

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 231**

51 Int. Cl.:

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.09.2009 PCT/EP2009/062203**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.03.2010 WO10031866**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2009 E 09736157 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2017 EP 2344197**

54 Título: **Coadyuvante de formación de comprimidos a base de lactosa y celulosa**

30 Prioridad:

19.09.2008 DE 102008047910

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

13.07.2017

73 Titular/es:

**MOLKEREI MEGGLE WASSERBURG GMBH &
CO. KG (100.0%)
Megglestr. 6-12
83512 Wasserburg, DE**

72 Inventor/es:

**SCHWARZ, EUGEN;
WARNKE, GERNOT y
FICHTNER, VERA**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 624 231 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

Coadyuvante de formación de comprimidos a base de lactosa y celulosa

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un granulado a base de lactosa y (derivados de) celulosa, un granulado obtenible mediante el procedimiento y su uso como coadyuvante de formación de comprimidos.

10 Los comprimidos se definen desde el punto de vista tecnológico como formas farmacéuticas sólidas dosificadas de manera individual que se preparan comprimiendo polvos o granulados en las más diversas formas. La composición de comprimidos puede ser muy diversa y tiene que desarrollarse de manera individual para cada principio activo, para cada fin de uso y para cada tecnología de preparación.

15 Las formulaciones de comprimidos típicas contienen, además del componente farmacéuticamente activo los denominados coadyuvantes de formación de comprimidos, tales como por ejemplo materias de llenado (azúcar de leche, polvo de celulosa, difosfato de calcio, celulosa microcristalina, alcoholes de azúcar, por ejemplo manita, sorbitol y almidón), disgregantes [(derivados de) almidón, croscarmelosa, PVP transversalmente reticulada, carboximetilcelulosa], lubricantes (ácido esteárico, estearato de magnesio), agentes de deslizamiento [dióxido de silicio (Aerosil)] o mezclas de los mismos. Son coadyuvantes de formación de comprimidos aditivos que hacen
20 posible una preparación practicable de comprimidos y tienen una influencia esencial en la procesabilidad de la formulación de comprimidos y en las propiedades del comprimido acabado. Los coadyuvantes de formación de comprimidos se seleccionan en función de la forma de administración y componente activo usado.

25 Habitualmente se procesan los componentes farmacéuticamente activos junto con los respectivos coadyuvantes de formación de comprimidos con la ayuda de un disolvente hasta dar un granulado, que se comprime en una etapa posterior hasta dar un comprimido.

30 La vía más sencilla y más económica para la preparación de comprimidos es, no obstante, la formación directa de comprimidos, es decir, una formación de comprimidos sin granulación anterior de componente/s activo/s y coadyuvantes de formación de comprimidos. Las formulaciones de comprimidos que son adecuadas para la formación directa de comprimidos tienen que tener una deformación plástica suficiente y buenas propiedades de flujo y no pueden mostrar tendencias de segregación. Dominar estos tres requisitos es extraordinariamente difícil, por lo que la formación directa de comprimidos hasta ahora puede llevarse a cabo solo en casos aislados (K. Bauer, Pharmazeutische Technologie, 1993, Georg Thieme Verlag, Stuttgart).

35 En el caso de formulaciones de comprimidos directamente comprimibles, el tamaño de grano del componente farmacéuticamente activo y el (coadyuvante de formación de comprimidos) directa debería situarse entre 10 y 1000 µm para minimizar una segregación de los componentes en la formulación de comprimidos. La diferente distribución de tamaño de grano de componentes farmacéuticamente activos, coadyuvantes de formación directa de comprimidos y dado el caso coadyuvantes adicionales son en particular críticos cuando la formulación de comprimidos se compone de al menos tres componentes.

40 Además del coste-efectividad es, no obstante, una ventaja adicional de la formación directa de comprimidos que no sea necesaria ninguna granulación del componente farmacéuticamente activo y, por ello, también puedan procesarse sin más componentes sensibles a los disolventes.

45 Por tanto, existe una gran demanda de coadyuvantes de formación de comprimidos que puedan mezclarse de manera sencilla con el componente farmacéuticamente activo y dado el caso otros coadyuvantes de formación de comprimidos y a continuación puedan comprimirse directamente (coadyuvantes de formación directa de comprimidos).

50 El perfil de propiedades descrito anteriormente de formulaciones de comprimidos directamente comprimibles no se alcanza en la mayoría de los casos mediante una mera mezcla de los componentes individuales comercialmente obtenibles de una formulación de comprimidos (mezcla física). A menudo se usan, por tanto, granulados de mezcla a partir de distintos coadyuvantes de formación de comprimidos.

55 Los granulados de mezcla de este tipo son adecuados en particular para el uso como coadyuvante de formación directa de comprimidos, aunque también ofrecen ventajas como coadyuvante de formación de comprimidos en el caso de la preparación convencional de comprimidos.

60 El documento US 6.770.368 describe un granulado de almidón y lactosa como agente ayudante para la formación directa de comprimidos. Para ello se seca una solución o suspensión a partir de los dos componentes en un procedimiento de secado por pulverización.

65 El documento US 4.693.750 describe un agente ayudante para la formación directa de comprimidos, que se compone esencialmente de lactosa y celulosa. Para ello se mezcla polvo de celulosa y lactosa en agua caliente y a

continuación se seca por pulverización. El polvo obtenido se caracteriza por sus propiedades de flujo y - en forma comprimida - por su dureza de comprimido.

5 El documento EP 0 948 321 desvela la producción de una preparación de lactosa/etilcelulosa, en la que se dispersan en agua los dos componentes con ayuda de una agitación y a continuación se pulverizan en una torre de pulverización de laboratorio. Un aglomerado de pulverización con buena fluidez se obtiene y, entre otros, se usa como coadyuvante de formación directa de comprimidos.

10 La lactosa (azúcar de leche) se usa hoy en día a gran escala como coadyuvante de formación de comprimidos entre otros en la farmacia, en el ámbito alimentario, aunque también en la industria técnica. La lactosa pertenece al grupo de los disacáridos y se compone de las dos moléculas β -D-galactosa y α/β -D-glucosa, que están unidas entre sí a través de un enlace β -1,4-glicosídico.

15 Una ventaja de lactosa como coadyuvante de formación de comprimidos es su baja hidroscopticidad, el precio económico, la buena solubilidad en agua y la inercia de reacción frente a la mayoría de componentes farmacéuticamente activos.

20 La lactosa está disponible en el mercado en dos modificaciones, en concreto como lactosa libre de agua y como monohidrato de lactosa. El monohidrato de lactosa se prefiere, ya que en comparación con la lactosa libre de agua es menos higroscópico y, por tanto, es más adecuado en composiciones que contienen componentes farmacéuticamente activos sensibles al agua.

25 La celulosa es un polisacárido que se compone de una pluralidad de moléculas de β -D-glucosa que están enlazadas a través de un enlace 1,4- β -glicosídico. Los grupos hidroxilo contenidos en el polisacárido pueden transformarse químicamente de diversas maneras. Así, los grupos hidroxilo de la celulosa independientemente entre sí al menos parcialmente, en condiciones de reacción determinadas, pueden ser alquilados, hidroxialquilados, sulfonados, nitrados, carboxialquilados o/y xantogenados.

30 Las celulosas modificadas así obtenidas representan derivados de celulosa cuyos perfiles de propiedades, por ejemplo por lo que respecta a la solubilidad en agua y la compatibilidad de principios activos pueden hacerse a medida para la respectiva aplicación.

35 La celulosa y los derivados de celulosa, en particular hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)), ftalato de hipromelosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), carboximetilcelulosa (CMC), carboxietilcelulosa (CEC), etilcelulosa (EC) así como sales de las mismas son adecuadas como agente ayudante en la formulación de comprimidos.

40 Para la preparación de núcleos de comprimidos de liberación sostenida es deseable aumentar el contenido de derivados de celulosa hasta al menos el 15 %, preferentemente al menos el 20 %. No obstante, en esta concentración la propiedad de fluidez de la formulación está a menudo muy limitada y un procesamiento de la formulación hasta dar comprimidos, en particular una compresión directa, se dificulta o no es en absoluto posible.

45 Por lo que respecta al estado de la técnica es deseable, por tanto, proporcionar coadyuvantes de formación de comprimidos y en particular coadyuvantes de formación directa de comprimidos, mediante los que se mejora adicionalmente el perfil de propiedades de formulaciones de comprimidos en cuanto a la comportamiento de flujo y/o comprensibilidad y el perfil de propiedades de los comprimidos preparados a partir de los mismos en cuanto a la dureza de comprimido, resistencia a la abrasión, perfil de liberación y/o fuerza de presión-dureza-perfil.

50 La presente invención proporciona, por tanto, un procedimiento para la preparación de un granulado, que comprende las etapas

i) suspender o/y al menos disolver parcialmente lactosa en un líquido, seleccionado de agua o un disolvente orgánico, y

55 ii) atomizar la solución o suspensión obtenida en i) en una atmósfera con una temperatura de 30-250 °C sobre partículas de derivado de celulosa y dado el caso partículas de lactosa, eliminándose el líquido al menos parcialmente.

60 Se encontró que las propiedades de flujo y los tamaños de partícula del granulado de acuerdo con la invención en la etapa ii) pueden ajustarse fácilmente de tal modo que permiten una formación directa de comprimidos sencilla que no es posible con una mezcla física de los componentes correspondientes. De manera sorprendente, además, mediante el uso del granulado de acuerdo con la invención a partir de lactosa y derivado de celulosa en la formación directa de comprimidos pueden obtenerse comprimidos cuya resistencia a la abrasión y dureza de comprimido a la misma presión de compresión están aumentadas de manera significativa frente a un comprimido en el que se usa
65 una mezcla física de los componentes de granulado.

Para el granulado de acuerdo con la invención puede usarse lactosa libre de agua o como monohidrato de lactosa. Preferentemente se usa monohidrato de lactosa debido a la menor higroscopicidad ya mencionada en comparación con la lactosa libre de agua.

5 Los derivados de celulosa usados en la etapa ii) y dado el caso en la etapa i) pueden seleccionarse independientemente entre sí y ser iguales o diferentes.

La celulosa se obtiene preferentemente de fuentes naturales y se ha purificado dado el caso en etapas posteriores. Son derivados de celulosa celulosas químicamente modificadas en las que los grupos hidroxilo independientemente entre sí están al menos parcialmente alquilados, hidroxialquilados, sulfonados, nitrados, carboxialquilados o/y
10 xantogenados.

En particular se usan en el procedimiento de acuerdo con la invención celulosa natural o/y derivados de celulosa o mezclas de los mismos, en los que los grupos hidroxilo de la celulosa independientemente entre sí están al menos parcialmente alquilados, hidroxialquilados, sulfonados, carboxialquilados o/y xantogenados. De manera
15 especialmente preferente se usan en el procedimiento de acuerdo con la invención derivados de celulosa, en los que los grupos hidroxilo de la celulosa independientemente entre sí están al menos parcialmente metilados, etilados, hidroxipropilados, hidroxipropilmetilados, hidroxietilados, carboximetilados o/y carboxietilados.

Debido a su buena comprensibilidad se usan preferentemente éteres de celulosa como derivados de celulosa. Como
20 ejemplos se mencionan hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), ftalato de hipromelosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), carboximetilcelulosa (CMC), carboxietilcelulosa (CEC), etilcelulosa (EC) así como sales de las mismas (sales de sodio o/y calcio).

De manera especialmente preferente se usa hipromelosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC) y hidroxietilcelulosa
25 (HEC), y en particular hipromelosa (HPMC).

El peso molecular de los derivados de celulosa puede variar en amplios intervalos y se sitúa preferentemente entre

30 1×10^3 y 2×10^6 g/mol y de manera más intensamente preferente entre 5×10^5 y $1,5 \times 10^6$ g/mol (M_n).

La lactosa se suspende en un líquido o/y se disuelve al menos parcialmente. Como líquido puede usarse agua o un
disolvente orgánico, que está presente en condiciones de presión y de temperatura determinadas en un estado de agregado líquido y es inerte frente a la lactosa.

35 Como líquido pueden usarse agua o disolventes orgánicos. Son disolventes orgánicos adecuados, por ejemplo, metanol, etanol o acetona. En otra forma de realización pueden usarse también mezclas de líquido.

En la etapa i) se usan agua, etanol así como mezclas de los mismos. Un líquido especialmente preferente es agua.

40 Para la preparación de la solución o/y suspensión se incorpora lactosa, por ejemplo agitando mecánicamente, en un líquido. Para la incorporación se usan dispositivos de agitación habituales.

Para acelerar la disolución de los materiales de partida puede calentarse el líquido a 30 °C hasta 90 °C,
45 preferentemente a 40 °C hasta 70 °C durante la etapa de incorporación.

En la etapa i) es preferente que al menos el 5 % en peso, preferentemente al menos el 20 % en peso, de manera
más intensamente preferente al menos el 80 % en peso, de manera lo más intensamente preferente el 100 % en peso referido al contenido total de lactosa estén presentes en forma diluida en el líquido.

50 El tamaño de partícula medio de una suspensión obtenida en i) debería situarse en el intervalo entre 0,1 µm y aproximadamente 1000 µm, preferentemente entre 1 µm y 500 µm, de manera especialmente preferente entre 2 µm y 200 µm.

La solución o/y suspensión obtenida en la etapa i), que puede presentar una temperatura de 20 a 90 °C,
55 preferentemente de 20 a 70 °C, de manera más intensamente preferente de 40 a 70 °C, se atomiza a continuación en la etapa ii), por ejemplo a través de una boquilla, hasta dar gotas con un diámetro medio de 15 µm a 1250 µm, preferentemente de 20 µm a 1000 µm, de manera especialmente preferente de 40 µm a 750 µm en una atmósfera con una temperatura de 30 a 250 °C, preferentemente de aproximadamente 40 a 170 °C.

60 La presión en la atmósfera en la que se incorporan las gotas se sitúa en el intervalo de aproximadamente 0 a 1,0 bar, preferentemente de 0,003 a 0,7 bar, de manera especialmente preferente de 0,005 a 0,5 bar.

Son boquillas atomizadoras adecuadas, por ejemplo, boquillas de presión de un material, dos materiales o más
65 materiales, tales como por ejemplo boquillas de turbulencia, de chorro plano, de impacto o presión de cono hueco, boquillas neumáticas, aunque también boquillas ultrasónicas. En una forma de realización preferente se hacen funcionar boquillas de un material a una presión de boquilla de 20 a 250 bar, preferentemente de 30 a 200 bar, y

boquillas de dos o más materiales a una presión de boquilla de 0,1 a 10 bar, preferentemente de 0,3 a 5 bar.

La atomización de un líquido o/y suspensión en una atmósfera con temperatura aumentada y dado el caso presión reducida conduce a que el líquido se elimine de las gotitas al menos parcialmente. Este procedimiento se conoce en la técnica como secado por pulverización.

La solución o/y suspensión obtenida en la etapa i) se atomiza sobre partículas de derivado de celulosa y dado el caso partículas de lactosa. Las partículas de derivado de celulosa y partículas de lactosa tienen un diámetro medio de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 500 μm , preferentemente de 2 μm a 300 μm , de manera especialmente preferente de 5 μm a 200 μm .

Una relación de peso preferente del derivado de celulosa a partícula de lactosa en la etapa ii) se sitúa en el intervalo de 100/0 a 5/95, de manera especialmente preferente de aproximadamente 100/0 a aproximadamente 50/50. En una forma de realización preferente se atomiza la suspensión o/y solución obtenida en i) solo sobre partículas de derivado de celulosa (partículas de derivado de celulosa/partículas de lactosa es 100/0).

En una forma de realización pueden encontrarse las partículas de derivado de celulosa y dado el caso partículas de lactosa en una mezcladora adecuada, mientras que la solución o/y suspensión obtenida en la etapa i) se atomiza sobre las mismas. En las condiciones mencionadas anteriormente de la granulación húmeda se elimina el líquido de las gotitas al menos parcialmente mediante procedimientos de secado adecuados.

En otra forma de realización se atomiza la suspensión o/y solución obtenida en la etapa i) sobre las partículas de derivado de celulosa y dado el caso partículas de lactosa, mientras que la totalidad de las partículas de derivado de celulosa y dado el caso partículas de lactosa están presentes en un lecho fluidizado o una capa turbulenta.

La capa turbulenta es un apilamiento de partículas de derivado de celulosa y dado el caso partículas de lactosa que se mezcla mediante un flujo direccional de un gas en un estado fluidizado.

Durante la pulverización de la suspensión o/y solución contenida en la etapa i) sobre una capa turbulenta (procedimiento de granulación de capa turbulenta) están presentes las partículas de derivado de celulosa y dado el caso partículas de lactosa individuales esencialmente separadas entre sí, de modo que puede conseguirse una distribución homogénea y completa de la solución o/y suspensión obtenida en la etapa i) sobre la superficie de las partículas fluidizadas de derivado de celulosa y dado el caso partículas de lactosa. Durante el procedimiento de granulación de capa turbulenta se elimina el líquido al menos parcialmente.

En otra forma de realización se atomiza la suspensión o/y solución obtenida en la etapa i) sobre las partículas de derivado de celulosa y dado el caso partículas de lactosa, que se encuentran en una corriente de aire. En este procedimiento pueden reducirse las partes finas de las partículas para conseguir una aglomeración adicional de las partículas. Durante este procedimiento se elimina el líquido al menos parcialmente.

En la presente invención es preferente el procedimiento de granulación de capa turbulenta.

En otra forma de realización se prefiere el procedimiento de granulación húmeda.

Por regla general se ajustan la presión y la temperatura en la atmósfera de tal modo que las gotitas no están secas ya por completo antes de chocar contra las partículas de (derivado de) celulosa y dado el caso partículas de lactosa. A este respecto se consigue una distribución homogénea de la solución o/y suspensión aplicada en la etapa i) sobre las partículas de derivado de celulosa y dado el caso partículas de lactosa.

Tras la atomización de la solución o/y suspensión obtenida en la etapa i) sobre las partículas de derivado de celulosa y dado el caso partículas de lactosa puede retirarse del producto obtenido en las condiciones de atmósfera, además, líquido hasta que el contenido de líquido libre se sitúa en el granulado a < 8 % en peso, preferentemente a < 6 % en peso, en particular preferentemente a < 4 % en peso referido a la masa total del granulado.

El granulado obtenido presenta una relación de lactosa a derivado de celulosa entre aproximadamente 95/5 y 1/99, preferentemente entre 90/10 y 5/95 y de manera más intensamente preferente entre 60/40 y 40/60.

Las partículas de granulado obtenidas son preferentemente esféricas o esferoides. Una morfología de este tipo es ventajosa para las propiedades de flujo del granulado. Las partículas de granulado presentan una distribución de tamaño de partícula de d_{50} de 25 a 750 μm , preferentemente de 30 a 500 μm , de manera más intensamente preferente de 40 a 350 μm . El experto en la materia es consciente de que el tamaño de partícula del granulado puede ajustarse en amplios intervalos a través de los parámetros de procedimiento (condiciones de atmósfera, índice de pulverización, tamaño de partícula en la suspensión, tamaño de partícula de las partículas de (derivado de) celulosa o partículas de lactosa, etc.).

Con el procedimiento de acuerdo con la invención puede proporcionarse un granulado a partir de derivado de celulosa y lactosa con una elevada proporción de derivado de celulosa.

5 Se encontró que la capacidad de flujo del granulado de acuerdo con la invención está mejorada claramente frente a la capacidad de flujo de la mezcla física.

Otro objeto de la invención es un granulado que está disponible mediante el procedimiento descrito anteriormente.

10 Además, es un objeto de la presente invención una composición que comprende el granulado de acuerdo con la invención, al menos un componente farmacéuticamente activo y dado el caso coadyuvantes adicionales.

15 La relación de peso de granulado a componente farmacéuticamente activo puede variar en intervalos discretos y se sitúa preferentemente entre 99,9 y 5, de manera más intensamente preferente entre 99 y 30 (relación de peso-cociente). En otra forma de realización, la relación de peso de granulado a componente farmacéuticamente activo se sitúa entre 99,9 a 0,1 y 20 a 80.

20 La relación de peso de granulado a coadyuvantes puede variar en intervalos discretos y se sitúa por ejemplo entre 100 y 0,5, preferentemente entre 100 y 5 (relación de peso-cociente). En otra forma de realización, la relación de peso de granulado a coadyuvantes se sitúa entre 100 a 0 y 21 a 79.

25 Los coadyuvantes adecuados pueden ser, por ejemplo, lubricantes o agentes de deslizamiento, tales como por ejemplo ácido esteárico, estearato de magnesio o talco, agentes de llenado, tales como por ejemplo azúcar de leche, polvo de celulosa, celulosa microcristalina, compuestos (de derivado de) celulosa adicionales, preferentemente hidroxipropilcelulosa, o difosfato de calcio, agentes de regulación de flujo, tales como por ejemplo dióxido de silicio (Aerosil®), agentes antiestáticos, tales como por ejemplo óxido de aluminio, PEG, agentes solubilizantes, tal como por ejemplo saponina, y humectantes, tales como por ejemplo glicerina o PEG. El granulado de acuerdo con la invención puede usarse como coadyuvante de formación de comprimidos. A este respecto, el granulado de acuerdo con la invención, por un lado, puede granularse junto con el componente farmacéuticamente activo y dado el caso coadyuvantes de formación de comprimidos adicionales; por otro lado, el granulado de acuerdo con la invención puede mezclarse con un granulado que contiene el componente farmacéuticamente activo antes de que se comprima la formulación.

35 En particular, el granulado de acuerdo con la invención puede usarse como coadyuvante de formación directa de comprimidos. Para ello se mezcla el componente farmacéuticamente activo y dado el caso coadyuvantes de formación de comprimidos adicionales fácilmente con el granulado de acuerdo con la invención y se comprime directamente.

40 Se ha mostrado concretamente que mediante el granulado de acuerdo con la invención se obtiene un granulado, mediante el que puede aumentarse el contenido de derivados de celulosa en la formulación de comprimidos sin que se influya esencialmente en la capacidad de flujo de la formulación de comprimidos.

45 Esto puede explicarse, entre otros, de modo que la superficie de las partículas de lactosa o/y partículas de celulosa se modifica por el granulado de acuerdo con la invención, por lo que la tendencia a la aglomeración de las partículas se disminuye intensamente y de manera correspondiente se mejora el comportamiento de flujo del granulado o de la formulación de comprimidos.

50 Se ha mostrado que el uso del granulado de acuerdo con la invención como coadyuvante de formación de comprimidos (directa) en formulaciones de comprimidos convencionales conduce a una mejora significativa de la dureza de comprimido y de la resistencia a la abrasión, en comparación con comprimidos en cuya preparación se usan los componentes del granulado de acuerdo con la invención como componentes individuales.

55 Por tanto, la dureza de comprimido en caso de fuerza de presión comparable está aumentada por regla general en comprimidos que contienen granulado en al menos un 20 %, preferentemente en al menos un 50 % frente a comprimidos en los que los componentes de granulado están presentes como mezcla física.

La abrasión en el caso de comprimidos que contienen granulado está disminuida por regla general en caso de fuerza de presión comparable en al menos un 20 %, preferentemente en al menos un 50 % frente a comprimidos en los que los componentes de granulado están presentes como mezcla física.

60 Mediante el uso del granulado de acuerdo con la invención como coadyuvante de formación de comprimidos, en particular como coadyuvante de formación directa de comprimidos, puede ajustarse la fuerza de presión-perfil de dureza así como la fuerza de presión-perfil de resistencia frente a abrasión a la respectiva aplicación.

65 Además, se ha mostrado que con el uso del granulado de acuerdo con la invención como coadyuvante de formación de comprimidos (directa) puede controlarse el perfil de liberación de un componente farmacéuticamente activo.

De una liberación retardada del componente farmacéuticamente activo es responsable en particular la proporción de derivado de celulosa en la formulación (véase arriba). Debido al contenido, ajustable en amplios intervalos, de derivado de celulosa en el granulado y correspondientemente en la formulación de comprimidos puede ajustarse la liberación de un componente farmacéuticamente activo sin que una formulación de comprimidos que fluye mal haga
 5 que un procedimiento de formación directa de comprimidos sea imposible. En particular es adecuado el granulado de acuerdo con la invención para el uso en formulaciones de liberación sostenida.

Figuras

- 10 La Figura 1 muestra la influencia de la fuerza de presión en la dureza de comprimido en los ejemplos A y B.
 La Figura 2 muestra la influencia de la fuerza de presión en la abrasión en los ejemplos A y B.
 15 La Figura 3 muestra la influencia de la fuerza de presión en la dureza de comprimido en los ejemplos C y D.
 La Figura 4 muestra la influencia de la fuerza de presión en la abrasión en los ejemplos C y D.
 La Figura 5 muestra la influencia de la fuerza de presión en la dureza de comprimido en los ejemplos W1 - W3.
 20 La Figura 6 muestra la liberación de teofilina a partir de los comprimidos W1 - W3 en función del tiempo.
 La Figura 7a muestra una imagen (SEM) de microscopio electrónico de barrido de la mezcla física B0.
 La Figura 7b muestra una imagen SEM del granulado B1.
 25 La Figura 8 muestra la distribución de tamaño de partícula del granulado B1.
 La Figura 9 muestra el comportamiento de flujo del granulado B1 (embudo Ericksen modelo 321, 6 mm de abertura de embudo).
 30 La Figura 10 muestra la liberación de metformina HCl a partir de los comprimidos M1-M3 en función del tiempo en 0,1 M de HCl.
 La Figura 11 muestra la liberación de metformina HCl a partir de los comprimidos M1-M3 en función del tiempo en tampón de acetato (pH 4,5) USP.
 35 La Figura 12 muestra la liberación de metformina HCl a partir de los comprimidos M1-M3 en función del tiempo en 0,05 M de tampón de fosfato (pH 6,8) USP.

40 Ejemplos

1. Procedimientos de medición

- Los tamaños de partícula indicados se determinaron de acuerdo con la Farmacopea Europea con tamiz vibratorio.
 45 El índice de Carr se calcula de acuerdo con $C = 100 [(V_B - V_T)N_B]$, siendo V_B el volumen aparente a granel y V_T el volumen de masa apisonada, y es una medida para la compresibilidad.
 Siempre y cuando no se indique algo diferente, la capacidad de flujo de las formulaciones, la resistencia a la abrasión de los comprimidos, la dureza de comprimido, el volumen aparente a granel y la densidad de masa apisonada se determina por medio de la Farmacopea Europea (PH. Eur).
 50 La liberación se determina con aparato II (Erweka, Alemania DT 808 LH). Los ensayos tienen lugar en 1000 ml 0,01 M de HCl, 0,05 M de tampón de fosfato (pH 6,8) [preparado según la Convención de la Farmacopea de Estados Unidos (USP)] o tampón de acetato (pH 4,5) [USP] a una revolución de 50 U/min. La medición cuantitativa del principio activo liberado se efectúa mediante espectroscopia UV.
 55 (Las distribuciones de) los tamaños de partícula se miden con un Sympatec Helios (H1511) en el intervalo de medición R50,5/4,5 ...875 μm con el uso de un sistema de dispersión Sympatec Rhodos. La presión de dispersión asciende a 0,5 bar. Para el suministro se usa una unidad de vibración VIBRI (altura de embudo de 2,5 mm, potencia 60 %).
 60

2. Preparación del granulado

Ejemplo A (Granulac 70: HPMC = 50:50)

- 5 62,5 g de una solución de lactosa acuosa al 40% (25 g de lactosa; Granulac 70, Meggle, Wasserburg) se atomizan
en un granulador de lecho fluidizado de Hüttlin Mycrolab sobre 50 g de partículas de HPMC (Benecel K 4 M Pharm
CR, Hercules) y 25 g de lactosa (Granulac 70, Meggle, Wasserburg). Las condiciones de granulación se indican en
la tabla 1. La muestra de referencia, en la que están presentes los componentes de granulado correspondientes
como mezcla física, se denomina con el número de muestra A0. Las condiciones de granulación se engloban en la
10 tabla 1.

Tabla 1: Parámetros de granulación

Muestra	Corriente de aire de entrada [m ³ /h]	Temperatura de entrada [°C]	Temperatura ambiental	Presión de boquilla [bar]	Presión ambiental [bar]	Índice de pulverización [g/min]
A1	17	80	48-52	0,4	0,11	1,8
A2	17	70	42-46	0,4	0,11	2,2
B1	16	80	52-54	0,41	0,2	2,4
C1	17	80	52-54	0,4	0,1-0,2	2,8
C2	17	80	50-53	0,4-0,5	0,11-0,15	2,2
C3	15	68	41-43	0,4	0,11	3,6
C4	17	46	33-35	0,4	0,11	1,9
D1	13,5	80	52-55	0,45	0,2	2,2

Ejemplo B (Granulac 140: HPMC = 50:50)

5 62,5 g de una solución de lactosa acuosa al 40% (25 g de lactosa; Granulac 140, Meggle, Wasserburg) se atomizan en un granulador de lecho fluidizado de Hüttlin Mycrolab sobre 50 g de partículas de HPMC (Benecel K 4 M Pharm CR, Hercules) y 25 g de lactosa (Granulac 140, Meggle, Wasserburg). Las condiciones de granulación se indican en la tabla 1. La muestra de referencia, en la que están presentes los componentes de granulado correspondientes como mezcla física, se denomina con el número de muestra B0. Las condiciones de granulación se engloban en la tabla 1.

10 Ejemplo C (Granulac 70: HPMC = 40:60)

15 62,5 g de una solución de lactosa acuosa al 40% (25 g de lactosa; Granulac 70, Meggle, Wasserburg) se atomizan en un granulador de lecho fluidizado de Hüttlin Mycrolab sobre 60 g de partículas de HPMC (Benecel K 4 M Pharm CR Hercules) y 15 g de lactosa (Granulac 70, Meggle, Wasserburg). Las condiciones de granulación se indican en la tabla 1. La muestra de referencia, en las que están presentes los componentes de granulado correspondientes como mezcla física, se denomina con el número de muestra C0. Las condiciones de granulación se engloban en la tabla 1.

Ejemplo D (Granulac 140: HPMC = 40:60)

20 62,5 g de una solución de lactosa acuosa al 40% (25 g de lactosa; Granulac 140, Meggle, Wasserburg) se atomizan en un granulador de lecho fluidizado de Hüttlin Mycrolab sobre 60 g de partículas de HPMC (Benecel K 4 M Pharm CR Hercules) y 15 g de lactosa (Granulac 140, Meggle, Wasserburg). Las condiciones de granulación se indican en la tabla 1. La muestra de referencia, en la que están presentes los componentes de granulado correspondientes como mezcla física, se denomina con el número de muestra D0. Las condiciones de granulación se engloban en la
25 tabla 1.

Las propiedades de los granulados obtenidos así como de los materiales de partida se exponen en la tabla 2.

Tabla 2: Propiedades de polvo y de granulado

Muestra	Tamaño de partícula [µm]									Densidad [g/l]		Índice de Carr [%]	Capacidad de flujo [s/100 g]		
	< 63	63-100	100-150	150-180	180-250	250-355	355-500	500-630	> 630	Densidad aparente a granel	Densidad de masa apisonada		d= 10 mm	d= 15 mm	d= 25 mm
Benecef K 4 M Pharm CR	44,16	34	18,84	1,92	0,94	0,19	0,08	0,05	0,05	345	475	∞	∞	∞	
Granulac 70	8,98	26,91	30,06	15,13	17,8	1,4	0,23	0,04	0,04	699	877	∞	∞	2,3	
Granulac 140	11,24	26,64	32,94	22,51	6,33	0,47	0,27	0,08	0,05	613	862	∞	∞	∞	
A0	23,3	26,75	29,72	11,42	8,28	0,98	0,51	0,16	0,12	463	606	∞	∞	7,53	
A1	12,14	26,65	35,12	15,06	10,46	1,14	0,17	0,12	0,2	467	575	21,47	21,47	6,83	
A2	11,63	24,07	32,81	15,24	13,37	2,05	0,56	0,3	0,88	459	568	22,2	22,2	6,93	
BO	32,69	36,06	24,57	4,28	1,92	0,46	0,26	0,21	0,12	467	641	∞	∞	∞	
B1	23,44	27,83	24,04	7,79	6,77	2,91	1,44	0,92	5,58	478	578	n/a	n/a	n/a	
CO	26,86	27,99	28,08	9,27	6,88	0,91	0,28	0,11	0,1	439	571	∞	∞	8,83	
C1	10,5	21,23	32,18	15,7	17,17	3,7	0,38	0,04	0,1	397	469	n/a	n/a	n/a	
C2	10,41	21,94	32,44	16,3	16,48	2,64	0,44	0,2	0,25	413	478	24,3	24,3	7,53	
C3	13,36	21,97	27,62	14,57	17,67	4,91	0,63	0,05	0,09	422	510	24,37	24,37	7,5	
C4	8,7	19,43	31,18	19,5	19,01	1,91	0,15	0,1	0,6	394	467	23,47	23,47	8,07	
DO	36,69	34,86	22,68	4,11	1,82	0,46	0,11	0	0,1	435	602	∞	∞	∞	
D1	27,04	29,15	22,28	6,58	6,79	4,07	1,55	0,5	3,11	457	578	n/a	n/a	n/a	
n/a ... no aplicable															

Ejemplo E (Granulac 200:HPMC = 60:40)

90 l de agua se calientan en un recipiente para preparación hasta 80 °C +/- 10 °C y a continuación se disuelven 60 kg de lactosa (por ejemplo, Granulac 200) en él. En un granulador (por ejemplo, Fielder Aeromatic) se mezclan 100 kg de Benececel (K 4 M Pharm CR, Hercules) y 90 kg de lactosa (Granulac 200) durante aproximadamente 5 min mediante insuflación de aire. A continuación se efectúa la pulverización de la solución de lactosa con un promedio de 90 l/h (presión del aire de atomización 3 bar). A una temperatura de suministro de aire de 120 +/- 10 °C. Tras la finalización de la etapa de granulación se efectúa el secado del granulado a una temperatura de suministro de aire de 130 +/- 10 °C. Se seca hasta que la temperatura de aire de escape alcanza al menos 85 °C.

3. Preparación de los comprimidos

3.1. Comprimidos sin principio activo

3.1.1 Formulación con granulado

Los granulados obtenidos (ejemplos A E) se mezclan en una mezcladora Turbula (empresa Bachofen WAB T2F) durante 5 minutos. A continuación se añade estearato de magnesio en la relación de peso 99,5 : 0,05 y se mezcla durante un minuto más. A partir de la mezcla obtenida se forman entonces comprimidos.

3.1.2 Formulación con mezcla física

Los componentes expuestos en la tabla 3 (excepto estearato de magnesio) se mezclan entre sí en la relación de peso respectiva en una mezcladora Turbula (empresa Bachofen WAB T2F) durante 5 minutos. A continuación se añade estearato de magnesio y se mezcla a su vez durante un minuto. A partir de la formulación obtenida se forman comprimidos a continuación.

Tabla 3: Composición de los comprimidos sin principio activo (mezcla física)

Sustancia	Formulación			
	A 0	B 0	C 0	D 0
Benececel K 4 M Pharm CR	49,75%	49,75%	59,75%	59,75%
Granulac 70	49,75%		39,75%	
Granulac 140		49,75%		39,75%
Estearato de magnesio	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%

3.2 Comprimidos con principio activo teofilina

Los componentes expuestos en la tabla 4 (excepto estearato de magnesio) se mezclan en la respectiva relación de peso en una mezcladora Turbula (empresa Bachofen WAB T2F) durante 5 minutos. A continuación se añade estearato de magnesio y se mezcla a su vez durante un minuto. A partir de la mezcla obtenida se forman comprimidos a continuación.

Tabla 4: Formulación de comprimidos con el principio activo teofilina

Sustancia	W1*	W2*	W3*
Teofilina	24,5 %	24,5 %	24,5 %
Benececel K 4 M Pharm CR	30 %		
MCC			
Granulado E		75 %	50 %
Flowlac 90	45 %		25 %
Estearato de magnesio	0,5 %	0,5 %	0,5 %
* Compresión directa			

En la tabla 5 se engloba la propiedad de fluidez de las formulaciones con el principio activo teofilina.

Solo las dos formulaciones con el granulado de acuerdo con la invención W2 y W3 cumplen la exigencia de formulaciones directamente comprimibles por lo que respecta a las propiedades de flujo.

Tabla 5: Propiedad de fluidez de la formulación con principio activo teofilina

Formulación	Cantidad de derrame s/100 g en la abertura de embudo	
	d=10 mm	d=15 mm
W1	-*	-*
W2	29	9
W3	24	8
-* La formulación no fluye por el embudo		

5

3.3 Comprimidos con principio activo metformina HCl

Los componentes expuestos en las muestras M1 y M3 (tabla 6) (excepto el estearato de magnesio) se mezclan en la respectiva relación de peso en una mezcladora Turbula durante 5 minutos. El estearato de magnesio se añade y se mezcla a su vez durante un minuto.

10

La mezcla obtenida se comprime directamente a continuación a la presión de compresión indicada en la tabla 6.

15

Para la comparación se somete en la muestra M2 en primer lugar la mezcla física compuesta por HPMC (Benecel), Granulac 200 (Standardware para granulación húmeda) y principios activos a una granulación húmeda antes de que el granulado obtenido se mezcle con estearato de magnesio y se comprima hasta dar comprimidos. Las durezas de comprimido respectivas se indican en la tabla 6.

Tabla 6

Muestra	M1		M2		M3	
	%	mg	%	mg	%	mg
Sustancia						
Metformina HCL	50,0	500	50,0	500,0	50,0	500
Compuesto de HPMC granulado B1	49,5	495			43,5	435
HPMC (Benecel)			24,75	247,5		
Granulac 200			24,75	24,75		
Klucel EXF					5,0	50
Aerosil					1,0	10
Estearato de magnesio	0,5	5	0,5	5	0,5	5
Total	100	1000	100	1000	100	1000
Preparación	Compresión directa		Granulación húmeda		Compresión directa	
Presión de compresión (KN)	27		29		28	
Dureza de comprimido (N)	45		54		87	

20

Como se deduce de la tabla 6, los comprimidos M1 comprimidos directamente muestran aproximadamente la misma dureza de comprimido que los comprimidos M2 de la mezcla física, que tienen que prepararse durante la etapa intermedia de la granulación húmeda. Una formación directa de comprimidos de la mezcla física M2 no es posible.

25

Mediante la sustitución parcial del granulado B1 por los agentes ayudantes adicionales Klucel EXF (hidroxipropilcelulosa) y Aerosil puede conseguirse además un claro aumento de la dureza de comprimido (y con ello de la resistencia a la abrasión) frente a M1 o M2. La formulación M3 puede comprimirse directamente sin problemas.

30

3.4 Formación de comprimido

La formación de comprimido se efectúa sobre una Korsch EK 0, Alemania (punzón de pastilla: oblongo 22 x11 mm peso de comprimido 1000 mg)

3.5 Resultados

- 5 En las Figuras 1 y 3 está trazada la dureza de comprimido de los ejemplos A a D en función de la fuerza de presión. Todos los ejemplos en los que el granulado de acuerdo con la invención se usó como coadyuvante de formación directa de comprimidos durante la formación de comprimido tienen una dureza de comprimido mayor en comparación con comprimidos que se prepararon en las mismas condiciones, aunque con la mezcla física de los componentes de granulado.
- 10 En las Figuras 2 y 4 está trazada la resistencia a la abrasión de los comprimidos A a D en función de la fuerza de presión. Todos los ejemplos en los que el granulado de acuerdo con la invención se usó como coadyuvante de formación directa de comprimidos durante la formación de comprimido muestran menos abrasión en comparación con los comprimidos que se prepararon en las mismas condiciones, aunque con la mezcla física de los componentes de granulado.
- 15 En la Figura 5 está trazada la dureza de comprimido de los ejemplos W1 a W3 en función de la fuerza de presión. El rendimiento de dureza mayor se alcanza con el granulado E en la formulación de principios activos. Mediante la adición de lactosa (W3) secada por pulverización puede modificarse la dureza.
- 20 En la Figura 6 está representada la liberación de teofilina a partir de los comprimidos W1 a W3 a lo largo del tiempo. Los comprimidos se añadieron para ello a 0,05 de una solución de tampón de fosfato molar con un valor de pH de 6,8. De la Figura 6 puede desprenderse que el granulado conduce a una liberación retardada del principio activo frente a la mezcla física. Mediante la adición de coadyuvantes adicionales, tal como por ejemplo de lactosa (W3) secada por pulverización, puede modificarse el perfil de liberación.
- 25 La Figura 7 muestra imágenes SEM de la mezcla física B0 (Figura 7a) en comparación con el granulado de acuerdo con la invención B1 (Figura 7b). De las imágenes se desprende que mediante el granulado de acuerdo con la invención los materiales de partida de partes finas de acuerdo con la mezcla física se conforman hasta dar granos de granulado esferoidales más grandes.
- 30 La distribución de tamaño de partícula en el granulado B1 está representada en la Figura 8. De ahí se deduce un valor de d_{50} de aproximadamente 200 μm .
- 35 La Figura 9 reproduce el comportamiento de flujo del granulado B1. A este respecto, está trazada la cantidad de granulado derramada a partir del embudo a lo largo del tiempo. La composición física B0 correspondiente no puede medirse, ya que la formulación obstruye completamente el embudo.
- 40 En las Figuras 10 a 12 están representados gráficamente los resultados de los ensayos de liberación de metformina a partir de los comprimidos M1 a M3. Los ensayos de liberación se efectuaron en cada caso en 0,1 M de HCl así como en un tampón de acetato o fosfato. Como se desprende de los gráficos, los comprimidos M1 a M3 muestran un perfil de liberación comparable. No pueden observarse diferencias en el perfil de liberación entre la compresión directa (M1, M3) y la muestra M2 preparada a través del procedimiento de granulación húmeda.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de un granulado que comprende las etapas
- 5 i) suspender o/y al menos disolver parcialmente lactosa en un líquido, seleccionado de agua o un disolvente orgánico, y
ii) atomizar la solución o suspensión obtenida en i) en una atmósfera con una temperatura de 30-250 °C sobre partículas de derivado de celulosa y dado el caso partículas de lactosa, eliminándose el líquido al menos parcialmente.
- 10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado por que** la lactosa está seleccionada del grupo compuesto por monohidrato de lactosa y lactosa libre de agua, en particular monohidrato de lactosa.
- 15 3. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizado por que** el derivado de celulosa está seleccionado del grupo compuesto por celulosa, cuyos grupos hidroxilo independientemente entre sí están al menos parcialmente alquilados, hidroxialquilados, sulfonados, carboxialquilados o/y xantogenados, en particular hipromelosa (HPMC), ftalato de hipromelosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa, etilcelulosa (EC), carboximetilcelulosa (CMC), carboxietilcelulosa (CEC) o/y sus sales de sodio o/y calcio.
- 20 4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por que** la solución o suspensión se atomiza en la etapa ii) a través de una boquilla hasta dar gotitas con un diámetro medio de 15 a 1250 µm.
5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por que** la solución o suspensión se atomiza en una atmósfera con una temperatura de 40 - 170 °C, en la que rige en particular una presión de 0 - 1,0 bar, preferentemente de 0,003 - 0,7 bar.
- 25 6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado por que** las partículas de derivado de celulosa o/y las partículas de lactosa tienen un diámetro medio de 1 µm a 500 µm.
- 30 7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado por que** la relación de las partículas de derivado de celulosa a partículas de lactosa en la etapa ii) se sitúa en el intervalo de 100/0 a 5/95.
8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado por que** el líquido se elimina al menos parcialmente a través de un procedimiento de secado por pulverización, un procedimiento de granulación de capa turbulenta o un procedimiento de granulación húmeda.
- 35 9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado por que** la totalidad de las partículas de derivado de celulosa y dado el caso partículas de lactosa están presentes en un lecho fluidizado o una capa turbulenta.
- 40 10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado por que** el granulado obtenido presenta una relación de lactosa/derivado de celulosa entre 95/5 a 1/99, preferentemente 90/10 a 5/95, situándose el contenido de líquido en el granulado en particular a < 8 % en peso referido a la masa total del granulado.
- 45 11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizado por que** el granulado presenta una morfología esférica o esferoide, en particular con una distribución de tamaño de partícula de d_{50} de 25 - 750 µm.
12. Granulado obtenible mediante un procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 11.
- 50 13. Composición que comprende granulado según la reivindicación 12, al menos un componente farmacéuticamente activo y dado el caso coadyuvantes adicionales, en particular lubricantes, agentes de llenado, aglutinantes, agentes de deslizamiento, agentes de regulación de flujo, agentes antiestáticos, agentes solubilizantes y humectantes.
14. Uso del granulado según la reivindicación 12 como coadyuvante de formación de comprimidos o coadyuvante de formación directa de comprimidos.
- 55

Figura 1

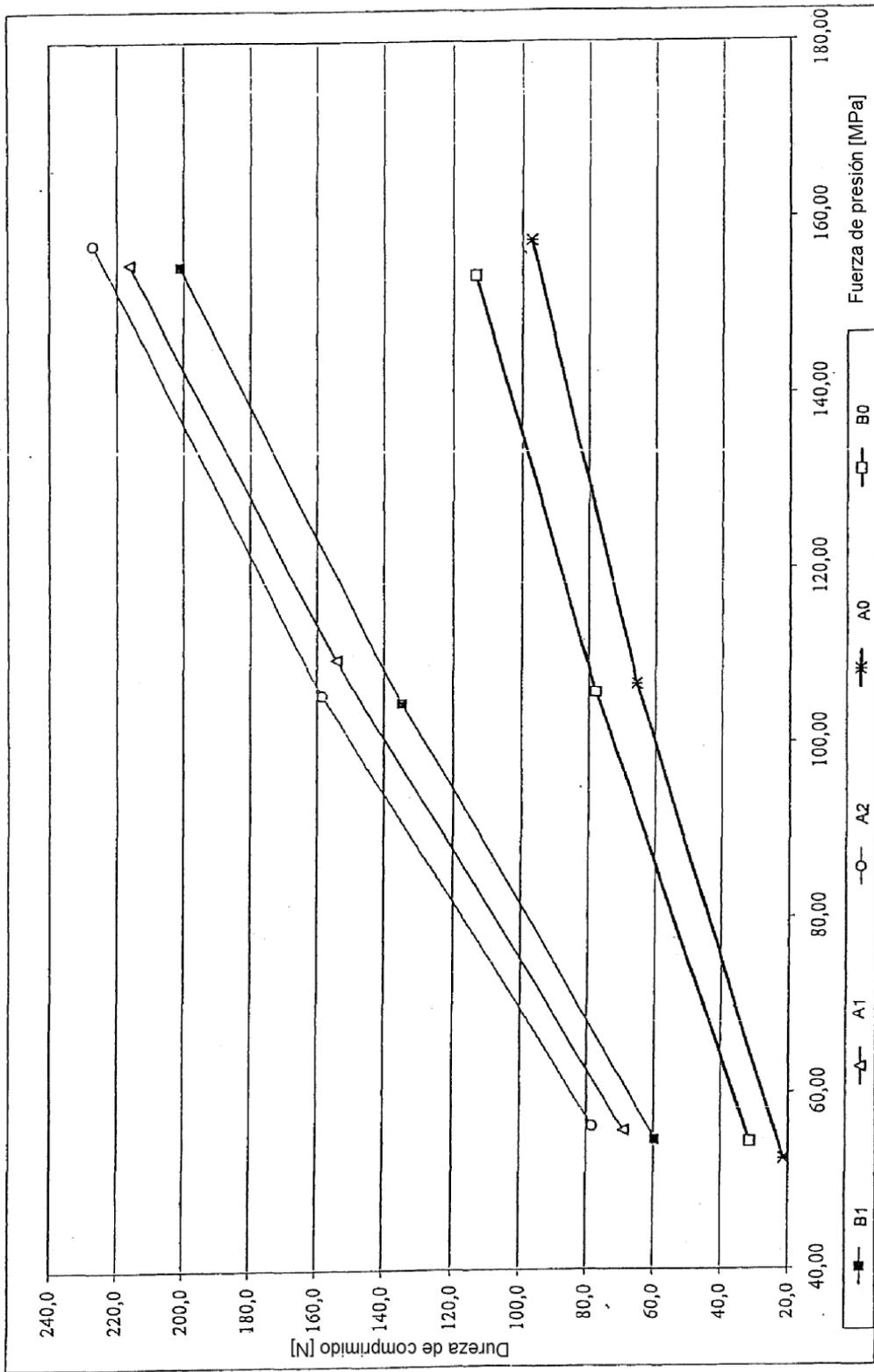


Figura 2

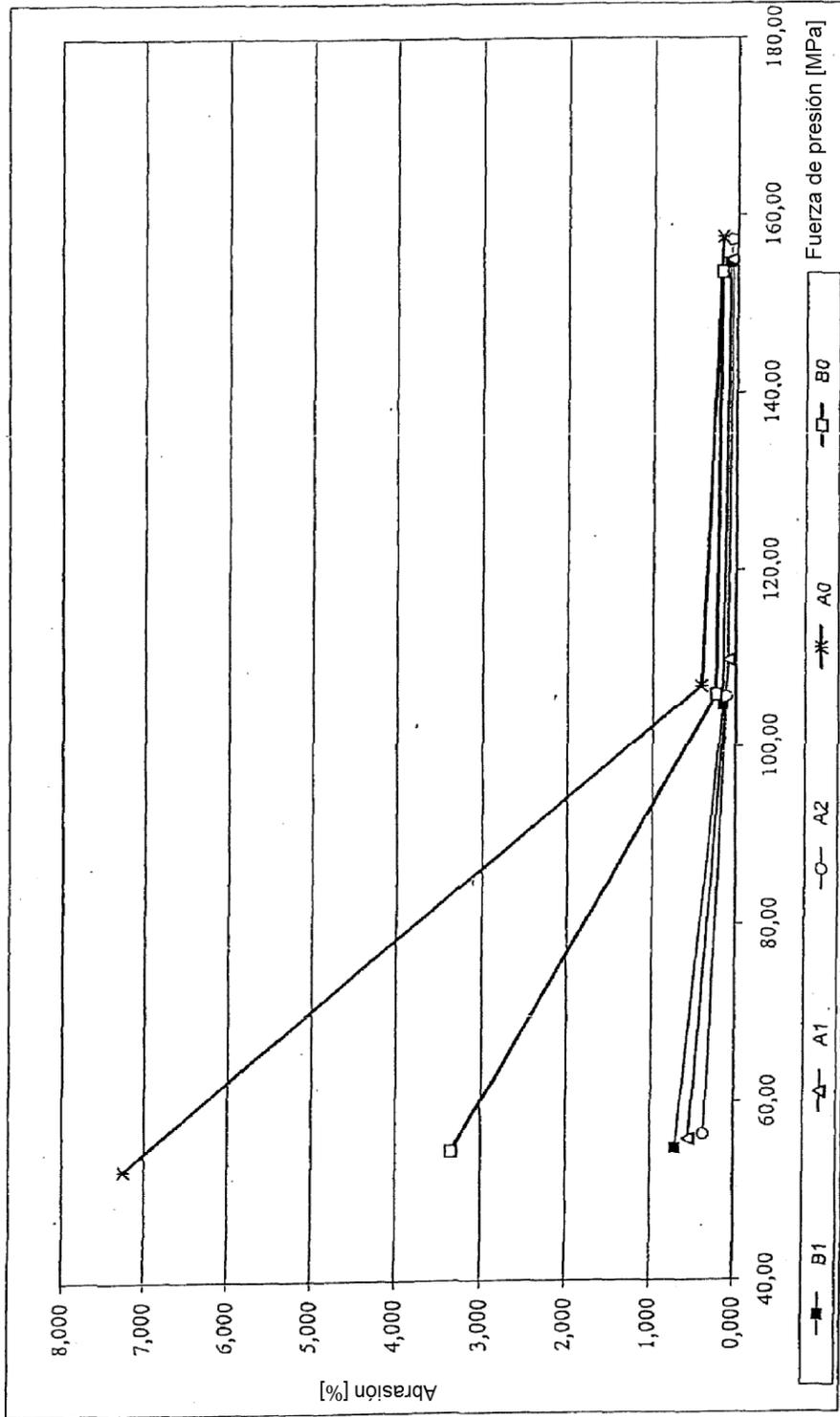


Figura 3

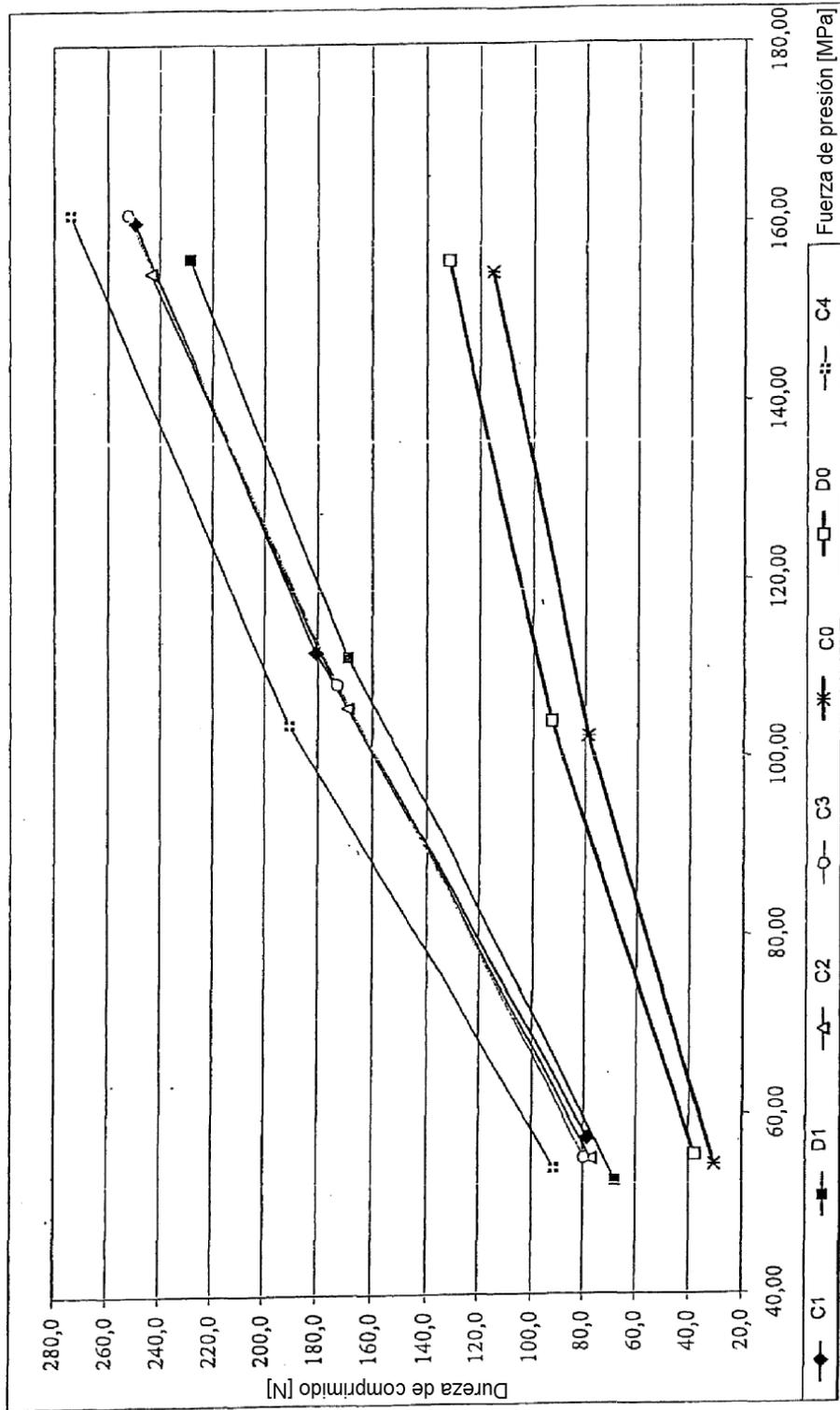


Figura 4

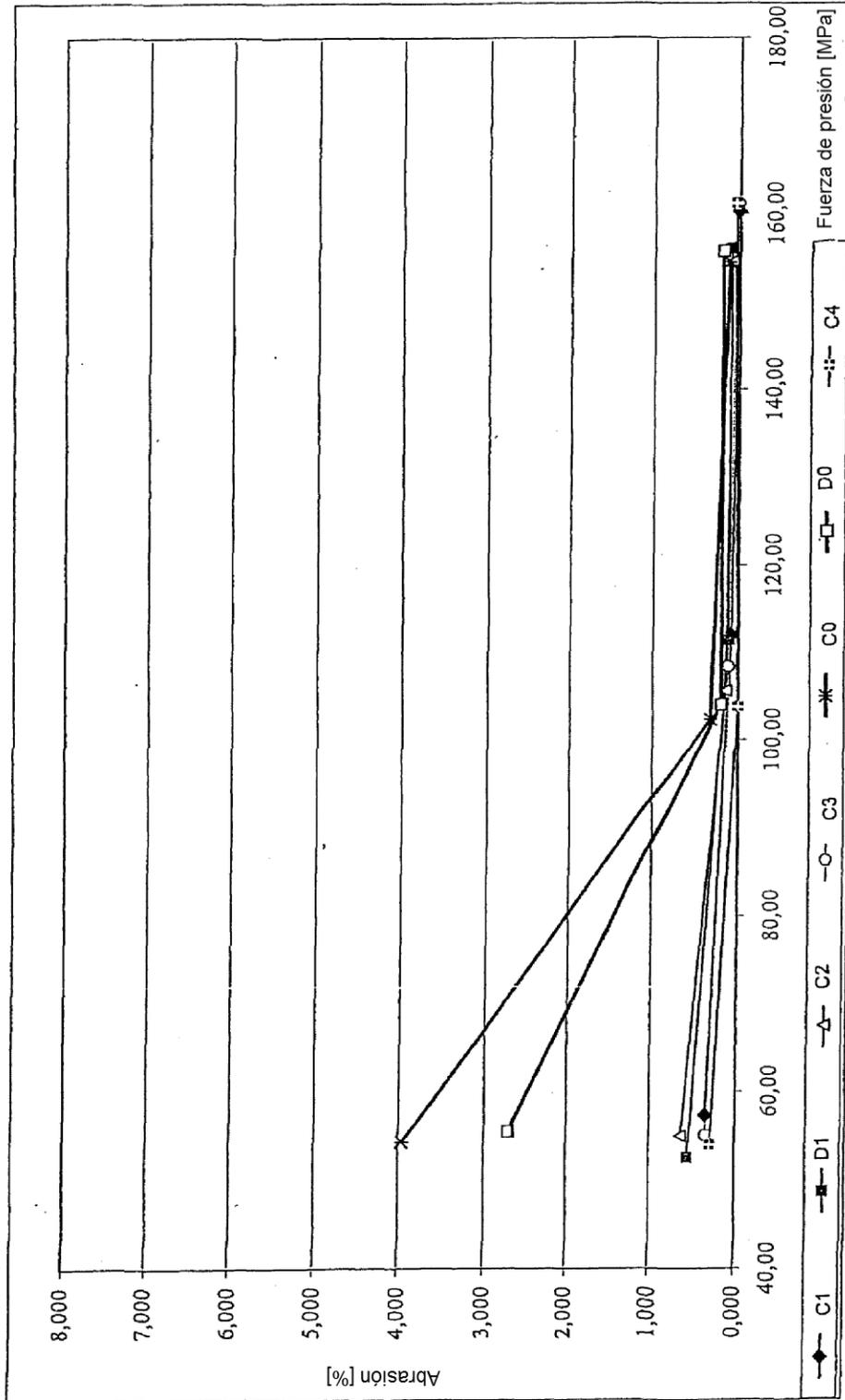


Fig. 5

Perfil fuerza de presión-dureza

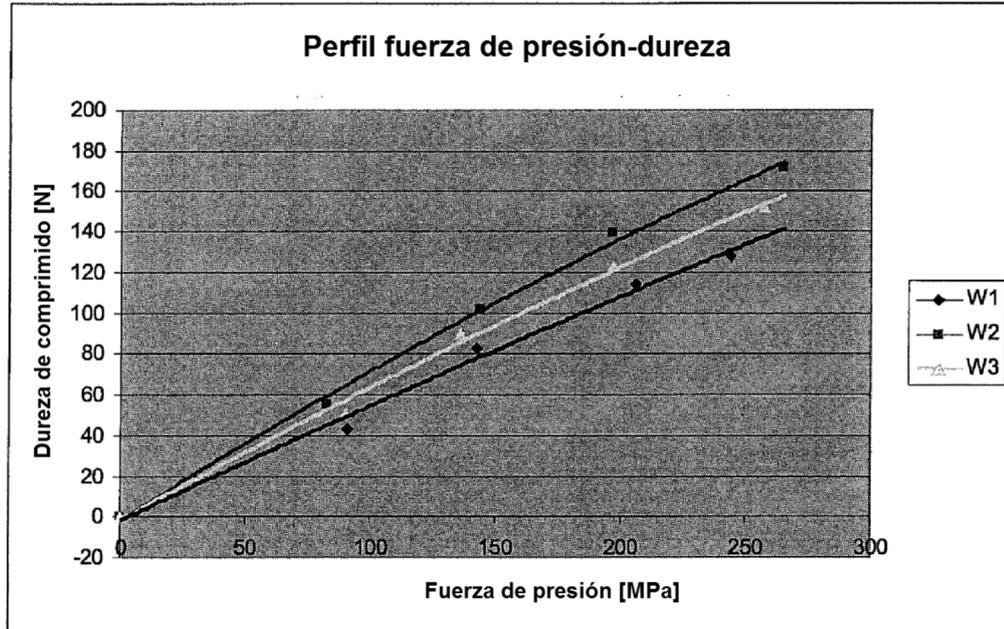


Fig. 6

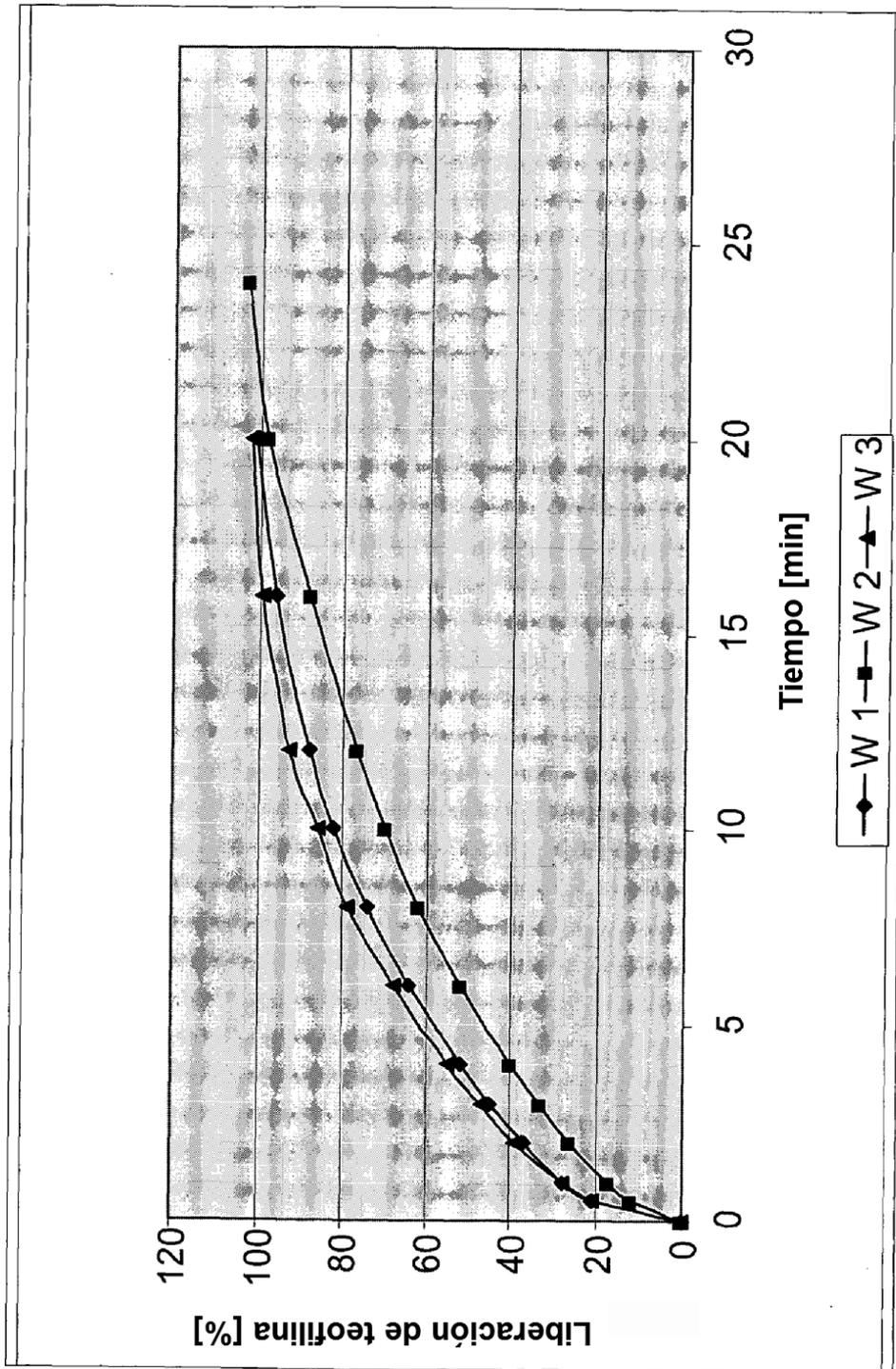


Fig. 7a



Fig. 7b

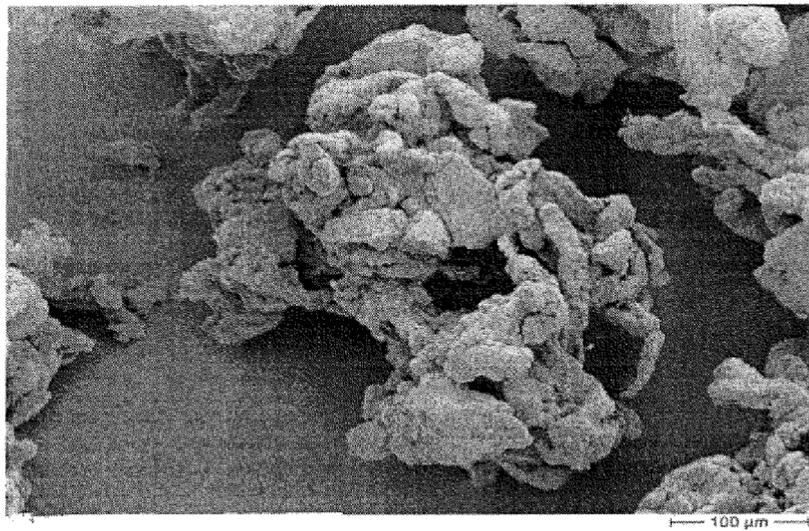
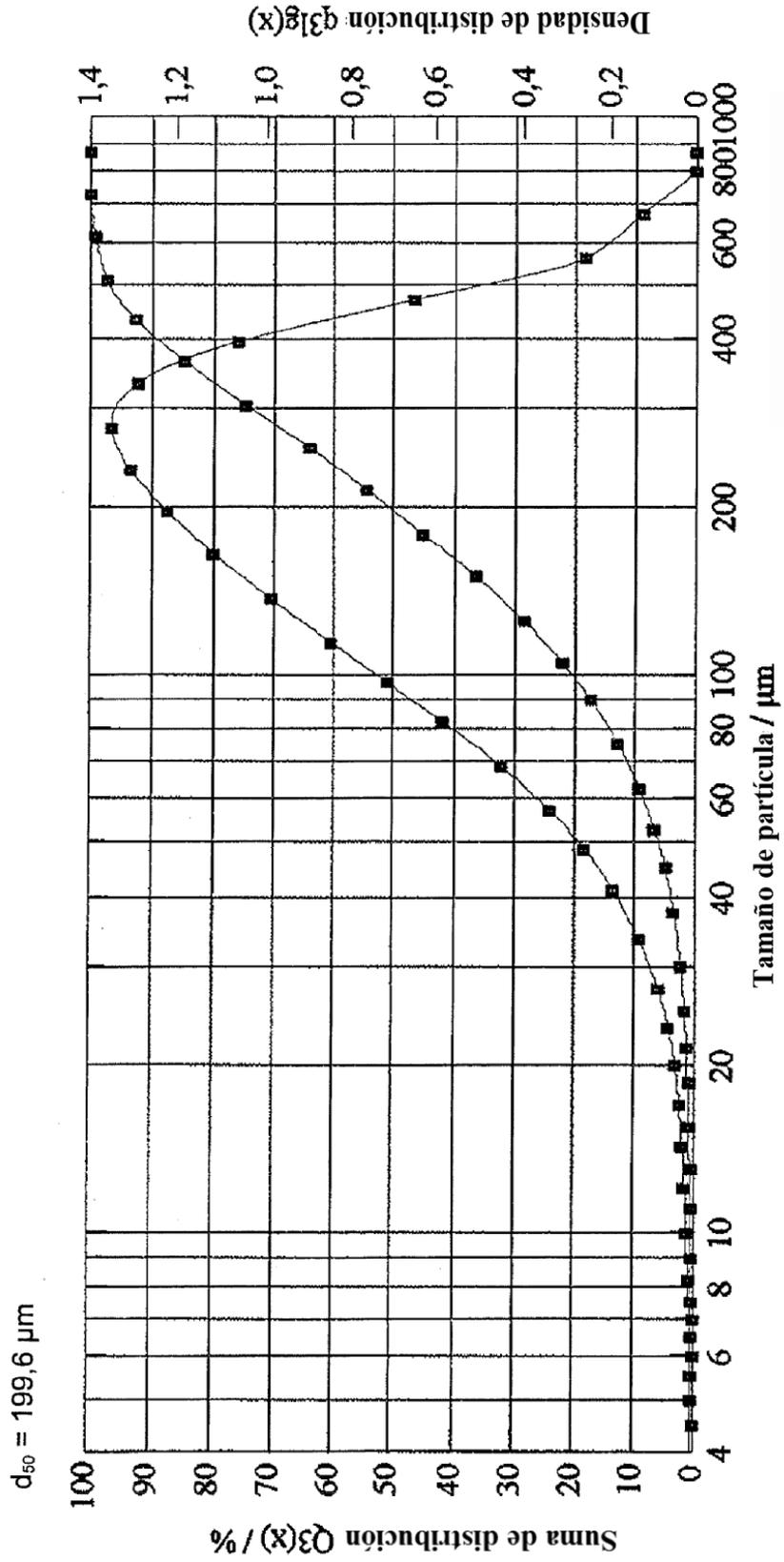


Fig. 8



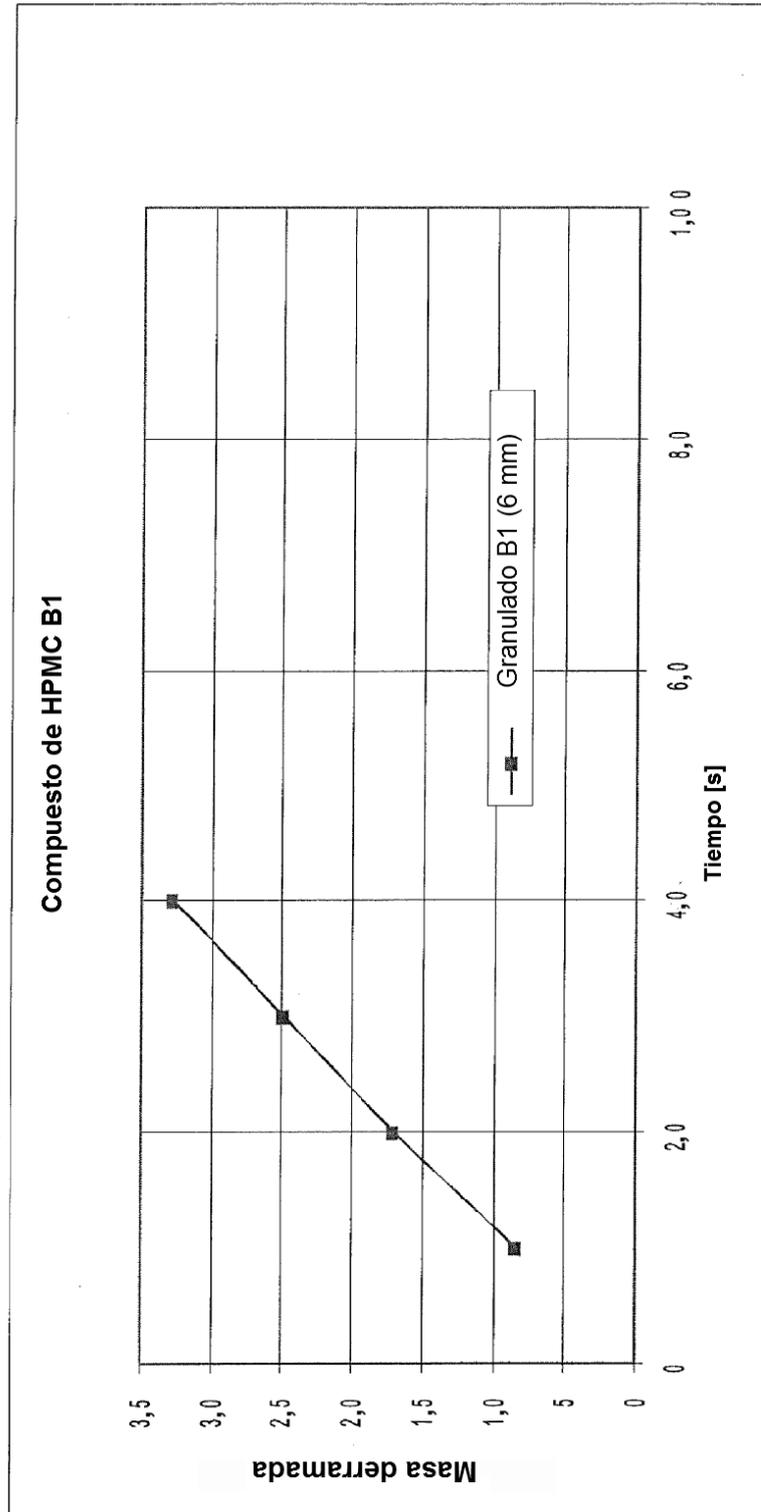
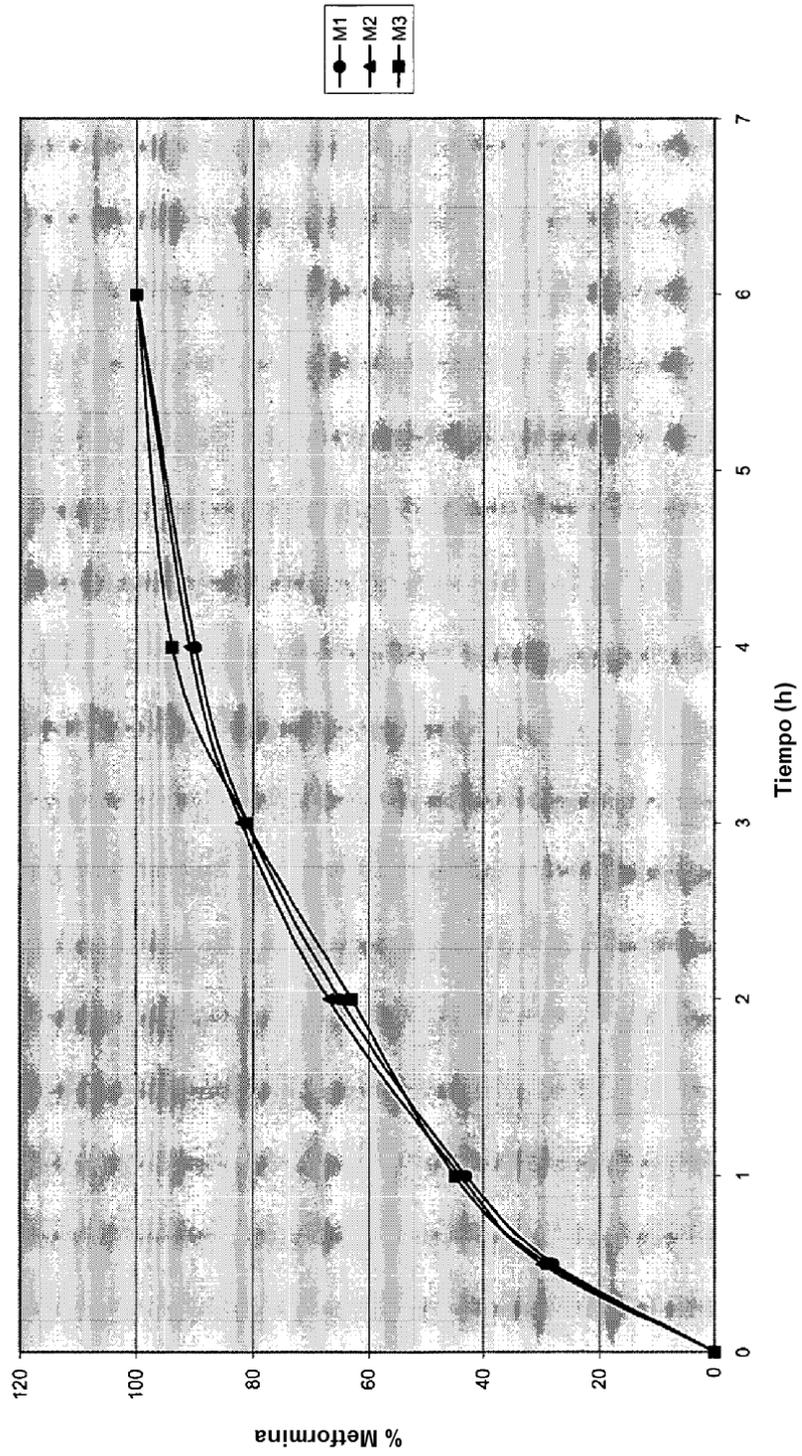


Fig. 9

Fig. 10

Liberación de metformina (0,1 M de solución de HCl)



Liberación de metformina (tampón de acetato pH 4,5 USP)

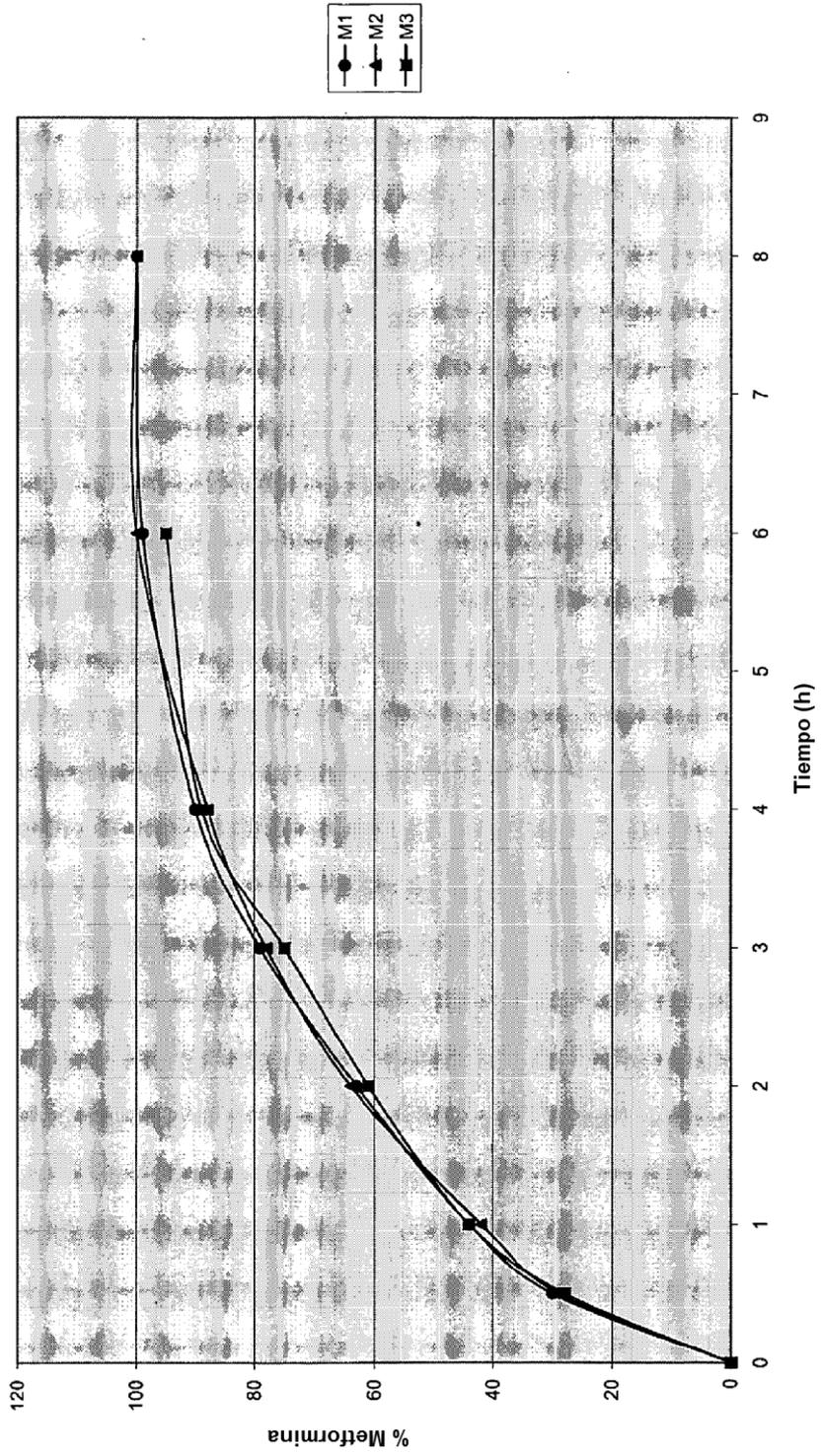


Fig. 11

Liberación de metformina (0,05 M de tampón de fosfato pH 6,8 USP)

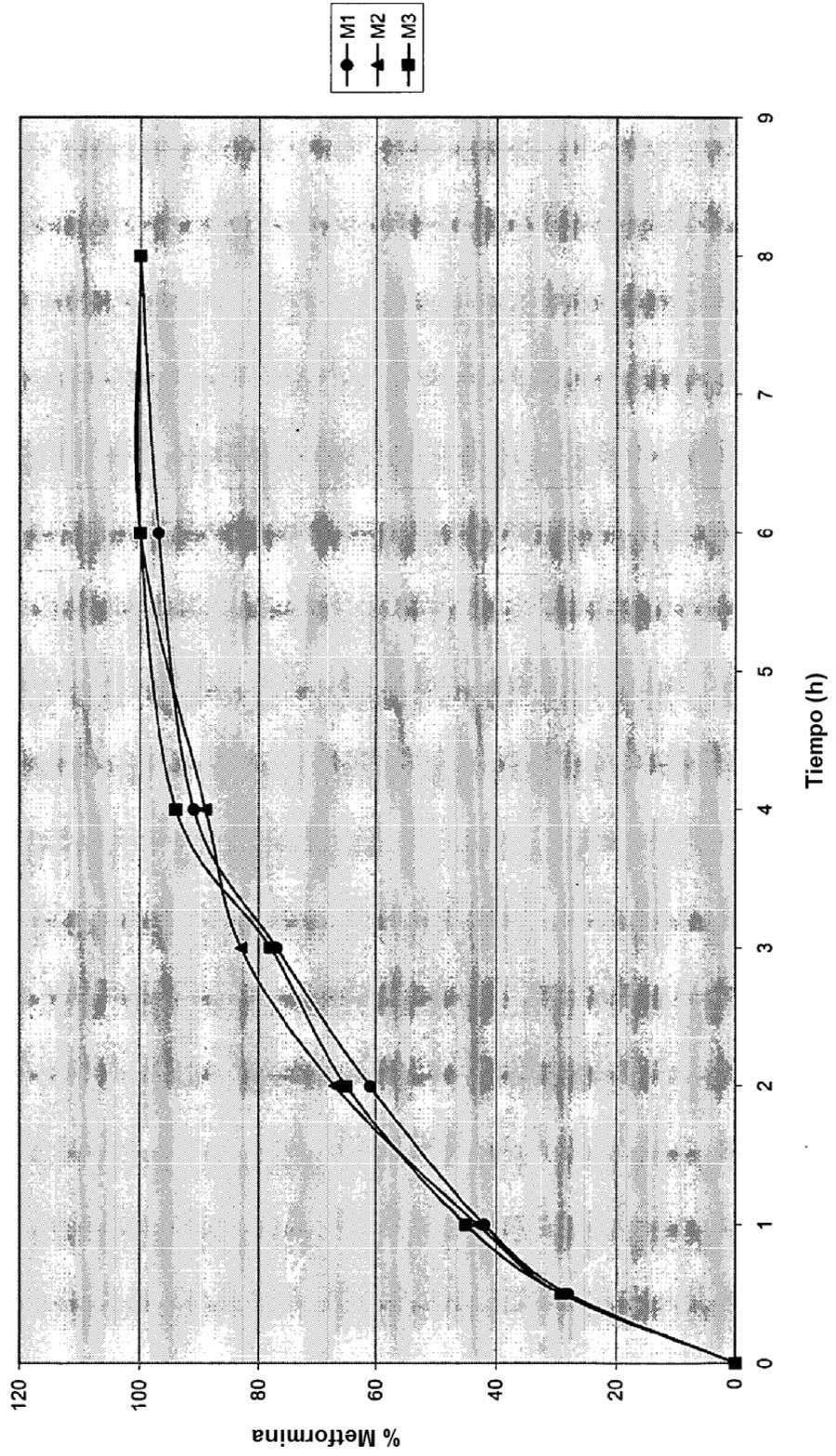


Fig. 12