°C y un vehículo a una proporción prescrita, y formar los gránulos resultantes en tabletas, se puede producir eficientemente una preparación de liberación sostenida que tiene propiedades superiores de liberación sostenida, en las cual la elución inicial del fármaco desde el interior de la preparación se puede inhibir y el fármaco se eluye completamente desde el interior de la preparación después del paso de un periodo de tiempo deseado, conduciendo de ese modo a la conclusión de la presente invención.

30 La presente invención se refiere a un proceso para producir tabletas de liberación sostenida tal como se reivindica en el conjunto de reivindicaciones adjunto. Se describen los siguientes asuntos:

35 1) Un proceso para producir tabletas de liberación sostenida que comprende: granular en seco una mezcla compuesta de una hidroxialquil celulosa (A) que tiene una viscosidad de 1 a 50 mPa·s en una disolución acuosa al 2% en masa a 20°C, una hidroxialquil celulosa (B) que tiene una viscosidad de 100 mPa·s o más en una disolución acuosa al 2% en masa a 20°C, un ingrediente activo y un aditivo, y formar los gránulos resultante en las tabletas.

40 2) Un proceso para producir tabletas de liberación sostenida que comprende formar directamente en las tabletas una mezcla compuesta de una hidroxialquil celulosa (A) que tiene una viscosidad de 1 a 50 mPa·s en una disolución acuosa al 2% en masa a 20°C, una hidroxialquil celulosa (B) que tiene una viscosidad de 100 mPa·s o más en una disolución acuosa al 2% en masa a 20°C, un ingrediente activo y un aditivo.

45 3) El proceso para producir tabletas de liberación sostenida en (1) o (2), en el cual la hidroxialquil celulosa (A) se usa al 20 a 70% en masa en base a la mezcla entera, la hidroxialquil celulosa (B) se usa al 10 a 40% en masa en base a la mezcla entera, el ingrediente activo se usa al 1 a 30% en masa en base a la mezcla entera, y el aditivo se usa al 10 a 60% en masa en base a la mezcla entera.

4) El proceso para producir tabletas de liberación sostenida descrito en cualquiera de (1) a (3), en donde se usa un polvo fino en el que la proporción de partículas finas que tienen un diámetro de partícula de 150 µm

o menos está al 99% en masa o más para al menos una de la hidroxialquil celulosa (A) o la hidroxialquil celulosa (B).

- 5) El proceso para producir tabletas de liberación sostenida descrito en cualquiera de (1) a (4), en donde el contenido total de la hidroxialquil celulosa (A) y la hidroxialquil celulosa (B) es del 40 al 80% en masa en base a la mezcla entera.
- 6) El proceso para producir tabletas de liberación sostenida descrito en cualquiera de (1) a (5), en donde al menos una de la hidroxialquil celulosa (A) y la hidroxialquil celulosa (B) es hidroxipropil celulosa.
- 7) El proceso para producir tabletas de liberación sostenida descrito en cualquiera de (1) a (6), en donde se usa una mezcla que contiene un agente fluidificante o lubricante al 0,01 a 1% en masa en base a la mezcla para la mezcla.
- 8) El proceso para producir tabletas de liberación sostenida descrito en cualquiera de (1) a (7), en donde el ingrediente activo es un ingrediente activo de medicamento para el catarro.
- 9) Tabletillas de liberación sostenida producidas de acuerdo con el proceso para producir las tabletas de liberación sostenida descrito en cualquiera de los anteriores (1) a (8).

#### 15 Efectos de la invención

De acuerdo con el proceso de producción de la presente invención, se pueden producir eficientemente las tabletas de liberación sostenida que tienen propiedades superiores de liberación sostenida capaces de inhibir la elución inicial de un fármaco desde el interior de una preparación y permitir que el fármaco se eluya completamente desde el interior de una preparación después de que haya transcurrido el periodo de tiempo prescrito.

- 20 En el proceso de producción de la presente invención, se pueden producir tabletas que tengan una alta dureza en el caso de usar un polvo fino en el que la proporción de partículas finas que tienen un diámetro de partícula de 150 µm o menos es del 99% en masa o más para hidroxialquil celulosa (A), y/o usar partículas finas en las que la proporción de partículas finas que tienen un diámetro de partícula de 150 µm o menos es del 99% en masa o más para hidroxialquil celulosa (B).
- 25 Además, en el caso de usar un agente fluidificante o lubricante, se puede mejorar la fluidez de una mezcla compuesta de hidroxialquil celulosa (A), hidroxialquil celulosa (B), ingrediente activo y aditivo. Concretamente, se puede asegurar la fluidez que permite que la mezcla se forme en las tabletas directamente, y se puede mejorar la fluidez de la mezcla antes y después del tratamiento de granulación.

#### Breve descripción de los dibujos

- 30 La Figura 1 es una gráfica que muestra los cambios en el índice de elución (%) de un ingrediente activo frente al tiempo transcurrido en agua de las tabletas obtenidas en el Ejemplo 1 (a) y Ejemplo Comparativo 1 (b).
- La Figura 2 es una gráfica que muestra los cambios en el índice de elución (%) de un ingrediente activo frente al tiempo transcurrido en agua de las tabletas obtenidas en el Ejemplo 2 (c), Ejemplo 3 (d), Ejemplo Comparativo 2 (e) y Ejemplo Comparativo 3 (f).
- 35 La Figura 3 es una gráfica que muestra los cambios en el índice de elución (%) de un ingrediente activo frente al tiempo transcurrido en agua de las tabletas obtenidas en el Ejemplo 4 (g), Ejemplo 5 (h) y Ejemplo 6 (i).
- La Figura 4 es una gráfica que muestra los cambios en el índice de elución (%) de un ingrediente activo frente al tiempo transcurrido en agua de las tabletas obtenidas en el Ejemplo 7 (j) y Ejemplo 8 (k).

#### Mejor modo de llevar a cabo la invención

- 40 Lo siguiente proporciona una explicación detallada de la presente invención.

El proceso para producir tabletas de liberación sostenida de la presente invención comprende granular en seco una mezcla que contiene una hidroxialquil celulosa (A) que tiene una viscosidad de 1 a 50 mPa·s en una disolución acuosa al 2% en masa a 20°C, una hidroxialquil celulosa (B) que tiene una viscosidad de 500 a 10.000 mPa·s en una disolución acuosa al 2% en masa a 20°C, un ingrediente activo y un aditivo, y o bien formar los gránulos resultantes en las tabletas o formar la mezcla directamente en las tabletas.

- 45 (1) Hidroxialquil celulosa

La hidroxialquil celulosa usada en la presente invención es una celulosa en la que los grupos hidroxilo de la celulosa están hidroxialquilatados. Ejemplos de hidroxialquil celulosas incluyen hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa y hidroxipropil metil celulosa. Un tipo de estas hidroxialquil celulosas se pueden usar solas, o se pueden usar dos o más tipos en combinación.

5 Entre estas, el uso de hidroxipropil celulosa es particularmente preferible en la presente invención.

El contenido del grupo hidroxialquil de la hidroxialquil celulosa usada en la presente invención es preferiblemente de 50 a 80%.

Además, el uso de un polvo fino en el que la proporción de partículas finas que tienen un diámetro de partícula de 150  $\mu\text{m}$  o menos es del 99% en masa o más usado para hidroxialquil celulosa (A), y un polvo fino en el que la proporción de partículas finas que tienen un diámetro de partícula de 150  $\mu\text{m}$  o menos es del 99% en masa o más usado para hidroxialquil celulosa (B) es preferiblemente en cuanto a ser capaz de producir tabletas que tienen una alta dureza en la presente invención.

La hidroxialquil celulosa usada en la presente invención se puede preparar de acuerdo con un método conocido, tal como mediante la reacción de un óxido de alqueno tal como óxido de etileno u óxido de propileno con una celulosa alcalina. Además, también se puede usar un producto comercialmente disponible.

En el proceso para producir tabletas de liberación sostenida de la presente invención, se usan dos o más tipos de hidroxialquil celulosa que tienen diferentes valores para la viscosidad en una disolución acuosa al 2% en masa a 20°C. El uso de dos o más tipos de hidroxialquil celulosa que tienen diferentes valores para la viscosidad en una disolución acuosa al 2% en masa a 20°C hace que sea posible obtener tabletas de liberación sostenida que tienen propiedades superiores de liberación sostenida capaces de inhibir la elución inicial del fármaco desde el interior de una preparación, mientras que también permite que se eluya completamente el fármaco desde el interior de la preparación después de que haya transcurrido un periodo de tiempo prescrito.

Se puede considerar que los efectos de contener dos o más tipos de hidroxialquil celulosa que tienen diferentes valores para la viscosidad en una disolución acuosa al 2% en masa a 20°C en una preparación son como los descritos a continuación.

La hidroxialquil celulosa tiene la propiedad de disolverse en agua mediante gelificación al contacto con agua. El índice al cual la hidroxialquil celulosa gelifica y se disuelve en agua está relacionado con el peso molecular. En general, la hidroxialquil celulosa que tiene un peso molecular pequeño se disuelve relativamente rápido en agua, mientras que la hidroxialquil celulosa que tiene un gran peso molecular se disuelve relativamente lentamente en agua.

Por otro lado, la viscosidad de una disolución acuosa de un polímero soluble en agua está correlacionada con el peso molecular del polímero, y las hidroxialquil celulosas que tienen diferentes viscosidades son hidroxialquil celulosas que tienen diferentes pesos moleculares. Concretamente, las hidroxialquil celulosas que tienen diferentes valores para la viscosidad en una disolución acuosa al 2% en masa a 20°C se puede decir que son hidroxialquil celulosas que tienen diferentes índices de disolución en agua.

Aunque no hay limitaciones particulares sobre el proceso de producción de la presente invención siempre y cuando se usen dos o más tipos de hidroxialquil celulosas que tienen valores diferentes para la viscosidad en una disolución acuosa al 2% en masa a 20°C, el uso de hidroxialquil celulosa (A) que tiene una viscosidad en una disolución acuosa al 2% en masa a 20°C de 1 a 50 mPa·s, preferiblemente 3 a 20 mPa·s y particularmente preferiblemente 6 a 10 mPa·s, y hidroxipropil celulosa (B) que tiene una viscosidad en una disolución acuosa al 2% en masa a 20°C de 500 a 10.000 mPa·s y particularmente preferiblemente 1.000 a 4.000 mPa·s es preferible en cuanto a obtener una preparación que tenga incluso mejores propiedades de liberación sostenida.

En el proceso de producción de la presente invención, la cantidad total de hidroxialquil celulosa (A) y hidroxialquil celulosa (B) usada es preferiblemente de 40 a 80% en masa en base a la mezcla entera. Además, el contenido de hidroxipropil celulosa (A) es preferiblemente de 20 a 70% en masa en base a la mezcla entera, mientras que el contenido de hidroxialquil celulosa (B) es preferiblemente de 10 a 40% en masa en base a la mezcla entera.

Si el contenido de hidroxialquil celulosa (A) es menor del 20% en masa, la velocidad de elución tiende a disminuir con el tiempo, mientras que si es más del 70% en masa, aunque no haya problemas en cuanto al comportamiento de elución, puesto que la proporción de la hidroxialquil celulosa (A) en la preparación aumenta, hay riesgo de ser incapaz de asegurar el contenido de fármaco requerido.

Si el contenido de hidroxialquil celulosa (B) es menor del 10% en masa, hay riesgo de ser incapaz de obtener efectos de liberación sostenida. Por otro lado, si el contenido de hidroxialquil celulosa (B) supera el 40% en masa, la

velocidad de elución tiende a disminuir notablemente, dando por lo tanto como resultado el riesgo de que los ingredientes eluidos sean incapaces de ser eluidos completamente incluso si se asigna suficiente tiempo.

(2) Ingrediente activo

5 No hay limitaciones particulares sobre el ingrediente activo usado en la presente invención y se puede usar un ingrediente farmacéuticamente activo (para humanos) tal como un medicamento sin receta o con receta; un ingrediente activo fármaco veterinario; un ingrediente activo químico agrícola tal como un fungicida, insecticida, herbicida, rodenticida, repelente o regulador del crecimiento vegetal; o un ingrediente contenido en alimentos tal como un aminoácido, péptido, ácido nucleico o ácido orgánico. Además, el ingrediente activo puede ser un ingrediente activo escasamente soluble en agua o ingrediente activo hidrofílico o soluble en agua.

10 Ejemplos de ingredientes activos farmacéuticos incluyen ingredientes activos contenidos en fármacos que afectan al sistema nervioso central tal como sedantes hipnóticos, antiepilépticos, agentes antiinflamatorios analgésicos antipiréticos, agentes anti Parkinson o agentes psiconeurales; fármacos que afectan al sistema nervioso periférico tales como relajantes del músculo esquelético o agentes neurales autonómicos; fármacos que afectan a los órganos circulatorios tales como cardiotónicos, antiarrítmicos, diuréticos, antihipertensivos o vasodilatadores; fármacos que afectan los órganos respiratorios tales como broncodilatadores o antitusivos; fármacos que afectan los órganos digestivos tales como digestivos gástricos, agentes reguladores gastrointestinales o antiácidos; preparaciones de hormonas; antihistaminas; vitaminas; agentes antiúlceras; antibióticos; agentes de quimioterapia; o, extractos de hierbas.

15 Además, un ingrediente activo para el que se requieren efectos de larga acción es preferible para el ingrediente activo, ejemplos del cual incluyen ingredientes activos contenidos en antiepilépticos, ingredientes activos contenidos en agentes anti Parkinson, ingredientes activos de medicamento para el catarro e ingredientes activos de rinitis.

20 Ejemplos de ingredientes activos contenidos en antiepilépticos incluyen ingredientes activos basados en fenacemida, ingredientes activos basados en hidantoína, ingredientes activos basados en oxazolidina, ingredientes activos basados en barbiturato, ingredientes activos basados en primidona, ingredientes activos basados en ácido aminobutírico e ingredientes activos basados en sulfonamida.

25 Ejemplos de ingredientes activos contenidos en agentes anti Parkinson incluyen amantadina, biperideno, profenamina y levodopa.

30 Ejemplos de ingredientes activos de medicamento para el catarro incluyen ingredientes activos contenidos en agentes antiinflamatorios analgésicos antipiréticos, broncodilatadores, antihistaminas, antitusivos, expectorantes y expectorantes antitusivos (tales como acetaminofén), vitaminas o medicamentos de hierbas chinos. Ejemplos de ingredientes activos de rinitis incluyen ingredientes activos contenidos en agentes simpatomiméticos, agentes parasimpatomiméticos o agentes antialérgicos-antiinflamatorios.

Estos ingredientes activos se pueden usar solos o en combinación de dos o más tipos a seleccionar adecuadamente entre los grupos de las mismas o diferentes series de fármacos.

35 Además, estos ingredientes activos también se pueden usar como ingrediente activo en combinación con cafeína (tal como anhídrido de cafeína, benzoato de sodio de cafeína, citrato de cafeína o cafeína (monohidrato)), ingredientes activos contenidos en antiácidos o agentes protectores de la membrana mucosa (tales como hidróxido de magnesio, óxido de magnesio, carbonato de magnesio, silicato de magnesio, sulfato de potasio de aluminio, silicato de aluminio sintético, hidrotalcita sintética (por ejemplo, Alcamac (nombre comercial)), aminoacetato de dihidroxialuminio, gel de hidróxido de aluminio seco, aluminometasilicato de magnesio, coprecipitado de bicarbonato de sodio de hidróxido de aluminio (por ejemplo, Kumulite (nombre comercial)) o sucralfato), minerales o aminoácidos.

40 No hay limitaciones particulares sobre la cantidad de ingrediente activo usado, y aunque varíe de acuerdo con el tipo de ingrediente activo usado y similares, la cantidad usada es preferiblemente de 1 a 30% en masa y más preferiblemente de 1 a 10% en masa en base a la mezcla total.

(3) Aditivos

El aditivo usado en la presente invención es un ingrediente además de las hidroxialquil celulosas (A) y (B) añadido durante la preparación de las tabletas de liberación sostenida.

50 No hay limitaciones particulares sobre los aditivos usados en la presente invención, y se pueden usar los aditivos conocidos en la técnica anterior que se usan en las preparaciones farmacéuticas. Ejemplos de aditivos incluyen vehículos que incluyen almidones tales como almidón de maíz, lactosa, azúcar en polvo, azúcar granulada, glucosa, D-manitol, ácido silícico anhídrido ligero, talco, carbonato de magnesio, carbonato de calcio o lactosa de compresión

directa (DCL, del Inglés "Direct Compression Lactose"); ligantes tales como sacarosa, gelatina, goma arábica en polvo, metil celulosa, carmelosa, carmelosa de sodio de celulosa cristalina, polivinil pirrolidona, pululano, dextrina, tragacanto, alginato de sodio o alfa-almidón; agentes de desintegración tales como carmelosa de calcio, carmelosa cruzada de sodio, crospovidona, hidroxialquil celulosa bajamente sustituida o almidón; agentes fluidificantes y lubricantes tales como talco, cera, ácido silícico anhídrido ligero, dióxido de silicio húmedo, ácido esteárico, estearato de magnesio o estearato de calcio; surfactantes que incluyen surfactantes aniónicos tales como alquil sulfato de sodio, y surfactantes no iónicos tales como ésteres de ácido graso de polioxietilen sorbitan, ésteres de ácido graso de polioxietileno o derivados del aceite de ricino de polioxietileno; colorantes tales como tinte de alquitrán, caramelo, óxido de hierro rojo u óxido de titanio; lípidos; correctivos tales como edulcorantes o fragancias; rellenos; espesantes; adsorbentes; conservantes tales como antisépticos; tampones; agentes humectantes; agentes antiestáticos; y extensores de desintegración.

La cantidad de aditivo usada está normalmente dentro del intervalo del 10 al 60% en masa en base a la mezcla entera.

En la presente invención, en el caso de desear obtener tabletas de liberación sostenida mediante la formación de tabletas directamente a partir de la mezcla anteriormente mencionada, es preferible usar DCL para el ingrediente vehículo y usar además un agente fluidificante o lubricante en combinación con el ingrediente vehículo. En el caso de combinar el uso de un agente fluidificante o lubricante, se puede mejorar la fluidez de una mezcla compuesta por hidroxialquil celulosa (A), hidroxialquil celulosa (B), un ingrediente activo y un aditivo. Concretamente, se puede asegurar la fluidez que permita que se forme la mezcla directamente en las tabletas, y se puede mejorar la fluidez de la mezcla antes y después del tratamiento de granulación.

La presente invención es un proceso para producir tabletas de liberación sostenida que comprenden (i) granular en seco un mezcla obtenida al mezclar la hidroxialquil celulosa (A), la hidroxialquil celulosa (B), el ingrediente activo y el aditivo usando un aparato de granulación conocido seguido por la formación de los gránulos resultantes en las tabletas, o (ii) formar la mezcla directamente en las tabletas.

El proceso del (i) anterior es adecuado para formar tabletas a partir de una mezcla que contiene un ingrediente activo que es inestable con el respecto al agua o al calor. Ejemplos de aparatos de granulación usados en el proceso del (i) anterior incluyen una máquina de pegar, chilsonator (fabricado por Hosokawa Micron Corp.), máquina de compactación, máquina de briqueta o aparatos de granulación en seco (fabricado por Freund Corp.). El proceso del (ii) anterior es adecuado para formar tabletas a partir de una mezcla que contiene un ingrediente activo que es inestable con respecto al agua o al calor de la misma manera que el proceso de (i). Además, este proceso es más sencillo puesto que elimina la necesidad de un procedimiento de granulación.

No hay limitaciones particulares sobre la máquina tableteadora usada para formar tabletas a partir de los gránulos o formar tabletas directamente a partir de la mezcla tal como se describe anteriormente, y se puede usar un aparato conocido. Ejemplos de máquinas tableteadoras que se pueden usar incluyen una máquina tableteadora sencilla rotatoria, máquina tableteadora doble rotatoria, máquina tableteadora de compresión en dos fases (o tres fases), máquina tableteadora de rodillo inclinado y máquina tableteadora automatizada de alta velocidad.

No hay limitaciones particulares sobre la presión de la formación de tableta, y se puede seleccionar adecuadamente una presión entre el intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 300 a 3.000 kg/cm<sup>2</sup>.

No hay limitaciones particulares sobre el tamaño de tableta, y es preferible un tamaño de tableta de 20 a 3.000 mg por cápsula, por ejemplo.

Las tabletas de liberación sostenida obtenidas de la manera anteriormente descrita pueden ser tabletas de capa sencilla o tabletas laminadas o tabletas de tipo núcleo-cáscara (tabletas revestidas comprimidas) compuestas de una pluralidad de capas.

Las tabletas de liberación sostenida obtenidas de acuerdo con el proceso de producción de la presente invención se pueden hacer para estar en forma de tabletas revestidas para formar una capa de revestimiento como sea necesario, o se puede dar una facilidad mejorada para la toma o estabilidad al usar un correctivo y similares. Ejemplos de tabletas revestidas incluyen tabletas revestidas con azúcar y tabletas revestidas con película.

Como resultado de contener dos o más tipos de hidroxialquil celulosas que tienen índices de disolución diferentes con respecto al agua, las tabletas de liberación sostenida obtenidas de acuerdo con el proceso de producción de la presente invención tienen efectos superiores de liberación sostenida al ser capaces de inhibir la elución inicial desde el interior de una preparación farmacéutica y permitir que un fármaco se eluya completamente desde el interior de una preparación después de que haya transcurrido un periodo de tiempo deseado.

## Ejemplos

Aunque lo siguiente proporciona una explicación más detallada de la presente invención basado en sus ejemplos, la presente invención no se limita a estos ejemplos.

Ejemplo 1 y Ejemplo Comparativo 1

Se mezclaron los siguientes ingredientes (1) a (4) en las proporciones indicadas en la Tabla 1 (partes en masa).

- 5 (1) Se usó acetaminofén comercialmente disponible (API Corp.) para el ingrediente activo (para aplicar de manera similar más adelante).
- (2) Se usó DCL (nombre comercial: Pharmatose DCL-21, DMV International Corp.) para el ingrediente vehículo aditivo (para aplicar de manera similar más adelante).
- 10 (3) Se usó hidroxipropil celulosa que tiene una viscosidad en una disolución acuosa al 2% en masa a 20°C de 8,1 mPa·s (marca comercial: HPC-L (polvo fino), Nippon Soda Co., Ltd., de la cual el 99% o más tiene un diámetro de partícula de 150 µm o menos, se abrevia como "HPC-1") para la hidroxialquil celulosa (A) (para aplicar de manera similar más adelante).
- 15 (4) Además, se usó hidroxipropil celulosa que tiene una viscosidad en una disolución acuosa al 2% en masa a 20°C de 1.800 mPa·s (marca comercial: HPC-H (polvo fino), Nippon Soda Co., Ltd., de la cual el 99% o más tiene un diámetro de partícula de 150 µm o menos, se abrevia como "HPC-2") para la hidroxialquil celulosa (B) que tiene una viscosidad en una disolución acuosa al 2% en masa a 20°C de 100 mPa·s o más (para aplicar de manera similar más adelante).

Tabla 1

|              | Ejemplo 1 | Ejemplo Comparativo 1 |
|--------------|-----------|-----------------------|
| Acetaminofén | 3         | 3                     |
| DCL          | 57        | 67                    |
| HPC-1        | 30        | 30                    |
| HPC-2        | 10        | -                     |

20 A continuación, se formaron 300 mg de las mezclas anteriormente obtenidas directamente en las tabletas a una presión de 10 kN usando una máquina de formación a presión hidráulica (RIKENPOWER, Riken Seiki Co., Ltd.) para obtener respectivamente tabletas rectas, planas que tienen un diámetro de 10 mm (grosor: aproximadamente 3,1 mm).

25 El tiempo transcurrido en agua y el índice de elución del ingrediente activo (%) se midieron para las tabletas obtenidas en el Ejemplo 1 y Ejemplo Comparativo 1. En la Figura 1 se muestran los resultados de la medición. En la Figura 1, "a" representa los resultados de medición para el Ejemplo 1, mientras que "b" representa los resultados de medición para el Ejemplo Comparativo 1. Las tabletas del Ejemplo Comparativo 1 en el cual no se usó HPC-2 no demostraron propiedades de liberación sostenida.

Ejemplos 2 y 3 y Ejemplos Comparativos 2 y 3

30 Se mezclaron los siguientes ingredientes (1) a (4) en las proporciones indicadas en la Tabla 2 (partes en masa).

- (1) Ingrediente activo: Acetaminofén
- (2) Vehículo: DCL
- (3) HPC-1
- (4) HPC-2

35



Tabla 2

|              | Ejemplo 2 | Ejemplo 3 | Ejemplo Comparativo 2 | Ejemplo Comparativo 3 |
|--------------|-----------|-----------|-----------------------|-----------------------|
| Acetaminofén | 3         | 3         | 3                     | 3                     |
| DCL          | 47        | 27        | 67                    | 47                    |
| HPC-1        | 40        | 50        | -                     | -                     |
| HPC-2        | 10        | 20        | 30                    | 50                    |

5 A continuación, se formaron 300 mg de las mezclas anteriormente obtenidas directamente en las tabletas a una presión de 10 kN usando una máquina de formación a presión hidráulica (RIKENPOWER, Riken Seiki Co., Ltd.) para obtener respectivamente tabletas rectas, planas que tienen un diámetro de 10 mm (grosor: aproximadamente 3,2 mm).

10 Se midieron el tiempo transcurrido en agua y el índice de elución del ingrediente activo (%) para las tabletas obtenidas en los Ejemplos 2 y 3 y Ejemplos Comparativos 2 y 3. En la Figura 2 se muestran los resultados de medición. En la Figura 2, "c" representa los resultados de medición para el Ejemplo 2, "d" representa los resultados de medición para el Ejemplo 3, "e" representa los resultados de medición para el Ejemplo Comparativo 2, y "f" representa los resultados de medición para el Ejemplo Comparativo 3.

15 Según la Figura 2, las tabletas de los Ejemplos 2 y 3 tenían propiedades de liberación sostenida. Sin embargo, las tabletas de los Ejemplos Comparativos 2 y 3 en los que solamente se usó HPC-2 se observaron que demostraban un descenso en la velocidad de elución con el tiempo en las últimas fases de elución. Además, la tendencia al descenso en la velocidad de elución era particularmente notable en el caso del Ejemplo Comparativo 3, dando como resultado el riesgo de elución de ingredientes que son incapaces de ser eluidos completamente incluso si se asigna el tiempo suficiente.

#### Ejemplos 4 a 6

Se mezclaron los siguientes ingredientes (1) a (4) en las proporciones indicadas en la Tabla 3 (partes en masa).

- 20 (1) Ingrediente activo: Acetaminofén  
 (2) Vehículo: DCL  
 (3) HPC-1  
 (4) HPC-2

Tabla 3

|              | Ejemplo 4 | Ejemplo 5 | Ejemplo 6 |
|--------------|-----------|-----------|-----------|
| Acetaminofén | 3         | 3         | 3         |
| DCL          | 17        | 7         | 7         |
| HPC-1        | 40        | 50        | 40        |
| HPC-2        | 40        | 40        | 50        |

25 A continuación, se formaron 300 mg de las mezclas anteriormente obtenidas directamente en las tabletas a una presión de 10 kN usando una máquina de formación a presión hidráulica (RIKENPOWER, Riken Seiki Co., Ltd.) para obtener respectivamente tabletas rectas, planas que tienen un diámetro de 10 mm (grosor: aproximadamente 3,5 mm).

30 Se midieron el tiempo transcurrido en agua y el índice de elución del ingrediente activo (%) para las tabletas obtenidas en los Ejemplos 4 a 6. En la Figura 3 se muestran los resultados de la medición. En la Figura 3, "g"

representa los resultados de medición para el Ejemplo 4, “h” representa los resultados de medición del Ejemplo 5, e “i” representa los resultados de medición para el Ejemplo 6.

5 En el caso de un contenido de HPC-1 del 40% en masa y un contenido de HPC-2 del 40% en masa como en el Ejemplo 4, no había casi cambio en el comportamiento de elución incluso si se cambiaba el contenido de HPC-1 desde el 40% en masa al 50% en masa (Ejemplo 5). Sin embargo, cuando el contenido de HPC-2 se cambiaba desde el 40% al 50% en masa (Ejemplo 6), la velocidad de elución del ingrediente activo tendía a disminuir durante la última mitad de elución. De esta manera, aunque hay muy poco efecto sobre el comportamiento de elución incluso si el contenido de HPC-1 superase el 40% en masa, si el contenido de HPC-2 superase el 40% en masa, la velocidad de elución del ingrediente activo disminuye durante la última mitad de elución dando como resultado el riesgo de que el ingrediente activo no se eluya completamente.

Ejemplos 7 y 8

Se mezclaron los siguientes ingredientes (1) a (4) en las proporciones indicadas en la Tabla 4 (partes en masa).

- (1) Ingrediente activo: Acetaminofén
- (2) Vehículo: DCL
- 15 (3) HPC-1
- (4) HPC-2

Tabla 4

|              | Ejemplo 7 | Ejemplo 8 |
|--------------|-----------|-----------|
| Acetaminofén | 3         | 3         |
| DCL          | 47        | 37        |
| HPC-1        | 30        | 40        |
| HPC-2        | 20        | 20        |

20 A continuación, se formaron 300 mg de las mezclas anteriormente obtenidas directamente en las tabletas a una presión de 10 kN usando una máquina de formación a presión hidráulica (RIKENPOWER, Riken Seiki Co., Ltd.) para obtener respectivamente tabletas rectas, planas que tienen un diámetro de 10 mm (grosor: aproximadamente 3,2 mm).

25 Se midieron el tiempo transcurrido en agua y el índice de elución del ingrediente activo (%) para las tabletas obtenidas en los Ejemplos 7 y 8. En la Figura 4 se muestran los resultados de medición. En la Figura 4, “j” representa los resultados de medición para el Ejemplo 7, mientras que “k” representa los resultados de medición para el Ejemplo 8.

30 Según la Figura 4, se observaron aumentos en las velocidades de elución para las tabletas de los Ejemplos 7 y 8 comenzando después de que hubieran transcurrido de 4 a 6 horas durante la última mitad de elución. Esto se piensa que es el resultado de la formación temporal de una capa de gel sobre la superficie de tableta seguido de separación de una porción de la capa de gel de las tabletas. Concretamente, las tabletas de los Ejemplos 7 y 8 son tabletas de liberación sostenida que tienen una capacidad de elución acelerada.

Ejemplos 9 y 10

Se mezclaron los siguientes ingredientes (1) a (4) en las proporciones indicadas en la Tabla 5 (partes en masa).

- (1) Ingrediente activo: Acetaminofén
- 35 (2) Vehículo: DCL
- (3) HPC-1N (hidroxipropil celulosa, nombre comercial: HPC-L, Nippon Soda Co., Ltd., D<sub>10</sub>=67,7 μm, D<sub>50</sub>=170,3 μm, D<sub>90</sub>=306,4 μm)
- HPC-1

- (4) HPC-2N (hidroxipropil celulosa, nombre comercial: HPC-H, Nippon Soda Co., Ltd.,  $D_{10}=67,7 \mu\text{m}$ ,  $D_{50}=170,3 \mu\text{m}$ ,  $D_{90}=306,4 \mu\text{m}$ )

HPC-2

Tabla 5

|              | Ejemplo 9 | Ejemplo 10 |
|--------------|-----------|------------|
| Acetaminofén | 3         | 3          |
| DCL          | 47        | 47         |
| HPC-1N       | 30        | -          |
| HPC-1        | -         | 30         |
| HPC-2N       | 20        | -          |
| HPC-2        | -         | 20         |

5

A continuación, se formaron 300 mg de las mezclas anteriormente obtenidas directamente en las tabletas a una presión de 10 kN usando una máquina de formación a presión hidráulica (RIKENPOWER, Riken Seiki Co., Ltd.) para obtener respectivamente tabletas rectas, planas que tienen un diámetro de 10 mm (grosor: aproximadamente 3,2 mm).

- 10 La dureza se midió para las tabletas obtenidas en los Ejemplos 9 y 10. La dureza de la tableta se midió usando un medidor de dureza de tableta (SCHLEUNIGER, Freund Corp.).

Como resultado, a diferencia de la dureza de las cápsulas que usan HPC-1N y HPC-2N (Ejemplo 9) que es de 144 N, la dureza de las cápsulas que usan HPC-1 de tipo polvo fino y HPC-2 (Ejemplo 10) era de 223 N. Por tanto, se decidió el uso de HPC-1 de tipo polvo fino y HPC-2 para permitir la obtención de tabletas que tienen alta dureza.

- 15 Ejemplos 11 y 12

Se mezclaron los siguientes ingredientes (1) a (6) en las proporciones indicadas en la Tabla 6 (partes en masa).

- (1) Ingrediente activo: Acetaminofén
- (2) Vehículo: DCL
- (3) HPC-1
- (4) HPC-2
- (5) Ácido silícico anhídrido ligero (nombre comercial: Adsolider 101, Freund Corp.)
- (6) Estearato de magnesio (Mallinckrodt Inc.)

20

Tabla 6

|                                 | Ejemplo 11 | Ejemplo 12 |
|---------------------------------|------------|------------|
| Acetaminofén                    | 3,0        | 3,0        |
| DCL                             | 17,0       | 17,0       |
| HPC-1                           | 60,0       | 60,0       |
| HPC-2                           | 20,0       | 20,0       |
| Ácido silícico anhídrido ligero | 0,5        | -          |
| Estearato de magnesio           | 0,5        | -          |

A continuación, se midieron la densidad aparente y el ángulo de reposo para las mezclas anteriormente obtenidas. Los resultados de medición se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7

|                          | Ejemplo 11 | Ejemplo 12 |
|--------------------------|------------|------------|
| Densidad aparente (g/ml) | 0,38       | 0,35       |
| Ángulo de reposo(°)      | 49,8       | 53,8       |

- 5 De acuerdo con la Tabla 7, la adición de ácido silícico anhídrido ligero y estearato de magnesio (Ejemplo 11) permitió la obtención de una mezcla que tenía una mayor densidad aparente y un menor ángulo de reposo que en el caso de no añadir estas sustancias (Ejemplo 12).

- 10 A continuación, se formaron 300 mg de las mezclas anteriormente obtenidas en tabletas a una presión de 10 kN usando una máquina tableteadora sencilla (FY-SS-7, Fuji Yakuhin Kikai Co., Ltd.) en un intento de producir tabletas rectas, planas que tengan un diámetro de 10 mm (grosor: aproximadamente 3,3 mm). Como resultado, aunque las tabletas eran capaces de ser obtenidas fácilmente mediante compresión directa para la mezcla del Ejemplo 11, era difícil obtener tabletas mediante compresión directa para la mezcla del Ejemplo 12.

Ejemplos 13 y 14 y Ejemplo Comparativo 4

Se mezclaron los siguientes ingredientes (1) a (5) en las proporciones indicadas en la Tabla 8 (partes en masa).

- 15 (1) Ingrediente activo: Acetaminofén  
 (2) Vehículo: DCL  
 (3) HPC-1  
 (4) HPC-2  
 (5) Estearato de magnesio (Mallinckrodt Inc.)

- 20 Tabla 8

|                       |      |
|-----------------------|------|
| Acetaminofén          | 3,0  |
| DCL                   | 17,0 |
| HPC-1                 | 60,0 |
| HPC-2                 | 20,0 |
| Estearato de magnesio | 0,5  |

- 25 A continuación, se llevó a cabo la granulación en seco sobre la mezcla anteriormente obtenida bajo las condiciones de granulación mostradas en la Tabla 9 de más adelante usando un granulador en seco (TF-Mini Roller Compactor, Freund Corp.)(Ejemplos 13 y 14) seguido de medición de densidad aparente y ángulo de reposo. Los resultados de la medición se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9

|                            |          | Ejemplo 13   | Ejemplo 14 | Ejemplo Comparativo 4                               |
|----------------------------|----------|--------------|------------|---|
| Condiciones de granulación | Rodillo  | 4 MPa, 8 rpm |            | Polvo mezclado antes del tratamiento de granulación |
|                            | Tornillo | 10 rpm       | 20 rpm     |   |

## ES 2 557 165 T3

|                      |      |      |      |
|----------------------|------|------|------|
| Densidad aparente    | 0,42 | 0,48 | 0,35 |
| Ángulo de reposo (°) | 48,0 | 46,1 | 53,8 |

5 Tal como se muestra en la Tabla 9, las mezclas de los Ejemplos 13 y 14, las cuales se sometieron a granulación en seco seguido de adición de un agente fluidificante/lubricante en forma de estearato de magnesio demostró mayores densidades aparentes y menores ángulos de reposo que el polvo mezclado anterior a la granulación (Ejemplo Comparativo 4).

Además, las tabletas rectas, planas que tenían un diámetro de 10 mm (grosor: aproximadamente 3,3 mm) eran capaces de obtener mediante la formación de tableta 300 mg de los gránulos de los Ejemplos 13 y 14 usando una máquina tableteadora rotatoria (HT-P15A-III, Hata Iron Works Co., Ltd.) a una presión de 10 kN.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un proceso para la producción de tabletas de liberación sostenida que comprende: granulación en seco de una mezcla compuesta de una hidroxialquil celulosa (A) que tiene una viscosidad de 1 a 50 mPa·s en una disolución acuosa al 2% en masa a 20°C, una hidroxialquil celulosa (B) que tiene una viscosidad de 500 a 10.000 mPa·s en una disolución acuosa al 2% en masa a 20°C, un ingrediente activo y un aditivo, y la formación de los gránulos resultantes en las tabletas, en donde un polvo fino en el que la proporción de las partículas finas que tienen un diámetro de partícula de 150 µm o menos es del 99% en masa o más se usa para tanto la hidroxialquil celulosa (A) como la hidroxialquil celulosa (B),
- 10 la hidroxialquil celulosa (A) se usa al 20 a 70% en masa en base a la mezcla entera, la hidroxialquil celulosa (B) se usa al 10 a 40% en masa en base a la mezcla entera, y el contenido total de la hidroxialquil celulosa (A) y la hidroxialquil celulosa (B) es del 40 a 80% en masa en base a la mezcla entera.
- 15 2. Un proceso para la producción de tabletas de liberación sostenida que comprende: formar directamente en las tabletas una mezcla compuesta de una hidroxialquil celulosa (A) que tiene una viscosidad de 1 a 50 mPa·s en una disolución acuosa al 2% en masa a 20°C, una hidroxialquil celulosa (B) que tiene una viscosidad de 500 a 10.000 mPa·s en una disolución acuosa al 2% en masa a 20°C, un ingrediente activo y un aditivo,
- 20 en donde se usa un polvo fino en el que la proporción de partículas finas que tienen un diámetro de partícula de 150 µm o menos es del 99% en masa o más para tanto la hidroxialquil celulosa (A) como la hidroxialquil celulosa (B),
- la hidroxialquil celulosa (A) se usa al 20 a 70% en masa en base a la mezcla entera, la hidroxialquil celulosa (B) se usa al 10 a 40% en masa en base a la mezcla entera, y el contenido total de la hidroxialquil celulosa (A) y la hidroxialquil celulosa (B) es del 40 a 80% en masa en base a la mezcla entera.
- 25 3. El proceso para la producción de tabletas de liberación sostenida de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde el ingrediente activo se usa al 1 a 30% en masa en base a la mezcla entera, y el aditivo se usa al 10 a 60% en masa en base a la mezcla entera.
- 30 4. El proceso para la producción de tabletas de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde al menos una de la hidroxialquil celulosa (A) y la hidroxialquil celulosa (B) es hidroxipropil celulosa.
5. El proceso para la producción de tabletas de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde una mezcla que contiene un agente fluidificante o lubricante al 0,01 a 1% en masa en base a la mezcla se usa para la mezcla.
- 35 6. El proceso para la producción de tabletas de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el ingrediente activo es un ingrediente activo de medicamento para el catarro.
7. Las tabletas de liberación sostenida producidas de acuerdo con el proceso para la producción de tabletas de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

FIG. 1

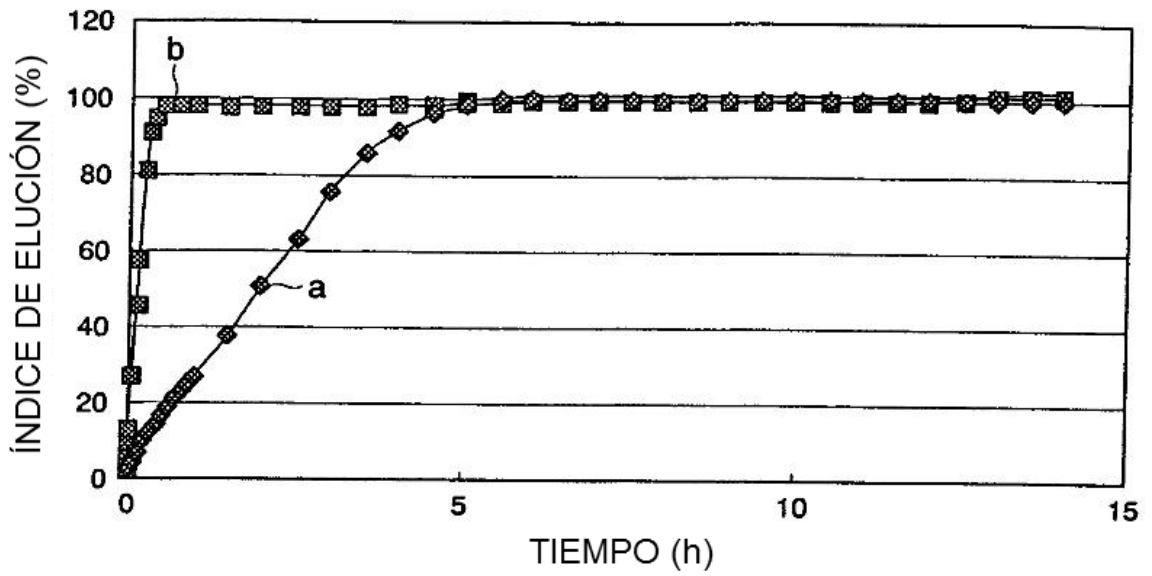


FIG. 2

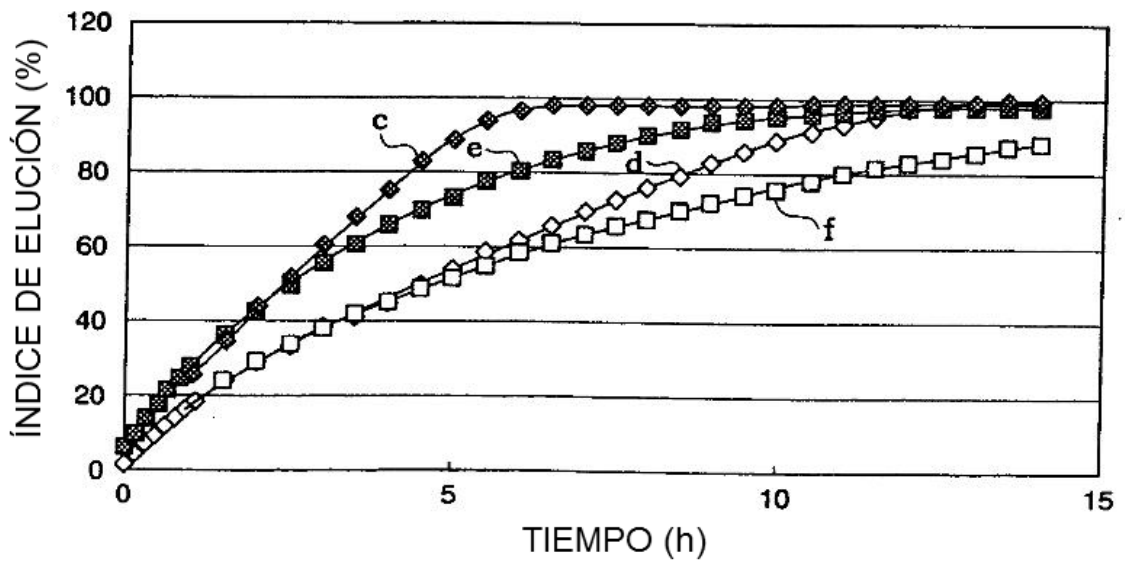


FIG. 3

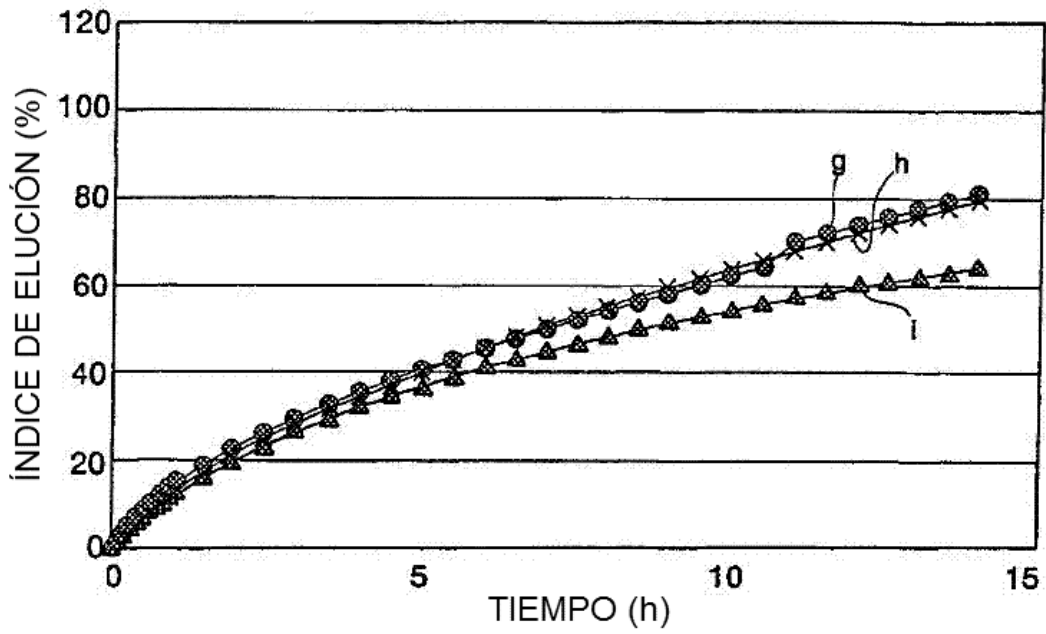


FIG. 4

