

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 547**

51 Int. Cl.:

A61K 9/22 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)
A61K 31/194 (2006.01)
A61K 36/889 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.09.2012 PCT/PH2012/000013**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.04.2014 WO14051443**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2012 E 12885562 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017 EP 2900222**

54 Título: **Método para producir un comprimido de matriz de cera-citrato de potasio de liberación prolongada**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.10.2017

73 Titular/es:
UNITED LABORATORIES, INC. (100.0%)
66 United Street
Mandaluyong City 1550, PH

72 Inventor/es:
MENDOZA, WENDELL, G.;
SANTOS, RITA JOSEFINA M.;
SINGH, EULOGIO, C. y
DEE, KENNIE U.

74 Agente/Representante:
ELZABURU, S.L.P

ES 2 639 547 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 un comprimido de matriz de cera-citrato de potasio de liberación prolongada

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 El citrato de potasio se usa clínicamente para tratar cálculos renales alcalinizando el pH urinario y aumentando la concentración urinaria de citrato. Sin embargo, su eficacia terapéutica está limitada por sus complicaciones gastrointestinales tales como irritación y ulceraciones. Los comprimidos de liberación prolongada de citrato de potasio podrían minimizar estos efectos secundarios y se ha demostrado que conducen a una elevación sostenida del pH urinario y la concentración de citrato (Pak et al., 1984).

10 Se han encontrado dificultades considerables en la preparación de comprimidos de matriz de liberación prolongada que contienen citrato de potasio. El citrato de potasio es muy soluble en agua y la dosis requerida es muy alta. La única manera de extender la liberación del comprimido de citrato de potasio, manteniendo el tamaño del comprimido aceptable para la deglución, es utilizar una matriz de cera hidrófoba, en la que la cantidad total de ingredientes inactivos es inferior al 25% p/p.

15 Mission Pharmacal (San Antonio, TX, EUA) vende un comprimido de citrato de potasio de liberación prolongada, Urocit-K, en tres concentraciones: comprimidos de 5 meq, 10 meq y 15 meq. La dosis diaria de Urocit-K es 30-60 meq, que requiere 6-12 comprimidos de los 5-meq, 3-6 comprimidos de los 10 meq, y 2-4 comprimidos de los 15 meq. Urocit-K es un comprimido de matriz de cera que contiene citrato de potasio, cera de carnauba como agente de liberación prolongada y estearato de magnesio como lubricante.

20 Cuando el contenido de fármaco es bajo, la cera de carnauba puede mezclarse en seco con el fármaco y otros ingredientes inactivos antes de la compresión. Por ejemplo, US 4.904.478 enseña un comprimido de matriz de cera de liberación prolongada de un fármaco altamente soluble en agua, fluoruro de sodio, en el que la cera de carnauba, presente en 35-70% p/p del peso del comprimido, se mezcla en seco con el fármaco y otros ingredientes inactivos antes de la compresión.

25 En el caso del citrato de potasio, debido a que la dosificación del fármaco es alta, los ingredientes inactivos incluyendo el agente o agentes de liberación prolongada deben mantenerse por debajo del 25% p/p para mantener el tamaño del comprimido aceptable para tragar. Si se usa cera de carnauba con menos de 25% p/p, la técnica anterior enseña que el fármaco y la cera de carnauba se deben calentar hasta que la cera de carnauba se licua, como se describe en el Ejemplo 1 de US 2008/0131504 A1, para dar un perfil de liberación prolongada y abrasión aceptables. La abrasión es una medida de la durabilidad del comprimido desde el momento en que se comprime, hasta el envasado y al tiempo de uso.

30 El procedimiento para preparar comprimidos de citrato de potasio de liberación prolongada que contienen cera de carnauba es difícil. El calentamiento hasta que la cera de carnauba se licúa requiere mucho tiempo y entonces está el problema de descargar la mezcla de citrato de potasio fundido-cera de carnauba del mezclador. La masa enfriada es extremadamente dura; por lo tanto, la masa fundida debe ser vertida en moldes de modo que la mezcla enfriada tenga un tamaño apropiado para su alimentación a una máquina trituradora. Existe la necesidad de un procedimiento más sencillo para preparar un comprimido de matriz de cera - citrato de potasio de liberación prolongada.

SUMARIO DE LA INVENCION

40 Se ha encontrado sorprendentemente que los comprimidos de citrato de potasio de liberación prolongada que contienen cera de carnauba se pueden producir sin fundir la cera. La mezcla de citrato de potasio-cera de carnauba se calienta a una temperatura por debajo de la temperatura a la que la cera de carnauba se licúa, y luego se descarga del mezclador en forma de gránulos. La temperatura es preferiblemente mayor que 55°C, y más preferiblemente mayor que 60°C. El granulado enfriado se puede alimentar entonces directamente en una máquina trituradora para reducir el tamaño. El comprimido de esta presente invención tiene el mismo perfil de disolución que el comprimido de la técnica anterior producido por fusión total de la cera. La presente invención reduce el tiempo de producción y elimina las complejidades relacionadas con la fusión y enfriamiento de la cera.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

El comprimido de citrato de potasio de liberación prolongada debe cumplir con la USP 35. La disolución se realiza en 900 ml de agua, aparato 2 a 50 rpm y debe cumplir con las siguientes especificaciones de disolución:

50 Tabla 1 (disolución, 12 unidades)

| Tiempo | Todas las unidades | Promedio |
|--------|--------------------|----------|
| 30 min | 30-60% | 35-55% |

ES 2 639 547 T3

| Tiempo | Todas las unidades | Promedio |
|---------|--------------------|----------|
| 1 hora | 45-75% | 50-70% |
| 3 horas | ≥ 75% | ≥ 80% |

5 La abrasión se midió en un Erweka TAR20. Brevemente, se colocaron diez comprimidos dentro de un tambor de 190 mm de DI con deflectores. El tambor se hizo girar a 25 rpm durante 4 minutos. La diferencia en el peso total del comprimido antes y después de girar el tambor dividido por el peso inicial del comprimido es la abrasión. La abrasión deseada para el comprimido de citrato de potasio de liberación prolongada no es superior al 1,5%.

Ejemplo comparativo 1

Se compraron comprimidos de 10 meq de Urocit-K (Mission Pharmacal, lote 9L038). La dureza del comprimido fue de 9 kp, y la abrasión fue del 0,3%. La disolución se realizó de acuerdo con USP 35. El resultado es el siguiente:

Tabla 2 (disolución, 12 unidades)

| Tiempo | Intervalo | Promedio |
|---------|-------------|----------|
| 30 min | 43,6-47,6 % | 45,2 % |
| 1 hora | 57,9-61,1 % | 60,4 % |
| 3 horas | 87,9-97,4 % | 91,7 % |

10

El producto cumple con el requisito de USP 35 para comprimidos de citrato de potasio de liberación prolongada.

Ejemplo 2

Se preparó un comprimido de 10 meq mezclando en seco citrato de potasio y cera de carnauba. La formulación se da en la Tabla 3.

15

Tabla 3

| Ingrediente | mg/comprimido | % p/p |
|-----------------------------------|---------------|-------|
| Citrato tripotásico monohidratado | 1080 | 85 |
| Cera de carnauba | 177 | 14 |
| Estearato de magnesio | 13 | 1 |

20

El citrato de potasio se tamizó a través de la malla 18 y luego se mezcló con cera de carnauba durante 5 minutos en un mezclador sigma. El estearato de magnesio se hizo pasar a través de la malla n° 30, se añadió a la mezcla de citrato de potasio-cera de carnauba y se mezcló durante 1 minuto. El gránulo se comprimó en comprimido elíptico de 18,9 x 8,6 mm en una prensa de comprimidos rotatoria Stokes-Pennwalt modelo 900. La dureza del comprimido fue de 7 kp, y la abrasión del comprimido fue de 1,8%, lo que no es aceptable. El perfil de disolución es el siguiente:

Tabla 4 (disolución, 12 unidades)

| Tiempo | Intervalo | Promedio |
|--------|-------------|----------|
| 30 min | 47,8-62,0 % | 53,7 % |
| 1 hora | 66,9-74,9 % | 68,5 % |

ES 2 639 547 T3

| Tiempo | Intervalo | Promedio |
|---------|------------|----------|
| 3 horas | 89,7-95,6% | 92,7 % |

5 El producto no cumple con el requisito de disolución de la USP 35. Este ejemplo ilustra que la mezcla en seco de la cera de carnauba al 14% p/p para producir gránulos para compresión directa no produce comprimidos que cumplan con los requisitos de la USP para el comprimido de liberación prolongada de citrato de potasio. Además, la abrasión no es aceptable.

Ejemplo 3

Se preparó un comprimido de 10 meq mezclando en seco citrato de potasio y cera de carnauba. La formulación se da en la Tabla 5.

Tabla 5

| Ingrediente | mg/comprimido | % p/p |
|-----------------------------------|---------------|-------|
| Citrato tripotásico monohidratado | 1080 | 79 |
| Cera de carnauba | 272 | 20 |
| Estearato de magnesio | 14 | 1 |

10 El citrato de potasio se tamizó a través de la malla n° 18 y luego se mezcló con cera de carnauba durante 5 minutos en un mezclador sigma. El estearato de magnesio se hizo pasar a través de la malla n° 30, se añadió a la mezcla de citrato de potasio-cera de carnauba y se mezcló durante 1 minuto. El gránulo se comprimió en comprimido elíptico de 18,9 x 8,6 mm en una prensa de comprimidos rotatoria Stokes-Pennwalt modelo 900. La dureza del comprimido fue de 7 kp, y la abrasión del comprimido fue de 2%, lo cual no es aceptable. El perfil de disolución es el siguiente:

Tabla 6 (disolución, 12 unidades)

| Tiempo | Intervalo | Promedio |
|---------|-------------|----------|
| 30 min | 49,4-54,5 % | 52,5 % |
| 1 hora | 64,3-69,1 % | 67,1 % |
| 3 horas | 90,2-94,5 % | 92,4 % |

Este ejemplo ilustra que la cera de carnauba mezclada en seco al 20% p/p para producir gránulos para compresión directa, aunque pasa el requisito de disolución compendial, no produce comprimidos de abrasión aceptable.

20 Ejemplo 4

Se preparó un comprimido de 10 meq con la misma formulación que el Ejemplo 2 fundiendo completamente la cera de carnauba. El procedimiento es el siguiente:

1. El citrato de potasio se trituró en un Fitzmill D6, cuchillas hacia adelante, utilizando malla de placa perforada 8.
- 25 2. El citrato de potasio triturado del n° 1 se mezcló con cera de carnauba en un mezclador sigma durante 20 minutos.
3. El gránulo del n° 2 se trituró en un Fitzmill D6, cuchillas hacia adelante, utilizando malla de placa perforada 12.

4. El gránulo del nº 3 se calentó en un mezclador sigma con camisa, con mezclado continuo. Se continuó el calentamiento hasta que la cera de carnauba se fundió completamente (por encima de 80°C), y durante 10 minutos adicionales después.

5. La masa líquida del nº 4 se vertió en moldes de 5 cm x 5 cm x 5 cm (2"x 2" x 2") y se dejó enfriar a temperatura ambiente.

6. Los bloques del nº 5 se trituraron en un Fitzmill D6, cuchillos hacia adelante, utilizando malla de placa perforada 16.

7. El estearato de magnesio se hizo pasar a través de la malla nº 30 y se mezcló con el gránulo triturado del nº 6 en un mezclador sigma durante 2 minutos.

10. 8. El gránulo del nº 7 se comprimió en comprimido elíptico de 18,9 x 8,6 mm en una prensa de comprimidos rotatoria Stokes-Pennwalt modelo 900.

La dureza del comprimido fue de 12 kp, y la abrasión del comprimido fue de 0,5%. El perfil de disolución es el siguiente:

Tabla 7 (disolución, 12 unidades)

| Tiempo | Intervalo | Promedio |
|---------|-------------|----------|
| 30 min | 46,8-53,3 % | 48,2 % |
| 1 hora | 61,7-69,1 % | 63,1 % |
| 3 horas | 91,3-98,3 % | 92,7 % |

15. Este comprimido producido de acuerdo con el método de la técnica anterior tiene una buena abrasión y pasa el requisito de disolución de la USP 35.

Ejemplo 5

20. Se preparó un comprimido de 10 meq de la presente invención. La formulación es la misma que en el Ejemplo 2. El procedimiento es el siguiente:

1. El citrato de potasio se trituró en un Fitzmill D6, cuchillas hacia adelante, utilizando malla de placa perforada 8.

2. El citrato de potasio triturado del nº 1 se mezcló con cera de carnauba en un mezclador sigma durante 20 minutos.

25. 3. El gránulo del nº 2 se trituró en un Fitzmill D6, cuchillas hacia adelante, utilizando malla de placa perforada 12.

4. El gránulo del nº 3 se calentó en un mezclador sigma con camisa, con mezclado continuo. Se continuó el calentamiento hasta que la temperatura alcanzó los 70 °C, que está por debajo del punto de fusión de la cera de carnauba.

30. 5. El gránulo del nº 4 se descargó en tambores de plástico y se dejó enfriar a temperatura ambiente.

6. El gránulo enfriado del nº 5 se trituró en un Fitzmill D6, cuchillas hacia adelante, utilizando malla de placa perforada 16.

7. El estearato de magnesio se hizo pasar a través de la malla nº 30 y se mezcló con el gránulo triturado del nº 6 en un mezclador sigma durante 2 minutos.

35. 8. El gránulo del nº 7 se comprimió en comprimido elíptico de 18,9 x 8,6 mm en una prensa de comprimidos rotatoria Stokes-Pennwalt modelo 900.

La dureza del comprimido fue de 12 kp, y la abrasión del comprimido fue de 0,6%. El perfil de disolución es el siguiente:

Tabla 8 (disolución, 12 unidades)

| Tiempo | Intervalo | Promedio |
|---------|-------------|----------|
| 30 min | 43,5-48,7 % | 46,8 % |
| 1 hora | 59,6-63,8 % | 61,9 % |
| 3 horas | 89,9-94,7 % | 92,8 % |

5 El comprimido producido de acuerdo con esta presente invención tiene una buena abrasión y un perfil de disolución similar a comprimidos producidos usando el método de la técnica anterior por el que la cera de carnauba se fundía completamente (Ejemplo 4). Esto es sorprendente porque se creía previamente que el comprimido de citrato de potasio de liberación prolongada que contenía cera de carnauba sólo podía producirse fundiendo completamente la cera de carnauba. El método de la presente invención simplifica significativamente la producción de comprimidos de citrato de potasio de liberación prolongada, con reducción en el tiempo de producción y eliminación de complejidades de fabricación relacionadas con la fusión y enfriamiento de la cera.

10 Ejemplo comparativo 6

Se compraron comprimidos de 15 meq de Urocit-K (Mission Pharmacal, lote 2A012). La dureza del comprimido fue de 12 kp, y la abrasión fue del 1%. La disolución se realizó de acuerdo con USP 35. El resultado es el siguiente:

Tabla 9 (disolución, 12 unidades)

| Tiempo | Intervalo | Promedio |
|---------|-------------|----------|
| 30 min | 35,2-40,2 % | 38,0 % |
| 1 hora | 49,9-61,0 % | 53,1 % |
| 3 horas | 79,7-82,8 % | 81,1 % |

15 El producto cumple con el requisito USP 35 para comprimidos de citrato de potasio de liberación prolongada.

Ejemplo 7

Se preparó un comprimido de 15 meq por fusión completa de la cera de carnauba. La formulación se da en la Tabla 10.

Tabla 10

| Ingrediente | mg/comprimido | % p/p |
|-----------------------------------|---------------|-------|
| Citrato tripotásico monohidratado | 1620 | 84 |
| Cera de carnauba | 289 | 15 |
| Estearato de magnesio | 19 | 1 |

20

Los comprimidos se prepararon como se describe en el Ejemplo 4 excepto que el gránulo se comprimió en comprimidos elípticos de 22,5 x 9,3 mm con una dureza de 13 kp y abrasión de 0,3%. La disolución es la siguiente:

Tabla 11 (disolución, 12 unidades)

| Tiempo | Intervalo | Promedio |
|---------|-------------|----------|
| 30 min | 35,9-41,2 % | 38,5 % |
| 1 hora | 48,9-62,0 % | 53,5 % |
| 3 horas | 79,5-84,6 % | 82,2 % |

Este comprimido producido de acuerdo con el método de la técnica anterior tiene una buena abrasión y pasa el requisito de disolución de la USP 35.

5 Ejemplo 8

Se preparó un comprimido de 15 meq de la presente invención. La formulación es la misma que en el Ejemplo 7. El procedimiento es el siguiente:

1. El citrato de potasio se trituró en un Fitzmill D6, cuchillas hacia adelante, utilizando malla de placa perforada 8.
- 10 2. El citrato de potasio triturado del nº 1 se mezcló con cera de carnauba en un mezclador sigma durante 20 minutos.
3. El gránulo del nº 2 se trituró en un Fitzmill D6, cuchillas hacia adelante, utilizando malla de placa perforada 12.
- 15 4. El gránulo del nº 3 se calentó en un mezclador sigma con camisa, con mezclado continuo. Se continuó el calentamiento hasta que la temperatura alcanzó los 60 °C, que está por debajo del punto de fusión de la cera de carnauba.
5. El gránulo del nº 4 se descargó en tambores de plástico y se dejó enfriar a temperatura ambiente.
6. El gránulo enfriado del nº 5 se trituró en un Fitzmill D6, cuchillas hacia adelante, utilizando malla de placa perforada 16.
- 20 7. El estearato de magnesio se hizo pasar a través de la malla nº 30 y se mezcló con el gránulo triturado del nº 6 en un mezclador sigma durante 2 minutos.
8. El gránulo del nº 7 se comprimió en un comprimido elíptico de 22,5 x 9,3 mm en una prensa de comprimidos rotatoria Stokes-Pennwalt modelo 900.

25 La dureza del comprimido fue de 12 kp, y la abrasión del comprimido fue de 0,8%. El perfil de disolución es el siguiente:

Tabla 12 (disolución, 12 unidades)

| Tiempo | Intervalo | Promedio |
|---------|-------------|----------|
| 30 min | 38,8-41,0 % | 40,1 % |
| 1 hora | 53,1-56,3 % | 55,0 % |
| 3 horas | 84,7-90,9 % | 87,6 % |

30 El comprimido producido de acuerdo con esta presente invención tiene una buena abrasión y pasa las especificaciones de disolución de USP 35. Esto es sorprendente porque se creía previamente que el comprimido de citrato de potasio de liberación prolongada que contenía cera de carnauba sólo podía producirse fundiendo completamente la cera de carnauba. El método de la presente invención simplifica significativamente la producción de comprimidos de citrato de potasio de liberación prolongada, con reducción en el tiempo de producción y eliminación de complejidades de fabricación relacionadas con la fusión y enfriamiento de la cera.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un comprimido de citrato de potasio de liberación prolongada que contiene cera de carnauba, en el que el citrato de potasio y la cera de carnauba se mezclan y se calientan a una temperatura por debajo de la temperatura a la que la cera de carnauba licúa.
- 5 2. El método según la reivindicación 1, en el que el citrato de potasio y la cera de carnauba se mezclan y calientan a 55°C o más, pero por debajo de la temperatura a la que licúa la cera de carnauba.
3. El método según la reivindicación 2, en el que el citrato de potasio y la cera de carnauba se mezclan y se calientan a 60°C o más, pero por debajo de la temperatura a la que licúa la cera de carnauba.
- 10 4. El método según la reivindicación 3, en el que el citrato de potasio y la cera de carnauba se mezclan y se calientan a 65°C o más, pero por debajo de la temperatura a la que licúa la cera de carnauba.
5. El método según la reivindicación 1, en el que el gránulo calentado se enfría, se tritura y se mezcla con otros ingredientes inactivos antes de la formación de comprimidos.
6. El método según la reivindicación 5, en el que la cera de carnauba es menos del 25% p/p del peso del comprimido.
- 15 7. El método según la reivindicación 6, en el que la cera de carnauba es menos del 20% p/p del peso del comprimido.
8. El método según la reivindicación 7, en el que la cera de carnauba es menos que 15% p/p del peso del comprimido.
9. El método según la reivindicación 5, en el que la abrasión del comprimido es inferior al 1,5%.
- 20 10. El método según la reivindicación 9, en el que la abrasión del comprimido es inferior al 1%.
11. Un método para preparar un comprimido de citrato de potasio de liberación prolongada que contiene cera de carnauba, que comprende las siguientes etapas:
- a). Mezclar y calentar el citrato de potasio y la cera de carnauba a 55 °C o más, pero por debajo de la temperatura a la que licúa la cera de carnauba;
- 25 b). Enfriar y triturar el gránulo anterior;
- c). Mezclar otros ingredientes inactivos en el gránulo triturado;
- d). Comprimir el gránulo mezclado en comprimidos;
- en el que la cantidad de cera de carnauba es inferior al 25% p/p del peso del comprimido, y la abrasión es inferior al 1,5%.
- 30 12. El método según la reivindicación 11, en el que el citrato de potasio y la cera de carnauba se mezclan y se calientan a 60°C o más, pero por debajo de la temperatura a la que licúa la cera de carnauba.
13. El método según la reivindicación 12, en el que el citrato de potasio y la cera de carnauba se mezclan y se calientan a 65°C o más, pero por debajo de la temperatura a la que licúa la cera de carnauba.
- 35 14. El método según la reivindicación 13, en el que la cera de carnauba es inferior al 20% p/p del peso del comprimido.
15. El método según la reivindicación 14, en el que la cera de carnauba es menos del 15% p/p del peso del comprimido.